

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

Andre C. Kalil¹, Mark L. Metersky², Michael Klompas^{3,4}, John Muscedere⁵, Daniel A. Sweeney⁶, Lucy B. Palmer⁷, Lena M. Napolitano⁸, Naomi P. O'Grady⁹, John G. Bartlett¹⁰, Jordi Carratalá¹¹, Ali A. El Solh¹², Santiago Ewig¹³, Paul D. Fey¹⁴, Thomas M. File Jr¹⁵, Marcos I. Restrepo¹⁶, Jason A. Roberts^{17,18}, Grant W. Waterer¹⁹, Peggy Cruse²⁰, Shandra L. Knight²⁰, and Jan L. Brozek²¹

¹ Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center, Omaha;

² Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington;

³ Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School;

⁴ Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts;

⁵ Department of Medicine, Critical Care Program, Queens University, Kingston, Ontario, Canada;

⁶ Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of California, San Diego;

⁷ Department of Medicine, Division of Pulmonary Critical Care and Sleep Medicine, State University of New York at Stony Brook;

⁸ Department of Surgery, Division of Trauma, Critical Care and Emergency Surgery, University of Michigan, Ann Arbor;

⁹ Department of Critical Care Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, and

¹⁰ Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland;

¹¹ Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute, Spanish Network for Research in Infectious Diseases, University of Barcelona, Spain;

¹² Department of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University at Buffalo, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, New York;

¹³ Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Department of Respiratory and Infectious Diseases, EVK Herne and Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Germany;

¹⁴ Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha;

¹⁵ Summa Health System, Akron, Ohio;

¹⁶ Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, South Texas Veterans Health Care System and University of Texas Health Science Center at San Antonio;

¹⁷ Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland;

¹⁸ Royal Brisbane and Women's Hospital, Queensland, and

¹⁹ School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Australia;

²⁰ Library and Knowledge Services, National Jewish Health, Denver, Colorado; and

²¹ Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Received 17 May 2016; accepted 18 May 2016.

A. C. K. and M. L. M. contributed equally to this work.

Correspondence: A. C. Kalil, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5400 (akalil@unmc.edu).

Clinical Infectious Diseases®

© The Author 2016. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

For permissions, e-mail journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/ciw353

Тактика ведения взрослых пациентов с приобретенной внутригоспитальной и вентилятор-ассоциированной пневмонией: Клиническое практическое Руководство Американского Общества специалистов по инфекционным заболеваниям и Американского Общества специалистов в области торакальной медицины.
2016 год.

Перевод Науменко А.А.

Важно понимать, что рекомендации не всегда могут служить причиной отдельных изменений у пациентов. Они не предназначены для подмены суждения врача относительно конкретных пациентов или специальных клинических ситуаций. Американское Общество специалистов по инфекционным заболеваниям (IDSA) рассматривает приверженность этим рекомендациям как добровольное, окончательное определение относительно применения, которое будет сделано врачом в свете индивидуальных особенностей каждого пациента. Эти рекомендации предназначены для использования работниками здравоохранения, которые занимаются лечением пациентов, находящихся в группе риска по развитию приобретенной внутрибольничной (HAP) и вентилятор-ассоциированной пневмонии (VAP), включая специалистов по инфекционным заболеваниям, болезням легких, интенсивной терапии, и хирурги, анестезиологи, терапии, а также для любых клинических врачей и медицинских работников, курирующих госпитализированных пациентов с нозокомиальными пневмониями. Рекомендации экспертной группы по диагностике и лечению HAP и VAP основаны на доказательствах, полученных из определенных по теме систематических литературных обзоров.

В этом руководстве 2016 года, термин “приобретенная внутрибольничная пневмония” (HAP) обозначает эпизод пневмонии, не связанный с ИВЛ. Таким образом, пациенты с HAP и VAP относятся к 2 различным группам. Существенные различия между этой директивой и версией 2005 года [1] включают следующее:

- (1) использование методологии GRADE для оценки всех имеющихся доказательств (**Таблица 1**) [2];
- (2) удаление понятия «пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи» (HCAP);
- (3) рекомендация, что каждая больница должна делать антибиотикограмму (определение чувствительности обнаруженных патогенов к антибактериальным препаратам и бактериофагам) для оптимального выбора антибиотиков.

Чтобы минимизировать вред для пациента, выявить ненужные антибиотики и уменьшить развитие устойчивости к антибиотикам, мы рекомендуем использование данных антибиотикограммы, чтобы снизить частоту использования ненужной двойной эмпирической антибиотикотерапии против грамотрицательной и MRSA флоры. Мы также рекомендуем короткий курс антибиотикотерапии для большинства пациентов с HAP или VAP, независимо от микробной этиологии, а также дезэскалационный режим антибиотикотерапии.

Полученные в итоге рекомендации, отражены ниже в этой директиве 2016 года. Подробное описание методов, фон и резюме доказательств, которые поддерживают каждую из рекомендаций, могут быть найдены в полном тексте этого документа.

Таблица 1. Интерпретация сильных и слабых (условных) рекомендаций

	Сильная рекомендация (strong)	Слабая (условная) рекомендация (weak)
Пациенты	Большинство пациентов в этой ситуации рекомендовало бы этот метод лечения, за исключением небольшой пропорции, которые были бы против.	Большинство пациентов в этой ситуации хотело бы использовать этот метод лечения, за исключением небольшой пропорции, которые были бы против.
Практикующие врачи	Большинство пациентов должны получить вмешательство. Приверженность этим рекомендациям может использоваться как критерий качества или индикатор эффективности. Формальное решение об использовании вмешательства вряд ли помогут в принятии последовательных решений в соответствии с выгодой и предпочтениями для каждого индивидуума.	Понимание что различный выбор будет адекватен для отдельных пациентов и то, что Вы должны помочь каждому пациенту принять решение, совместимое с его ценностями и предпочтениями. Решение об использовании вмешательства может быть полезно в помощи индивидуумам, чтобы принять решения, совместимые с их ценностями и предпочтениями.
Организаторы здравоохранения	Рекомендации могут быть приняты в большинстве ситуаций.	Потребуется существенные дебаты и участие различных заинтересованных сторон.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в понимании причин, и проводимых профилактических мероприятий, HAP/VAP продолжают быть частыми осложнениями стационарной помощи. Вместе они являются одними из самых распространенных внутрибольничных инфекций (HAI), составляя 22% всех HAI [4]. Несмотря на то, что госпитальные данные Национальной сети безопасности здравоохранения предполагают, что темпы развития VAP снижаются [5, 6], в последнее время были опубликованы данные, показывающие, что у около 10% пациентов, находящихся на ИВЛ по различным причинам, была диагностирована ВАП и что эта частота не снизилась за последнее десятилетие [7].

Эти инфекции негативно влияют на важные результаты лечения пациентов. В то время как смертность от всех причин, связанных с VAP находится в диапазоне 20% - 50%, смертность напрямую связанная с VAP спорна; недавно проведенный мета-анализ рандомизированных исследований по профилактике VAP оценил эту смертность в 13% [8]. При этом, нет противоречий, касающихся огромного использования ресурсов и длительности госпитализации в связи с VAP. Результаты двух недавних исследований показали, что VAP удлиняет продолжительность ИВЛ с 7,6 до 11,5 дней и продлевает срок госпитализации от 11,5 до 13,1 дней по сравнению с пациентами без VAP [9, 10]. Превышение расходов, связанных с VAP, по оценкам, составляет около \$ 40 000 на одного пациента [10].

Даже при HAP, которая обычно протекает менее тяжело, чем VAP, серьезные осложнения отмечены приблизительно у 50% пациентов [11], включая нарушение дыхания, плевральные выпоты, септический шок, почечную недостаточность и эмпиему плевры. Это особенно заметно среди пациентов, у которых HAP развивается в отделении реанимации и интенсивной терапии, где уровень смертности при HAP приближается к VAP [11, 12].

Последние рекомендации по диагностике и лечению HAP/VAP Американского Общества специалистов в области торакальной медицины (ATS)/Американского Общества специалистов по инфекционным заболеваниям (IDSA), были изданы в 2005 году [1]. С 2005 года новые исследования обеспечили дополнительное понимание в диагностике и лечении этих состояний. Кроме того, за это время, начиная с публикации этих рекомендаций, достигнуты успехи в методологии руководств на основе научно доказательной базы. По этим причинам ATS и IDSA сотрудничали с целью создания обновленных рекомендаций по диагностике и лечению HAP и VAP.

Цели и задачи

Целью данного документа является предоставление научно обоснованных рекомендаций по наиболее эффективной диагностике и лечению пациентов с HAP/VAP без нарушений иммунной системы. Пациенты с иммуносупрессией, которые подвергаются риску оппортунистических легочных инфекций, представляют особую популяцию, которая часто требует альтернативного подхода к диагностике и лечению. В то время как многие из концепций, рассматриваемых в данном руководстве, могут быть применимы к пациентам с ослабленным иммунитетом, рекомендации не предназначены для таких пациентов. Целевая аудитория этих рекомендаций включает в себя специалистов, которые курируют пациентов с повышенным риском развития HAP и VAP, в том числе специалистов, занимающихся лечением инфекционных заболеваний, болезней легких, специалистов по интенсивной терапии, хирургии, анестезиологи, стационарных врачей и любых врачей и медицинских работников, оказывающих помощь госпитализированным пациентам с нозокомиальными пневмониями. Этот документ может также служить основой для разработки и внедрения, адаптированных к местным условиям, методических рекомендаций.

Для определения объема существующих руководящих принципов, экспертная группа изучила вновь появившиеся новые данные, которые могли бы привести к изменению рекомендаций после последних опубликованных рекомендаций ATS/IDSA. Мы также рассмотрели доступность недавних рекомендаций от других организаций во избежание ненужного дублирования. Исходя из этих соображений, экспертная группа согласилась, что рекомендации по профилактике VAP, изначально опубликованные Обществом по здравоохранению и эпидемиологии США в 2008 году [13], и обновленные в 2014 году [14], позволили не включать рекомендации по профилактике в издаваемое руководство. Экспертная группа изначально решила, что обновление рекомендаций по диагностике и лече-

нию НСАР, НАР и VAP были необходимы, учитывая существование важных новых данных после опубликования предыдущих руководящих принципов в 2005 году.

Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи (НСАР)

Основанием для включения понятия НСАР в руководство по НАР/VAP в 2005 году, было мнение, что пациенты с НСАР находятся в группе высокого риска по развитию множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов в силу их контакта с системой здравоохранения. Поэтому, из-за контакта пациентов с системой здравоохранения и предполагаемого высокого риска устойчивой флоры, рекомендации для этих пациентов были включены в руководство для НАР и VAP. Однако, в последующие годы, эти обоснования для включения НСАР в рекомендации по НАР/VAP подвергаются сомнениям. Существует все больше доказательств ряда исследований, что многие пациенты, определенные как пациенты с НСАР, не подвержены высокому риску развития перзистентной флоры [15-19]. Более того, хотя взаимодействие с системой здравоохранения является потенциальным фактором риска развития множественной лекарственной резистентности, особенности самого пациента также являются важными факторами, определяющими независимый риск развития множественной лекарственной резистентности [15-17]. Даже если НСАР рассматривается как отдельный клинический феномен, считается, что ее можно включить в раздел внебольничной пневмонии (САР), потому что пациенты с НСАР, как и с САР, первоначально лечатся в других отделениях, а не отделениях интенсивной терапии. В заключение, в свете более свежих данных, касающихся когорты НСАР, экспертная группа предполагает, что рекомендации в отношении действия на мультирезистентную флору у пациентов, у которых развивается пневмония, вероятно, будут основаны на наличии проверенных факторов риска развития множественной лекарственной резистентности, а не только на том, имел ли пациент контакт с системой здравоохранения. По этой причине экспертная группа единогласно решила, что НСАР не должна быть включена в настоящие руководящие принципы по НАР/VAP.

Определения

Группа экспертов согласилась, что определения НАР и VAP, как это описано в руководстве 2005 [1], являются клинически полезными и общепринятыми; и таким образом, экспертная группа не видит необходимости их изменения. Пневмония была определена в документе 2005 года как наличие "нового инфильтрата легких плюс клинические доказательства, что инфильтрат инфекционного происхождения, которые включают в себя вновь развившуюся лихорадку, наличие гнойной мокроты, лейкоцитоз и десатурацию". Тем не менее, группа признает, что нет золотого стандарта для диагностики НАР или VAP. Более того, в документе 2005 года, и в этом обновлении, НАР определяется как пневмония, которой не было на момент госпитализации и развившаяся через 48 или более часов после госпитализации. VAP определяется как пневмония, развившаяся более чем через 48 часов после эндотрахеальной интубации и перевода на ИВЛ.

Большая часть литературы по этому вопросу наводнена непоследовательным использованием термина НАР, с некоторыми использованием термина для обозначения любой пневмонии, развивающейся в больнице, за исключением VAP. В этом документе, термин "НАР" будет обозначать эпизоды пневмонии, не связанные с ИВЛ. Таким образом, пациенты с НАР и VAP будут относиться к двум взаимоисключающим группам. При использовании этого определения, мы можем избежать использования громоздкого термина "не вентилятор-ассоциированная НАР" с редкими исключениями в интересах ясности (например, заголовки разделов или ключевых таблиц).

Мы отмечаем новые субъекты вентиляторассоциированных категорий (в том числе вентиляторассоциированные условия и связанные с инфекцией вентиляторассоциированной осложнения), введенные американским Центром по контролю и профилактике заболеваний в качестве потенциальных показателей для оценки качества медицинской помощи, оказываемой пациентам на ИВЛ [20]. В то время как регистрация этих событий может быть полезной концепцией для анализа тенденций и сравнительного анализа качества, эти категории предназначены для мониторинга и улучшения качества на уровне всей популяции, а не для помощи в диагностике и принятия решения по тактике терапии у постели больного. Экспертная группа, поэтому не стала рассматривать эти определения для включения в настоящее руководство.

Методология

Состав экспертной группы

Американское Общество специалистов по инфекционным заболеваниям (IDSA) и Американское Общество специалистов в области торакальной медицины (ATS) выбрали по одному сопредседателю, чтобы возглавить экспертную группу. В общей сложности группа была представлена 18-тью экспертами по различным вопросам: специалисты в области инфекционных заболеваний, заболеваний легких, реаниматологии, лабораторной диагностики, микробиологии, и фармакологии, а также по методологии издания руководящих директив. Два других общества: Общество Реаниматологии (SCCM) и Общество по здравоохранению и эпидемиологии США (SHEA), предоставили представителей с экспертными знаниями по вопросам диагностики и лечения HAP и/или VAP. Была проведена систематическая идентификация научных доказательств и литературы по всем вопросам PICO (Пациент/Популяция [P]; Вмешательство/Индикатор [I]; Компаратор/Контроль [C]; Результат [O]).

Раскрытие и управление потенциальными конфликтами интересов

Все возможные участники дискуссии были обязаны сообщать о любых фактических, потенциальных или выявленных конфликтах интересов до обсуждения между участниками экспертной группы. Сведения использовались, чтобы классифицировать участников дискуссии как свободных для всестороннего обсуждения, как могущих участвовать с отводом от определенных аспектов разработки данного руководства, или как отстраненных от обсуждения. Сопредседатели оставались свободными от любых финансовых конфликтов интересов во время всего процесса разработки руководства. В связи с этим они избегали любых отношений с фармацевтическими компаниями и/или компаниями, у которых была продукция в разработке или представленная на рынке для лечения пневмонии. Кроме того, все участники дискуссии были устранены от участия в любых связанных с маркетингом операциях (лекции или консультативные советы непосредственно финансируются фармацевтическими компаниями или компаниями по изготовлению устройств с интересами, имеющими отношение к предмету этих рекомендаций) во время всего процесса разработки рекомендаций. Участники дискуссии раскрывали ATS и IDSA и сопредседателям любые новые виды деятельности, которые потенциально могли рассматриваться как конфликты интересов. Назначения участников дискуссии по определенным вопросам PICO были сделаны с минимизацией любых проблем, связанных с конфликтами интересов. В начало каждой встречи, или телеконференции, участники дискуссии были обязаны сообщать о любых фактических, потенциальных или выявленных конфликтах интересов.

Клинические вопросы и обзор доказательств

Первоначальный список соответствующих клинических вопросов для этих рекомендаций был создан сопредседателями и затем был представлен для рассмотрения и обсуждения между всеми членами экспертной группы. После того, как руководящий комитет определил приоритетность предложенных тем через онлайн-опрос, был одобрен заключительный набор клинических вопросов для обсуждения. Все исходы были определены априори и комитет по изданию руководства оценил их важность для принятия решения. Поиски были ограничены исследованиями, выполненными у взрослых и опубликованные на английском языке или содержащие резюме на английском языке. Начальный литературный поиск был выполнен в 2012 – 2013 годах, и затем обновлен в июле 2014 года. Были включены исследования, опубликованные до ноября 2015 года, подходящие для этих рекомендаций. В дополнение к электронному поиску, по мере необходимости, участники дискуссии связались с экспертами и проводили ручной поиск журналов, материалов конференций, справок, списков и сайтов нормативных организаций с точки зрения соответствующих статей. Названия и резюме всех идентифицированных цитат были отобраны и все потенциально соответствующие цитаты были подвергнуты полнотекстовому обзору с использованием predetermined критериев включения и исключения.

Результаты поиска литературы были тщательно проанализированы членами специально подобранной группы с последующим отбором и оценкой соответствующих статей. После того, как статьи были выбраны, эксперты совместно с сопредседателями и методистом решили, был ли качественный и/или количественный анализ соответствующим.

Резюме доказательств по каждому вопросу были подготовлены членами группы, используя методологию GRADE для определения рейтинга качества доказательства [2]. Суммарные доказательства были рассмотрены всеми членами комиссии и при необходимости были отредактированы. Ценности и предпочтения для конкретного результата могли иметь более высокое или более низкое значение, в зависимости от различных вопросов PICO; эти изменения произошли потому, что значения оценивались в контексте всех других результатов соответствующих каждому вопросу PICO. После того, как анализ был завершен, эксперты представили свои данные и выводы в целом для обсуждения и разработки рекомендации всем членам экспертной группы. Литература поиска стратегий, таблицы, профили фактических данных и дополнительные данные, включая результаты мета-анализа, могут быть найдены в дополнительных материалах [21].

Разработка клинических рекомендаций

Все рекомендации были отмечены либо как "сильная" или "слабая" (Условная) в соответствии с методологией GRADE. Фраза "Мы рекомендуем" указывает на четкие рекомендации, "мы предлагаем" указывают на слабые рекомендации. В таблице 1 приведена предлагаемая интерпретация сильных и слабых рекомендаций для пациентов, врачей, а также руководящих органов здравоохранения. Несмотря на то, что есть, возможно, постоянная потребность в исследованиях практически по всем темам, рассматриваемых в данном руководстве, фраза "Необходимо проведение дополнительных исследований" сопровождала рекомендации, которые, по мнению экспертов, особенно требовали проведения таких исследований. Высококачественных доказательств не хватало для многих рекомендаций. Сильные рекомендации иногда делались в обстановке более низкого качества доказательств, когда участники дискуссии считали, что большинство людей желали бы рекомендуемые мероприятия, и что наиболее хорошо информированные врачи согласятся, несмотря на доказательства низкого качества. Все члены группы приняли участие в подготовке руководства и утверждении окончательных рекомендаций. Обратная связь была получена от внешних рецензентов. Общество Реаниматологии (SCCM) и Общество по здравоохранению и эпидемиологии США (SHEA) также рассмотрели и одобрили руководство. IDSA и Комитет по практическим рекомендациям, Совет директоров IDSA и Совет директоров ATS рассмотрели и одобрили директиву до распространения.

Факторы риска развития антибиотикорезистентных VAP и HAP

Поскольку вопросы, связанные с устойчивостью к антибиотикам являются фундаментальными к рассмотрению многих клинических вопросов, мы предприняли ряд систематических обзоров и мета-анализов, чтобы лучше понимать факторы риска развития множественной устойчивости микроорганизмов при VAP и HAP. В этих мета-анализах мы изучали факторы риска развития мультирезистентной флоры в целом, в дополнение к факторам риска для конкретных классов микроорганизмов. Результаты исследования не приводят к каким-либо конкретным рекомендациям, скорее они представляют вопросы для публичной дискуссии по некоторым рекомендациям по лечению. Если более чем одно исследование было доступно для любого фактора риска, то использовалось моделирование случайных эффектов для вычисления объединенных оценок и их доверительных интервалов (CI).

Факторы риска развития VAP, вызванной любыми полирезистентными микроорганизмами

Факторы риска развития VAP, вызванной любыми полирезистентными микроорганизмами были изучены в нескольких исследованиях (**Таблица 2**).

Таблица 2. Факторы риска развития мультилекарственной резистентности (MDR)**Факторы риска развития MDR при VAP**

Внутривенное введение антибиотиков в предшествующие 90 дней;
 Септический шок во время VAP;
 РДСВ, предшествующий VAP;
 Пять или больше дней госпитализации до возникновения VAP;
 Острая почечная заместительная терапия до возникновения VAP.

Факторы риска развития MDR при HAP

Внутривенное введение антибиотиков в предшествующие 90 дней.

Факторы риска развития MRSA при VAP/HAP

Внутривенное введение антибиотиков в предшествующие 90 дней.

В целом, 54 исследования были определены при литературном поиске, 39 из которых были исключены из-за двойной публикации (n=1), отсутствия групп сравнения (n=34), или по причине не клинического фокуса исследования (n=4). Пятнадцать факторов потенциального риска были включены в мета-анализ. Факторами повышенного риска были внутривенное введение антибиотиков в предшествующие 90 дней (отношение разногласий [OR] 12.3; 95% CI 6.48–23.35) [22–24], ≥5 суток госпитализации до возникновения VAP [23, 25–29], септический шок во время VAP (OR 2.01; 95% CI 1.12–3.61) [24, 30], острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) до развития VAP (OR 3.1; 95% CI 1.88–5.1) [22, 24], и почечная заместительная терапия до развития VAP (OR 2.5; 95% CI 1.14–5.49) [22]. Кома при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, была связана с более низким риском развития VAP, вызванной любыми полирезистентными микроорганизмами (OR 0.21; 95% CI 0.08–.52) [22]. Системное использование кортикостероидов было связано с повышенным риском развития VAP, вызванной любыми полирезистентными микроорганизмами только в одном исследовании [23], но из-за отсутствия сообщений об определенной дозе и продолжительности введения кортикостероидов в дополнение к отсутствию повторно проведенных исследований, использование кортикостероидов не было принято экспертной группой как фактор риска развития VAP, вызванной любыми полирезистентными микроорганизмами. Факторы потенциального риска, которые не были последовательно связаны с резистентными микроорганизмами в нашем анализе, перечислены в дополнительных материалах [21].

Предшествующее внутривенное введение антибиотиков было идентифицировано как predisposing фактор развития VAP, вызванной мультирезистентной флорой. Хотя ранняя антибактериальная терапия, снижала риск развития VAP, вызванной грамположительными кокками, чувствительными к антибиотикам и *Haemophilus influenzae*, это сопровождалось возросшим риском развития поздней VAP, вызванной MRSA, *Pseudomonas* и другими глюкозо неферментирующими микроорганизмами в ходе госпитализации [24, 31–33]. Это подчеркивает потребность в разумном выборе пациентов для антибактериальной терапии.

Другие базовые клинические условия могут влиять на микробиологию VAP. Сепсис может изменить реакцию клеточных элементов врожденной иммунной системы [34]. Длительная иммунодепрессивная фаза после гипервоспалительной реакции при сепсисе снижает способность организма выявлять мультирезистентные микроорганизмы после раннего назначения антибиотиков. Исследования пациентов с РДСВ также отметили более высокую частоту инцидентов MRSA и глюкозо неферментирующих микроорганизмов [35]. Начало развития VAP отсрочено у пациентов с РДСВ, вероятно из-за почти универсального использования антибиотиков на ранних стадиях РДСВ. Однако, при развитии VAP микробные причины не отличаются от пациентов без РДСВ, которым потребовалось проведение ИВЛ в течение подобных промежутков времени и которым проводилась подобная антибиотикотерапия [36]. Напротив, у пациентов в коматозном состоянии при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии был отмечен защитный эффект против VAP, вызванной мультирезистентной флорой. Этот эффект связан с более высокой частотой

той развития VAP у пациентов с повреждением ЦНС при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Концепция раннего и позднего начала пневмонии основана на данных конца 1980-х годов, демонстрирующих, что у около 50% пациентов на ИВА развилась VAP в течение первых 4 дней после поступления [37]. Эта концепция стала предметом изучения нескольких последующих исследований. Исследование Ewig и соавт. всесторонне иллюстрирует патогенез и его обоснование [38]. Во-первых, было показано, что микробное обсеменение верхних дыхательных путей было независимым предиктором последующего трахеобронхиального обсеменения. Во-вторых, паттерн колонизации в верхних и нижних дыхательных путях изменялся в течение первых 3-4 дней от паттерна, характерного для компактно проживающего населения, к типично нозокомиальному паттерну. В-третьих, паттерн колонизации, характерный для компактно проживающего населения был связан с ранним началом пневмонии, в то время как нозокомиальный паттерн был связан с риском развития поздней пневмонии. Наконец, антибиотикопрофилактика с одной или двумя дозами цефалоспоринов снижала риск колонизации патогенами, которые характерны для компактно проживающего населения, приводя к снижению частоты развития ранней VAP, однако это было фактором риска для последующей колонизации типичными внутрибольничными патогенами с поздним началом VAP. Другие авторы считают, что пороговое значение может быть также продлено до 7 дней [24].

Несколько последующих исследований подвергли сомнению отношения между сроками VAP и риском развития множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов. Никакие существенные различия между патогенными структурами при ранней и поздней VAP обнаружены не были [23, 25–29]. Эти исследования, однако, различались по различию важных понятий, таких как, определение “нулевого времени” и факторов риска развития патогенной флоры с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам. Действительно, понятие ранней VAP должно быть основано на госпитализации как отправной точки, а не интубации, так как, интубация может быть произведена и через несколько дней после госпитализации, приводя, таким образом, к колонизации верхних и более нижних дыхательных путей типично госпитальными инфекционными патогенами. Кроме того, наличие факторов риска множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов должно иметь приоритет по различию между ранней - и поздней пневмонией. Следовательно, выбор времени развития VAP, должен быть оценен в контексте других факторов риска и недавней антибиотикотерапии. Тем не менее, рассмотренные данные свидетельствуют в целом, что пациенты, у которых VAP развивается после более, чем 5 дней госпитализации, находятся в группе более высокого риска по развитию множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов, чем пациенты у которых VAP развивается в более ранние сроки госпитализации.

Факторы риска развития НАР, вызванной мультирезистентной флорой

Факторы риска развития НАР, вызванной мультирезистентной флорой изучались достаточно редко (**Таблица 2**). Пятнадцать факторов потенциального риска были включены в наш мета-анализ. Только один фактор риска был значительно связан с НАР, вызванной мультирезистентной флорой: это - предшествующее внутривенное введение антибиотиков (OR 5.17; 95% CI 2.11–12.67) [39, 40]. В то время как другие факторы риска могут быть релевантными, доказательств этого недостаточно. Относительно понятия ранней и поздней НАР, нет никаких доступных данных.

Факторы риска развития НАР/VAP, вызванных MRSA

Небольшое количество исследований специфично изучало факторы риска развития нозокомиальных пневмоний, вызванных MRSA (**Таблица 2**). Большинство исследований проанализировали факторы риска микробного обсеменения MRSA. В целом, 14 факторов являлись потенциальными предикторами в трех исследованиях [41–43].

В то время как госпитальная пневмония, вызванная MRSA, может быть связана с несколькими факторами, отражающими главным образом особенности пациента, тяжесть заболевания, а также определенное лечение и вмешательства, были связаны с предшествующим внутривенным использованием антибиотиков. Предшествующая антибиотикотерапия – признанный фактор риска развития MRSA инфекции; тем не менее, мало внимания было уделено вопросу о том, какие конкретные классы антимикробных являются

наиболее частыми предикторами. Кроме того, пневмония, вызванная MRSA, чаще отмечается при развитии поздней пневмонии, чем при раннем начале пневмонии [42].

Активное выявление случаев заболевания колонизированных пациентов и внедрение стратегии изоляции и деколонизации может также предоставить дополнительные преимущества в уменьшении частоты инфицирования MRSA. Некоторые исследования показали, что микробное обсеменение MRSA связано с увеличенной вероятностью выделения MRSA из дыхательных путей (мокрота) [44], включая мокроту исключительно от пациентов с диагностированной пневмонией [45], в то время как, по крайней мере, еще одно исследование не продемонстрировало эту ассоциацию [46]. Однако, по нашим данным, нет никаких исследований, которые перспективно оценивали бы использование MRSA-скрининга для выбора эмпирического лечения.

Хотя существует несколько потенциальных факторов риска развития пневмонии, вызванной MRSA, опубликованные доказательства для большинства из них являются недостаточными и низкокачественными. На основании ограниченных данных, экспертная группа согласилась, что предшествующее внутривенное введение антибиотиков было самым важным предиктором развития MRSA пневмонии. Существуют также ограниченные доказательства того, что положительные результаты MRSA в назальных или респираторных образцах могут увеличить риск MRSA, культивируемых из респираторных образцов, но не достаточно доказательств, чтобы окончательно считать это как фактор риска развития пневмонии, вызванной MRSA (см. раздел X).

Факторы риска развития HAP/VAP, вызванных мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*

Семь факторов были оценены в 2 исследованиях, изучающих ассоциацию между *P. aeruginosa* и госпитальной пневмонией (**Таблица 2**) [30, 47]. Прямое сравнение доступных исследований трудно вследствие различных определений, используемых для множественной лекарственной устойчивости. Сосредотачиваясь на исследованиях случай-контроль, используя больше строгие определения множественной лекарственной устойчивости (устойчивость к нескольким классам антисинегнойных антибактериальных препаратов), предшествующее использование антибиотиков, ИВЛ и сопутствующая ХОБЛ, были идентифицированы как потенциальные факторы риска развития *P. aeruginosa* инфицирования с множественной лекарственной устойчивостью. Кроме того, хотя есть ограниченные данные, пациенты с HAP/VAP, пациенты с муковисцидозом и бронхоэктазами более вероятно, чем пациенты с другими легочными заболеваниями будут хронически колонизированы *P. aeruginosa* и поэтому они находятся в группе повышенного риска развития *P. aeruginosa* инфицирования с множественной лекарственной устойчивостью. Предшествующее использование карбапенемов, цефалоспоринов широкого спектра действия и фторхинолонов было определено как независимые факторы риска. В то время как есть несколько потенциальных факторов риска, опубликованные доказательства недостаточны и низкокачественные. На основании ограниченных данных, экспертная группа согласилась, что предшествующее внутривенное введение антибиотиков было самым важным предиктором развития пневмонии, вызванной *P. Aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью.

Определение этиологии HAP/VAP

Из-за растущей частоты микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, являющихся причиной VAP, а также из-за рисков, связанных с первоначальной неэффективной терапией, эксперты считают, что культуры дыхательных путей должны быть получены практически у всех пациентов с подозрением на VAP [1]. Участники дискуссии были согласны с такой практикой. Широко распространенное принятие этого принципа у постели больного и вероятность того, что некоторые данные будут найдены для решения этой проблемы, члены группы решили, что этот вопрос не будет формально рассматриваться в настоящем документе. Таким образом, следующие разделы, связанные с диагностикой VAP предполагают, что культуры из дыхательных путей необходимо получить у всех пациентов с подозрением на VAP.

Участники дискуссии признали, что основные доказательства в поддержку проведения посева крови для пациентов с VAP ограничены. Однако приблизительно 15% пациентов с VAP это пациенты с бактериемией [48–50], и у этих пациентов точная идентифи-

кация инфекционного агента, часто с множественной лекарственной устойчивостью, может изменить тактику лечения данной категории пациентов. Некоторые исследования показали, что пациенты с VAP и бактериемией находятся в группе более высокого риска по заболеваемости и смертности, чем пациенты без сопутствующей бактериемии [49–51]. Необходимо признать, что, по крайней мере, 25% положительных посевов крови при подозрении на VAP имеют не легочное происхождение. Таким образом, результаты посева крови могли бы обеспечить доказательства не легочного источника инфекции и могли бы идентифицировать патогены, которые не поддаются эффективному лечению при проведении эмпирической VAP терапии. Это потенциально важный вывод, учитывая неопределенный характер диагноза VAP [49, 50]. По этим причинам, участники дискуссии не пересмотрели рекомендацию руководящих принципов ATS/IDSA 2005 года и согласились в пользу посева крови для всех пациентов с подозреваемой VAP. Еще более ограничены данные по пациентам с HAP, у которых образцы мокроты реже доступны, чем у больных с VAP. Однако HAP с сопутствующей бактериемией - весьма обычное явление [52]; поэтому, результаты посевов крови могут обеспечить дальнейшую тактику как в отношении антибиотикотерапии, так и в отношении проведения дээскалационной терапии при HAP/VAP.

Микробиологические методы диагностики VAP и HAP

1. Должны ли пациенты с подозрением на VAP лечиться на основании результатов инвазивного взятия материала (бронхоскопия, слепой забор мокроты из бронхиального дерева) с количественным микробиологическим анализом, неинвазивного взятия материала (эндотрахеальная аспирация) с количественным микробиологическим анализом, или неинвазивного взятия материала с полуколичественным микробиологическим анализом?

Рекомендация

1. Мы предлагаем использовать неинвазивный метод забора мокроты с полуколичественным микробиологическим анализом для диагностики VAP, а не инвазивные методы забора материала с количественным микробиологическим анализом и неинвазивные методы забора мокроты с количественным микробиологическим анализом (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

Примечания: инвазивные методы забора мокроты включают бронхоскопические методы (бронхоальвеолярный лаваж [БАЛ], метод защищенной щеточки [PSB]) и слепой забор мокроты из бронхиального дерева (мини-БАЛ). Неинвазивный забор мокроты подразумевает эндотрахеальную аспирацию.

Резюме доказательств

Наш систематический обзор определил 5 соответствующих рандомизированных исследований [53–57]. В трех из этих исследований, инвазивный метод забора мокроты (бронхоскопия или слепой забор мокроты из бронхиального дерева) с количественным микробиологическим анализом, сравнивался с неинвазивным забором (эндотрахеальная аспирация) с полуколичественным микробиологическим анализом [53, 54, 57]. В оставшихся двух исследованиях, инвазивный забор мокроты с количественным микробиологическим анализом сравнивался с неинвазивным забором мокроты с количественным микробиологическим анализом [55, 56]. Не было проведено никаких исследований по сравнению неинвазивной методики забора мокроты с количественным микробиологическим анализом с неинвазивным забором мокроты с полуколичественным микробиологическим анализом.

Результаты исследований не определили существенных различий в 28-дневной смертности, полной смертности, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации, продолжительности ИВЛ или смене антибиотиков [53, 54, 57]. 2 исследования, которые сравнили инвазивный метод забора мокроты с количественным микробиологическим анализом с неинвазивным забором мокроты с количественным микробиологическим анализом оценивали смену антибиотиков согласно результатам анализов. Результаты одного из этих исследований продемонстрировали, что инвазивный забор мокроты сопровождался более частой сменой антибиотиков, чем неинвазивный метод забора мокроты (42% против 15%; относительный риск [RR], 2.81, 95% CI 1.01–7.81) [56], тогда как результаты другого исследования не выявили никаких существенных различий

[55]. Два исследования по сравнению невазивного забора мокроты с количественным микробиологическим анализом с неинвазивным забором мокроты с полуколичественным микробиологическим анализом изучали длительность антибиотических дней: результаты одного из этих исследований продемонстрировали большее количество дней без антибиотиков в группе инвазивного забора (5.0 дней против 2.2 дней; $P < 0.01$) [54], тогда как, по результатам другого исследования не выявлено никаких различий [53]. Исследование, которое не выявило различий в длительности антибиотических дней, исключило пациентов, которые были заражены или колонизированы разновидностями *Pseudomonas* или MRSA. Поэтому, они могли использовать монотерапию и было меньше возможностей проведения де-эскалационной терапии, потенциально смещая результаты в направлении никакого эффекта [53]. Не было никакого различия в появлении устойчивости к антибиотикам в единственном исследовании, которое изучало этот результат [54]; нет сообщений относительно нежелательных явлений в этих исследованиях.

Мета-анализ этих пяти исследований показал, что методика забора мокроты не влияет на клинический исход, включая среднюю продолжительность ИВЛ, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, или смертность [58].

В совокупности, данные свидетельствуют о том, что результаты похожи независимо от того, получены образцы инвазивным или неинвазивным способом, и выполняется ли количественное или полуколичественное исследование культуры. Доказательства обеспечивают низкий уровень доверия в эффектах, оцененных в исследованиях в связи с риском смещения (отсутствие ослепления в некоторых исследованиях, возможное смещение отбора), неточностью (разные протоколы) и погрешностью (в трех исследованиях было включено небольшое число пациентов) [55–57].

Мы суммировали характеристики нескольких методов — эндотрахеальная аспирация (ETA), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), и метод защищенной щеточки (PSB) — только для информационных целей. Рабочие характеристики были оценены, объединив данные от исследований, которые использовали гистопатологию в качестве справочного стандарта. Было определено девять таких исследований [59–67]. Ни у одного из тестов не было идеальных характеристик. Обычный полуколичественный анализ с забором мокроты методом ETA был самым чувствительным, но наименее специфичным тестом [59–61, 64]. Количественный анализ при заборе мокроты методом ETA и методом БАЛ имели почти эквивалентный промежуточный результат. Чувствительность была 48% (95% CI 38%–57%) при PSB с $\geq 10^3$ КОЕ/мл; 57% (95% CI 47%–66%) при БАЛ; 75% (95% CI 58%–88%) ETA с любой величиной КОЕ/мл. Специфичность была 47% (95% CI 29%–65%) при ETA с любой величиной КОЕ/мл; 80% (95% CI 71%–88%) при количественном анализе с методом забора мокроты БАЛ; 83% (95% CI 70%–92%) при ETA с $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Положительная прогностическая ценность была 60% (95% CI 49%–71%) при PSB с $\geq 10^3$ КОЕ/мл; 61% (95% CI 45%–76%) при ETA с любой величиной КОЕ/мл; 77% (95% CI 66%–85%) при БАЛ с $\geq 10^4$ КОЕ/мл и 81% (95% CI 67%–91%) при ETA с $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Обоснование рекомендации

Нет никаких доказательств, что инвазивный метод забора мокроты с количественным анализом улучшает исходы заболеваний по сравнению с неинвазивным методом забора мокроты с любым количественным или полуколичественным анализом культуры. Неинвазивный забор мокроты может быть выполнен более быстро с меньшим количеством осложнений и затратами. Полуколичественный анализ культуры может быть выполнен более быстро с меньшими затратами на исследование и требует меньше необходимых экспертных знаний. По этим причинам, неинвазивный метод забора мокроты с полуколичественным микробиологическим анализом, рекомендован экспертной группой.

Экспертная группа признала, что высока вероятность недостаточного назначения антибактериальных препаратов, если при инвазивных методах забора мокроты с количественным микробиологическим анализом отмечен рост микроорганизмов ниже определенных порогов (например, 10^3 КОЕ/мл при PSB, и 10^4 КОЕ/мл при БАЛ), используемый в качестве показателя для прекращения антибактериальной терапии [68]. Этот результат важен в связи с риском приобретения устойчивости к антибиотикам, риска побочных эффектов, а также затрат на ненужную или чрезмерную антибактериальную терапию; однако, по оценкам, эффективность инвазивного отбора мокроты проб с количественным микробиологическим анализом противоречива и, следовательно, недостаточно обоснована для включения в это руководство в настоящее время [53–55]. Следует отметить, что мате-

риал из нижних дыхательных путей (БАЛ, мини-БАЛ, PSB, ETA) и образцы мокроты должны быть обработаны в течение 2 часов, если хранятся при комнатной температуре и в течение 24 часов, если хранятся при температуре 4°C [69].

Необходимость в проведении дальнейших исследований

Экспертная группа согласилась, что такие вопросы, как (1) действительно ли инвазивные методы забора мокроты с количественным микробиологическим анализом уменьшают использование антибиотиков, способствуют развитию устойчивости к антибиотикам, и (2) прямые и косвенные затраты, должны быть приоритетом для будущих исследований. Кроме того, группа согласовала, что такие исследования должны оценивать и неблагоприятные результаты, поскольку большинство исследований, проведенных к этому времени, оценивали только благоприятные результаты.

II. КОЕ/мл (CFU/ml) - (колониеобразующие единицы – показатель количества жизнеспособных микроорганизмов в единице объема, напр. в 1 мл).

Если при выполнении инвазивных методов забора мокроты с количественным микробиологическим анализом при подозрении на VAP, результаты ниже диагностического порога для VAP (КОЕ/мл методом защищенной щеточки (PSB) $<10^3$, либо КОЕ/мл методом БАЛ $<10^4$), следует ли отменить введение антибиотиков, или необходимо продолжить их введение?

Рекомендация

1. Неинвазивный забор мокроты с полуколичественным микробиологическим анализом - предпочтительная методика для диагностики VAP; однако, экспертная группа признает, что инвазивные методы забора материала с количественным микробиологическим анализом будут случайно выполняться некоторыми клиническими врачами. Мы предлагаем отменить введение антибиотиков у пациентов с подозрением на VAP, с количественным микробиологическим анализом ниже диагностического порога для VAP (**слабая рекомендация, очень низкого качества доказательств**).

Ценности и предпочтения: Эта рекомендация расположена на верхнем уровне преимуществ по предотвращению вреда и снижению стоимости лечения.

Примечания: Необходимо также рассмотреть клинические факторы, потому что они могут изменить решение о том, отменить или продолжить введение антибиотиков. Эти факторы включают вероятность альтернативного очага инфекции, предшествующую антимикробную терапию во время микробиологического исследования мокроты, степень клинического подозрения, симптомы тяжелого сепсиса, и доказательств клинического улучшения.

Резюме доказательств

Несмотря на то, что мы не рекомендуем рутинное выполнение инвазивных количественных микробиологических исследований у пациентов с подозрением на VAP, группа признает, что многие клинические врачи считают, что выполнение этих методов способствует снижению частоты несоответствующего использования антибиотиков и будет вероятно, продолжать выполняться, учитывая низкое качество доказательств против этого метода, на которых основана эта рекомендация. Поэтому мы решили рассмотреть вопрос о безопасности прекращения приема антибиотика, когда количественный порог ниже диагностического. Мы определили 6 исследований, которые зарегистрировали пациентов с VAP, и в которых прекращение введения антибиотиков было основано на количественных результатах микробиологического исследования с использованием следующих пороговых значений: при PSB $<10^3$ КОЕ/мл, при БАЛ $<10^4$ КОЕ/мл, при ETA $<10^5$ КОЕ/мл [54, 68, 70–73]. Мы исключили 20 исследований, которые вообще не прекращали использование антибиотиков на основе результатов микробиологических тестов [53, 55–57, 74–88].

Только одно из отобранных исследований было рандомизированным, в котором пациенты с возможной VAP для диагностики были рандомизированы либо в группу бронхоскопии с последующим количественным микробиологическим анализом, либо в группу клинических критериев [54]. Результаты этого исследования показали, что бронхоскопия с последующим количественным микробиологическим анализом способствовала уменьшению 14-дневной смертности и использованию антибиотиков. Однако, не было проведено

сравнения результатов у пациентов, введение антибиотиков у которых было основано на результатах микробиологических анализов с пациентами, которым введение антибиотиков было продолжено независимо от бактериологического анализа.

Поскольку рандомизированное исследование не ответило на наш вопрос, мы провели оценку 5-ти обсервационных исследований [68, 70–73]. Только 2 из этих исследований сравнивали результаты у пациентов, введение антибиотиков которым было основано на результатах микробиологических анализов с пациентами, которым введение антибиотиков было продолжено, несмотря на результаты микробиологического анализа. Первое исследование было проспективным когортным, включившее 68 пациентов с подозрением на VAP, в котором распространенность VAP среди пациентов, которым был выполнен инвазивный забор мокроты составила 51%. В группе пациентов, введение антибиотиков которым было прекращено на основе количественных результатов микробиологического исследования, смертность и частота новой респираторной инфекции была подобна смертности и летальности в группе пациентов, прием антибиотиков которым был продолжен [71]. Второе исследование было ретроспективным когортным, включившее 89 пациентов с подозрением на VAP, чьи инвазивно полученные количественные результаты микробиологического исследования были ниже диагностического порога VAP [68]. Подобно результатам другому обсервационного исследования, в группе пациентов, которым введение антибиотиков было прекращено, не отмечено более высокой смертности или частоты развития новой респираторной инфекции по сравнению с группой пациентов, которым введение антибиотиков было продолжено. Однако у пациентов, которым был прекращен прием антибиотиков, отмечена более низкая частота развития суперинфекции и более низкая частота суперинфекции, вызванной микрофлорой с множественной лекарственной устойчивостью.

Взятые вместе, данные свидетельствуют о том, что пациенты, у которых антибиотики отменяются на основе результатов инвазивного количественного микробиологического анализа ниже диагностического порога VAP, имеют схожие клинические исходы, меньшее использование антибиотиков, а также улучшение микробиологических результаты по сравнению с пациентами, которым введение антибиотиков продолжается. Уверенность экспертной группы в этих предполагаемых эффектах (качество доказательств) была очень низкой, так как они были получены по результатам обсервационных исследований с погрешностью результатов (небольшие исследования с несколькими событиями) и высоким риском смещения (клиницисты могли раньше прекратить введение антибиотиков у менее тяжелых пациентов).

Обоснование рекомендации

Прекращение антибиотикотерапии у больных с подозрением на VAP, чьи инвазивные количественные микробиологические результаты ниже диагностического порога для VAP может быть полезным. Это снижает частоту ненужного использования антибиотиков, что должно уменьшить связанные с антибиотиками нежелательные явления (клостридиальный колит и развитие устойчивости к антибиотикам), а также затраты. Кроме того, это приводит к улучшению микробиологических результатов (меньшая частота суперинфекций). В то время нет никаких доказательств, что этот подход ухудшает исходы заболеваний, в теории это могло привести к отмене антибиотиков у некоторых пациентов, которые могли бы извлечь выгоду от антибиотикотерапии, потому что количественные микробиологические результаты были обманчиво низкими из-за ошибки выборочного исследования или предшествующего использования антибиотиков.

III. Должно ли лечение пациентов с подозрением на HAP (non-VAP) быть основано на результатах микробиологических исследований мокроты или лечение должно быть эмпирическим?

Рекомендация

1. Мы предполагаем, что пациенты с подозрением на HAP (non-VAP) должны лечиться согласно результатам микробиологических исследований мокроты, полученной неинвазивными методами забора (**слабая рекомендация, очень низкого качества доказательства**).

Ценности и предпочтения: предложение имеет высокий потенциал для проведения целевой антибиотикотерапии и поэтому уменьшает использование антибиотиков на основании микробиологических результатов мокроты и результатов гемокультуры.

Примечания: неинвазивные методы забора мокроты включают следующие: спонтанная экспирация мокроты, побуждение кашлевого рефлекса, назотрахеальная аспирация у неконтактных пациентов, и эндотрахеальная аспирация у пациентов с НАР, находящихся на ИВЛ. Экспертная группа признает, что для некоторых пациентов, у которых мокрота не может быть получена неинвазивными методами, могут быть факторы, которые способствуют быстрому получению образцов мокроты с использованием инвазивных методик.

Резюме доказательств

Мы нашли только одно рандомизированное исследование, которое сравнило эмпирический режим антибиотикотерапии с терапией на основе результатов микробиологического исследования у больных с подозрением на НАР [89]. Шестьдесят восемь пациентов с НАР были рандомизированы в группы: (1) инвазивный забор мокроты при выполнении бронхоскопии с методом защищенной щеточки и (2) неинвазивный забор мокроты. В последней группе, образцы мокроты при кашле получены не были и, таким образом, это привело к необходимости проведения эмпирической терапии, которая, придерживалась рекомендаций ATS/IDSA 2005 года [1]. Не было выявлено различий среди этих 2 групп в клиническом исходе заболевания через 28 дней или длительности пребывания в стационаре. Отмечена более низкая 28-дневная смертность в группе эмпирического лечения по сравнению с группой, в которой использовался инвазивный забор мокроты, но эти результаты были статистически незначимыми (10% против 21.9%; RR, 0.46; 95% CI, .13–1.61). Эти доказательства обеспечили очень низкую уверенность в предполагаемом эффекте микробиологических исследований в связи с очень серьезным риском смещения (меньше пациентов в инвазивной группе принимали антибиотики, чем в группе неинвазивного забора мокроты [76% против 100%], отсутствие ослепления) и погрешности.

Обоснование рекомендации

Несмотря на отсутствие доказательств, показывающих, что дыхательные культуры у пациентов с подозрением на НАР улучшают клинические исходы, группа экспертов согласилась, что должна быть сделана попытка получения респираторных образцов для микробиологического исследования. Основанием для такого предположения является то, что резистентные возбудители приводят к значительному риску неадекватной первоначальной эмпирической антибактериальной терапии [90, 91], что связано с повышенным риском смертности у пациентов с НАР [92]. Наличие результатов микробиологического исследования означает, что схема антибиотикотерапии может быть отрегулирована на основании этих результатов, если пациент не отвечает на первоначальную терапию. Кроме того, результаты микробиологического анализа мокроты дает возможность выполнения режима де-эскалации, сводя к минимуму излишнее использование антибиотиков. Группа экспертов признает возможность ложноположительных результатов, связанных с оральным загрязнением при неинвазивном заборе мокроты. Однако, эксперты признают, что риск неадекватной первоначальной антибактериальной терапии и потенциальная выгода де-эскалационного режима антибактериальной терапии перевешивают негативные последствия ложноположительных результатов.

Далее участники экспертной группы согласились, что мокрота из дыхательных путей должна быть получена неинвазивным способом. Группа рассмотрела потенциальные преимущества инвазивного отбора мокроты, которые могут включать в себя меньший риск неадекватного первоначального назначения антибиотиков [90-92] и возможность проведения де-эскалации. Тем не менее, нет никаких доказательств, что у пациентов с НАР, эти цели будут часто реализованы при регулярном использовании инвазивного забора мокроты. Кроме того, регулярное использование инвазивного забора мокроты с помощью бронхоскопии будет связано с увеличением стоимости и повышенным риском для пациента. Хотя в целом, безопасная бронхоскопия редко может вызвать опасные для жизни осложнения [93], БАЛ приводит к временным ухудшением газообмена, как в связи с необходимостью проведения седации, так и самого лаважа [94], что может привести к необходимости респираторной поддержки. Потенциальные преимущества инвазивного забора (меньший риск неадекватного первоначального назначения антибиотиков, воз-

возможность проведения де-эскалации) не могут перевесить недостатки (негативное влияние ложноположительных микробиологических результатов) неинвазивных методов, кроме того есть дополнительные недостатки, такие как, затраты и риски инвазивной процедуры.

Использование биомаркеров и клинической шкалы легочной инфекции для диагностики VAP и HAP

IV. Какие критерии (прокальцитонин + клинические критерии или только клинические критерии) должны использоваться при решении вопроса о назначении антибиотиков у пациентов с подозрением на HAP/VAP?

Рекомендация

1. При решении вопроса о начале проведении антибиотикотерапии у пациентов с подозрением на HAP/VAP мы рекомендуем использовать только одни клинические критерии, вместо того, чтобы использовать уровень прокальцитонина + клинические критерии, (**сильная рекомендация, доказательства умеренного качества**).

Резюме доказательств

Прокальцитонин (PCT) является предшественником кальцитонина, который постоянно секретируется С клетками щитовидной железы и К клетками легких [95]. У здоровых людей, PCT, как правило, невозможно обнаружить (<0,01 нг /мл). При стимуляции эндотоксином, PCT быстро продуцируется в паренхиматозных тканях по всему телу [96]; продукция PCT также наблюдается при различных типах бактериальных инфекций [97, 98]. PCT может увеличиться в ответ на стерильное воспаление или вирусную инфекцию, но этот ответ является менее распространенным [99]. Эта характеристика делает PCT потенциально ценным диагностическим тестом для диагностики HAP/VAP.

Был осуществлен поиск исследований, включавших пациентов с подозрением на HAP/VAP, с последующим сравнением результатов в группе пациентов у которых начало терапии антибиотиками была основано на сывороточном уровне PCT + клинические критерии с результатами в группе пациентов, у которых назначение антибиотиков основывалось только на клинических критериях. Не было найдено исследований с таким дизайном; поэтому было выбрано 6 исследований, которые использовали уровень PCT для диагностики HAP/VAP, как правило, в соответствии с определениями руководства 2005 [1, 100-105]. Наше основное предположение было то, что назначение антибактериальной терапии при HAP/VAP будет основано на повышенном уровне сывороточного PCT, что позволит улучшить клинические исходы. Иммунолюминиметрический метод был использован для измерения PCT в 2-х исследованиях, тест с использованием Кryptor технологии был использован для измерения PCT в 4 исследованиях. Отсечки, используемые для верификации пациентов у которых можно было заподозрить HAP/VAP, варьировали среди исследований, в пределах от 0,5 до 3,9 нг / мл. Ни одна из отсечек, используемая в исследованиях не была впоследствии подтверждена.

В последующем характеристики PCT для диагностики HAP/VAP были объединены с целью проведения мета-анализа с использованием бивариантного регрессионного подхода. 6 исследований включали 665 пациентов, среди которых 335 (50,4%) были с HAP/VAP. Чувствительность, специфичность, отношение правдоподобности положительного результата исследования, отношение правдоподобности отрицательного результата исследования, и диагностическое отношение шансов (OR) были 67% (95% CI 53-79), 83% (95% CI 43-97), 3,9 (95% CI 0.9-17.5), 0,4 (95% CI 0.25-0.62), и 10 (95% CI 2-59), соответственно. Оптимальные диагностические пороговые значения PCT различаются в зависимости от тяжести при поступлении, клинических условий, и используемого типа анализа. Суммарная кривая ROC (график зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений) привела к площади под кривой (AUC) 0,76 (95% CI 0,72-0,79), что указывает на умеренную точность тестов.

Уверенность группы экспертов в точности этих объединенных характеристик (то есть, качества доказательств) была умеренной, потому что они были получены в результате исследований с серьезным риском смещения. Риск смещения был многофакторным.

Многие исследования не сообщали о рандомизации последовательных пациентов, не сделали отчет о поступлении больных с легитимной диагностической неопределенностью (некоторые исследования требовали предварительного микробиологического подтверждения HAP/VAP), не объясняли причины исключения из исследования, не сообщали об ослеплении результатов, и, возможно, выбрали диагностические пороговые значения PCT, которые дали более благоприятные результаты.

Мета-анализ показал несостоятельность доказательств (анализ гетерогенности $I^2 = 87,9$; $P < 0,001$). Тем не менее, экспертная группа не понизило качество доказательств из-за несоответствия, потому что характеристики были похожи даже после того, как гетерогенность была уменьшена за счет исключения некоторых исследований. Причины гетерогенности включали методологическое качество исследований, клинические условия (то есть, было исследование проведено в хирургическом или терапевтическом отделении), а также тип анализа PCT.

Обоснование рекомендации

При проведении систематического обзора не было выявлено никаких исследований, включавших пациентов с подозрением на HAP/VAP, с последующим сравнением результатов в группе пациентов у которых начало терапии антибиотиками была основано на сывороточном уровне PCT + клинические критерии с результатами в группе пациентов, у которых назначение антибиотиков основывалось только на клинических критериях. Поэтому группа по разработке рекомендаций использовала результаты вышеприведенных исследований, чтобы разработать свои рекомендации.

Группа решила априори рекомендовать назначение антибиотиков или их отмену на основании теста PCT в сыворотке крови + клинические критерии, а не только на основании клинических критериев, если HAP/VAP могут быть подтверждены или исключены сывороточным PCT с чувствительностью и специфичностью $>90\%$. Эти пороги были установлены потому что, если предположить, что распространенность HAP/VAP составляет 50% среди тех, кто прошел тестирование, то на каждые 1000 пациентов, только 50 пациентов (5%) будут ошибочно отнесены к категории наличия или отсутствия HAP/VAP.

Данные свидетельствуют о том, что сывороточный PCT + клинические критерии может диагностировать HAP/VAP с чувствительностью и специфичностью 67% и 83% , соответственно. Эти выводы не соответствовали предварительно определенным пороговым значениям для рекомендаций, что уровень PCT + клинические критерии можно использовать, чтобы решить, следует ли назначать антибиотики. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты тестирования PCT + клинические критерии составили 33% и 17% , соответственно.

Таким образом, если предположить, что распространенность HAP/VAP составляет 50% , то для каждых 1000 пациентов с подозрением на HAP/VAP, которые оцениваются уровнем PCT + клинические критерии, 165 пациентам ($16,5\%$) будет выставлен диагноз HAP/VAP при его отсутствии и 85 пациентов ($8,5\%$) не будет выставлен диагноз HAP/VAP при его наличии.

Недавнее исследование, которое сравнивало пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с PCT управляемым протоколом эскалационного режима антибактериальной терапии против стандартной медицинской помощи, направленных на улучшение выживания путем увеличения частоты назначения ранней антибактериальной терапии, показало, что PCT управляемый протокол не приводил к улучшению выживаемости, но привел к более высокой продолжительности ИВЛ и длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [106].

По мнению участников дискуссии, пациенты при гипердиагностике HAP/VAP при ее отсутствии, получающие антибиотики, подвергаются ненужному риску развития побочных эффектов и возрастающим расходам на лечение. Неправильное исключение HAP/VAP задерживает начало антибактериальной терапии, что может привести к более худшим клиническим исходам. Группа экспертов согласилась, что частота таких нежелательных последствий в связи с вводящими в заблуждение результатами PCT теста была неприемлемой, и поэтому не рекомендует использовать PCT в качестве отправной точки для назначения антибактериальной терапии.

V. Какие критерии (растворимый триггерный рецептор, экспрессированный на миелоидных клетках-1 (sTREM-1)+клинические критерии или одни только клинические критерии) должны использоваться при решении вопроса о назначении антибиотиков у пациентов с подозрением на HAP/VAP?

Рекомендация

1. При решении вопроса о начале проведения антибиотикотерапии у пациентов с подозрением на HAP/VAP мы рекомендуем использовать только одни клинические критерии, вместо того, чтобы использовать исследование sTREM-1 в промывных водах при проведении БАЛ + клинические критерии (**сильная рекомендация, доказательств умеренного качества**).

Резюме доказательств

Триггерный рецептор, экспрессированный на миелоидных клетках (TREM-1) был изучен в качестве биологического маркера микробной инфекции. TREM-1 является представителем суперсемейства иммуноглобулинов, концентрация которых наиболее выражена на нейтрофилах и моноцитах в инфильтрированных тканях, которые были подвергнуты микробной или грибковой инвазии [107]. Тем не менее, его использование в диагностике инфекций является неопределенным, потому что несколько недавних исследований свидетельствуют, что sTREM-1 также может быть повышен и при неинфекционных причинах воспаления [108, 109].

Был осуществлен поиск исследований, включавших пациентов с подозрением на HAP/VAP, а затем сравнили результаты среди пациентов, у которых начало антибактериальной терапии было основано на концентрации растворимого TREM-1 (sTREM-1) + клинические критерии, с результатами у пациентов, у которых терапия была основана только на клинических критериях. Таких исследований найдено не было; таким образом, было выбрано 6 исследований, в которых сообщалось об эффективности sTREM-1 для диагностики HAP/VAP [110-115]. Основным предположением было, что результаты sTREM-1 свидетельствуют о HAP/VAP и являются показанием для начала проведения антибактериальной терапии, что улучшило бы клинические исходы. Измерение sTREM-1 было выполнено в промывных водах при выполнении БАЛ методом иммуноблота в одном исследовании (иммуноблот – картина специфического расположения электрофоретически разделенных белков после их гибридизации с мечеными антителами или антигенами по методу вестерн-блоттинга) [115], в промывных водах при выполнении БАЛ с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в 4 исследованиях [110-114], и в промывных водах при выполнении мини-БАЛ методом ИФА в одном исследовании [114]. Пороговые значения, используемые для постановки диагноза HAP/VAP, значительно различались в разных исследованиях, начиная от 5 до 900 пг/мл.

В последующем, характеристики sTREM-1 для диагностики HAP/VAP были объединены с целью проведения мета-анализа с использованием бивариантного регрессионного подхода. Мета-анализ включал 208 пациентов с клиническим подозрением на пневмонию, из которых у 108 (52%) в конечном итоге пневмония была выявлена. Чувствительность, специфичность, отношение правдоподобности положительного результата исследования, отношение правдоподобности отрицательного результата исследования, и диагностическое отношение шансов (OR) составили 84% (95% CI 63-94), 49% (95% CI 18-81), 1,6 (95% CI 0,8-3,3), 0,33 (95% CI 0,12-0,93) и 5 (95% CI 1-24), соответственно. Чувствительность и специфичность sTREM-1 были ниже в исследованиях, которые использовали ELISA [110-114], чем в исследованиях, которые использовали технологию иммуноблот [115]. Оптимальные диагностические пороговые значения sTREM-1 различались в зависимости от тяжести состояния при поступлении, клинических условий, и типа используемого анализа. Суммарная кривая ROC (график зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений) привела к площади под кривой (AUC) 0,78 (95% CI 0,75-0,82), что указывает на умеренную общую точность теста.

Уверенность группы экспертов в точности этих объединенных характеристик (то есть, качества доказательств) была умеренной, потому что они были получены в результа-

те исследований с серьезным риском смещения. Риск смещения отмечался из-за исследований, не регистрирующих последовательных пациентов с диагностической неопределенностью (в одном исследовании в качестве критериев включения использовали клинические критерии + микробиологические результаты [115], в то время как в пяти исследованиях в качестве критериев включения были использованы клинические, рентгенологические, и микробиологические данные [110-114]). Кроме того, поскольку исследования в мета-анализе использовали количественный микробиологический анализ промывных вод, полученных при выполнении БАЛ в качестве эталона, то предшествующее использование антибиотиков могло привести к большему количеству отрицательных результатов и пациенты с анаэробной инфекцией могли быть неправильно классифицированы, что привело бы к изменению диагностической мощности sTREM-1.

Обоснование рекомендации

Наш систематический обзор не выявил никаких исследований, включавших пациентов с подозрением на HAP/VAP, в которых сравнивались результаты у пациентов, у которых начало антибактериальной терапии было основано на уровне sTREM-1 + клинические критерии с пациентами, у которых антибактериальная терапия начиналась на основании только одних клинических критериев. Поэтому группа по разработке рекомендаций использовала результаты вышеприведенных исследований, чтобы разработать свои рекомендации.

Группа решила априори рекомендовать назначение антибиотиков или их отмену на основании теста sTREM-1 + клинические критерии, а не только на основании клинических критериев, если HAP/VAP могут быть подтверждены или исключены sTREM-1 с чувствительностью и специфичностью >90%. Эти пороговые значения были установлены потому что, если предположить, что распространенность HAP/VAP составляет 50% среди тех, кто прошел тестирование, то на каждые 1000 пациентов, только 50 пациентов (5%) будут ошибочно отнесены к категории наличия или отсутствия HAP/VAP.

Данные свидетельствуют о том, что тест sTREM-1 может диагностировать HAP/VAP с чувствительностью и специфичностью 84% и 49%, соответственно. Эти выводы не соответствовали предварительно определенным пороговым значениям для рекомендаций, что уровень sTREM-1 + клинические критерии можно использовать, чтобы решить, следует ли назначать антибиотики. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты тестирования sTREM-1 плюс клинические критерии составили 16% и 51%, соответственно. Таким образом, если предположить, что распространенность HAP/VAP составляет 50%, то для каждых 1000 пациентов с подозрением на HAP/VAP, которые оцениваются уровнем sTREM-1 + клинические критерии, 80 пациентам (8%) будет выставлен диагноз HAP/VAP при его отсутствии и 255 пациентам (25,5%) не будет выставлен диагноз HAP/VAP при его наличии.

Пациенты при гипердиагностике HAP/VAP при ее отсутствии, получающие антибиотики, подвергаются ненужному риску развития побочных эффектов и возрастающим расходам на лечение. Возможно, усилия направленные на правильную диагностику помогут прекратить ненужный прием антибиотиков до выявления точного диагноза. С другой стороны, неправильное исключение HAP/VAP задерживает начало антибактериальной терапии, что может привести к более худшим клиническим исходам. Группа экспертов согласилась, что частота таких нежелательных последствий в связи с вводящими в заблуждение результатами была неприемлемой, и поэтому не рекомендует использовать уровень sTREM-1 в качестве отправной точки для назначения антибактериальной терапии.

VI. Какие критерии (уровень СРБ + клинические критерии или только клинические критерии) должны использоваться при решении вопроса о назначении антибиотиков у пациентов с подозрением на HAP/VAP?

Рекомендация

1. При решении вопроса о начале проведении антибиотикотерапии у пациентов с подозрением на HAP/VAP мы рекомендуем использовать только одни клинические критерии, вместо того, чтобы использовать уровень СРБ + клинические критерии (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Резюме доказательств

Был осуществлен поиск исследований, включавших пациентов с подозрением на HAP/VAP, а затем сравнили результаты среди пациентов, у которых начало антибактериальной терапии было основано на уровне СРБ + клинические критерии, с результатами у пациентов, у которых терапия была основана только на клинических критериях. Таких исследований найдено не было; поэтому, были выбраны 3 обсервационных исследования, которые оценивали эффективность СРБ для диагностики VAP [102, 115, 116].

Одно обсервационное исследование, включившее 148 пациентов, находящихся на ИВЛ, показало, что уровни СРБ у больных с пневмонией совпадали с уровнем СРБ у пациентов без пневмонии [115]. Подобное исследование, которое зарегистрировало 44 пациента, находящихся на ИВЛ не выявило различий в значениях СРБ у пациентов с пневмонией в сравнении с пациентами без пневмонии [102]. Наконец, в исследовании, включившем 28 пациентов, с восстановлением спонтанного кровообращения после внебольничной остановки сердца, уровни СРБ были подобны среди пациентов с и без VAP [116]. Взятые вместе, эти исследования предполагают, что СРБ не может достоверно отличить пациентов с VAP от пациентов без VAP.

Уверенность экспертной группы в результатах исследования, что уровни СРБ подобны среди пациентов с и без VAP была низкой, потому что результаты обсервационных исследований были с серьезным смещением (небольшая группа пациентов и событий).

Обоснование рекомендации

Чтобы быть полезным в решении, действительно ли начинать или прекращать антибактериальную терапию при VAP, диагностический тест должен способствовать различению пациентов с VAP от пациентов без VAP. Все 3 исследования показывают, что уровни СРБ подобны при пневмонии и без нее. Поэтому экспертная группа пришла к заключению, что уровень СРБ может ввести клинических врачей в заблуждение, и, поэтому, выгода использования СРБ для диагностики VAP и принятия решения о начале антибактериальной терапии не перевешивает затраты и трудности тестирования.

VII. Какие критерии (балл по шкале CPIS (Модифицированная клиническая шкала легочной инфекции) + клинические критерии или только клинические критерии) должны использоваться при решении вопроса о назначении антибиотиков у пациентов с подозрением на HAP/VAP?

Рекомендация

1. При решении вопроса о начале проведения антибиотикотерапии у пациентов с подозрением на HAP/VAP мы рекомендуем использовать только одни клинические критерии, вместо того, чтобы использовать балл по шкале CPIS + клинические критерии (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

Резюме доказательств

Клинические критерии традиционно использовались для назначения антибиотиков у больных с подозрением на HAP/VAP. Тем не менее, недавно была разработана и внедрена в клиническую практику шкала CPIS в качестве потенциального инструмента, чтобы помочь клиническим врачам в решении, начинать ли антибактериальную терапию у пациентов с подозреваемым VAP. Шкала CPIS - полуобъективная оценка нескольких клинических прогностических факторов пневмонии; температура, количество лейкоцитов, наличие и характер мокроты, PaO₂/FiO₂, отношение и результаты исследования рентгенограммы грудной клетки.

Был осуществлен поиск исследований, включавших пациентов с подозрением на HAP/VAP, а затем сравнили результаты среди пациентов, у которых начало антибактериальной терапии было основано на балле по шкале CPIS + клинические критерии, с результатами у пациентов, у которых терапия была основана только на клинических критериях. Таких исследований найдено не было; однако был найден опубликованный систематический обзор с мета-анализом 13-ти исследований, которые сообщили о точности и мощности шкалы CPIS для диагностики VAP [117-121]. Общая распространенность VAP в исследованиях составила 48%. Мета-анализ показал, что шкала CPIS может подтвердить или исключить VAP с чувствительностью, специфичностью, и диагностическим OR 65% (95%

CI 61%-69%), 64% (95% CI 60%-67%) и 4,84 (95% CI 2.42-9.71), соответственно. Суммарная кривая ROC (*график зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений*) привела к площади под кривой (AUC) 0,748 (95% CI 0.65-0.85).

Уверенность экспертной группы в точности этих объединенных характеристик (то есть, качество доказательств) была низкой, потому что точность этих исследований была с серьезным риском смещения (многие исследования не включили последовательных пациентов с истинной диагностической неопределенностью, не были объяснены причины исключения из исследований). Анализ гетерогенности составил $I^2 > 87\%$ для всех объединенных анализов.

Обоснование рекомендации

Наш систематический обзор не выявил никаких исследований, включавших пациентов с подозрением на HAP/VAP, в которых сравнивались результаты у пациентов, для которых начало антибактериальной терапии было основано на балле по шкале CPIS + клинические критерии с пациентами, у которых антибактериальная терапия начиналась на основании только одних клинических критериев. Поэтому группа по разработке рекомендаций использовала результаты опубликованного систематического обзора и мета-анализа, чтобы разработать свои рекомендации.

Группа решила априори рекомендовать назначение антибиотиков или их отмену на основании балла по шкале CPIS + клинические критерии, а не только на основании клинических критериев, если HAP/VAP могут быть подтверждены или исключены шкалой CPIS с чувствительностью и специфичностью $> 90\%$. Эти пороговые значения были установлены потому что, если предположить, что распространенность VAP составляет 48% среди тех, кому было проведено тестирование с использованием этой шкалы, то на каждые 1000 пациентов только 48 пациентов (4,8%) будут ошибочно отнесены к категории наличия или отсутствия VAP.

Данные свидетельствуют о том, что шкала CPIS может диагностировать VAP с чувствительностью и специфичностью только 65% и 64%, соответственно. Эти выводы не соответствовали предварительно определенным пороговым значениям для рекомендаций, что шкала CPIS + клинические критерии могут использоваться, чтобы решить, следует ли назначать антибиотики. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты тестирования шкалы CPIS + клинические критерии составили 35% и 36%, соответственно. Таким образом, если предположить, что распространенность VAP составляет 48%, то на каждые 1000 пациентов, 168 пациентам (16,8%) будет выставлен диагноз HAP/VAP при его отсутствии, и 187 больных (18,7%) не будет выставлен диагноз HAP/VAP при его наличии.

Пациенты при гипердиагностике HAP/VAP при ее отсутствии, получающие антибиотики, подвергаются ненужному риску развития побочных эффектов и возрастающим расходам на лечение. Возможно, усилия направленные на правильную диагностику помогут прекратить ненужный прием антибиотиков до выявления точного диагноза. С другой стороны, неправильное исключение HAP/VAP задерживает начало антибактериальной терапии, что может привести к более худшим клиническим исходам. Группа экспертов согласилась, что частота таких нежелательных последствий в связи с вводящими в заблуждение результатами была неприемлемой, и поэтому не рекомендует использовать шкалу CPIS в качестве отправной точки для назначения антибактериальной терапии.

Лечение вентилятор-ассоциированного трахеобронхита

VIII. Должны ли пациенты с вентилятор-ассоциированным трахеобронхитом (VAT) получать антибактериальную терапию?

Рекомендация

1. Мы не рекомендуем назначение антибиотиков пациентам с VAT (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

Резюме доказательств

Для того, чтобы определить, действительно ли является оправданным лечение VAT, был осуществлен поиск доказательств, что лечение VAT улучшает клинические исходы заболевания. VAT была определена как лихорадка без установленной причины, с появлением или

увеличением продукции мокроты, положительным результатом бактериологического анализа ($>10^6$ КОЕ/мл), появлением новых бактерий в мокроте, при отсутствии рентгенологических признаков нозокомиальной пневмонии [122].

Наш систематический обзор выявил 3 рандомизированных исследования, которые сравнивали группы антибиотикотерапии, плацебо или отсутствие антибиотиков у больных с VAT [123-125]. При этом экспертная группа решила исключить 2 из этих исследований, потому что они были слишком косвенно связаны с клиническими вопросами, определение VAT отличалось от других исследований и были оценены, в основном, аэрозольные антибиотики, а не внутривенные [124, 125]. Оставшееся рандомизированное исследование включало 58 пациентов, которые получали или нет внутривенные антибиотики в течение 8 дней [123]. В группе пациентов, получающих антибактериальную терапию, была зарегистрирована более низкая смертность в отделении реанимации и интенсивной терапии (18% против 47%; OR 0,24, 95% CI 0.07-0.88), меньшая частота развития последующей VAP (13% против 47%; OR 0,17, 95% CI 0.04-0.70), большая продолжительность дней без ИВЛ (в среднем 12 против 2 дней; $P < .001$). При этом не было отмечено никакой разницы в длительности ИВЛ или длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [123].

Экспертная группа была обеспокоена риском смещения рандомизированного исследования, потому что оно было не ослеплено и было остановлено досрочно. Поэтому группа также оценила 4 обсервационных исследования [122, 126-128]. По результатам объединения этих исследований, частота выявления *P. aeruginosa* составила 34%; *Acinetobacter* - 27%, *Klebsiella* - 5% и *MRSA* - 32%. Полирезистентная флора была выделена в 61% всех изолятов, полимикробные инфекции составили 31% всех эпизодов VAT [122, 126-128].

Обсервационные исследования сравнили взрослых пациентов с VAT, находящихся на ИВЛ, которые получали внутривенные антибиотики с пациентами, которым антибиотики не вводились. Антибиотикотерапия была связана с более короткой продолжительностью искусственной вентиляции (-3.5 дня; 95% CI -6.88 -.019 дня); однако, не было выявлено никаких значительных различий в смертности или длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии [122, 126-128].

В совокупности, данные свидетельствуют о том, что лечение антибиотиками при VAT может сократить продолжительность ИВЛ; тем не менее, остается неясным, улучшаются ли другие клинические результаты из-за противоречивых данных. Уверенность экспертной группы в предполагаемых эффектах антибактериальной терапии при VAT (то есть, качество доказательств) была низкой, так как результаты рандомизированных исследований были ограничены очень серьезным риском смещения, как описано выше, и непоследовательными данными. Два других обсервационных исследования по VAT были опубликованы совсем недавно, но их результаты не изменили рекомендации экспертной группы [129, 130].

Обоснование рекомендации

Потенциальным желательным следствием антибактериальной терапии является уменьшение длительности ИВЛ; при этом, потенциальные нежелательные последствия антибактериальной терапии включают побочные эффекты, такие как сыпь, клостридиальный колит, устойчивость к антибиотикам, и стоимость. Экспертная группа признает потенциал желательных эффектов и нежелательных последствий, но приходит к мнению, что нежелательные последствия перевешивают, учитывая неопределенность в отношении преимуществ. Более того, экспертная группа признает, что у некоторых пациентов VAT иногда может привести к закупорке дыхательных путей мокротой, что может сопровождаться проблемами с отлучением от ИВЛ. У таких пациентов может быть рассмотрено лечение антибиотиками, но никаких доказательств в пользу или против этого недоступно. Наконец, экспертная группа также признает, что диагностика пневмонии является несовершенной. Чувствительность и специфичность портативных рентгенограмм ниже, чем при компьютерной томографии и аутопсии. Таким образом, при наличии новых респираторных признаках инфекции, таких как, повышенное количество гнойной мокроты и высококачественный результат мокроты с положительной окраской по Грамму, в сочетании с новыми системными признаками инфекции плюс ухудшение оксигенации и/или увеличение параметров ИВЛ - лечение антибиотиками может рассматриваться даже при отсутствие но-

вых или прогрессирующих стойких инфильтратов на портативный рентгенограмме; что является логически обоснованным вследствие высокой вероятности новой VAP.

Необходимость в проведении дальнейших исследований

Рандомизированные исследования необходимы для изучения эффективного лечения VAP на исходы заболевания, потому, что существующие рандомизированные исследования имеют серьезные ограничения. Эти исследования должны использовать краткое определение VAP, не совпадающее с VAP или в качестве альтернативы объединить диагноз VAP и VAP с коррекцией на тяжесть заболевания. Необходимы исследования, оценивающие эффективность ингаляционных и внутривенных антибиотиков на исходы заболеваний. Кроме того, такие исследования должны изучить длительность системной антибактериальной терапии и устойчивость к противомикробным препаратам после лечения как дыхательных, так и недыхательных образцов (кровь, моча и т.п.), так как высокая частота развития полирезистентности по результатам существующих исследований предполагает все более возрастающую устойчивость к противомикробным препаратам в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Стартовая терапия при VAP и HAP

Отбор пациентов для эмпирической антибактериальной терапии при клинически подозреваемой VAP достаточно трудный, потому что клинические врачи должны уравновесить потенциальную выгоду (снижение летальности и смертности) с вредными эффектами (неблагоприятное действие препарата, клостридиальная инфекция и возрастание устойчивости к антибиотикам).

IX. Должен ли выбор эмпирического антибиотического режима при VAP быть основан на локальных данных по антибиотикорезистентности?

Рекомендации

1. Мы рекомендуем, чтобы все больницы регулярно проводили и распространяли результаты локальной антибиотикограммы, в идеале исследуя всех пациентов отделений интенсивной терапии, если это возможно.
2. Мы рекомендуем, чтобы режим эмпирической антимикробной терапии зависел от локального распределения патогенов, связанных с развитием VAP, и от их антимикробной чувствительности.

Ценности и предпочтения: эти рекомендации находятся на верхнем уровне целевого максимально узкого выявления определенных инфекционных патогенов, связанных с развитием VAP, чтобы гарантировать соответствующее лечение, уменьшение передозировки и нежелательных последствий при проведении антибактериальной терапии.

Примечание: частота, с которой будет производиться изучение распределения инфекционных патогенов и обновление их антимикробной чувствительности должны быть определены каждым отдельно взятым учреждением здравоохранения. Сообщения должны включать частоту изменения, ресурсы и количество доступных данных для анализа.

Резюме доказательств

Антибактериальная флора и резистентность могут значительно отличаться между странами, областями, больницами, отделениями реанимации и интенсивной терапии в больнице и образцами исследуемого материала [32, 74, 131, 132]. Это было проиллюстрировано обзорным исследованием, которое сравнивало количественные результаты микробиологического анализа, полученного при выполнении бронхоскопии у 229 пациентов с VAP в 4 различных учреждениях. Был отмечен широкий разброс, как в частоте выявления патогенной флоры, так и в устойчивости к антибиотикам среди различных учреждений [32].

Кроме того, по результатам другого обсервационного исследования пациентов с VAP выявлен широкий разброс, как в частоте выявления патогенной флоры, так и в устойчивости к антибиотикам среди отделений реанимации и интенсивной терапии в одном учреждении [132]. Однако результаты другого исследования показали, что частота резистентности, выявленная по результатам всех антибиотикограмм в одном стационаре подобна частоте резистентности, выявленной при развитии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, несмотря на возможную недооценку частоты развития MRSA инфекции [133].

Обоснование рекомендаций

Экспертная группа рекомендует схемы эмпирической антибактериальной терапии при подозрении на VAP, основанные на локальной распространенности патогенов и их восприимчивости к антибиотикам. Поскольку структура патогенной флоры и резистентность может значительно варьировать между отдельными отделениями реанимации и интенсивной терапии, больницами, регионами и странами, единственный способ знать местные закономерности распространенности и сопротивления патогенных микроорганизмов, связанных с VAP - это разработка локальной антибиотикограммы. В идеале, антибиотикограмма должна быть специфична для пациентов с VAP, или, если это невозможно, специфична для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, в зависимости от существующей большой вариабельностью между различными отделениями и образцами исследуемого материала. Тем не менее, экспертная группа также признает, что разработка локальной антибиотикограммы, особенно для пациентов с VAP, будет невозможна во многих ситуациях. Это особенно характерно для стационаров, которые не регулярно проводят надзор за VAP, стационаров, которые имеют очень мало случаев VAP и/или стационаров с относительно небольшим числом положительных культур в отделении реанимации и интенсивной терапии независимо от образца исследуемого материала. При отсутствии локальной микробной эпидемиологии, врачи могут ссылаться на крупные национальные и международные исследования патогенов и резистентности. Должны быть использованы обзоры антибиотикограмм самые близкие к местонахождению стационаров или отдельно отделения [134].

Х. Какие антибиотики рекомендуются для эмпирического лечения при клиническом подозрении на VAP?

Рекомендации (См. таблицу 3)

1. У больных с подозрением на VAP мы рекомендуем антибиотики со спектром действия, включая покрытие *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, и других грамотрицательных бактерий во всех эмпирических режимах (**сильная рекомендация, низкоккачественные доказательства**).
 - i. Мы предлагаем включать препараты, активные против MRSA для эмпирического лечения подозреваемой VAP только у больных в следующих ситуациях: (1) есть факторы риска развития резистентности к противомикробным препаратам (**Таблица 2**), (2) пациенты находятся в отделениях, где >10%-20% выделенных изолятов *S. aureus* устойчивы к метициллину, и (3) пациенты находятся в отделениях, где распространенность MRSA не известна (**слабая рекомендация, очень низкоккачественные доказательства**).
 - ii. Мы предлагаем включать препараты, активные против метициллинсезитивного золотистого стафилококка (MSSA) (а не MRSA) для эмпирического лечения подозреваемого VAP у больных без факторов риска развития резистентности к противомикробным препаратам, находящихся на лечении в отделениях реанимации, в которых <10%-20% выделенных изолятов *S. aureus*, устойчивы к метициллину (**слабая рекомендация, очень низкоккачественные доказательства**).
2. Если эмпирический спектр действия включает покрытие MRSA, мы рекомендуем назначение или ванкомицина или линезолида (**сильная рекомендация, доказательства умеренного качества**).
3. В случае эмпирического лечения, которое включает спектр действия на MSSA (а не MRSA), мы предлагаем эмпирический режим, включая пиперациллин-

тазобактам, цефепим, левифлоксацин, имипенем, или меропенем (**слабая рекомендация, очень низкокачественные доказательства**). Оксациллин, нафциллин, или цефазолин являются предпочтительными антибиотиками для лечения доказанного MSSA, но не назначаются при эмпирической терапии VAP, если один из вышеупомянутых препаратов уже использовался.

4. Мы предлагаем назначить 2 антибиотика различных групп с антисинегнойной активностью для эмпирического лечения подозреваемой VAP только у больных с одним из следующих условий: (1) фактор риска развития резистентности к антимикробным препаратам (**Таблица 2**), (2) пациенты находятся в отделениях, где >10% грамотрицательных изолятов, устойчивы к препаратам, назначенных в режиме монотерапии и (3) пациенты находятся в отделениях реанимации, где локальные показатели микробной резистентности не известны (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

5. Мы предлагаем прописать один антибиотик, активный против *P. Aeruginosa* для эмпирического лечения подозреваемой VAP у больных без факторов риска резистентности к противомикробным препаратам, которые лечатся в отделениях реанимации, где ≤10% грамотрицательных изолятов устойчивы к антибиотикам, назначенных в режиме монотерапии (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

6. У больных с подозреваемой VAP, мы предлагаем не назначать аминогликозиды, если доступны альтернативные препараты с соответствующей грамотрицательной активностью (**слабая рекомендация, низкое качество доказательства**).

7. У больных с подозреваемой VAP, мы предлагаем не назначать колистин, если доступны альтернативные препараты с соответствующей грамотрицательной активностью (**слабая рекомендация, очень низкое качество доказательства**).

Ценности и предпочтения: Эти рекомендации – компромисс между конкурирующими целями обеспечения ранней антибиотикотерапии с оптимальным спектром антимикробного действия и предотвращения излишнего лечения, которое может привести к неблагоприятному действию препаратов, клостридиальным инфекциям, развитию резистентности к антибиотикам и возросшей стоимости лечения.

Примечания: Факторы риска резистентности к противомикробным препаратам отражены в **Таблице 2**. 10-20% порог для принятия решения о назначении антимикробного препарата против MRSA и 10%-го порога для принятия решения о назначении одного или двух препаратов с антисинегнойной активностью был выбран экспертной группой с целью попытаться гарантировать, что ≥95% пациентов получат эмпирическую активную терапию против всех вероятных инфекционных агентов. Осуществляя эти рекомендации, отдельные отделения реанимации и интенсивной терапии могут выбрать и/или изменять эти пороговые значения. Если у пациента есть структуральное заболевание легких с риском грамотрицательной инфекции (бронхоэктазы или муковисцидоз), рекомендовано назначение двух препаратов с антисинегнойной активностью.

Таблица 3. Предложенные эмпирические варианты лечения при клинически подозреваемой VAP в отделениях с метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) и адекватная двойная антибиотикотерапия с антисинегнойной/грамотрицательной активностью

А	В	С
Антибиотики при грамположительной флоре с активностью против MRSA	Антибиотики при грамотрицательной флоре с антисинегнойной активностью: бета-лактамы антибиотики	Антибиотики при грамотрицательной флоре с антисинегнойной активностью: не бета-лактамы антибиотики
Гликопептиды ¹ Ванкомицин 15 мг/кг в/венно каждые 8-12 часов (рассмотрите нагрузочную дозу 25-30 мг/кг однократно при тяжелом состоянии) ИЛИ	Антисинегнойные пенициллины ² Пиперациллин-тазобактам 4.5 г в/венно каждые 6 часов ² ИЛИ Цефалоспорины ² Цефепим 2 г в/венно каждые 8 часов; Цефтазидим 2 г в/венно каж-	Фторхинолоны Ципрофлоксацин 400 мг в/венно каждые 8 часов; Левифлоксацин 750 мг в/венно каждые 24 часа ИЛИ Аминогликозиды ^{1,3} Амикацин 15-20/кг в/венно

<p>Оксазолидоны Линезолид 600 мг в/венно каждые 12 часов</p>	<p>каждые 8 часов ИЛИ <i>Карбапенемы</i>² Имипенем 500 мг в/венно каждые 6 часов⁴; Меропенем 1 г в/венно каж- дые 8 часов ИЛИ <i>Монобактамы</i>⁶ Азтреонам 2 г в/венно каж- дые 8 часов</p>	<p>каждые 24 часа; Гентамицин 5-7 мг/кг в/венно каждые 24 часа; Тобрамицин 5-7 мг/кг в/венно каждые 24 часа ИЛИ <i>Полимиксины</i>⁵ Колистин 5 мг/кг в/венно (нагрузочная доза) с последующей поддерживающей дозой 2.5 мг × (1.5 × клиренс креатинина + 30) в/венно каждые 12 часов [135] Полимиксин В в дозе 2.5–3.0 мг/кг/сутки в/венно, разделенной на два приема</p>
--	---	--

Выберите один препарат из столбца А, один препарат из столбца В и один препарат из столбца С. Обратите внимание на то, что начальные дозы, предложенные в этой таблице, могут быть изменены у пациентов с печеночной или почечной дисфункцией.

- ¹ Уровень препарата и регулирование доз и/или интервалов введения.
- ² Может быть допустимо продленное введение препарата. Пожалуйста, посмотрите раздел XIII по фармакокинетической/фармакодинамической оптимизации антибиотикотерапии.
- ³ По данным мета анализа, режимы введения аминогликозидов были связаны с более низкой частотой клинического ответа без различий в смертности.
- ⁴ Доза, возможно, должна быть понижена, у больных с массой тела <70 кг, чтобы предотвратить судороги.
- ⁵ Полимиксины должны быть сохранены для отделений, где есть высокая распространенность множественной лекарственной устойчивости и местные экспертные знания в использовании этого лечения. Дозирование основано на колистин-обоснованной активности (СВА); например, доза 1 млн Ед колистина эквивалентна приблизительно 30 мг СВА, что соответствует приблизительно 80 мг пролекарства колистемитата. Полимиксин В (1 мг = 10 000 единиц) [136].
- ⁶ При отсутствии других вариантов, приемлемо использовать азтреонам в качестве дополнительного препарата в сочетании с бета-лактамами антибиотиками (различные цели в бактериальной клеточной оболочке) [137].

Резюме доказательств

Мониторинговые эпидемиологические исследования предполагают, что патогенная флора, наиболее часто вызывающая VAP в США это *S. aureus* (примерно 20% -30% изолятов), *P. aeruginosa* (приблизительно 10% -20% изолятов), *кишечная грамотрицательная флора* (примерно 20% - 40% изолятов), и *Acinetobacter baumannii* (примерно 5% -10% изолятов) [138]. Эта флора также являются наиболее частой, идентифицированной в международных эпидемиологических исследованиях, хотя и с более высокой частотой случаев, относящихся к *P. aeruginosa*, и *A. baumannii* [139].

Многие из этих организмов, как в США, так и за рубежом, устойчивы к обычным антибиотикам. Эти же исследования сообщили, что почти 50% изолятов *S. aureus* были устойчивы к метициллину (MRSA), 28% -35% изолятов от Синегнойной изоляты были устойчивы к цефепиму, 19% -29% *P. aeruginosa* устойчивы к пиперациллин-тазобактаму, и 56% -61% изолятов от *Acinetobacter baumannii* устойчивы к карбапенемам [138, 139].

Большое количество обсервационных исследований свидетельствуют о том, что недостаточное и/или отсроченное начало лечения антибиотиками связано с более высокой летальностью у больных с VAP [118, 140-143]. В мета-анализе 9 обсервационных исследований (813 пациентов), неадекватная антибактериальная терапия при VAP ассоциировалась с более высоким риском смерти (OR, 2,34; 95% CI 1.51-3.62) [141].

Наш систематический обзор не выявил рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих схемы с использованием и без антибактериальных препаратов, активных в отношении одного или более потенциально резистентных патогенных микроорганизмов, наиболее часто вызывающих VAP. Тем не менее, широта исследований выявила прямую взаимосвязь неадекватной и отсроченной антибактериальной терапии с плохими результатами предполагая, что эмпирические режимы лечения при VAP должны

включать препараты наиболее вероятно активные против этих патогенных микроорганизмов.

Препараты, действующие на грам-положительную флору

Есть ограниченные данные, чтобы рекомендовать выбор между различными препаратами, активными в отношении MRSA. Ванкомицин и линезолид были наиболее изучены. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих ванкомицин и линезолид, предполагают, что их использование ассоциировано с аналогичными клиническими исходами [144-147] (см. раздел XV). Другие возможные теоретические варианты включают teicoplanin, telavancin, ceftaroline, и tedizolid [148-150]. Два рандомизированных клинических исследования оценивали teicoplanin против ванкомицина или линезолида при лечении грамположительных инфекций [151, 152]. Однако, при этом в обоих исследованиях было оценено небольшое количество пациентов с документально подтвержденной MRSA пневмонией и были включены множественные локализации инфекции. Таким образом, необходимо больше доказательств, чтобы определить клиническую роль тейкопланина у пациентов с HAP/VAP. Два рандомизированных контролируемых исследования, сравнивающие Telavancin и ванкомицин получили аналогичные результаты для обоих этих препаратов, но при этом, <10% пациентов в этих исследованиях были с MRSA VAP. Кроме того, у пациентов с умеренной и тяжелой почечной дисфункцией (клиренс креатинина <50 мл/мин) рандомизированные в группу телаванцина был выше уровень смертности [148, 153, 154]. Нет опубликованных рандомизированных контролируемых исследований по оценке Ceftaroline или tedizolid для лечения MRSA VAP. Даптомицин инактивируется поверхностно-активным веществом и, следовательно, не используется для лечения пневмонии. Рандомизированные контролируемые исследования по сравнению Tigecycline с имипенемом и Ceftobiprole с цефтазидимом отметили значительно более низкие показатели клинического излечения у пациентов с VAP, рандомизированных в группы Tigecycline и Ceftobiprole, соответственно [155, 156].

Препараты, действующие на грам-отрицательную флору

Потенциальные варианты воздействия на грамм-отрицательную флору более различны. Было определено 29 рандомизированных, контролируемых исследований по сравнению различных режимов антибиотикотерапии с воздействием на грам-отрицательную флору при эмпирическом лечении VAP [155-183]. Исследуемые режимы значительно отличались друг от друга, но включали сравнения между карбапенемами, цефалоспорины, антисинегнойными пенициллинами, аминогликозидами, хинолонами, азтреонамом и тайгециклином, как в режиме моно терапии, так и в комбинации. Ни одно из этих исследований не сообщило о существенных различиях в клинической реакции или показателях смертности между группами сравнения, за исключением тайгециклина и дорипенема, которые были связаны с худшими результатами [155, 158]. Не было найдено ни одного рандомизированного исследования, оценивающего колистин в качестве эмпирической терапии при VAP, но систематический обзор и проведенный мета-анализ наблюдательных исследований, сравнивающих колистин с другими антибиотиками, не выявил никаких различий в частоте клинического ответа, смертности, или нефротоксичности [184]. FDA недавно одобрила две новые комбинации β-лактамных цефалоспоринов: ceftolozanetazobactam и цефтазидим-авибактам, для лечения инфекций мочевых путей и интраабдоминальных инфекций. Эти препараты активны против *Pseudomonas* и других грамм-отрицательных патогенов, но их эффективность против VAP до сих пор не определена [185].

Были проведены несколько мета-анализов, сравнивающих каждый класс антибиотиков против всех других классов, чтобы оценить какое-либо превосходство одного антибиотика над другим. Для каждого класса, были определены все рандомизированные контролируемые исследования, которые включали антибиотик интереса в основную группу против контрольной группы, включающей антибактериальные препараты других групп. Результаты этих исследований были объединены, используя модели случайных эффектов. Коэффициенты суммарного риска смертности, клинического ответа, приобретенной резистентности, а также неблагоприятные события, представлены в дополнительных материалах [21].

Не было выявлено никаких существенных различий в показателях смертности, клинического ответа, приобретенной резистентности, или неблагоприятных событий для пациентов, рандомизированных в группу цефалоспоринов против нецефалоспориновых антибиотиков или антисинегнойных пенициллинов против не-антисинегнойных пенициллинов.

Наша мета-анализ 9 исследований, включая 2174 больных, получающих карбапенемы, продемонстрировал относительное уменьшение (на 22%) смертности с режимами на основе карбапенемов по сравнению с режимами без карбапенемов (RR, 0.78; 95% CI, .65–.95; I² = 0%; P = .01) [155, 159, 161, 163, 167, 168, 173, 182, 183]. Обобщенный показатель смертности в группе карбапенемов составил 13,9%, против 17,8% в контрольной группе, с абсолютным сокращением на 3,9% (95% CI, .8–7.0). Тем не менее, не было никаких различий между группами в частоте клинической реакции или нежелательных явлений. Кроме того, в опубликованных исследованиях не было последовательных сообщений о частоте последующей кластридиальной инфекции и приобретенной резистентности к карбапенемам.

Пациенты, рандомизированные в группу аминогликозидов имели схожие показатели смертности, но более низкие показатели клинического ответа по сравнению с пациентами, не получавшими аминогликозиды (56% vs 68%; RR, 0.82; 95% CI, .71–.95). Пациенты, рандомизированные в группу хинолонов имели схожие показатели смертности и частоты клинического ответа, но немного меньше побочных явлений, по сравнению с группой, не получающих хинолоны (24% vs 27%; RR, 0.88; 95% CI, .78–.99).

Комбинированное использование антибиотиков с антисинегнойной активностью в сравнении с монотерапией при эмпирическом лечении подозреваемой VAP

Были оценены результаты у пациентов, рандомизированных в группу одного антисинегнойного антибиотика против 2-антисинегнойных препаратов. Найдено 7 исследований, удовлетворяющих этим критериям [160–162, 170, 171, 176, 181]. Не было выявлено никаких различий в показателях смертности, клинического ответа, побочных эффектов или приобретенной резистентности между сравниваемыми группами. Тем не менее, во многих из этих исследований были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями и пациенты с известными резистентными патогенами. Во многих исследованиях также допускалось эмпирическое применение дополнительного антибиотика с антисинегнойной активностью до выявления фактических патогенов. Эти факторы ограничивают применимость этих исследований для выбора эмпирического режима у неотобранных пациентов с подозрением на VAP. Роль окраски по Граму для выбора эмпирической терапии при VAP непонятна. Некоторые исследования предполагают, что отсутствие грамположительной флоры при окраске по Граму, позволяет сделать заключение об отсутствии золотистого стафилококка [186, 187]. Однако, недавно проведенный мета-анализ обсервационных исследований, обнаружил сравнительно низкий уровень соответствия между результатами при окраске по Граму и окончательно культивированной флорой [188]. Объединенная Каппа составила 0,40 (95% CI 0,34–0,46) для грамположительных организмов и 0,30 (95% CI .25–.36) для грамотрицательных микроорганизмов [188]. Не было выявлено рандомизированных контролируемых исследований по оценке результатов окраски по Граму для выбора эмпирического режима антибактериальной терапии.

Скрининг *S. aureus*

Многие стационары выполняют скрининг MRSA у некоторых или всех госпитализированных пациентов. Чувствительность скрининга МРСА значительно различается в зависимости от места забора и метода изоляции культуры (ноздри против ротоглотки, традиционный посев культуры против полимеразной цепной реакции (ПЦА)) [189]. Обсервационные данные свидетельствуют о том, что конкурентные или недавние положительные результаты при скрининге MRSA увеличивают вероятность того, что клиническая инфекция обусловлена MRSA [45, 190]. Однако, эта ассоциация является самой сильной при инфекции кожи и мягких тканей. Только около 30% респираторных инфекций будут связаны с MRSA у пациентов с положительными результатами скрининга MRSA [44, 46]. Точно так же, отрицательные результаты скрининга МРСА должны быть интерпретированы в контексте местной распространенности MRSA. В отделениях с низкой распространенностью респираторных инфекций, вызванных MRSA, отрицательные результаты посевов из носоглотки дополнительно предполагают, что пневмония вряд ли будет связана с MRSA и что нет

необходимости использования антибактериальных препаратов с анти-MRSA активностью [190]. В отделениях с более высокой частотой распространенности MRSA, отрицательные результаты скрининга уменьшают вероятность того, что заражение происходит из-за MRSA, но не исключает этой возможности [44, 46]. В этих условиях, некоторые исследования показали, что до 75% пациентов в критическом состоянии с MRSA инфекцией нижних дыхательных путей имеют отрицательные результаты посевов с носоглотки [46]. Не было выявлено рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих использование результатов MRSA скрининга на выбор эмпирического режима антибактериальной терапии.

Обоснование рекомендаций

Выбор метода эмпирического лечения при клиническом подозрении на VAP - трудный процесс между ранним началом адекватной антибактериальной терапии и ограничением избыточного антимикробного воздействия. Задержка в лечении и недостаточный антимикробный охват связаны с более высокими показателями смертности. С другой стороны, более широкий охват и более длительные курсы лечения увеличивают риск неблагоприятных эффектов препаратов, развития клостридиальной инфекции и устойчивости к противомикробным препаратам [191, 192]. Обычно рекомендуется компромисс между ранним и агрессивным лечением и ранним и агрессивным режимом де-эскалации (см. раздел XXIII) [68, 84, 120, 193-197].

Национальные и международные данные позволяют предположить, что значительная часть VAP связана с MRSA и устойчивой грамотрицательной флорой. Если местные или региональные данные о патогенах и/или характере резистентности существенно отличаются от перечисленных выше доступных данных, эмпирический охват должен включать антибактериальные препараты активные против MRSA, и, по меньшей мере, 2 антибиотика, активных в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *P. aeruginosa*. Основанием для включения двух антибиотиков с грамотрицательной активностью при эмпирическом режиме антибиотикотерапии является увеличение вероятности того, что, по крайней мере, один препарат будет активен в отношении патогенной флоры. С другой стороны, если местные или региональные данные демонстрируют низкую распространенность MRSA и низкую частоту резистентности грамотрицательных патогенов к антибиотикам, то вероятно, адекватным будет назначение одного препарата с активностью против *P. aeruginosa* и MSSA или одного препарата, активного против MSSA в сочетании с антибиотиком с активностью против *P. aeruginosa* и других грамотрицательных патогенов [162].

Эмпирические режимы антибактериальной терапии должны быть основаны на специфических факторах риска антибиотикорезистентности у отдельного пациента, а также на распространенности патогенов и их устойчивости к антибиотикам в отдельно взятом учреждении [131, 133]. Не все пациенты требуют максимального эмпирического охвата (см. Таблицу 3). Пациент-специфические факторы, которые следует рассмотреть до назначения антибиотиков, включают предшествующие микробиологические результаты и резистентность к противомикробным препаратам, последний используемый антибиотик, время от начала госпитализации и тяжесть заболевания. Факторы риска резистентности патогенов к антибиотикам перечислены в Таблице 2. Положительная прогностическая ценность отдельных факторов риска развития лекарственной устойчивости является величиной переменной и несовершенной; таким образом, врачам следует также учитывать местную распространенность резистентных патогенов при выборе эмпирической схемы антибактериальной терапии. Воздействие на MRSA и устойчивую грамотрицательную флору может быть целесообразным у пациентов без специфических факторов риска развития устойчивой патогенной флоры, если местная распространенность резистентной к антибиотикам патогенной флоры достаточно высока. С другой стороны, использование антибиотиков узкого спектра может быть целесообразно у пациентов без специфических факторов риска развития устойчивой патогенной флоры, которые лечатся в отделениях с низкой частотой распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Нет никаких данных, что определенные особенности организма или частота устойчивости к антибиотикам должны использоваться при выборе эмпирического режима антибактериальной терапии, чтобы гарантировать максимальный охват патогенной флоры. Исследовательская группа предполагает, что уровень резистентности MRSA в отделении реанимации и интенсивной терапии > 10%-20% диктует необходимость назначения анти-

биотика, активного против MRSA, и что уровень резистентности грамотрицательной патогенной флоры в отделении реанимации и интенсивной терапии > 10% диктует необходимость эмпирической антибактериальной монотерапии с использованием двух антибиотиков с грамотрицательной активностью при подозрении на VAP. Более низкий пороговый уровень при грамотрицательной флоре по сравнению с грамположительной флорой связан с более высокой частотой развития VAP вследствие грамотрицательной патогенной флоры; следовательно, существует повышенный риск несоответствующего воздействия антибиотиков на грамотрицательную флору при эмпирическом режиме антибактериальной терапии. Исследовательская группа признает что, выявление частоты полной резистентности грамотрицательных патогенов к выбранным антибиотикам при VAP может быть достаточно сложно, поскольку необходимо знать как локальную распространенность микроорганизмов, вызывающих VAP, так и частоту развития резистентности ко всем потенциальным антибиотикам. Для стационаров, которые не в состоянии вычислить уровень резистентности грамотрицательных патогенов, вызывающих VAP для каждого антибиотика, обосновано (хотя и не вполне достоверно) определение уровня резистентности к *Pseudomonas*, поскольку *Pseudomonas* является наиболее распространенным грамотрицательным патогеном, вызывающим VAP и, имеет тенденцию развития более высокой частоты резистентности, чем другие грамотрицательные патогены.

Пороговые значения были выбраны исследовательской группой, чтобы минимизировать вероятность ненадлежащего антибактериального покрытия, признавая, что неразборчивое использование препаратов широкого спектра для всех пациентов во всех отделениях не является необходимым и потенциально вредно. Для достижения этих пороговых значений принимается во внимание количество пролеченных пациентов, чтобы извлечь выгоду для одного индивидуума. Например, средняя распространенность *S. aureus* при VAP приблизительно 25%, частота резистентности MRSA 10%-20% подразумевает, что только 2.5%-5% VAP будет связано с MRSA и подавляющее большинство пациентов не извлекает выгоды от использования препаратов с активностью против MRSA. Более высокие коэффициенты заболеваемости MRSA, однако, увеличат процент пациентов, которые, вероятно, смогут извлечь выгоду от применения препаратов с активностью против MRSA. Мы признаем, что учитывая отсутствие данных об оптимальных порогах для расширения покрытия, отдельные подразделения могут регулировать эти пороговые значения в соответствии с местными ценностями и предпочтениями. Мы также отмечаем, что другие рекомендации по инфекционным заболеваниям предлагают подобные пороговые значения по эмпирическому выбору антибиотиков [198]. Необходимо проведение дальнейших приоритетных исследований по определению оптимальных пороговых значений для выбора широкого или узкого эмпирического режима антибактериальной терапии.

Исследовательская группа рекомендовала ванкомицин или линезолид для эмпирического режима при MRSA против других антибактериальных препаратов на основании результатов многих исследований по сравнению этих препаратов. Поскольку эффекты ванкомицина и линезолида на исходы заболеваний подобны, заключительный выбор должен быть основан на других факторах, таких как количества лейкоцитов, функция почек, параллельное назначение ингибиторов обратного захвата серотонина и стоимость.

Исследовательская группа предположила, что монотерапия и против MSSA и против *Pseudomonas* может быть адекватна у больных без факторов риска развития резистентности, находящихся на лечении в отделениях с низким уровнем распространенности MRSA и устойчивой грамотрицательной флоры. Возможные препараты: пиперациллин-тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем или меропенем. Исследовательская группа предостерегает клиницистов, что устойчивость к хинолонам более распространена у пациентов с MSSA. Если подтверждена MSSA инфекция, предлагается выбрать препараты более узкого спектра с меньшей вероятностью развития резистентности, такие как цефазолин, оксациллин, или нафциллин.

Исследовательская группа предложила использовать два антисинегнойных препарата различных классов для эмпирического лечения пациентов с факторами риска развития антибиотикорезистентной флоры, а также у пациентов, которые проходят лечение в отделениях, где более 10% VAP устойчивы к препаратам, применяемых в качестве монотерапии. Это предложение было сделано, несмотря на результаты метаанализа, предлагающих различие в частоте смертности, клинического ответа, отрицательных воздействий или приобретенной устойчивости между режимами с одним антисинегнойным препаратом против двух. Исследовательская группа была обеспокоена тем, что данные рассмотренных

исследований не охватывали всех пациентов с VAP, потому, что в большинстве исследований были исключены пациенты с выявленной резистентной патогенной флорой и пациенты, находящиеся в группе высокого риска развития резистентности. Эти данные действительно предполагают, что, как только был идентифицирован возбудитель и его чувствительность к антибиотикам, нет никаких оснований для продолжения комбинированной антибактериальной терапии.

Исследовательская группа специфично не рекомендовала карбапенемы в качестве предпочтительного эмпирического препарата при VAP, несмотря на результаты метаанализа, показавшего, что карбапенемы могут быть связаны с более низкими показателями смертности при VAP. Исследовательская группа была обеспокоена тем, что все исследования карбапенемов оценивали только краткосрочные исходы. Многие исследования в настоящее время связывают карбапенемы с развитием клостридиального колита и антибиотикорезистентных микроорганизмов как у отдельных пациентов, так и на стационарных уровнях, включая организмы, устойчивые к другим препаратам, кроме карбапенемов [199–209]. Кроме того, несмотря на более низкое количество исследований сбора и сообщения о развитии устойчивости к карбапенемам (только 7 исследований), наш стандартный мета-анализ показал тенденцию повышенного риска развивающейся резистентности (RR, 1.40; 95% CI .95–2.06; P = .08), и наши исследования Байсиэна показали 96%-ю вероятность развивающейся устойчивости к карбапенемам при эмпирическом их использовании. Следует отметить, что к существенному увеличению устойчивости к антибиотикам а также отсутствие преимуществ выживаемости с карбапенемами по сравнению с другими антибиотиками наблюдали при анализе лечения HAP/VAP вследствие *P.aeruginosa*, (смотри раздел XVI). Наконец, уровень резистентности к карбапенемам повысился начиная с публикации многих исследований, включенных в этот анализ [210–212], и следовательно, общая рекомендация в пользу карбапенемов может не подойти для многих современных отделений реанимации и интенсивной терапии. Предполагается, что это - критическая область для будущего исследования.

Исследовательская группа предлагает не назначать аминогликозиды, когда доступны альтернативные препараты с адекватной грамотрицательной активностью из-за плохого проникновения аминогликозидов в легкие, увеличенного риска нефротоксичности и ототоксичности. Наш мета-анализ предполагает, что они связаны с более плохим клиническим ответом по сравнению с другими классами антибиотиков.

Хотя нет никаких рандомизированных исследований по оценке полимиксинов (колистин или полимиксин В) в качестве эмпирической терапии при VAP, полимиксины могут быть разумным компонентом эмпирической схемы в отделениях с высокой частотой резистентности к антибактериальным препаратам других классов [184]. В некоторых отделениях реанимации и интенсивной терапии микроорганизмы, чувствительные к колистину в одиночку несут ответственность более чем за 20% грамотрицательных VAP [213]. Тем не менее, существует ограниченное количество данных о том, как это может повлиять на частоту развития нефротоксичности, резистентности к колистину, и уровень смертности в долгосрочной перспективе. Злоупотребление полимиксинами может поставить под угрозу их нынешнюю роль в качестве антибиотиков последней инстанции с активностью против грамотрицательной флоры.

И, наконец, исследовательская группа настоятельно рекомендует врачам рассмотреть все соответствующие имеющиеся данные об индивидуальных особенностях пациента и условиях среды, чтобы сделать выбор эмпирического режима антибактериальной терапии для каждого пациента. Факторы, которые следует рассмотреть: уверенность клинициста о наличии воспаления легких, факторы пациента в плане развития лекарственной устойчивости патогенов, существующая аллергия и тяжесть заболевания, доклинические микробиологические результаты, результаты скрининга MRSA, морфология и количество организмов при окраске мазка по Граму, а также локальное распределение и резистентность микроорганизмов, связанных с VAP. Некоторые из этих факторов могут быть достаточны только для назначения препаратов с активностью против MRSA, даже если локальная частота резистентности к метициллину составляет <10% -20% (например, если пациент тяжело болен, у него выявлены грамположительные коки в мазке по Граму, и есть недавний положительный результат высева из носовых ходов на MRSA). С другой стороны, некоторые факторы могут также разумно поддержать решение не учитывать охват MRSA, даже в пределах отделения с относительно высоким уровнем резистентности к антибиотикам (например, если клиническое подозрение на воспаление легких является относительно

низким, пациент не тяжело болен, нет факторов риска развития резистентности, в мазках по Граму выявлены только грамотрицательные микроорганизмы).

Потребности в научных исследованиях

Существует острая необходимость в большем количестве данных для выбора эмпирического режима антибактериальной терапии (широкого спектра против узкого). Дополнительные данные также необходимы для дифференцированного воздействия различных схем эмпирической терапии на частоту развития резистентности микроорганизмов и долгосрочные результаты на индивидуальном и популяционном уровнях, таких как, смертность и устойчивость к антибиотикам.

XI. Должен ли выбор эмпирического антибиотического режима при HAP (non - VAP) быть основан на локальных данных по антибиотикорезистентности?

Рекомендации

1. Мы рекомендуем, чтобы все больницы регулярно проводили и распространяли результаты локальной антибиотикограммы, в идеале во всех случаях развития HAP, если это возможно.
2. Мы рекомендуем, чтобы режим эмпирической антимикробной терапии зависел от локального распределения патогенов, связанных с развитием HAP, и от их антимикробной чувствительности.

Замечания: частота, с которой будет производиться изучение распределения инфекционных патогенов и обновление их антимикробной чувствительности, должна быть определена каждым отдельно взятым учреждением здравоохранения. Сообщения должны включать частоту изменения, ресурсы и количество доступных данных для анализа.

Краткое изложение доказательств

Мы провели систематический обзор рандомизированных и наблюдательных исследований, чтобы определить распространенность инфицирования при HAP. Исследования, опубликованные до 2000 г. были исключены из-за изменений в структуре резистентности и распространенности микроорганизмов в течение долгого времени. Было выбрано 24 исследования, которые предоставили соответствующие данные [11, 89, 92, 139, 155, 179, 214-231]. Исследования включали пациентов преимущественно в Северной Америке, Европе, и Азии, с небольшим процентом пациентов из Южной Америки. При проведении мета-анализа была определена следующая частота потенциальной лекарственной устойчивостью патогенных микроорганизмов: негликозо-ферментирующая грамотрицательная флора (19% [95% CI 15% -24%], изоляты с разновидностями *Pseudomonas* на долю которых приходится 13% [95% CI 10% -17%] и разновидности *Acinetobacter* на долю которых приходится 4% [95% CI от 2% -6%]), *E. Coli* (16% [95% CI 13% -20%] изолятов), *S. aureus* (16% [95% CI 12% -21%] изолятов), MRSA (10% [95% CI 6% -14%] изолятов), и MSSA (6% изолятов). Были значительные различия в частоте выделения специфических патогенных микроорганизмов во всех исследованиях, но год и географическая площадь не учитывает изменения, за исключением разновидностей *Acinetobacter*. Разновидности *Acinetobacter* увеличились в сравнении исследований, опубликованных в период между 1994 и 1999 годами и исследованиями, опубликованными в период между 2006 и 2012 годами, и являются более распространенными причинами развития HAP в Азии, чем в Европе и Соединенных Штатах.

У систематического обзора были ограничения, которые нужно рассмотреть прежде, чем применить результаты исследования в клинической практике. Были выявлены значительные различия среди исследований относительно того, были ли включены пациенты с иммуносупрессией или не имеющие подтвержденный патоген; включение только пациентов с положительными результатами микробиологических анализов может исказить данные, чтобы отразить наиболее тяжелых пациентов, которые наиболее вероятно, имеют положительную микробиологию и больше шансов развития полирезистентной инфекции [27, 232, 233]. Было также изменение единицы анализа (то есть, пациент или изолят). Поскольку конкретные чувствительности к антибиотикам не были зарегистрированы в большин-

стве исследований, результаты отражают потенциально устойчивые к антибиотикам микроорганизмы, а не фактические показатели устойчивости к антибиотикам.

Микробная флора и структура резистентности могут значительно различаться среди стран, регионов, больницы, отделений реанимации и интенсивной терапии в больнице, и источников (легкие или другая локализация) [32, 131, 132]. Это иллюстрируется обсервационным исследованием 405 поступивших пациентов, которые были последовательно госпитализированы в терапевтические, хирургические, или травматологические отделения реанимации и интенсивной терапии больших академических медицинских центров с последующим проспективным изучением в течение 3-х месяцев. Были выявлены значительные различия в чувствительности к антибиотикам среди отделений реанимации и интенсивной терапии для *S. aureus*, разновидностей *Enterococcus*, разновидностей *Acinetobacter*, разновидностей *Enterobacter*, разновидностей *Klebsiella* и *Pseudomonas* [132]. Тем не менее, другое исследование показало, что частота резистентности, зафиксированная по данным антибиотикограммы стационара в целом, отражает частоту резистентности в отделениях интенсивной терапии, хотя частота MRSA, может быть недооценена [133].

Обоснование рекомендаций

Для того, чтобы сбалансировать конкурирующие цели обеспечения соответствующего раннего охвата антибиотиками и избежать излишнего лечения, которое может привести к развитию резистентности к антибиотикам и другим неблагоприятным последствиям, один подход включает избирательное назначение широкой антимикробной терапии пациентам с самыми большими потребностями в такой терапии, например, с факторами риска развития резистентности к противомикробным препаратам и находящимся на лечении в отделениях с распространенной патогенной флорой, устойчивой к антибиотикам [131, 133].

Необходимо выявление больных, которые находятся в среде, где частота возбудителей, резистентных к антибиотикам является распространенной, чтобы определить локальную распространенность и резистентность к антибиотикам. Локальная распространенность патогенов, связанных с возникновением HAP и их резистентность к антибиотикам в идеале должны быть определены с использованием локальных данных каждого медицинского блока, если это возможно, так как патогенная флора и характер резистентности значительно различаются в разных странах, регионах, стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии и образцов источников. Экспертная группа согласилась, что использование локальных антибиотикограмм для выбора антибиотика является предпочтительным подходом для раннего назначения антибиотиков с соответствующим охватом, избегая при этом излишнего лечения.

XII. Какие антибиотики рекомендуются для эмпирического лечения клинически подозреваемой HAP (non-VAP)?

Рекомендации (см. таблицу 4)

1. Для эмпирического лечения пациентов с HAP, мы рекомендуем назначение антибиотика с активностью против *S. aureus* (**сильная рекомендация, очень низкого качества доказательства**). (см. рекомендации ниже относительно эмпирического лечения MRSA против MSSA.)

i. Для эмпирического лечения пациентов с HAP, у которых есть любой фактор риска MRSA (предшествующее внутривенное использование антибиотиков в течение 90 дней, госпитализация в отделение, где >20% изолятов *S. aureus* - метициллинрезистентны, или распространенность MRSA не известна, или пациент находится в группе высокого риска по смертности, мы предлагаем назначение антибиотика с активностью против MRSA (**слабая рекомендация, очень низкого качества доказательства**). (Факторы риска смерти включают потребность в ИВЛ, связанную с HAP и септический шок).

ii. Для пациентов с HAP, которые требуют эмпирического лечения MRSA, мы рекомендуем назначение ванкомицина или линезолида, скорее, чем альтернативного антибиотика (**сильная рекомендация, низкого качества доказательства**).

iii. Для пациентов со HAP, которые лечатся эмпирически и не имеют никаких факторов риска MRSA, находящихся в группе невысокого риска смерти, мы предлагаем назначить антибиотик с активностью против MSSA, включая пиперациллин-тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем, или меропенем. Оксациллин, нафциллин, или цефазолин являются предпочтительными антибиотиками для лечения доказанного MSSA, но не назначаются при эмпирической терапии VAP, если один из вышеупомянутых препаратов уже использовался (**слабая рекомендация, очень низкогокачественные доказательства**).

2. Для эмпирического лечения пациентов с HAP, мы рекомендуем назначение антибиотика с активностью против *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной флоры (**сильная рекомендация, очень низкогокачественные доказательства**).

i. Для пациентов с HAP, которые требуют эмпирического лечения и имеют факторы, увеличивающие вероятность *P. aeruginosa* или другой грамотрицательной инфекции (предшествующее внутривенное введение антибиотиков в течение 90 дней), или верхний уровень риска по смертности, мы предлагаем назначить антибиотики 2-х различных классов с активностью против *P. aeruginosa* (**слабая рекомендация, очень низкогокачественные доказательства**). Факторы риска смерти включают: потребность в ИВЛ, связанную с HAP и септический шок). Всем другим пациентам с HAP, которым требуется проведение эмпирического лечения, можно назначить один антибиотик с активностью против *P. aeruginosa*.

ii. Для пациентов с HAP, которые требуют эмпирического лечения, мы рекомендуем не использовать аминогликозид в качестве единственного препарата с активностью против *P. aeruginosa* (**сильная рекомендация, очень низкогокачественные доказательства**).

Ценности и предпочтения: Эти рекомендации – компромисс между конкурирующими целями обеспечения ранней антибиотикотерапии с оптимальным спектром антимикробного действия и предотвращения излишнего лечения, которое может привести к неблагоприятному действию препаратов, клостридиальным инфекциям, развитию резистентности к антибиотикам и возросшей стоимости лечения.

Примечания: 20%-й порог для принятия решения о назначении антибактериального препарата с активностью против MRSA или MSSA, выбран, чтобы балансировать между потребностью в эффективной начальной антибиотикотерапии и рисками чрезмерного использования антибиотиков. Осуществляя эти рекомендации, отдельные отделения могут изменять этот 20% порог. Если у пациента есть структурные заболевания легких, увеличение риска грамотрицательной инфекции (бронхоэктазы или муковисцидоз), рекомендуется назначение двух препаратов с активностью против *P. aeruginosa*. Высокогокачественная окраска образцов мокроты по Граму с многочисленной и преобладающей грамотрицательной флорой обеспечивает дальнейшую поддержку для диагноза грамотрицательной пневмонии, включая микроорганизмы ферментирующие и не ферментирующие глюкозу".

Таблица 4. Рекомендуемая начальная эмпирическая антибиотикотерапия при внутрибольничных пневмониях (не вентилятор-ассоциированная пневмония)

Риск смертности не высокий ¹ и нет факторов вероятности MRSA ^{2,3}	Риск смертности не высокий ¹ и есть факторы вероятности MRSA ^{2,3}	Высокий риск смертности или внутривенное введение антибиотиков в течение предшествующих 90 дней ^{1,3}
Один из следующих препаратов:	Один из следующих препаратов:	Два из следующих препаратов, избегать назначения двух β-лактамов антибиотиков
Пиперациллин/тазобактам ⁴ 4.5 г в/венно каждые 6 часов	Пиперациллин/тазобактам ⁴ 4.5 г в/венно каждые 6 часов	Пиперациллин/тазобактам ⁴ 4.5 г в/венно каждые 6 часов
ИЛИ	ИЛИ	ИЛИ

Цефепим ⁴ 2 г каждые 8 часов	Цефепим ⁴ или цефтазидим ⁴ 2 г каждые 8 часов	Цефепим ⁴ или цефтазидим ⁴ 2 г каждые 8 часов
ИЛИ	ИЛИ	ИЛИ
Левифлоксацин 750 мг в/в раз в сутки	Левифлоксацин 750 мг в/в раз в сутки Ципрофлоксацин 400 мг каждые 8 часов	Левифлоксацин 750 мг в/в раз в сутки Ципрофлоксацин 400 мг каждые 8 часов
ИЛИ	ИЛИ	ИЛИ
Импенем ⁴ 500 мг в/в каждые 6 часов Меропенем ⁴ 1 г в/в каждые 8 часов	Импенем ⁴ 500 мг в/в каждые 6 часов Меропенем ⁴ 1 г в/в каждые 8 часов	Импенем ⁴ 500 мг в/в каждые 6 часов Меропенем ⁴ 1 г в/в каждые 8 часов
	ИЛИ	ИЛИ
	Азтреонам 2 г в/венно каждые 8 часов	Амикацин 15-20 мг/кг в/венно раз в сутки Гентамицин 5-7 мг/кг в/венно раз в сутки Тобрамицин 5-7 мг/кг в/венно ежедневно
		ИЛИ
		Азтреонам ⁵ 2 г в/венно каждые 8 часов
	ПЛЮС	ПЛЮС
	Ванкомицин 15 мг/кг в/венно каждые 8-12 часов. Целевой уровень – 15-20 мг/мл (рассмотрите болюсную дозу 25-30 мг/кг однократно) при тяжелом состоянии	Ванкомицин 15 мг/кг в/венно каждые 8-12 часов. Целевой уровень – 15-20 мг/мл (рассмотрите болюсную дозу 25-30 мг/кг однократно) при тяжелом состоянии
	ИЛИ	ИЛИ
	Линезолид 600 мг в/венно каждые 12 часов	Линезолид 600 мг в/венно каждые 12 часов
		Если препараты со спектром действия на MRSA не используются, используйте препараты, действующие на MSSA. Варианты включают: Пиперациллин/тазобактам, цефепим, левифлоксацин, имипенем, меропенем. Окациллин, нафциллин, и цефазолин предпочтительнее для лечения доказанного MSSA, но обычно не используются при эмпирическом лечении HAP.
	Если у пациента есть тяжелая аллергия на пенициллины, используйте азтреонам вместо любого β-лактаманного антибиотика, включая действующие на MSSA.	

Сокращения: MRSA - метициллин-устойчивый золотистый стафилококк; MSSA - метициллин-чувствительный золотистый стафилококк.

1 факторы риска смертности включают потребность в проведении ИВЛ из-за пневмонии и септического шока.

2 Показания для препаратов, действующих на MRSA включают внутривенное лечение антибиотиками в течение предыдущих 90 дней, а также лечение в отделениях, где распространенность MRSA среди изолятов *S. aureus* не известна или >20%. Предшествующее выявление MRSA, может также увеличить риск MRSA. Порог 20% был выбран, чтобы сбалансировать необходимость эффективной первоначальной антибиотикотерапии и риски чрезмерного использования антибиотиков; следовательно, отдельные отделения могут выбрать пороговое значение в соответствии с местными ценностями и предпочтениями. Если препараты со спектром действия на MRSA не используются, используйте препараты, действующие на MSSA.

- 3 Если пациент имеет факторы, повышающие вероятность грамотрицательной инфекции, рекомендуется назначение двух препаратов с антисинегной активностью. Если пациент имеет структурное заболевание легких, увеличивая риск грамотрицательных инфекции (т.е., бронхоэктазы или муковисцидоз), рекомендуется назначение двух препаратов с антисинегной активностью. Высококачественная окраска образцов мокроты по Граму с многочисленной и преобладающей грамотрицательной флорой обеспечивает дальнейшую поддержку для диагноза грамотрицательной пневмонии, включая микроорганизмы, ферментирующие и не ферментирующие глюкозу.
- 4 Допустимо продленное введение препарата.
- 5 При отсутствии других вариантов, допустимо использовать азтреонам в качестве вспомогательного препарата с другими β-лактамами антибиотиками, так как они имеют различные точки приложения в клеточной стенке бактерий [137].

Краткое изложение доказательств

Относительно того, должны ли пациенты с НАР получать эмпирическую антибактериальную терапию против *S. aureus*, наш мета-анализ 23 исследований, описанный выше (см. раздел XI) показал, что MRSA и MSSA были связаны с 10% и 6% случаев НАР, соответственно. Неадекватное начальное лечение *S. aureus* может быть связано с увеличением смертности по данным обсервационного исследования, включившего 165 пациентов с НАР. Исследование показало, что неадекватная антибактериальная терапия была связана с увеличением общей смертности (75% против 22%; RR, 10.41; 95% CI, 2.01-53.95) и увеличением смертности вследствие пневмонии (50% против 15,1%; RR 4,92; 95% CI 1.31-18.49) [11]. Это исследование является косвенным доказательством того, что неадекватное целевое лечение *S. aureus* увеличивает смертность, так как исследование идентифицировали возбудителя только в одной трети случаев и, среди случаев, в которых патоген был определен, <10% были связаны с *S. aureus*.

Что касается выбора антибиотика после выявления MRSA, издательская группа обнаружила ограниченное количество доказательств, специфичных для пациентов с НАР, которые сравнивали разные схемы лечения. Поэтому было решено, что наиболее подходящими доказательствами были сравнения различных схем лечения, описанные выше для VAP, которые не выявили никаких различий в клинических исходах при использовании ванкомицина в сравнении с линезолидом (см. раздел XV).

Относительно того, должны ли пациенты с НАР получать эмпирическую антибактериальную терапию против *P.aeruginosa* и других грамотрицательных патогенов, мета-анализ 23 исследований, описанный выше, показал, что *P.aeruginosa* ассоциировалась с 13% случаев НАР, другие грамотрицательные патогены с 22% случаев. Неадекватное начальное лечение *P.aeruginosa* и другой грамотрицательной флоры может быть связано с повышенной смертностью согласно обзорному исследованию 165 пациентов с НАР, которое описано выше. [11]. Тем не менее, данное исследование является косвенным доказательством того, что неадекватное целевое лечение *P.aeruginosa* и другой грамотрицательной флоры, увеличивает смертность из-за выявления возбудителя только в 1/3 случаев; среди случаев, в которых патоген был определен, <50% были вызваны *P.aeruginosa*, или другими грамотрицательными микроорганизмами.

Что касается того, использовать один или два антибиотика с антисинегной активностью и активностью против другой грамотрицательной флоры при НАР, было выявлено ограниченное количество доказательств, которые изучали этот вопрос у пациентов с НАР.

Что касается предпочтительной схемы антибактериальной терапии, систематический обзор выявил 10 рандомизированных исследований, в которых проводилось сравнение эмпирической схемы антибактериальной терапии в группе взрослых пациентов, в которой не менее двух третей пациентов имели НАР, а не VAP [153, 155, 177, 179, 183, 214, 229, 234-236]. Четыре исследования по сравнению карбапенемов с пиперациллином-тазобактамом [179, 183, 229, 235], 5 исследований сравнивало цефалоспорины с различными альтернативными антибиотиками [177, 214, 237-239], и 2 исследования было по сравнению с новым противомикробными перпаратами (Televancin или Tigecycline) в качестве альтернативного антибиотика [153, 155]. Мета-анализ 4-х исследований, по сравнению карбапенемов с пиперациллином-тазобактамом не выявил никакой разницы в частоте смертности (RR для карбапенемов, 0,94; 95% CI .66-1,34). Остальные 6 исследований не могут быть объединены; однако, все исследования обнаружили, что нет каких-либо кон-

кретных противомикробных схем лечения, которые продемонстрировали бы лучшие результаты, за исключением одного исследования, у которого были важные ограничения и в котором различие могло не быть клинически значимым [177].

Учитывая ассоциацию терапии аминогликозидами с неблагоприятными эффектами у пациентов с VAP, исследовательская группа была обеспокоена тем, что подобные эффекты могут возникать и у пациентов с HAP. Некоторые из антимикробных схем, используемые в исследованиях, включали аминогликозиды. Несмотря на то, что побочные эффекты не были сравнены с другими режимами, частота развития почечной недостаточности и головокружения/шум в в ушах у больных с HAP, которые получали аминогликозиды составили 3% и 2%, соответственно [229, 235].

Недоступный в США новый цефалоспорин Ceftobiprole с активностью *in vitro* против большинства патогенных микроорганизмов, вызывающих HAP, в том числе MRSA, разновидностей *Enterobacter* и *P. aeruginosa*. В исследовании 781 пациентов с внутрибольничной пневмонией, в том числе 571 с HAP, Ceftobiprole продемонстрировал подобную скорость клинического выздоровления и частоту микробиологической эрадикации как и комбинация цефтазидима и линезолида при HAP (non VAP). Дополнительная антисинегнойная терапия была показана пациентам с подозрением или доказанной синегнойной инфекцией [156].

Экспертная группа имела очень низкую уверенность в следующих данных: (1) предполагаемая распространенность различных патогенов, так как эта оценка была основана на мета-анализе, включающем исследования с риском смещения; (2) предполагаемые эффекты неадекватной антибактериальной терапии у невентилируемых пациентов с HAP вследствие *P. aeruginosa* и других грамотрицательных патогенов, так как исследование было наблюдательным и было ограничено косвенностью исследуемой популяции (изучаемой популяцией должны были быть пациенты с HAP вследствие *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной флоры, но изучаемой популяцией были пациенты с HAP вследствие различной флоры) [11]; (3) предполагаемые эффекты различных эмпирических режимов (включая монотерапию против комбинированной терапии), потому что они были основаны на мета-анализе рандомизированных исследований с риском смещения и очень серьезной косвенностью (исследования были выполнены у больных с HAP в различных отделениях с использованием различных протоколов и различных режимов); (4) предполагаемые отрицательные воздействия аминогликозидов, потому что они не были сравнены с контрольной группой (описание серии случаев в рандомизированном исследовании [229, 235]); (5) исследование, которое оценило эффекты неэффективной антибиотикотерапии у пациентов с HAP вследствие *S. aureus*, поскольку исследование было наблюдательным, и было ограничено косвенностью исследуемой популяции (изучаемой популяцией должны были быть пациенты с HAP вследствие *S. aureus*, но изучаемой популяцией были пациенты с HAP вследствие различной флоры [11]); и (6) оценки, полученные при сравнении ванкомицина и линезолида, потому что они были определены результатами мета-анализа рандомизированных исследований, которые были ограничены риском смещения и косвенностью (см. секцию XV). Косвенность отражает то, что метаанализ включал пациентов с VAP, тогда как изучаемой популяцией были пациенты с HAP.

Обоснование рекомендаций

Доказательства указывают на то, что 16% (95% CI 12% - 21%) случаев HAP вызваны *S. aureus*. Экспертная группа пришла к выводу, что эта частота достаточна, чтобы рекомендовать, во всех эмпирических схемах лечения включение антибиотика с активностью в отношении *S. aureus*, в частности, в свете доказательств того, что неадекватное покрытие *S. aureus* может увеличить смертность. Другими словами, группа говорит о том, что польза от снижения смертности потенциально перевешивает дополнительные побочные эффекты, обременение, и стоимость, в том числе антибиотика с активностью в отношении *S. aureus*. Рекомендация сильная, несмотря на очень низкое качество доказательств, потому что группа судит о том, что позитивные аспекты этой рекомендации более важны для пациентов, чем отрицательные ее стороны и, поэтому, большинство хорошо осведомленных пациентов хотело бы получить дополнительный антибиотик.

Руководящая группа решила, что частота 10% (95% CI 6% -14%) случаев HAP, вызванных MRSA, является недостаточным обоснованием для использования антибиотика с активностью против MRSA у всех пациентов с HAP. Факторы, на основании которых было принято решение следующие: пациенты с HAP менее тяжелые, чем пациенты с VAP и, та-

ким образом, негативные последствия первоначальной неадекватной антибактериальной терапии, вероятно, будут менее серьезными, чем у пациентов с VAP [92, 219, 222]; данные микробиологической культуры часто не получаются у пациентов с HAP, поскольку адекватные образцы мокроты получить достаточно трудно, и, следовательно, врачи могут продолжать первоначальный режим с использованием антибиотика широкого спектра действия в течение всего курса терапии, поскольку нет никаких данных микробиологии для режима де-эскалации.

Вместо этого группа согласилась, что эмпирический охват MRSA должен быть сохранен для пациентов с HAP, у которых есть любые факторы высокой вероятности инфекции MRSA или высокого риска смертности. Наши исследования показали, что внутривенная антибиотикотерапия в течение предшествующих 90 дней является фактором риска развития госпитальной MRSA пневмонии. Другие факторы, которые увеличивают вероятность пневмонии, вызванной MRSA, включают выявленную MRSA колонизацию при посевах из носоглотки и дыхательных путей или некультурального скрининга [45, 190], а также согласно результатам высококачественной окраски по Граму, показывающей многочисленные грамположительные кокки с кластерами стафилококков [187, 240]. Госпитализация в отделение, где более 20% выделенного золотистого стафилококка является methicillin резистентными или когда распространенность MRSA неизвестна, априорно увеличивает риск MRSA по сравнению со стационарами, где MRSA, как известно, редок. 20%-й порог для решения о назначении антибиотика с активностью против MRSA, или MSSA был произвольно выбран группой в попытке уравновесить потребность в эффективной начальной антибактериальной терапии с риском чрезмерного использования антибиотика. Высокий риск смертности был определен руководящей группой как необходимость проведения ИВЛ из-за пневмонии и развития септического шока.

Руководящая группа предпочитает ванкомицин или линезолид для проведения эмпирической схемы антибактериальной терапии у пациентов с MRSA. Это основано на обширном клиническом опыте использования этих препаратов, а также эффективность этих антибиотиков у больных с VAP. Поскольку эффекты ванкомицина и линезолида на клинические исходы аналогичны, окончательный выбор опирается на такие факторы, как количество лейкоцитов, одновременное использование ингибиторов рецепторов обратного захвата серотонина, функции почек, и стоимость.

Пациенты с HAP, которые не имеют факторов риска развития любой MRSA инфекции или плохого клинического исхода могут получать эмпирическую схему, которая включает в себя антибиотик против MSSA. Следует отметить, что некоторые препараты, которые могут быть включены в эмпирические схемы при HAP из-за их активности в отношении *P.aeruginosa*, и грамотрицательных патогенов, также пригодны для эмпирического покрытия MSSA. К ним относятся пиперациллин-тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем, и меропенем. Эмпирический антимикробный режим, который включает в себя один из этих препаратов, не требует дополнительного препарата по целевому покрытию MSSA. Если подтверждена моноинфекция с MSSA, оксациллин, нафциллин и цефазолин являются оптимальными внутривенными антибиотиками с узким спектром для лечения MSSA.

Показано, что приблизительно 35% случаев HAP вызвано грамотрицательными патогенами. Группа согласилась, что высокая распространенность, объединенная с возможностью неадекватной терапии и повышенной смертностью, делает необходимым включение во все эмпирические режимы препараты с активностью против *P. aeruginosa* и других грамотрицательных микроорганизмов. Говоря по-другому, группа делает вывод, что выгода потенциального уменьшения смертности перевешивает побочные эффекты и стоимость препаратов с активностью против *P. aeruginosa* и других грамотрицательных патогенов. Рекомендация сильная, несмотря на очень низкое качество доказательств, потому что группа судит о том, что позитивные аспекты этой рекомендации более важны для пациентов, чем отрицательные ее стороны и, поэтому, большинство хорошо осведомленных пациентов хотело бы получить антибиотики с активностью против *P. aeruginosa* и других грамотрицательных микроорганизмов.

Что касается того, использовать ли при эмпирическом режиме один или два антибиотика с активностью против *P. aeruginosa*, ориентиром группа считает косвенные доказательства у пациентов с VAP. Подобно принятию решения у пациентов с VAP, группа была обеспокоена применением этих доказательств для всех пациентов с HAP, поскольку большинство исследований исключили пациентов с повышенным риском развития рези-

стентной патогенной флоры. Группа пришла к выводу, что пациенты с НАР с факторами, повышающих вероятность грамотрицательной инфекции, включая *Pseudomonas*, или повышенный риск смертности, должны получать антибиотики двух различных классов с активностью против *P.aeruginosa*, в то время как пациентам без этих факторов возможно назначение только одного такого антибиотика. Группа экспертов согласилась, что этот подход отражает соответствующий баланс между конкурирующими целями обеспечения раннего надлежащего охвата антибиотиками и улучшения клинических результатов, таких как смертность, избегая при этом чрезмерного лечения, которое может привести к развитию резистентности, побочным эффектам, а также увеличению стоимости лечения.

Факторы, увеличивающие вероятность грамотрицательной инфекции, включая *Pseudomonas* - высококачественное окрашивание мокроты по Граму с многочисленными и преобладающими грамотрицательными кокками [240], и наличие структурного заболевания легких, связанного с *Pseudomonas* (т.е., бронхоэктазы и муковисцидоз). Факторы риска смертности включают необходимость проведения ИВЛ из-за пневмонии и наличие септического шока.

Этот подход, вероятно, сократит число пациентов с НАР, для которых назначение двух антибиотиков с активностью против *P. Aeruginosa* было бы рекомендовано при начальной эмпирической терапии, по сравнению с рекомендациями ATS/IDSA 2005 года по НАР/VAP [1]. Группа согласилась, что это изменение особенно гарантировано в свете растущей распространенности кластридиальной инфекции вследствие приема антибиотиков, проблем здравоохранения, имеющих отношение к увеличивающейся устойчивости к антибиотикам и недостатку новых антибиотиков. Данные свидетельствуют, что "не ферментирующие глюкозу" грамотрицательные патогены (например, *Pseudomonas* и *Acinetobacter*) и тонкокишечные грамотрицательные патогены составляют 19% (95% CI 15%-24%) и 16% (95% CI 13%-20%) случаев НАР, соответственно. Это означает, что даже в больнице с высоким показателем устойчивости к антибиотикам (например, 20% для "не ферментирующих глюкозу" грамотрицательных патогенов и 10% для грамотрицательной тонкокишечной флоры), частота развития НАР, вызванных антибиотикоустойчивыми грамотрицательными патогенами составит приблизительно 5%. Таким образом, монотерапия с использованием антибиотиков с активностью против грамотрицательной флоры, как ожидается, будет достаточна для 95% пациентов с НАР. Конечно, в больницах с высоким показателем устойчивости к антибиотикам, должно быть рассмотрено использование двух препаратов с антисинегной активностью.

Группа не рекомендует определенный класс антибиотиков с активностью против *P. aeruginosa* и других грамотрицательных патогенов из-за отсутствия доказательств, что один режим превосходит другой. Единственные исключения - аминогликозиды. Группа приняла решение не рекомендовать аминогликозиды в большинстве ситуаций из-за плохого проникновения в ткань легкого и риска нефротоксичности и ототоксичности при отсутствии улучшенных результатов у пациентов с НАР, совместно с косвенными доказательствами у пациентов с VAP, которые демонстрируют худшие исходы заболеваний и большее количество неблагоприятных эффектов.

Пациенты с ранней исходной НАР (определенной как пневмония, выявленная в течение 4–7 дней после госпитализации) имеют более низкую частоту развития мультирезистентной пневмонии, чем пациенты с поздней НАР [228]. Однако, многие пациенты с ранней НАР подвержены инфицированию мультирезистентной флорой [228, 241], вероятно потому, что у многих есть риск развития резистентности (предшествующее внутривенное введение антибиотиков). Таким образом, группа не рекомендует различные антибиотические режимы при ранней НАР, предпочитая учитывать специфические факторы риска, которые придают повышенный риск у больных, независимо от срока НАР.

Ceftobiprole может быть одним из вариантов для монотерапии НАР, где он доступен, учитывая результаты исследования, описанного выше [156].

Фармакокинетическая / фармакодинамическая оптимизация антибактериальной терапии

ХIII. На основании чего необходимо дозировать антибиотики у больных с HAP/VAP (на основании фармакокинетических/фармакодинамических характеристик (PK/PD) или на основании инструкции по применению препарата, изданной производителем)?

Рекомендация

1. Для пациентов с HAP/VAP мы предлагаем проводить дозирование антибиотиков, используя PK/PD характеристики, а не инструкцию по применению препарата, изданной производителем (**слабая рекомендация, очень низкого качества доказательства**).

Ценности и предпочтения: Эта рекомендация находится на верхнем уровне по улучшению клинического результата путем оптимизации терапии; и на нижнем уровне по непрямым затратам и стоимости.

Примечание: PK/PD-оптимизированное дозирование включает использование антибиотика на основании его концентрации в крови, длительное и непрерывное введение антибиотика, и дозировка препаратов относительно массы тела для определенных антибиотиков.

Краткое изложение доказательств

Наш систематический обзор выявил 3 рандомизированных и 4 наблюдательных исследований [242-244], [245-248], изучавшие фармакокинетические/фармакодинамические (PK/PD) эффекты оптимизированного дозирования (то есть дозирование на основе мониторинга препарата или расширенного непрерывного внутривенного введения) на клинические исходы. Мета-анализ 3-х исследований (одно рандомизированное [244] и 2 наблюдательных [246, 248]) показал, что PK/PD-оптимизированное дозирование ассоциируется со снижением и смертности (12% против 24%; RR 0.49; 95% CI 0,34-0,72), и длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (средняя разница, -2,48 дней; 95% CI -3,09 до -1,87 дней). Мета-анализ 5 исследований (2 рандомизированных [242, 243] и 3 наблюдательных [246-248]) показали, что PK/PD-оптимизированное дозирование ассоциируется с возрастанием частоты клинического излечения (81% против 64%; RR 1,40; 95% CI 1.16-1.69). Эти преимущества PK/PD дозирования также были выявлены и во время лечения других инфекций [249].

Целевые значения PK/PD, связанные с улучшением клинических исходов были зарегистрированы в наблюдательных исследованиях. Вообще говоря, целевые значения PK/PD достаточно последовательно описаны для фторхинолонов и аминогликозидов, в то время как целевые значения PK/PD для бета-лактамов весьма разнообразны.

Уверенность руководящей группы в предполагаемых эффектах на смертность, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и клинический показатель эффективности лечения у больных с HAP/VAP, была очень низкой, потому что большинство исследований, включенных в метаанализ, были наблюдательными с риском смещения [248]. В мета-анализ смертности и длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии было включено 638 из 741 пациента (86%), в мета-анализ клинической эффективности лечения - 638 из 908 пациентов (70%). Кроме того, в мета-анализ были включены косвенные доказательства для любого определенного класса антибиотиков или какого-либо конкретного подхода по оптимизации PK/PD, как несколько классов антибиотиков и дозирующих стратегий (например, расширенное или непрерывное введение [242-244, 246, 247] и мониторинг концентрации препарата в сыворотке крови [245, 248]).

Обоснование рекомендации

Руководящая группа тщательно взвесила потенциальные преимущества PK/PD-оптимизированного дозирования (снижение смертности, снижение продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, и увеличение частоты клинического излечения) и потенциальные отрицательные стороны (возможно более обременительное и дорогостоящее лечение, более высокая токсичность у пациентов, которые нуждаются в более высоких дозах из-за повышенного разрушения). Кроме того, высока вероятность того, что повышенная частота клинического излечения может привести к бо-

лее коротким курсам антибактериальной терапии и, впоследствии, к снижению токсичности и меньшей частоте развития антибиотикорезистентности. На основании этой информации, группа решила, что введение антибиотиков пациентам с HAP/VAP должно быть основано на PK/PD-оптимизированном дозировании, а не просто на дозировании, прописанном в инструкции производителя. Группа экспертов согласилась, что потенциальные выгоды были гораздо более важными для пациентов, чем неудобства и затраты, связанные с таким подходом, и согласилась, что низкое доверие к оцененным эффектам PK/PD-оптимизированного дозирования было недостаточно, чтобы оправдать применение какого-либо альтернативного варианта.

Обоснование для использования PK/PD-оптимизированного дозирования, а не информации, предписанной производителем достаточно веское. Распределение многих антибиотиков может быть серьезно изменено патофизиологическими изменениями, которые характерны для критических пациентов, что приводит к изменению их фармакокинетики [250]. Поскольку отделения реанимации и интенсивной терапии также обычно ассоциируются с менее чувствительными возбудителями, вероятность стандартной дозы антибиотика для достижения желаемых PK/PD целей, вероятно, будет снижена у больных в критическом состоянии, чем можно частично объяснить неэффективные клинические результаты, наблюдаемые при HAP/VAP [251, 252].

PK/PD-оптимизированное дозирование, вероятно, более обременительно и затратное, чем обычное дозирование. В качестве примера, наиболее точный подход к дозированию у пациентов с HAP/VAP требует измерения концентрации антибиотика в крови с последующим включением результата в пакет программного обеспечения дозирования [253]. Затраты включают в себя образование, забор крови, проведение анализа на концентрацию препарата, а также приобретение и обновление программного обеспечения. Альтернативные меры, такие как рутинные продленные инфузии бета-лактамов антибиотиков или дозирование аминогликозидов на массу тела пациента, вероятно, менее обременительны и дорогостоящи, чем введение антибиотиков под контролем их концентрации в крови, но более обременительно по сравнению с обычным дозированием, поскольку клинический персонал должен пройти обучение.

Нет опубликованных исследований, описывающих PK/PD пиперациллина/тазобактама или полимиксинов (колистин или полимиксин В) у пациентов с HAP/VAP, и поэтому эти препараты не были включены в эту рекомендацию. Однако наиболее оптимальная дозировка этих препаратов, на основании ограниченного объема доказательств и экстраполяции от аналогичных классов лекарственных средств, предоставлена в Таблице 3 (смотрите раздел X).

Совсем недавно, Агентство по здравоохранению и качеству исследований (AHRQ) опубликовало отчет об использовании PK/PD для HAP, с выводами, что доказательства не одобряют процедуру использования PK/PD [254]. Этот вывод идет в разрез с нашей рекомендацией. Мы полагаем, что причины различных выводов между докладом AHRQ и нашими связаны со следующими моментами: (1) изучаемая проблема была объединена нами в единственный вопрос PICO, а не в 3 вопроса, которые рассматривались отдельно в отчете AHRQ; (2) с учетом этого отличия, мы смогли использовать методологию мета-анализа, чтобы проанализировать совместное воздействие исследований, которые, возможно, дали дальнейшую уверенность для интерпретации относительных эффектов определенных исследований; и (3) руководство ATS/IDSA также оценивало неинтервенционные исследования, которые проанализировали результаты лечения пациентов, связанные с оптимизированным воздействием препаратов; эти исследования не были оценены в докладе AHRQ.

Роль ингаляционной антибиотикотерапии

XIV. Должны ли пациенты с VAP с грамотрицательной флорой лечиться комбинацией ингаляционных и системных антибиотиков, или только одними системными антибиотиками?

Рекомендация

1. Для пациентов с VAP с грамотрицательной флорой, которые являются восприимчивыми только к аминогликозидам или полимиксинам (колистин или полимиксин В), мы предлагаем использовать комбинацию ингаляционных и системных антибиотиков, вместо одних только системных антибиотиков (**слабая рекомендация, очень низкого качества доказательства**).

Ценности и предпочтения: Эта рекомендация находится на верхнем уровне по улучшению клинического результата путем оптимизации терапии; и на нижнем уровне по непрямым затратам и стоимости.

Примечание: обосновано рассмотреть адъювантный ингаляционный антибиотик как лечение последней инстанции для пациентов, которые не реагируют на одни только внутривенные антибиотики, или если инфекционный(е) агент(ы), вызвавший(ие) развитие VAP обладает(ют) мультирезистентностью (MDR).

Краткое изложение доказательств

Наш систематический обзор выявил 9 исследований ингаляционных антибиотиков в качестве вспомогательной терапии при VAP вследствие грамотрицательных микроорганизмов. 5 исследований были рандомизированные, 4 - обсервационные [125, 255-262]. Три различных ингаляционных антибиотика вводились в 9-ти исследованиях: тобрамицин, гентамицин, и колистин. Большинство исследований предоставило минимальную информацию об устройстве и методе, используемом для доставки ингаляционных антибиотиков. Преобладающие микроорганизмы, выделенные в исследованиях, были мультирезистентная *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, и *A. baumannii*.

Наши мета-анализы показали, что добавление ингаляционного антибиотика к системному режиму введения антибиотика улучшило клинические показатели эффективности лечения (то есть, разрешение признаков и симптомов дыхательной инфекции) (RR, 1.29; 95% CI 1.13–1.47), но не оказало никакого влияния на смертность (RR, 0.84; 95% CI .63–1.12) или нефротоксичность (RR, 1.11; 95% CI .78–1.57). Также не было выявлено никаких других неблагоприятных эффектов, приписываемых ингаляционным антибиотикам. При включении в мета-анализ исследований, оценивающих колистин, клинический показатель эффективности лечения так же улучшился (RR, 1.28; 95% CI 1.11–1.47).

О некоторых результатах было сообщено в нескольких исследованиях. Одно исследование показало, что ингаляционные антибиотики снизили частоту введения внутривенных антибиотиков [125]. Два исследования не выявили повышение устойчивости к антибиотикам среди пациентов, которые дополнительно получали ингаляционный антибиотик [125, 256]. Два исследования сообщили, что ингаляционный колистин сокращает длительность ИВЛ [260, 261]. Эффективное влияние дополнительных ингаляционных антибиотиков на длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре ранее оценены не были. Уверенность исследовательской группы в оцененной эффективности дополнительной ингаляционной антибактериальной терапии была очень низкой, поскольку большая часть доказательств, используемых для получения оценок, была получена по ружкльаатм обсервационных исследований. Данные были ограничены неточностью (большинство исследований было небольшими по объему, с наибольшим исследованием, включившем 208 пациентов).

Обоснование рекомендации

Исследовательская группа взвесила доказательства преимуществ дополнительной ингаляционной антибактериальной терапии у больных с VAP, вызванной грамотрицательной флорой (возросший клинический показатель эффективности лечения) против потенциальных отрицательных сторон (увеличение бремени и затрат) в контексте недоказанных эффектов на смертность, побочных эффектов, или развития устойчивости к антибиотикам. Группа экспертов согласилась, что потенциальные выгоды были более важны для пациентов, чем неудобства и стоимость. Однако, группа признала имеющийся очень низкий уровень доверия предполагаемых эффектов дополнительной ингаляционной терапии антибиотиками и признала, что существует множество важных неизвестных (например, оптимальное дозирование, оптимальный способ доставки, группа пациентов у которой, скорее всего, будет положительный эффект). По этим причинам, группа рекомендовала добавочную ингаляционную терапию антибиотиками для пациентов, у которых наиболее вероятно будет отмечен положительный эффект: в частности, пациенты с VAP, вызванных микроорганизмами, которые чувствительны только к классам антибиотиков с наиболее ограни-

ченными доказательствами эффективности только внутривенного пути введения (например, аминогликозиды или колистин). Однако, группа также считает, что целесообразно рассмотреть добавочную ингаляционную терапию антибиотиками в качестве лечения последней инстанции у пациентов, которые либо не реагируют на внутривенные антибиотики, либо инфицированы микроорганизмами с или без мультирезистентности.

Обоснование добавочной ингаляционной терапии антибиотиками частично основано на наблюдении, что эффективность антибиотика против бактерий внутри гнойных очагов может потребовать достижения концентрации антибиотика в 10-25 раз превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (МИК); эти концентрации не могут быть достигнуты только при внутривенном введении антибиотиков, и, следовательно, добавление ингаляционных антибиотиков может быть полезным [263]. Обнаружение низкой концентрации антибиотика в секрете и эпителиальной жидкости, выстилающей легкие при внутривенном введении аминогликозидов хорошо известно [264-266]. Тем не менее, это также происходит с другими антибиотиками и корреляция с клиническими исходами остается неизвестной. Исследование высоких доз внутривенного колистина показало, что при концентрации антибиотика в крови приблизительно на уровне МИК для *Acinetobacter* и *Pseudomonas* [267-268]; концентрация колистина в легких и дыхательных путях значительно ниже и, следовательно, является субтерапевтической. Продолжающееся использование субтерапевтических доз антибиотиков может привести к развитию устойчивых к антибиотикам микроорганизмов.

Необходимость проведения научных исследований

Существует острая потребность в информации об оптимальном способе доставки и дозировании при ингаляционной терапии антибиотиками. Кроме того, клинические исследования необходимы для оценки концентрации антибиотиков, которая обеспечивает эффективность в контексте вязкого гнойного отделяемого. Продолжительность системной терапии антибиотиками и устойчивость к антибиотикам являются важными конечными точками для будущих исследований. Если будущие исследования продемонстрирует, что добавочная ингаляционная терапия уменьшает продолжительность системного введения антибиотиков и уменьшает частоту развития резистентности, это может оказать соответствующее влияние на принятии решений в отношении этого метода лечения.

Патоген-специфическая терапия

XV. Какие антибиотики должны использоваться при лечении MRSA HAP/VAP?

Рекомендация

1. Мы рекомендуем назначение ванкомицина или линезолида, а не другие антибиотики или комбинации антибиотиков при лечении MRSA HAP/VAP (**сильная рекомендация, умеренно качественные доказательства**).

Примечание: выбор между ванкомицином и линезолидом должен быть основан специфическими факторами пациента, такими как клинический анализ крови, прием ингибиторов обратного захвата серотонина, функция почек и стоимость.

Краткое изложение доказательств

Наш систематический обзор выявил 7 рандомизированных исследований, направленных на выбор антибиотиков при HAP/VAP, вызванных MRSA [153, 269-274]. Четыре исследования сравнивали линезолид с ванкомицином [271-274]. Остальные 3 исследования сравнивали телаванцин [153], квинупристин плюс дальфопристин [269], или ванкомицин плюс рифампицин [270] с ванкомицином.

Линезолид является наиболее широко изученной альтернативой ванкомицину при пневмонии, вызванной MRSA [271-274]. Наши мета-анализы этих 4 исследований не выявили различий в смертности при анализе с использованием стратегии изучения всех рандомизированных пациентов (RR 0.91; 95% CI .71–1.16) или модифицированной стратегией с включением всех рандомизированных пациентов (RR 0.82; 95% CI .37–1.80). Также не было выявлено различий в скорости клинического излечения; однако, наблюдалось улучшение клинического излечения у пациентов, которые получали линезолид при анализе с

использованием модифицированной стратегии с включением всех рандомизированных пациентов (RR 1.18; 95% CI 1.00–1.40). Использование модифицированного анализа является спорным, так как включает в себя исключенных пациентов после рандомизации [275]. Линезолид и ванкомицин всей видимости, не связаны ни с какими статистически значимыми различиями в частоте развития нефротоксичности, тромбоцитопении, серьезных побочных эффектов, или необходимости прекращения лечения из-за неблагоприятных событий.

Ни одно из других исследований не продемонстрировало явное превосходство альтернативного антибиотика или режима над ванкомицином. Исследование по сравнению телаванцина с ванкомицином, включившее 1503 пациентов с грамм-положительной внутрибольничной пневмонией не продемонстрировало никаких различий в клиническом показателе эффективности лечения, смертности, или частоте развития побочных эффектов, хотя отмечена тенденция к увеличению смертности от всех причин в группе телаванцина в одном из компонентов исследования (21,5% против 16,6%; средняя разница, 4,9%; 95% CI -0,7% -10,6%) [153]. В первую очередь это произошло среди пациентов со значениями клиренса креатинина <30 мл/мин, что способствовало рекомендации консультативной группы FDA об ограничении использования телаванцина у пациентов с уровнем клиренса креатинина ниже этого порога [276]. Повышение сывороточного креатинина было более распространено в группе телаванцина (16% против 10%) [153].

Неослепленное исследование, сравнивающее quinupristin плюс dalfopristin с ванкомицином у 298 пациентов с госпитальной грамм-положительной пневмонией выявило аналогичную частоту клинического ответа в обеих группах. Это было также верно для подгруппы, включившей 51 пациента с пневмонией вследствие MRSA [269]. Другое неослепленное исследование сравнило ванкомицин плюс рифампицин с ванкомицином у 83 пациентов с госпитальной пневмонией вследствие MRSA [270]. Было показано, что ванкомицин плюс рифампицин ассоциировался с увеличением 14-ти дневного клинического показателя эффективности лечения и снижением уровня 60-ти дневной смертности, но не оказывал никакого эффекта на 28-дневную смертность. Следует отметить, что у 34,1% пациентов, которые лечились рифампицином, развивалась устойчивость к антибиотику [270]. Хотя в этом исследовании не сообщалось о значительных отрицательных эффектах, результаты других исследований сообщили об ассоциации рифампицина с гепатотоксичностью, острой почечной недостаточностью, и гемолитической анемией [277].

Два рандомизированных клинических исследования оценивали теикопланин против ванкомицина или линезолида при грамположительных инфекциях [151, 152]. Однако, в оба исследования были включены пациенты с несколькими очагами инфекции и было оценено небольшое количество больных с пневмонией, и с подтвержденной MRSA. Таким образом, необходимо больше доказательств для определения клинической роли теикопланина у пациентов с HAP/VAP.

В совокупности, данные свидетельствуют о том, что нет никакого значительного различия между антибиотиками доступными для лечения HAP/VAP вследствие MRSA с двумя исключениями: ванкомицин плюс рифампицин может улучшить кратковременную скорость клинического излечения, сопровождаясь при этом более высокой частотой резистентности к рифампицину и, возможно, развитием других побочных эффектов, и телаванцин может оказывать отрицательные эффекты при уровне клиренса креатинина <30 мл/мин. Наша уверенность в точности этих предполагаемых эффектов была уменьшена риском смещения, который включал отсутствие ослепления, неэффективную рандомизацию (базовая линия различия), недостающие данные, невыполнение последующих анализов всех пациентов, включенных в исследование [274, 278]. Также уверенность была снижена из-за разброса популяции, поскольку наш интерес был в популяции пациентов с HAP/VAP в связи с MRSA, но многие из этих исследований включали пациентов с HAP/VAP вследствие различной грамм-положительной флоры или пациентов с медицинской-ассоциированной не HAP/VAP пневмонией. Группа решила, что общая уверенность в доказательствах умеренная, и понизила рейтинг из-за серьезного риска смещения, но не коственности.

Была озабоченность, связанная с возможным явлением, известным как "дрейф МПК", ссылаясь на сообщения о тенденции увеличения МПК ванкомицина среди MRSA изолятов в некоторых учреждениях [279, 280]. Это не было универсальным феноменом, и наблюдательные исследования, проведенные в разных странах, не продемонстрировали такое общее увеличение; в общем, MRSA изоляты с промежуточной МПК ванкомицина

остаются редкостью [281-285]. Более того, хотя есть теоретические основания для беспокойства при лечении MRSA пневмонии, если изоляты имеют промежуточную МПК, есть доказательства того, что результаты у таких пациентов не хуже [286-288]. Как и при любом другом микроорганизме с промежуточной МПК, отсутствие клинического улучшения, несмотря на соответствующие дозы и продолжительность антибактериальной терапии должно сопровождаться быстрым изменением схемы антибактериальной терапии.

Обоснование рекомендации

Данные свидетельствуют о том, что ванкомицин и линезолид примерно эквивалентны по своему действию, и никакие альтернативные препараты или режимы не обладают явным преимуществом над ванкомицином или линезолидом; кроме того, альтернативные режимы могут быть более вредными. Учитывая эти наблюдения, исследовательская группа сформулировала высокий уровень доверия, что соотношение выгоды и рисков при использовании ванкомицина или линезолида при лечении пациентов с HAP/VAP, вызванных MRSA выше, чем соотношение при альтернативных схемах антибактериальной терапии.

В то время как различие в риске развития нефротоксичности между ванкомицином и линезолидом не было идентифицировано при использовании абсолютной разницы рисков, наблюдалось увеличение RR нефротоксичности, связанной с использованием ванкомицина по сравнению с линезолидом. Отсутствие двойного ослепления примерно в половине рандомизированных исследований возможно привело к предвзятости по отношению к нефротоксичности. Следует отметить разнообразие определений нефротоксичности, которые были использованы в различных исследованиях, что не было никаких различий с точки зрения серьезных неблагоприятных событий или необходимости прекращения лечения этими препаратами. Тем не менее, на основе наблюдательных доказательств, выбор ванкомицина против линезолида может зависеть от факторов, таких как количество лейкоцитов, параллельное назначение ингибиторов обратного захвата серотонина, функции почек и стоимости. Группа согласна с предварительной консенсусной рекомендацией по достижению концентрации ванкомицина 15-20 мг/л у пациентов при лечении пневмонии [289].

XVI. Какой антибиотик должен использоваться для лечения пациентов с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*?

Рекомендации

1. Для пациентов с HAP/VAP вследствие *P. aeruginosa*, мы рекомендуем выбор антибиотика для радикальной (не эмпирической) терапии на основании результатов тестов на микробную чувствительность (**сильная рекомендация, низкокачественные доказательства**).
2. Для пациентов с HAP/VAP вследствие *P. Aeruginosa*, мы не рекомендуем монотерапию аминогликозидами (**сильная рекомендация, очень низкокачественные доказательства**).

Примечание: В отделениях, имеющих высокую распространенность экстенсивно резистентной флоры, рутинное тестирование на микробную чувствительность должно включать оценку чувствительности *P. aeruginosa* к полимиксидам (колистин или полимиксину В).

Резюме доказательств

Наш систематический обзор не определил рандомизированных контролируемых исследований, которые сравнивали режимы антибактериальной терапии у больных с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*. Поэтому группа рассматривала 2 типа данных: доказательства рандомизированных исследований, которые сравнили антибиотические режимы у больных с HAP/VAP, вызванных любым патогеном и доказательства подгруппового анализа у пациентов с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*.

Относительно исследований, которые сравнили антибиотические режимы у пациенты с HAP/VAP, вызванных любым патогеном, систематический обзор 41 рандомизированного исследования показал, что никакой определенный антибактериальный препарат не привел к уменьшению смертности и неэффективности лечения больше, чем какой-либо другой препарат [290]. 33 рандомизированных исследования показали, что никакой опре-

деленный антимикробный режим не улучшил исходы заболевания больше, чем какой-либо другой режим [155–183, 229, 291–293]. Уверенность группы в оценке эффективности была низкой, потому что доказательства были получены из рандомизированных исследований, ограниченных риском смещения (многие исследования не были ослеплены) и косвенностью данных (вопрос исследования был определен для пациентов с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*, однако исследования проводились у пациентов с HAP/VAP, вызванных другим патогеном).

Распространенность устойчивости к антибиотикам среди пациентов с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa* достаточно высока. Обсервационное исследование 314 пациентов с VAP, вызванных *P. aeruginosa* продемонстрировало, что процент восприимчивых, мультирезистентных, и с широкой лекарственной устойчивостью изолятов *P. aeruginosa* составил 54%, 32% и 14%, соответственно [294]. В другом обсервационном исследовании 91 эпизодов VAP, вызванных *P. aeruginosa*, было показано, что процент восприимчивых, мультирезистентных, и с широкой лекарственной устойчивостью изолятов *P. aeruginosa* составил 34%, 20% и 46%, соответственно [295]. Устойчивость к антибиотикам была связана с увеличением длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, но не смертностью или рецидивом HAP/VAP; тем не менее, отсутствие статистической мощности является общим фактором опубликованных данных [294]. Смертность, связанная с HAP/VAP более тесно связана с тяжестью заболевания, чем антибиотикорезистентность [296].

Что касается подгруппового анализа пациентов с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*, доказательства вероятно, лучше всего понять, рассматривая каждый класс антибиотиков в отдельности. Обзор 36-ти рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что это было возможно только для карбапенемов, из-за отсутствия сравнительных исследований в рамках конкретного класса антибиотиков или отсутствия конкретных данных для подгруппы *P. aeruginosa* при лечении фторхинолонами и/или бета-лактамами.

Дорипенем: Были определены три рандомизированных исследования по сравнению дорипенема с другими антибиотиками в подгруппе *P. aeruginosa*, [157, 158, 179]. Сравнения были либо с имипенемом [157, 158], либо с пиперациллином-тазобактамом [179]. Мы объединили анализируемую подгруппу и не обнаружили никаких существенных различий между дорипенемом и другими антибиотиками с точки зрения смертности (28% против 21%; RR 1,07; 95% CI .49- 2,35) и частоте неэффективной терапии (45% против 63%; RR 0,76; 95% CI .40-1.42). Уверенность группы в этих оцененных эффектах была очень низкой, поскольку они получены из рандомизированных исследований, ограниченных риском смещения (многие исследования были неослепленными), непоследовательности (I_2 тест на гетерогенность >25%), и неточности (мало событий и широкий доверительный интервал). Кроме того, FDA недавно изменила показания для использования дорипенема из-за ассоциации с увеличенным риском смерти у пациентов с VAP, вызванной *P. aeruginosa*, [297].

Имипенем: Был определен опубликованный систематический обзор 20-ти рандомизированных исследований, в которых имипенем сравнивали с альтернативным антибиотиком у пациентов с *P. aeruginosa*, [298]. Пациенты, которые получали имипенем, имели более низкий клинический показатель эффективности лечения (45% против 75%; RR, 0,60; 95% CI 0,48-.75) и микробиологические показатели эффективности лечения (48% против 53%; RR, 0,91; 95% CI .73-1.13), чем пациенты, получающие альтернативный антибиотик. Среди пациентов, получавших имипенем, устойчивость к антибиотикам увеличилась с 15% до 39%; среди пациентов, которые получили альтернативный антибиотик, устойчивость к антибиотикам увеличилась с 2,5% до 22%. Уверенность исследовательской группы в этих эффектах была низкой, потому что они были получены по результатам рандомизированных исследований, ограниченных риском смещения (многие исследования были неослепленными) и неточностью (небольшое количество событий).

Другие карбапенемы: Был определен опубликованный систематический обзор 12-ти рандомизированных исследований, которые сравнивали карбапенемы (отдельно или в комбинации с аминогликозидами) с альтернативными антибиотиками у пациентов с *P. aeruginosa*, [299]. Большинство исследований сравнивали карбапенемы либо с фторхинолонами, либо β -лактамами. Проведенные мета-анализы показали, что пациенты, получавшие карбапенемы, имели более низкий показатель успешности лечения (6 рандомизированных исследований: OR, 0,42; 95% CI .22-.82) [159, 161, 169, 183, 300, 301], более низкую частоту эрадикации (7 рандомизированных исследований: OR, 0,50; 95% CI .24-

.89) [159, 161, 169, 173, 183, 299, 300], и более высокую частоту антибиотикорезистентности (4 рандомизированных исследований: OR, 5,17; 95% CI 1.96-13.65) [173, 291, 293, 301], за исключением меропенема (3 рандомизированных исследований: OR, 1.10; 95% CI .39-3.14) [159, 161, 300]. Уверенность исследовательской группы в этих оцененных эффектах была очень низкой, поскольку они получены по результатам рандомизированных исследований, ограниченных риском смещения (многие исследования были не ослепленными), непоследовательностью (низкий тест I² для гетерогенности), и неточностью (небольшое количество событий). Эртапенем имеет ограниченную активность в отношении *P.aeruginosa*, и поэтому не рекомендуется для лечения пневмонии вследствие *P.aeruginosa*.

Аминогликозиды: Систематический обзор не выявил никаких недавних исследований, сравнивающих монотерапию аминогликозидами с другими антибиотиками при HAP/VAP и, следовательно, не было никаких данных, связанных с последствиями такой терапии у больных с HAP/VAP в связи с *P.aeruginosa*.

Обоснование рекомендаций

Имеющиеся доказательства не смогли идентифицировать антисинегнойный препарат, который был бы явно предпочтительнее других, либо вследствие большей выгоды, либо имеющий меньшую частоту побочных эффектов. Таким образом, группа не рекомендовала предпочтительную схему антибиотикотерапии для пациентов с подтвержденной HAP/VAP, вследствие *P.aeruginosa*. Некоторые из результатов, описанных выше, позволяют предположить, что имипенем может иметь результаты, которые уступают другим схемам лечения (более низкий показатель эффективности лечения).

Группа признала, что две трети пациентов с HAP/VAP, вызванных *P.aeruginosa*, имеют устойчивость к антибиотикам и что распространенность резистентности к антибиотикам достаточно широка. Эта вариабельность стала главной причиной того, что группа решила, что выбор антибиотика должен быть основан на тестах чувствительности к антибиотикам. Преимуществом такого подхода заключается в том, что пациент гарантировано лечится антибиотиком с активностью против инфекционного агента, в то время как оборотные стороны - затраты, трудности и задержки связаны с тестированием. Эта рекомендация сильна, несмотря на низкое качество доказательств, потому что группа согласилась, что важность проведения эффективной терапии значительно перевешивает издержки, бремя, и время, необходимое для тестирования чувствительности к антибиотикам.

Аминогликозиды являются единственным исключением по отношению к которым исследовательская группа не дает рекомендации за или против конкретного антибиотика при HAP/VAP вследствие *P.aeruginosa*. Группа не рекомендует проведение монотерапии аминогликозидами по двум причинам. Во-первых, аминогликозиды плохо проникают в ткань легких; следовательно, необходимо достижение высоких пиковых концентраций в сыворотке крови для получения микробиологически активной концентрации в альвеолах, что увеличивает риск нефро и ототоксичности [266, 302, 303]. По результатам некоторых исследований не было обнаружено никакой антисинегнойной активности в бнохиальных выделениях, несмотря на терапевтические уровни аминогликозидов в сыворотке крови у больных с синегнойной легочной инфекцией [304]. Во-вторых, нет исследований, оценивающих эффекты монотерапии аминогликозидами при HAP/VAP.

Время от времени рутинное тестирование чувствительности к антибиотикам не идентифицирует антибиотики, к которым чувствительна *P.aeruginosa*. Внутривенные полимиксины (колистин или полимиксин В) [305-310] могут быть одним из вариантов для лечения таких пациентов с широкой лекарственной устойчивостью [184]. По этой причине группа согласилась, что восприимчивость полимиксина должна регулярно оцениваться для *Pseudomonas* в условиях высокой распространенности устойчивых микроорганизмов.

Потребность в научных исследованиях

Существует недостаток исследований, которые включали бы пациентов с HAP/VAP, вызванных *P.aeruginosa*, сравнивающих схемы антибиотикотерапии, и подгрупповой анализ исследований, включавших больных с HAP/VAP, вызванных любым патогенном, ограничены небольшими размерами подгрупп. Существует острая потребность в многоцентровом исследовании, которое рандомизировало бы пациентов с HAP/VAP, вызванных *P.aeruginosa* с последующей оценкой преимуществ и недостатков различных схем антибактериальной терапии. Такие исследования должны будут регистрировать смертность,

частоту неэффективной терапии, побочные эффекты, а также устойчивость к антибиотикам в качестве результатов, кроме того необходимо будет контролировать такие переменные, как тяжесть заболевания, бактериемию, органную недостаточность, и использование аминогликозидов.

XVII. Монотерапия или комбинированная антибактериальная терапия должна использоваться при лечении пациентов с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*?

Рекомендации

1. Для пациентов с HAP/VAP, вызванной *P. aeruginosa*, без септического шока или высокого риска смерти, а также при известных результатах тестов на микробную чувствительность, мы рекомендуем монотерапию с использованием антибиотика согласно результатам теста на микробную чувствительность, а не комбинированную антибиотикотерапию (**сильная рекомендация, низкокачественные доказательства**).
2. Для пациентов с HAP/VAP, вызванной *P. aeruginosa*, находящихся в септическом шоке или в группе высокого риска смерти, при известных результатах тестов на микробную чувствительность, мы предлагаем комбинированную антибиотикотерапию с использованием двух антибиотиков, согласно результатам теста на микробную чувствительность, а не монотерапию (**слабая рекомендация, очень низкокачественные доказательства**).
3. Для пациентов с HAP/VAP, вызванной *P. aeruginosa*, мы против монотерапии аминогликозидами (**сильная рекомендация, очень низкокачественные доказательства**).

Примечания: Высокий риск смерти в мета-регрессионном анализе был определен как риск смерти >25%; низкий риск смерти определен как риск смерти <15%. У пациентов с разрешающимся септическим шоком, при известных результатах тестов на микробную чувствительность, продолжение комбинированной антибиотикотерапии не рекомендуется.

Резюме доказательств

Наш систематический обзор выявил один опубликованный систематический обзор [290] и 7 рандомизированных исследований [159, 161, 162, 170, 171, 181, 311] по сравнению монотерапии с комбинированной терапией при лечении HAP/VAP, вызванных любыми патогенами. Опубликованный систематический обзор включал 41 рандомизированное исследование (7015 больных) [290]. Частота HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa* составила 13,8% случаев. Наша мета-анализ исследований, которые сообщали о смертности, не определил, что комбинированная терапия была бы более эффективной, чем монотерапия (RR, 0.94; 95% CI .76–1.16); Аналогичным образом, мета-анализ результатов исследований, которые сообщали частоте неэффективной терапии, установил, что комбинированная терапия не была связана с более низкой частотой неэффективности лечения, чем монотерапия. Среди 7 рандомизированных исследований, 5 исследований показали, что у пациентов, получавших комбинированную или монотерапию были схожие клинические результаты, которые, в зависимости от исследования, включали смертность, клиническую эффективность лечения, микробиологический эффект от лечения, и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре [159, 161, 162, 170, 171, 181, 311]. Два исследования, однако, продемонстрировали превосходящие результаты в группе пациентов, получавших монотерапию карбапенемами по сравнению с группой комбинированной терапии [159, 161]. Различные результаты в этих исследованиях могли быть связаны сочетанием широкого спектра карбапенемов и увеличенной нефротоксичностью за счет аминогликозидов в комбинированной схеме антибактериальной терапии.

Взятая вместе, информация об эффективности, предоставленная систематическим обзором и большинством рандомизированных исследований, была похожа, без каких-либо различий между монотерапией и комбинированной терапией в плане смертности, неэффективности лечения, длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре, продолжительности ИВЛ, а также частоте развития антибиоти-

корреспондентности. Уверенность исследовательской группы в оценке этого клинического вопроса была низкой вследствие риска смещения (многие исследования были не ослепленные), и косвенности данных из-за того, что в исследования включались больные с HAP/VAP, вызванных любой патогенной флорой (клинический вопрос был о пациентах с HAP/VAP, вызванных *P.aeruginosa*, однако частота пациентов с HAP/VAP вследствие *P.aeruginosa* составила 6%–23%). Кроме того, дополнительным ограничением которого исследовательская группа не считала достаточно серьезным, чтобы оправдать дальнейшее понижение качества доказательств, было то, что большинство исследований было проведено более десяти лет назад и антимикробный препарат часто был не единственной независимой переменной, поскольку продолжительность терапии также варьировала.

Более прямое доказательство (т.е., исследования, которые специфично оценивали пациентов с HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*), было доступно по результатам двух обсервационных исследований [312, 313]. Первым было многофокусное обсервационное исследование, которое включало 183 эпизода VAP, вследствие *P. aeruginosa* [312]. Неадекватная эмпирическая терапия была связана с увеличенной смертностью (скорректированное отношение рисков HR 1.85; 95% CI 1.07–3.10), и начальное использование комбинированной терапии уменьшало вероятность неэффективного лечения. После того, как пациенты, получающие неадекватную эмпирическую терапию, были исключены, смертность была подобна в группе моно и комбинированной терапии (23.1% против 33.2%; скорректированное HR, 0.90; 95% CI .50–1.63). Второе исследование было одноцентровым обсервационным, которое включало 100 последовательных пациентов с пневмонией и бактериемией, вызванной *P. aeruginosa* [313]. Было показано, что сниженная 28-дневная смертность от всех причин была связана с отсутствием септического шока во время бактериемии (OR, 0.07; 95% CI .01–.49) и адекватной комбинированной терапией (OR, 0.05; 95% CI .01–.34).

Наблюдательные исследования предполагают, что комбинированная терапия полезна для начальной эмпирической терапии; тем не менее, как только становится известна восприимчивость микрофлоры к определенному антибиотику, не выявлено никаких различий в результатах у пациентов, получающих антибиотики в режиме монотерапии или комбинированной терапии. Тем не менее, существует вероятность того, что в субпопуляции пациентов с пневмонией, вызванной *P. Aeruginosa*, осложненной септическим шоком, может быть эффективна комбинированная антибактериальная терапия [313, 314]. Уверенность исследовательской группы в этих эффектах была также низкой, потому что они были основаны на результатах обсервационных исследований.

Септический шок: исследовательская группа искала дополнительные доказательства, что пациенты с септическим шоком могут извлечь выгоду от комбинированной терапии, принимая во внимание доказательства, полученные у пациентов с септическим шоком вследствие *P. aeruginosa* не HAP/VAP этиологии. Результаты исследований были противоречивыми. Мета-анализ 64-х рандомизированных и квазирандомизированных исследований (7586 пациентов с септическим шоком с положительной бактериальной культурой), сравнивающих монотерапию β-лактамами с комбинированной терапией (β-лактамы + аминогликозиды) у госпитализированных пациентов с сепсисом, показал, что не было никакого различия в смертности, независимо от того, включали ли сравниваемые группы тот же самый β-лактаменный антибиотик (RR, 1.01; 95% CI 0.75–1.35) или различные β-лактамы (RR, 0.85; 95% CI .71–1.01) [315]. Напротив, подобранный со склонностью анализ (2446 пациентов) показал, что ранняя комбинированная терапия была связана со сниженной смертностью при развитии септического шока [314].

Потенциальная причина противоречащих результатов состоит в том, что исследования не требовали специфических критериев, определяющих пациентов с септическим шоком. Возможно, выгода комбинированной терапии была разбавлена включением меньшего количества тяжелых пациентов в исследования. Это подтверждается мета-анализом рандомизированных и обсервационных исследований, которые показали, что комбинированная антибактериальная терапия уменьшила смертность только среди пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком и высоким риском смерти (31% против 41%; HR, 0.71; 95% CI .57–.89 среди пациентов с сепсисом из-за пневмонии, которые составили 36% исследуемой популяции), с потенциально вредными последствиями у пациентов с низким риском [316].

У экспертной группы была очень низкая уверенность в том, что предполагаемые эффекты моно и комбинированной терапии, полученные по результатам исследований

сепсиса и септического шока от любой причины можно экстраполировать на пациентов с сепсисом или септическим шоком при HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*, потому что большая часть доказательной базы была получена из наблюдательных исследований, результаты были непоследовательными и косвенными (доказательства получены в группе пациентов с септическим шоком от любой причины, а не непосредственно у пациентов с септическим шоком при HAP/VAP, вызванных *P. aeruginosa*). Согласно описанному выше подходу, группа не понизила качество доказательств из-за давности исследований [317] или вариабельности продолжительности антибиотикотерапии.

Бактериемия: Приблизительно у 20% пациентов с бактериемией, вызванной *P. Aeruginosa* развивается септический шок. Согласно наблюдательному исследованию 709 эпизодов бактериемии, вызванной *P. Aeruginosa*, осложненной развитием септического шока, пациенты подвергаются повышенному риску смерти (OR, 6.6; 95% CI 4.0–10.0) [318]. Учитывая прочную взаимосвязь между шоком и бактериемией, исследовательская группа также искала дополнительные доказательства того, что пациенты с бактериемией могут извлечь выгоду при проведении комбинированной антибактериальной терапии, принимая во внимание доказательства, полученные у пациентов с септическим шоком вследствие *P. aeruginosa* не HAP/VAP этиологии.

Первоначальный мета-анализ 2004 года по сравнению комбинированной антибактериальной терапии с монотерапией при *Pseudomonas* бактериемии продемонстрировал снижение смертности при проведении комбинированной антибактериальной терапии (OR, 0,50; 95% CI 0,32-0,79) [319]. Однако более поздние исследования не подтвердили этот вывод. Три мета-анализа, которые включили более поздние исследования, сравнивали использование комбинированной терапии с монотерапией при лечении пациентов с синегнойной бактериемией и не выявили каких-либо различий в смертности от всех причин [320-322]. Самый крупный апостериорный анализ наблюдательного исследования по сравнению монотерапии и комбинированной терапии у 593 больных с единственным эпизодом синегнойной бактериемии продемонстрировал, что комбинированная терапия не была ассоциирована с уменьшением риска смертности в течение 30 дней по сравнению с монотерапией (Скорректированный HR, 1,34; 95% CI .73-2.47) [323]. Возможным объяснением для различных выводов первоначального мета-анализа и последующих исследований является то, что во многие исследования в первоначальном мета-анализе были включены пациенты, которые получали аминогликозиды в режиме монотерапии.

У экспертной группы была очень низкая уверенность, что предполагаемые эффекты моно и комбинированной терапии можно экстраполировать на пациентов с *P. aeruginosa* бактериемией при HAP/VAP. Причины очень низкой уверенности в том, что большая часть доказательной базы была получена по результатам наблюдательных исследований с непоследовательными и косвенными результатами (доказательства получены в группе пациентов, тяжесть заболевания которых не была определена и в группе пациентов с синегнойной инфекцией любой этиологии, а не у пациентов с бактериемией и септическим шоком вследствие синегнойной пневмонии, находящихся в тяжелом состоянии).

Обоснование рекомендаций

Синтез доказательств не выявил различий в эффективности радикальной моно или комбинированной антибактериальной терапии (антибактериальная терапия с известными результатами восприимчивости) на показатели смертности, неэффективности лечения, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре, продолжительности ИВЛ, а также приобретенной резистентности, независимо от того, являются ли результаты, полученными из наблюдательных исследований, в которые включались больные с HAP/VAP, вследствие *P. aeruginosa* или из мета-анализа рандомизированных исследований, включавших пациентов с HAP/VAP вследствие любого патогена. Исследовательская группа пришла к выводу, что при отсутствии какого-либо очевидного преимущества, затраты и потенциальные побочные эффекты дополнительного антибиотика не были оправданы. Таким образом, рекомендация сильная, несмотря на низкое качество доказательств, за важным исключением: группа сделала вывод, что комбинированная терапия является оправданной в качестве радикальной терапии для пациентов с HAP/VAP вследствие *P.aeruginosa*, при развитии септического шока или высокого риска смерти. Решение было основано на доказательстве того, что комбинированная терапия ассоциировалась со снижением смертности у пациентов с пневмонией, осложненной развитием септического шока. Группа экспертов согласилась, что потенциал для уменьшения смертности перевер-

пшивает дополнительные расходы, неудобства, а также возможные побочные эффекты, связанные с дополнительным антибиотиком. Потенциальные позитивные аспекты этой рекомендации были более важными для пациентов, чем негативные стороны.

Группа решила не рекомендовать радикальную монотерапию аминогликозидами по двум причинам. Во-первых, аминогликозиды плохо проникают в легкие; таким образом, для получения микробиологически активной концентрации антибиотика в альвеолах необходимо достижение высокой пиковой концентрации препарата в сыворотке крови, что повышает риск развития нефротоксичности и ототоксичности [266, 302, 303]. По результатам некоторых исследований не было обнаружено никакой антисинегнойной активности в бронхиальных выделениях, несмотря на терапевтические уровни аминогликозидов в сыворотке крови у больных с синегнойной легочной инфекцией [304]. Во-вторых, существует недостаток исследований, оценивающих эффекты монотерапии аминогликозидами при HAP/VAP. Учитывая недостаток эмпирических данных, рекомендация основана на коллективном клиническом опыте.

Потребность в проведении научных исследований

Потенциальные преимущества комбинированной терапии у пациентов с септическим шоком основаны на исследованиях септического шока от любых причин. Эти данные должны быть подтверждены рандомизированными исследованиями у пациентов с септическим шоком вследствие пневмонии, вызванной *P.aeruginosa*. Результаты таких исследований должны включать смертность, неэффективности лечения, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре, побочные эффекты, и развитие устойчивости к антибиотикам.

XVIII. Какой антибиотик должен использоваться для лечения пациентов с HAP/VAP, вызванной грамотрицательной флорой, продуцирующей β -лактамазы расширенного спектра (БАРС)?

Рекомендация

1. Для пациентов с HAP/VAP, вызванной БАРС продуцируемой грамотрицательной флорой, мы рекомендуем выбор антибиотика для радикальной (не эмпирической) терапии на основании результатов тестов на микробную чувствительность и специфических факторов пациента (**сильная рекомендация, очень низкого качества доказательства**).

Примечание: специфические факторы пациента при выборе антибиотика включают аллергические реакции и сопутствующую патологию, что может вызвать повышенный риск побочных эффектов.

Резюме доказательств

Сравнительные данные по антибиотикам при HAP/VAP, вызванных БАРС продуцируемой грамотрицательной флорой, чрезвычайно ограничены. Нет никаких рандомизированных и наблюдательных исследований, которые в частности включали пациентов с HAP/VAP, вызванных БАРС продуцируемой грамотрицательной флорой; кроме того, исследования, включившие пациентов с HAP/VAP вследствие любой патогенной флоры, имели недостаточное количество случаев БАРС-продуцентов, чтобы сделать возможным проведение подгруппового анализа [291, 324–326].

Единственными существующими доказательствами являются несколько серий описательных случаев, которые демонстрируют неэффективность цефалоспоринов третьего поколения при лечении БАРС продуцируемой грамотрицательной флорой [327,328]. При отсутствии результатов каких-либо рандомизированных или наблюдательных исследований, исследовательская группа полагается на результаты описательных серий случаев и коллективный клинический опыт, чтобы сформулировать рекомендацию с очень низкими качественными доказательствами.

Обоснование рекомендации

Наш синтез доказательств не идентифицировал препарат, который был явно предпочтительнее других при лечении HAP/VAP, вызванных БАРС продуцируемой грамотрицательной флорой. Таким образом, группа не рекомендует предпочтительный антибактериаль-

ный режим для пациентов с подтвержденным HAP/VAP, вызванных БАРС продуцируемой грамотрицательной флорой. Группа подтверждает, что карбапенемы иногда рассматриваются в качестве препаратов выбора для лечения таких инфекций, в свете результатов описательных серий случаев, демонстрирующих неэффективность цефалоспоринов третьего поколения. Одно недавнее исследование одобрило применение карбапенемов, но также предположило, что использование ингибиторов β-лактамаз/β-лактамаз может быть полезным [329], по результатам другого исследования - цефепим или пиперациллин-тазобактам могут быть использованы против БАРС инфекций, если уровни МПК находятся в пределах чувствительных диапазонов [330]. Однако, уверенность группы в этих данных была настолько мала, что эти данные не были использованы в качестве основы рекомендации либо за карбапенемы, либо против цефалоспоринов или ингибиторов β-лактамаз/β-лактамаз.

Группа экспертов согласилась, что результаты теста на антимикробную чувствительность предоставляет наилучшую информацию по выбору антибиотика. Тем не менее, группа признала, что такое тестирование часто ставит перед клиническими врачами задачу выбора и согласилась, что следует также рассмотреть специфические факторы пациента, такие как аллергии и сопутствующие заболевания. Эта рекомендация является сильной, несмотря на очень низкое качество доказательств, так как экспертная группа согласилась, что важность определения эффективной терапии значительно перевешивает издержки, бремя и время, необходимое для определения чувствительности к антибиотикам. Следует отметить, что клинические и лабораторные стандарты больше не рекомендуют специфическое тестирование БАРС; поэтому, эта рекомендация применяется, при подозрении на фенотип БАРС.

Потребность в проведении научных исследований

Существует острая необходимость в исследованиях, сравнивающих различные режимы антибактериальной терапии при лечении пневмонии, вызванной БАРС-продуцентами. Соответствующие клинические результаты должны включать смертность, частоту неэффективной терапии, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре, приобретенную устойчивость к антибиотикам и побочные эффекты.

XIX. Какой антибиотик должен использоваться для лечения пациентов с HAP/VAP, вызванной разновидностями *Acinetobacter*?

Рекомендации

1. У больных с HAP/VAP, вызванной разновидностями *Acinetobacter*, мы предлагаем назначение или карбапенемов или ампициллина/сульбактама, если изоляты восприимчивы к этим антимикробным препаратам (**слабая рекомендация, низкого качества доказательства**).
2. У больных с HAP/VAP, вызванной разновидностями *Acinetobacter*, чувствительных только к полимиксинам, мы рекомендуем назначение внутривенного полимиксина (колистина или полимиксина В) (**сильная рекомендация, низкого качества доказательства**), и предлагаем адьювантное назначение ингаляционного колистина (**слабая рекомендация, низкого качества доказательства**).
3. У больных с HAP/VAP, вызванной разновидностями *Acinetobacter*, чувствительных только к колистину, мы предлагаем дополнительно не использовать рифампицин (**слабая рекомендация, умеренное качество доказательства**).
4. У больных с HAP/VAP, вызванной разновидностями *Acinetobacter*, мы не рекомендуем назначение тигециклина (**сильная рекомендация, низкого качества доказательства**).

Ценности и предпочтения: Эти рекомендации расположены на относительно более высоком уровне по предотвращению потенциальных отрицательных эффектов при использовании комбинированной терапии рифампицина и колистина, чем достижение более высокой скорости микробной эрадикации, так как скорость эрадикации не была ассоциирована с улучшенными исходами заболевания.

Примечание: выбор антибиотика для радикальной (не эмпирической) терапии должен быть основан на результатах тестов на микробную чувствительность.

Резюме доказательств

Наш систематический обзор определил 6 рандомизированных [155, 259, 331–334] и 6 обсервационных исследований [256, 257, 261, 335–337], которые оценивали воздействие определенных антибиотиков на исходы заболеваний у пациентов, находящихся в критическом состоянии с VAP/HAP, вызванных разновидностями *Acinetobacter*. Исследования не выявили различий в смертности, длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, или клинической реакции на стандартную дозу ампициллин/сульбактама по сравнению с имипенемом [335], внутривенным колистином [332] или большой дозой ампициллин/сульбактама [333], или при сравнении импенема с внутривенным колистином [337]. Кроме того, результаты исследования показали, что использование тигециклина было связано с уменьшением частоты клинического выздоровления по сравнению с имипенемом [155]. Результаты обсервационного исследования продемонстрировали, что терапия тигециклином была связана с более высокой смертностью, чем при использовании колистина, хотя колистин ассоциировался с большей нефротоксичностью [336]. У группы была низкая уверенность, что предполагаемые эффекты этих исследований являются точным отражением эффектов у пациентов с HAP/VAP, вызванных разновидностями *Acinetobacter*, потому что эти оценки были получены по результатам обсервационных исследований, а также рандомизированных исследований с риском смещения (некоторые исследования не были ослеплены) и косвенностью популяции (доказательства получены в группе пациентов с HAP/VAP, вызванных любой грамотрицательной патогенной флорой, а не непосредственно у пациентов с HAP/VAP, вызванных разновидностями *Acinetobacter*). Доказательства по полимиксину В при лечении HAP/VAP растут, но также ограничены низкокачественными доказательствами [305–308, 338].

Также была изучена адьювантная терапия. Два обсервационных исследования [257, 261] предположили, что сочетание аэрозольного колистина с внутривенным его введением было связано с лучшим клиническим ответом, чем только внутривенное введение колистина, хотя не наблюдалось значимых различий в смертности. В противоположность, добавление рифампицина к внутривенному колистину не улучшило клинические результаты, такие как смертность по результатам двух рандомизированных исследований (несмотря на улучшение микробиологической эрадикации) [331, 334]. Добавление аэрозольного колистина к внутривенному антибиотику, кроме колистина не сопровождалось снижением смертности в рандомизированном исследовании [259]. Группа имела низкий уровень доверия по большинству этих предполагаемых эффектов по тем же причинам как описано выше; тем не менее, у группы была умеренная уверенность в предполагаемых эффектах добавления рифампицина, поскольку эффекты были получены по результатам 2-х рандомизированных исследований с риском смещения.

Обоснование рекомендаций

Данные свидетельствуют о том, что карбапенемы (включая имипенем), ампициллин-сульбактам и колистин одинаково эффективны при лечении разновидностей *Acinetobacter*. Группа экспертов согласилась, что карбапенемы и ампициллин/сульбактам предпочтительны из-за меньшего количества побочных эффектов, в то время как колистин должен быть зарезервирован для видов *Acinetobacter*, которые чувствительны только к колистину из-за риска нефротоксичности терапии колистином. Рекомендация использовать колистин для лечения видов *Acinetobacter*, которые чувствительны только к колистину была сильной, несмотря на низкое качество доказательств, потому что, у таких пациентов, нет никаких других терапевтических средств, поэтому колистин может спасти жизнь.

Применение адьювантной терапии было подробно обсуждено экспертной группой. Добавочная аэрозольная терапия колистином сопровождалась улучшением клинических результатов без увеличения вреда; группа экспертов согласилась, что преимущества перевешивают дополнительное бремя и затраты на такую терапию и, поэтому, решила рекомендовать добавочную аэрозольную терапию колистином. В противоположность этому, добавление рифампицина не улучшало результаты и, следовательно, не рекомендуется, потому что издержки и риски явно превышают выгоду.

И, наконец, синтез доказательств указывает на то, что текущая доза тигециклина ухудшает клинические результаты по сравнению с другими методами лечения. Сильная рекомендация экспертной группы против назначения тигециклина, несмотря на низкое качество доказательств, подчеркивает важность предотвращения потенциально опасных методов лечения, особенно когда существуют альтернативные варианты.

Потребность в проведении научных исследований

Существует острая необходимость в проведении исследований, сравнивающих различные схемы антибактериальной терапии при лечении пневмонии, вызванной разновидностями *Acinetobacter*. Соответствующие клинические результаты должны включать смертность, частоту неэффективной терапии, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре, приобретенную устойчивость к антибиотикам и побочные эффекты.

XX. Какой антибиотик должен использоваться для лечения пациентов с HAP/VAP, вызванной инфекционными патогенами, которые устойчивы к карбапенемам?

Рекомендация

1. У больных с HAP/VAP, вызванной инфекционными патогенами, которые устойчивы к карбапенемам, и чувствительны только к полимиксином, мы рекомендуем внутривенное введение полимиксинов (колистин или полимиксин В) (**сильная рекомендация, доказательства умеренного качества**), и дополнительно предлагаем ингаляционный колистин (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

Ценности и предпочтения: Эта рекомендация находится на верхнем уровне по улучшению клинического результата и выживания; и на нижнем уровне по прямым затратам и стоимости.

Примечания: у ингаляционного колистина есть фармакокинетическое преимущество по сравнению с ингаляционным полимиксином В. Клинические доказательства, основанные на результатах рандомизированных исследований, также показывают, что использование ингаляционного колистина может быть связано с улучшенными исходами заболевания. Клинические доказательства ингаляционного полимиксина В представлены, главным образом, результатами небольших неконтролируемых исследований; поэтому мы не предлагаем использование ингаляционного полимиксина В. Колистин для ингаляций следует вводить незамедлительно после смешивания со стерильной водой. Эта рекомендация была сделана агентством по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) после отчета, что пациент с муковисцидозом умер после использования колистина в смеси с лекарственными препаратами [3]. Внутривенное введение полимиксина В имеет фармакокинетическое преимущества по сравнению с внутривенным колистином, однако, клинических данных этого преимущества у больных с HAP/VAP недостаточно.

Резюме доказательств

Наш систематический обзор выявил 5 обсервационных [256, 257, 261, 339, 340] и 4 рандомизированных исследований [259, 331, 332, 334], относящихся к этому клиническому вопросу. *Acinetobacter baumannii* - единственный или преобладающий микроорганизм во многих исследованиях, и внутривенное введение колистина было компаратором в большинстве исследований.

Большинство изученных антибиотиков имело схожие эффекты при введении внутривенно. Результаты исследования, в котором пациенты были случайным образом распределены в группы ампициллин-сульбактама или внутривенного колистина не выявили различий в частоте смертности или клинического ответа [332]. Обсервационное исследование, которое так же сравнило внутривенный колистин + сульбактам с внутривенным колистином, не обнаружило различия в клинической или микробиологической реакции [340]. Два рандомизированных исследования, сравнивающие рифампицин плюс внутривенный колистин с внутривенным колистином, не выявили различия в смертности, клинической реакции или длительности пребывания в стационаре [331, 334].

Напротив, добавление ингаляционного колистина к внутривенному колистину оказалось полезным. Три обсервационных [256, 257, 261] и одно рандомизированное исследование [259] оценили эффекты комбинированной терапии с ингаляционным и внутривенным колистином. Наш мета-анализ этих 4-х исследований показал улучшение клинического показателя эффективности лечения (RR, 1.29; 95% CI, 1.11–1.51) и тенденцию к снижению смертности (RR, 0.75; 95% CI .52–1.09) при комбинации ингаляционного и в/венного колистина при сравнении с внутривенной монотерапией колистином. Мета-анализ был

повторен после удаления одного из исследований, имеющего высокий риск смещения потому, что карбапенем устойчивые инфекции не были одинаково распределены между двумя группами сравнения и почти 50% пациентов, возможно, были карбапенем - чувствительными [257]. Повторно проведенный мета-анализ показал, что комбинированная терапия с ингаляционным и внутривенным колистином еще больше превосходила внутривенную монотерапию колистином (RR, 1.28; 95% CI 1.07–1.55). Ингаляционный колистин не был связан с нефротоксичностью, бронхоспазмом или нейротоксичностью, хотя этот результат не был систематически оценен во всех исследованиях. Риск развития резистентных штаммов к ингаляционному колистину был рассмотрен в одном исследовании, и таких случаев выявлено не было [256].

Нефротоксичность - наиболее распространенный побочный эффект внутривенно вводимого колистина. В 3-х исследованиях, частота колистин-ассоциированной нефротоксичности колебалась от 19% до 33% [256, 261, 332]. Степень почечной дисфункции может быть неизбежной при лечении пациентов в критическом состоянии. На самом деле, мета-регрессионный анализ не показал никакого различия в частоте нефротоксичности у больных с VAP, которым вводился колистин в/венно по сравнению с более традиционными препаратами [184]. Добавление ингаляционного колистина не увеличило риск развития почечного повреждения или появления колистин-резистентной флоры. Развитие устойчивости *Acinetobacter* к ингаляционному колистину было описано только у пациентов на спонтанном дыхании, вероятно потому, что концентрация лекарственного препарата в дыхательных путях была значительно ниже у этих пациентов по сравнению с пациентами, находящимися на ИВЛ [341]. Рекомендации относительно частоты назначения и полной суточной дозы внутривенного колистина или полимиксина В и необходимости введения нагрузочной дозы находятся в стадии разработки и находятся вне сферы этих рекомендаций, но предложения отмечены в Таблице 3 (см. Раздел X). Эти проблемы должны быть решены с помощью клинического фармаколога в интенсивной терапии. Подобные проблемы характерны и для ингаляционного колистина, так как ни доза, ни метод доставки не стандартизированы. Доказательство по полимиксину В при лечении HAP/VAP становится больше, но они также ограничены низким качеством доказательств [305–308, 338].

У группы была умеренная убежденность в обнаружении какого-либо различия среди большинства антибиотических режимов, потому что эти данные были получены из рандомизированных исследований с косвенностью вмешательства (доза колистина сильно варьировала в различных исследованиях). Напротив, у группы была низкая уверенность в предполагаемых эффектах ингаляционного + внутривенного колистин по сравнению с внутривенной монотерапией колистином, потому что эффекты были получены из наблюдательного исследования с косвенностью вмешательства, а также из рандомизированных исследований с риском смещения (отсутствие ослепления) и неточности (широкий доверительный интервал по результатам смертности).

Обоснование рекомендации

Внутривенное введение колистина или полимиксина В является стандартной терапией HAP/VAP, вызванных карбапенем-устойчивой патогенной флорой, так как *in vitro* эти патогенные микроорганизмы, обычно демонстрируют восприимчивость только к полимиксину. Наш систематический обзор не нашел альтернативный схемы антибиотикотерапии с эффектами превосходящими внутривенное введение колистина; группа рассудила, что внутривенные полимиксины должны оставаться предпочтительной терапией до появления альтернативной антимикробной терапии, которая будет более эффективной или менее вредной, поскольку клинический опыт становится все более обширным.

Группа экспертов согласилась, что преимущества комбинированной терапии: ингаляционный колистин + внутривенно вводимый колистин или полимиксин превышает минусы у большинства пациентов с HAP/VAP, вызванных карбапенем-устойчивыми возбудителями. Преимуществами по мнению исследовательской группы считаются улучшенный показатель клинической эффективности и тенденция к снижению смертности, в то время как недостатки включают потенциальный вред (нефротоксичность, развитие резистентности, и другие менее серьезные побочные эффекты), увеличение нагрузки, и увеличение расходов.

Продолжительность терапии

XXI. Какова продолжительность антибактериальной терапии у пациентов с VAP (7 дней или 8–15 дней)?

Рекомендация

1. Для пациентов с VAP мы рекомендуем 7-дневный курс антибактериальной терапии (**сильная рекомендация, доказательства умеренного качества**).

Примечание: Существуют ситуации, когда продолжительность терапии может быть более короткой или более пролонгированной в зависимости от темпа улучшения клинических, рентгенологических, и лабораторных параметров.

Резюме доказательств

Мы определили 2 опубликованных систематических обзора рандомизированных исследований [342, 343] и обсервационное исследование [344], сравнивающие короткий курс антибактериальной терапии с пролонгированным введением антибиотиков при VAP. Один систематический обзор [342] включал 6 рандомизированных исследований [120, 158, 345–348] с 508 пациентами с HAP/VAP и сравнивал фиксированную длительность терапии антибиотиками. Почти все пациенты имели VAP, а не HAP. Короткие курсы антибиотиков (7–8 дней) сопровождались увеличением свободных дней без антибиотиков до 28 дней (Средняя разница, 4,02 дней; 95% CI 2.26–5.78 дней) и сокращением частоты развития рецидивирующей VAP вследствие развития множественной лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов (42,1% против 62,3%; OR, 0,44; 95% CI 0,21–0,95) по сравнению с длинными курсами антибактериальной терапии (10–15 дней). Не было выявлено никаких различий в смертности, в частоте развития рецидивирующей пневмонии, в частоте неэффективной терапии, в продолжительности пребывания в стационаре или в длительности ИВЛ. В подгруппе пациентов с VAP, вызванной не ферментирующими глюкозу грамотрицательной флорой, включая *Pseudomonas* и *Acinetobacter* (33% пациентов), короткие курсы антибактериальной терапии были связаны с рецидивирующей инфекцией (OR, 2,18; 95% CI 1.14–4.16), без каких-либо других различий. Другой систематический обзор [343] аналогичным образом включал 4 рандомизированных исследования [345, 346, 348], в которых рандомизировано 883 пациентов с VAP; сравнивался короткий курс антибактериальной терапии (7–8 дней) с продолжительным курсом (10–15 дней). Короткий курс антибактериальной терапии сопровождался увеличением свободных дней без антибактериальной терапии, но при этом не было никакой разницы в смертности, частоте развития рецидивирующей пневмонии, в количестве свободных дней без ИВЛ, в продолжительности ИВЛ, или в продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Мы провели наши собственные мета-анализы с использованием исследований, которые были включены в опубликованные систематические обзоры, а также данные, представленные авторами этих исследований. Не было выявлено различий между короткими курсами антибактериальной терапии (7–8 дней) и режимами длинных курсов введения антибиотиков (10–15 дней) с точки зрения смертности, клинической эффективности лечения и частоты развития рецидивной пневмонии. Следует отметить, что подгруппа пациентов с VAP, вызванной "не ферментирующей глюкозу" грамотрицательной флорой также была проанализирована. Не было выявлено никаких различий в частоте развития рецидивирующей пневмонии (OR, 1.42; 95% CI .66–3.04; P = .37) или смертности (OR, 0.94; 95% CI .56–1.59; P = .83).

По результатам обсервационного исследования, включившего пациентов с VAP, вызванной "не ферментирующей глюкозу" грамотрицательной флорой, 27 из которых лечились антибиотиками в течение 3–8 дней и 127 пациентов - в течение ≥ 9 дней. Не было никаких различий в смертности или частоте развития рецидивной пневмонии среди пациентов, которые получили краткий курс антибиотиков по сравнению с пациентами, получавшими длительный курс [344].

Взятые вместе, доказательства указывают на то, что краткие курсы антибактериальной терапии уменьшают экспозицию антибиотиков и частоту развития рецидивной пневмонии, вызванной мультирезистентной патогенной флорой. Другие исходы заболеваний, такие как смертность, по всей видимости, не зависят от продолжительности антибактериальной терапии, за исключением кратких курсов, которые были связаны с рецидивом первоначальной VAP, вызванной "не ферментирующей глюкозу" грамотрицательной флорой в некоторых предыдущих исследованиях, за исключением последнего обновленного мета-анализа. Уверенность экспертной группы в этих результатах была умеренной в связи с тем, что они были получены по результатам мета-анализов рандомизированных исследований, у которых есть риск смещения. Была также косвенность исследований; поскольку самое большое исследование исключило пациентов с ранней VAP.

Обоснование рекомендации

Желательными последствиями короткого курса антибактериальной терапии является уменьшение экспозиции антибиотиков, а также уменьшение частоты развития резистентности к антибиотикам, без увеличения частоты рецидива заболевания или смертности. Уменьшенная экспозиция антибиотиков почти наверняка снижает затраты и побочные эффекты. Нежелательным последствием короткого курса является то, что иногда введение антибиотиков будет прекращено у пациентов, которые нуждаются в них, тем самым способствуя развитию рецидивирующей VAP. Данные свидетельствуют о том, что такая ситуация достаточно редка и, таким образом, экспертная группа имела высокий уровень уверенности, что выгоды короткого курса антибиотикотерапии перевешивают вред, тем самым рекомендуют использовать антибиотики в течение 7, а не 8-15 дней у пациентов с VAP. Экспертная группа решила не выносить отдельную рекомендацию для пациентов с VAP, вызванной не ферментирующей глюкозу грамотрицательной флорой, в свете предыдущих доказательств, предполагающих увеличение частоты развития рецидивирующей пневмонии у пациентов, которые получают короткий курс антибиотиков, поскольку, даже если есть незначительное увеличение рецидивов пневмонии, это не повлияло на смертность и частоту клинического выздоровления. Кроме того, подгрупповой анализ рецидивов пневмонии был с важными ограничениями. К ним относятся следующие: (1) была отмечена тенденция к смещению в пользу долгосрочной курсовой терапии вследствие различного оцениваемого временного интервала, в течение которого произошел рецидив; (2) была возможность неправильной оценки развития рецидивной VAP вследствие персистирующей культивации микроорганизмов; (3) многие исследования считали за рецидив как инфекции легких, так и других органов (например, инфекции мочевыводящих путей; (4) легочные инфильтраты, как известно, сохраняются при визуализационных исследованиях и отстают от клинического разрешения, что приводит к ложной идентификации новой или рецидивирующей пневмонии; и (5) многие подгрупповые анализы были выполнены, что увеличивает возможность многократного тестирования.

XXII. Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии у пациентов с HAP (Non-VAP)?

Рекомендация

1. Для пациентов с HAP мы рекомендуем 7-дневный курс антибактериальной терапии (**сильная рекомендация, очень низкокачественные доказательства**).

Примечание: Существуют ситуации, когда продолжительность терапии может быть более короткой или более пролонгированной в зависимости от темпа улучшения клинических, рентгенологических, и лабораторных параметров.

Резюме доказательств

Экспертная группа не нашла исследований, которые предоставили бы полезные данные для сравнения кратковременной и долгосрочной антибактериальной терапии при HAP; однако, продолжительность терапии была изучена при VAP. Краткие курсы антибиотиков (7-8 дней) сопровождалась увеличением дней без антибиотиков до 28 (различия, 4.02 дня; 95% CI 2.26-5.78 дней) и уменьшением частоты рецидива VAP, вызванной полирезистентной патогенной флорой (42.1% против 62.3%; OR 0.44; 95% CI .21-.95). Не было выявлено никакого различия в смертности, рецидивной пневмонии, частоте неэффективной тера-

пии, длительности пребывания в стационаре или продолжительности ИВА. В подгруппе пациентов с VAP, вызванной не ферментирующей глюкозу грамотрицательной флорой, включая *Pseudomonas* и *Acinetobacter* (33% пациентов), краткие курсы антибиотиков ассоциировались с рецидивом (41.8% против 24.7%; OR 2.18; 95% CI 1.14–4.16), при отсутствии влияния на смертность или другие клинические различия [342, 345–347]. Повышенный риск рецидива, возможно, было частично вследствие смещения, которое было связано с разным временным периодом развития рецидивной пневмонии. Более свежие и большие доказательные данные, сравнивающие короткий и продолжительный курсы антибактериальной терапии не выявили различий в смертности, частоте развития рецидивной пневмонии, частоте неэффективной терапии, длительности пребывания в стационаре или продолжительности ИВА (см. раздел XXI).

Обоснование рекомендации

Из-за отсутствия исследований, сравнивающих краткосрочную и долгосрочную антибактериальную терапию у больных с HAP, исследовательская группа экстраполировала доказательства для лечения пациентов с VAP. Данные свидетельствуют о том, что лечение антибиотиками ≤ 7 дней не уменьшают преимущества антибактериальной терапии и сопровождаются при этом, снижением частоты побочных эффектов, частоты кластридиальной инфекции, частоты развития резистентности и снижением затрат на лечение. Учитывая эти потенциальные выгоды без известных отрицательных эффектов, экспертная группа пришла к выводу, что эмпирическую антибактериальную терапию следует продолжать ≤ 7 дней. Эта рекомендация сильна, отражающая уверенность группы в важности избежания терапии, которая потенциально вредна и дорогостоящая, если нет доказательств пользы.

Руководящая группа решила, что у пациентов с клиническим улучшением и отрицательными результатами посева мокроты разумно назначать эмпирическую де-эскалационную антибактериальную терапию с использованием одного антибиотика широкого спектра действия, при условии, что есть охват антибиотиками в соответствии с локальной HAP антибиограммой, или, если нет кишечной грамотрицательной флоры и MSSA. Пациенты, у которых нет бактериологических результатов мокроты, есть факторы, которые уменьшают надежность на основании этих результатов (например, лечение антибиотиками до получения бактериальных результатов или результат некачественный), или при высоком риске развития полирезистентной флоры, не могут быть подходящими кандидатами для проведения де-эскалационной антибактериальной терапии.

XXIII. Какой режим антибактериальной терапии (деэскалационный или фиксированный) предпочтительнее у больных с HAP/VAP?

Рекомендация

1. Для пациентов с HAP/VAP мы предлагаем де-эскалационный режим антибиотикотерапии (**слабая рекомендация, очень низкокачественные доказательства**).

Примечание: Де-эскалация – режим антибактериальной терапии, предусматривающий смену эмпирического антибиотика широкого спектра действия на более целенаправленный антибиотик или переход от комбинированной терапии к монотерапии. Фиксированная антибактериальная терапия – режим антибиотикотерапии с использованием антибиотика широкого спектра действия до завершения курса терапии.

Резюме доказательств

Мы определили 6 соответствующих исследований, которые зарегистрировали пациентов с госпитальными пневмониями [194, 196, 229, 349–351]. Одно из исследований было рандомизированным [229], остальные 5 – наблюдательными [196, 349–351]. Одно исследование показало снижение смертности при проведении де-эскалационной антибактериальной терапии [196], при этом, по результатам 3-х исследований было выявлено статистически незначимое снижение смертности при проведении де-эскалационной антибактериальной терапии [349–351] и 2 исследования показали увеличение смертности [194, 229]. Когда исследования были объединены, не было выявлено никакого различия в смертности при проведении де-эскалационной антибактериальной терапии в сравнении с группой фикс-

сированной антибактериальной терапии (19.7% vs 22.6%; OR, 0.81; 95% CI, .64–1.1). Другие результаты были столь же непоследовательны или независимы от режима антибактериальной терапии. Что касается длительности пребывания в отделении интенсивной терапии, результаты рандомизированного исследования показали, что де-эскалационный режим антибактериальной терапии сопровождался статистически незначимым уменьшением длительности госпитализации [229], тогда как одно из наблюдательных исследований показало статистически незначимое увеличение длительности госпитализации [349]. Частота развития рецидивной пневмонии была подобной при обоих режимах антибактериальной терапии по результатам 2-х наблюдательных исследований [194, 350]. Одно исследование сообщило об увеличении частоты развития резистентной патогенной флоры, особенно MRSA, в группе де-эскалационной антибактериальной терапии (37.9% vs 16.7%; $P < .05$) [229].

После нашего систематического обзора было сообщено о рандомизированном исследовании, которое специфично сравнило стратегию де-эскалации с фиксированным режимом проведения антибактериальной терапии. Это исследование определило де-эскалацию как сужение спектра первоначально назначенного антибиотика, а фиксированную стратегию, как продолжение адекватной антимикробной терапии до полного окончания терапии. Исследование рандомизировало 116 пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии в группу де-эскалационного и фиксированного режима антибактериальной терапии. Пневмония была более частой причиной развития сепсиса в группе де-эскалационной антибактериальной терапии (58% против 40%). Режим де-эскалации сопровождался увеличением дней без антибиотиков (9 дней против 7.5 дней; $P = .03$) и повышенным риском развития суперинфекции (27% vs 11%; RR, 2.58; 95% CI, 1.09–6.12). Не было выявлено никакого различия в длительности пребывания в отделении интенсивной терапии или смертности [352]. В подгрупповом анализе этих 56 пациентов с пневмонией, не было найдено никаких различий ни в одном из измеренных результатов.

Взяты вместе, данные показывают следующее: (1) нет различий между режимом де-эскалации и фиксированным режимом антибактериальной терапии с точки зрения смертности или длительности пребывания в отделении интенсивной терапии; (2) есть противоречивые данные о влиянии де-эскалации на частоту развития рецидивирующей пневмонии; и (3) де-эскалация сопровождается увеличением дней без антибиотиков, а также увеличением частоты развития суперинфекции, и MRSA. Уверенность экспертной группы в этих оцененных эффектах была очень низкой, поскольку они были получены, в основном, по результатам систематического обзора наблюдательных исследований, которые были ограничены риском смещения, опосредованности (различные определения де-эскалации, различными схемами и протоколами антибактериальной терапии), и имело противоречивые результаты. Последующее рандомизированное исследование было ограничено как серьезным риском смещения (было нерандомизированным и неослепленным, [т.е., базовые различия]) и, вероятно, также косвенным (речь шла о пациентах с HAP/VAP, но исследование, возможно, включало пациентов с пневмонией, ассоциированной с оказанием медицинской помощи, т.е., non-HAP/VAP пневмонией).

Обоснование рекомендации

Де-эскалация повсеместно считается предпочтительным подходом и стала стратегическим принципом антибактериальной терапии. Национальные руководства и многочисленные документы утверждают, что де-эскалация выгодна потому, что при этом, вероятно, уменьшается развитие резистентности к антибиотикам, уменьшается частота развития побочных эффектов, а также затраты на лечение в целом [1, 195, 353–358]. Тем не менее, существует очень мало доказательств того, что обосновывает эти преимущества. Есть некоторые доказательства (хотя очень плохого качества), что де-эскалация может иметь некоторые нежелательные эффекты. Эти нежелательные эффекты могут, в частности, быть связаны с изменениями соответствующей антимикробной терапии из-за неправильной интерпретации микробиологических тестов (например, образцы отражающие загрязнение), или ошибочное принятое решение.

Участники дискуссии чувствовали, что доказательства были очень низкого качества, и что не было по существу никакой уверенности в предполагаемых эффектах де-эскалации по сравнению с фиксированным режимом антибактериальной терапии. Следовательно экспертная группа сообщила свою рекомендацию на основании клинического опыта и клинического обоснования. Был высокий уровень доверия, что де-эскалация

снижает затраты, тяготы, и побочные эффекты, и очень вероятно, что де-эскалация также снижает устойчивость к антибактериальным препаратам. В противоположность, возможно, что частота развития рецидивирующей пневмонии может быть выше при де-эскалации, но были серьезные сомнения, что де-эскалация может привести к увеличению суперинфекции или увеличению количества дней без антибиотиков. Когда эти факторы были рассмотрены вместе, экспертная группа сделала вывод о том, что потенциальные выгоды от де-эскалации перевешивают возможный вред и, следовательно, рекомендуется де-эскалационный режим антибактериальной терапии.

Необходимость в проведении научных исследований

Необходимо проведение хорошо организованных рандомизированных исследований, сравнивающих клиническую эффективность де-эскалации и фиксированного режима антибактериальной терапии. Возрастающее развитие резистентности к антибиотикам считается одной из наиболее значимых угроз текущей эры и исследование де-эскалации как потенциального способа борьбы с резистентностью является исследованием высокого приоритета.

XXIV. На основании каких критериев (уровень прокальцитонина + клинические признаки или только клинические признаки) должно быть основано прекращение курса антибактериальной терапии у больных с подозреваемой HAP/VAP?

Рекомендация

1. Для пациентов с HAP/VAP мы предлагаем использовать уровень прокальцитонина + клинические критерии для принятия решения о прекращении антибактериальной терапии, а не одни только клинические критерии (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

Примечание: Не известно, есть ли преимущества использования уровня прокальцитонина чтобы определить, следует ли прекратить терапию антибиотиками в отделениях, где стандартная антибактериальная терапия VAP уже 7 дней или больше.

Резюме доказательств

Мы определили опубликованный систематический обзор рандомизированных исследований, включавших пациентов с острыми респираторными инфекциями и сравнивающих принятие решения об отмене антибактериальной терапии на основании уровня прокальцитонинового теста с обычным принятием решения. Обзор включал 14 исследований с 4221 пациентами и показал, что принятие решение об отмене антибиотиков на основании уровня прокальцитонина сопровождалось уменьшением экспозиции антибиотика (скорректированная средняя разница, -3.47 дней; 95% CI, -3.78 до -3,17 дней) и было не связано с повышенной смертностью или неэффективностью лечения [359, 360]. Обобщаемость этих результатов ограничена косвенностью, поскольку речь идет о прекращении антибиотиков у пациентов с VAP, однако исследования включали пациентов с любым типом острых респираторных инфекций и оценивали как инициирование, так и прекращение антибактериальной терапии. Доказательства были получены преимущественно у пациентов с VAP, таким образом, наши рекомендации для HAP главным образом основаны на исследованиях пациентов с VAP.

Кроме того, мы определили 2 опубликованных рандомизированных исследования [361, 362] и резюме рандомизированного исследования [363], которые специфично оценивали прекращение антибактериальной терапии при VAP на основании уровня прокальцитонина плюс клинические критерии против одних только клинических критериев. После обобщения результатов исследования включали 308 пациентов с VAP и показали, что у пациентов, у которых антибактериальная терапия была или продолжена или прекращена на основании уровня прокальцитонина плюс клинические критерии, была более короткая продолжительность антибактериальной терапии (9.1 дней против 12.1 дней; $P < .00001$), без статистически значимых различий в смертности. О других исходах было сообщено только в некоторых исследованиях, но без включения эффектов на продолжительность ИВЛ, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии стационаре, частоту рецидивных пневмоний или частоту развития устойчивости к антибиотикам.

В совокупности данные свидетельствуют о том, что прекращение антибактериальной терапии на основании уровня прокальцитонина плюс клинических критериев снижает воздействие антибиотика по сравнению с использованием только клинических критериев; все остальные результаты остаются неизменными. Экспертная группа имела низкий уровень доверия в этих результатах, поскольку они получены по результатам мета-анализа 14 рандомизированных исследований с серьезным риском смещения (исследования не были ослепленными) и косвенностью, а также по результатам мета-анализа 3 рандомизированных исследований с серьезным риском смещения (исследования не были ослеплены) с некоторой непоследовательностью ($I^2 = 21\%$). Кроме того, контрольные группы в исследованиях регулярно получали антибиотики в течение 9-15 дней; поэтому является неопределенным, есть ли польза при меньшей длительности антибактериальной терапии [342, 345].

Обоснование рекомендации

Оптимальным результатом, связанным с использованием уровня прокальцитонина для принятия решения о прекращении эмпирической терапии антибиотиками является то, что это снижает воздействие антибиотиков без возрастания частоты неэффективной терапии или смертности. Уменьшение экспозиции антибиотика безусловно снижает затраты и побочные эффекты. Нежелательные последствия использования уровня прокальцитонина для принятия решения о прекращении эмпирической терапии антибиотиками является то, что определение прокальцитонина является более дорогостоящим и обременительным методом, чем определение только лишь клинических критериев. Кроме того, низкий уровень прокальцитонина может стимулировать прекращение необходимой антибактериальной терапии и высокий уровень может привести к продолжению ненужной терапии антибиотиками. Когда были рассмотрены все эти факторы, экспертная группа сделала вывод, что выгоды от снижения воздействия антибиотиков перевешивают затраты, и неопределенные результаты, связанные с определением прокальцитонина.

XXV. На основании каких критериев (шкала CPIS + клинические признаки или только клинические признаки) должно быть основано прекращение курса антибактериальной терапии у больных с подозреваемой HAP/VAP?

Рекомендация

1. Для пациентов с подозреваемой HAP/VAP мы предлагаем не использовать шкалу CPIS для принятия решения о прекращении антибиотикотерапии (**слабая рекомендация, низкокачественные доказательства**).

Резюме доказательств

Использование шкалы CPIS в качестве диагностического инструмента обсуждалось выше. Эта шкала также была изучена в качестве инструмента управления в принятии решения о прекращении или продолжении антибактериальной терапии. Наш систематический обзор выявил 3 таких исследования [120, 193, 364]. Доказательства получены преимущественно у пациентов с VAP, так что наши рекомендации по HAP в основном базируются на исследованиях пациентов с VAP.

В первом исследовании, 81 пациент в отделении интенсивной терапии с легочными инфильтратами и баллом по шкале CPIS ≤ 6 (низкий риск пневмонии) были случайным образом распределены в группу стандартной терапии (выбор и продолжительности терапии антибиотиками были на усмотрение лечащего врача) и группу монотерапии цiproфлоксацином с переоценкой через трое суток. Если балл по шкале CPIS оставался ≤ 6 , введение цiproфлоксацина было прекращено; в противном случае, использование цiproфлоксацина было продолжено. Пациенты в группе стандартной терапии более вероятно получали антибактериальную терапию ≥ 3 дней (90% против 28%, $p = 0,0001$). Не было выявлено никакой разницы в смертности или в продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии; однако, пациенты в группе CPIS имели меньшую продолжительность антибактериальной терапии (3,0 против 9,8 дней; $P = 0,0001$), менее дорогостоящий курс лечения (\$ 259 против \$ 640; $P = 0,0001$), меньшую частоту развития резистентности к антибиотикам и меньшую частоту развития суперинфекции (14% vs 38%; RR, 0.36; 95% CI, .14–.89) [120].

Во втором исследовании 290 пациентов с VAP были разделены в группу, где продолжительность эмпирической терапии антибиотиками определялась используя политику прекращения терапии (прекращение группа) или в соответствии с клинической оценкой лечащего врача (обычная группа). Политика прекращения введения антибиотиков требовала следующих признаков: если была выявлена неинфекционная этиология инфильтратов, либо симптомы и признаки инфекции разрешались. Длительность антибактериальной терапии была менее продолжительной в группе прекращения лечения по сравнению с группой традиционной терапии (6 дней против 8 дней; $P = 0,001$), но не было выявлено никаких различий в показателях смертности, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, частоте развития резистентности или заболеваемости суперинфекцией [193, 364].

Третье исследование было обсервационным, включившее 102 пациентов с VAP, которое сравнивало результаты в группе пациентов до введения руководства по антимикробной терапии с исходами в группе пациентов после внедрения руководства. Руководство устанавливало проведение стандартной антибактериальной терапии в течение 7 дней с более продолжительным сроком терапии только у пациентов с признаками продолжающегося активного заражения; эти данные тесно перекликаются со шкалой CPIS (лихорадка, лейкоцитоз, инфильтраты в легких, гнойная мокрота). После внедрения руководства продолжительность антибактериальной терапии была короче (8.6 дней против 14.8 дней, $p < 0,001$), и сопровождалась снижением частоты рецидивирующий VAP (7.7% vs 24%; RR, 0.32; 95% CI, .11–.93) [193, 364].

Объединенные вместе доказательства оказались противоречивыми. Одно исследование показало, что использование шкалы CPIS снижало продолжительность антибактериальной терапии, стоимость, частоту развития резистентности к антибиотикам, и частоту развития суперинфекции [120], при этом, два других исследования показали, что использование шкалы CPIS не оказывает никакого влияния на большинство клинических результатов [193, 364]. Экспертная группа имела низкий уровень доверия в этих оцененных эффектах, потому что, хотя 2 из этих исследований были рандомизированными, доказательства были ограничены непоследовательностью и косвенностью (речь идет применении шкалы CPIS у пациентов с VAP, однако, в одно исследование включались пациенты с низкой вероятностью VAP а в других исследованиях использовали критерии несколько отличные от шкалы CPIS).

Обоснование рекомендации

Эта рекомендация иллюстрирует убеждение экспертной группы, согласно которого недоказанное вмешательство не должно быть рекомендовано. Реализация шкалы CPIS не является затратной и минимально обременительна; тем не менее, она может быть вредна, поскольку не достоверно различает пациентов, которым можно было бы безопасно прекратить введение антибиотиков от пациентов, которым еще требуется проведение антибактериальной терапии.

References

1. American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6.
3. US Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124896.htm>. Accessed September 2014.
4. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:2542–3.
5. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; 41:1148–66.
6. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2009, device-associated module. *Am J Infect Control* 2011; 39:349–67.
7. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* 2014; 370:341–51.
8. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:665–71.
9. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1):S120–5.
10. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:250–6.
11. Sopena N, Sabria M; Neunos Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127:213–9.
12. Esperatti M, Ferrer M, Giunta V, et al. Validation of predictors of adverse outcomes in hospital-acquired pneumonia in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:2151–1.
13. Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(suppl 1):S31–40.
14. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(suppl 2):S133–54.
15. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and

- meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:330–9.
16. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:5262–8.
 17. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27:1–18.
 18. Jones BE, Jones MM, Huttner B, et al. Trends in antibiotic use and nosocomial pathogens in hospitalized veterans with pneumonia at 128 medical centers, 2006–2010. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1403–10.
 19. Valles J, Martin-Loeches I, Torres A, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med* 2014; 40:572–81.
 20. Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, et al. Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2013; 56:471–7.
 21. Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS). Supplemental material for the 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. Available at: http://www.idsociety.org/Organ_System/#HospitalAcquired_VentilatorAssociatedPneumoniaHAPVAP. Accessed 9 June 2016.
 22. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:675–82.
 23. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31:1488–94.
 24. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–9.
 25. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2714–8.
 26. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434–42.
 27. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39:672–81.
 28. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care* 2013; 58:1220–5.
 29. Verhamme KM, De Coster W, De Roo L, et al. Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:389–97.
 30. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008; 23:18–26.
 31. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1839–47.
 32. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608–13.
 33. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29:2170–3.
 34. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:862–74.
 35. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1942–8.
 36. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 pt 1):1165–72.
 37. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13:342–8.
 38. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:188–98.
 39. Leroy O, Giradie P, Yazdanpanah Y, et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Respir J* 2002; 20:432–9.
 40. Leroy O, d'Escrivan T, Devos P, Dubreuil L, Kipnis E, Georges H. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. *Infection* 2005; 33:129–35.
 41. Bouza E, Giannella M, Bunsow E, et al. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J Hosp Infect* 2012; 80:150–5.
 42. Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Risk factors and evolution of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12:499–503.
 43. Wooten DA, Winston LG. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med* 2013; 107:1266–70.
 44. Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL, Thomson RB Jr, Peterson LR. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *J Clin Microbiol* 2008; 46:588–92.
 45. Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:859–64.
 46. Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA, Reichley RM, Warren D, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2010; 38:1991–5.
 47. Montero M, Sala M, Riu M, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:335–9.
 48. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2064–70.
 49. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, Horng H, Lavery RF, Livingston DH. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extrapulmonary infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:77–83.
 50. Luna CM, Videla A, Matterna J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116:1075–84.
 51. O'Keefe GE, Caldwell E, Cuschieri J, Wurfel MM, Evans HL. Ventilator-associated pneumonia: bacteremia and death after traumatic injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72:713–9.
 52. DeRyke CA, Lodise TP Jr, Rybak MJ, McKinnon PS. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2005; 128:1414–22.
 53. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619–30.
 54. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621–30.
 55. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119–25.
 56. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371–6.
 57. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737–41.
 58. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:Cd006482.
 59. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit*

- Care Med 1995; 152(6 pt 1):1982–91.
60. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1878–88.
 61. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate post-mortempulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 pt 1):324–31.
 62. Balthazar AB, Von Nowakowski A, De Capitani EM, Bottini PV, Terzi RG, Araujo S. Diagnostic investigation of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage: comparative study with a postmortem lung biopsy. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:993–1001.
 63. Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, Rey A, et al. Comparison of bronchoscopic diagnostic techniques with histological findings in brain dead organ donors without suspected pneumonia. *Thorax* 1996; 51:929–31.
 64. Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867–73.
 65. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112:445–57.
 66. Bregeon F, Papazian L, Thomas P, et al. Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated bacterial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16:969–75.
 67. Chastre J, Viau F, Brun P, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:924–9.
 68. Raman K, Nailor MD, Nicolou DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med* 2013; 41:1656–63.
 69. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. *Manual of clinical microbiology*. 11th edn. Washington: American Society of Microbiology, 2015.
 70. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1820–4.
 71. Brun-Buisson C, Fartoukh M, Leclapart E, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 128:533–44.
 72. Marik PE, Lynott J, Croxton M, Palmer E, Miller L, Zaloga GP. The effect of blind-protected specimen brush sampling on antibiotic use in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med* 2001; 16:42–6.
 73. Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, Beals DH. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* 1992; 101:500–8.
 74. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:853–8.
 75. Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. Decision making in nosocomial pneumonia. An analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995; 107:85–95.
 76. Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 43(suppl 2):S75–81.
 77. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J. Controversies in ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31:47–54.
 78. Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, et al. Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: a prospective study. *Ann Surg* 1998; 227:743–51; discussion 51–5.
 79. Dreyfuss D, Mier L, Le Bourdelles G, et al. Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:946–51.
 80. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: a critique. *Clin Infect Dis* 2006; 43(suppl 2):S106–13.
 81. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007; 33:1533–40.
 82. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:140–50.
 83. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999; 115:1076–84.
 84. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005; 128:2706–13.
 85. Malhotra AK, Riaz OJ, Duane TM, et al. Subthreshold quantitative bronchoalveolar lavage: clinical and therapeutic implications. *J Trauma* 2008; 65:580–8.
 86. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183–90.
 87. Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, Aranda Leon A, et al. Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? *Eur Respir J* 1996; 9:37–41.
 88. Sterling TR, Ho EJ, Brehm WT, Kirkpatrick MB. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia—impact on survival. A decision analysis. *Chest* 1996; 110:1025–34.
 89. Herer B, Fuhrman C, Gazevic Z, Cabrit R, Chouaid C. Management of nosocomial pneumonia on a medical ward: a comparative study of outcomes and costs of invasive procedures. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:165–72.
 90. Dorca J, Manresa F, Esteban L, et al. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1491–6.
 91. Dalhoff K, Braun J, Hollandt H, Lipp R, Wiessmann KJ, Marre R. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in patients with opportunistic and nonopportunistic bacterial pneumonia. *Infection* 1993; 21:291–6.
 92. Chung DR, Song JH, Kim SH, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1409–17.
 93. PereiraW Jr, Kovnat DM, Snider GL. A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978; 73:813–6.
 94. Gibson PG, Breit SN, Bryant DH. Hypoxia during bronchoalveolar lavage. *Aust N Z J Med* 1990; 20:39–43.
 95. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49(suppl 1):S57–61.
 96. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605–8.
 97. Charles PE, Kus E, Aho S, et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis* 2009; 9:49.
 98. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010; 138:121–9.
 99. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515–8.
 100. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:1434–40.
 101. Dallas J, Brown SM, Hock K, et al. Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *Respir Care* 2011; 56:412–9.
 102. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31:356–62.
 103. Duffo F, Debon R, Monneret G, Biennu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96:74–9.
 104. Liao X, Kang Y. Prognostic value of procalcitonin levels in predicting death for patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:S102.
 105. Zhou CD, Lu ZY, Ren NZ, Zhang GC. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator associated pneumonia [in Chinese]. *Chin Crit Care Med* 2006; 18:370–2.
 106. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–58.
 107. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164:4991–5.

108. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:504–7.
109. Ferrat-Osorio E, Wong-Baeza I, Esquivel-Callejas N, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care* 2009; 13:R69.
110. Palazzo SJ, Simpson TA, Simmons JM, Schnapp LM. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2012; 57:2052–8.
111. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 2009; 135:641–7.
112. Determann RM, Millo JL, Gibot S, et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2005; 31:1495–500.
113. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 2007; 132:58–63.
114. Ramirez P, Kot P, Marti V, et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute respiratory distress syndrome and abdominal diseases: a preliminary observational study. *Crit Care* 2011; 15:R50.
115. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:451–8.
116. Oppert M, Reinicke A, Muller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002; 53:167–70.
117. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:173–9.
118. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:158–64.
119. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2011; 56:1087–94.
120. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 pt 1):505–11.
121. Veinstein A, Brun-Buisson C, Derrode N, et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32:676–83.
122. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care* 2005; 9:R238–45.
123. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008; 12:R62.
124. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1225–33.
125. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:2008–13.
126. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20:1483–9.
127. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study. *Infection* 2004; 32:210–6.
128. Dallas J, Skrupky L, Abebe N, Boyle WA 3rd, Kollef MH. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest* 2011; 139:513–8.
129. Martin-Loeches I, Povoja P, Rodriguez A, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2015; 3:859–68.
130. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2014; 18:R129.
131. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130:787–93.
132. Namias N, Samiian L, Nino D, et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000; 49:638–45; discussion 45–6.
133. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2001; 33:324–30.
134. Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. Approved guideline. 4th ed. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
135. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3284–94.
136. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:225–34.
137. Sader HS, Rhomberg PR, Jones RN. In vitro activity of beta-lactam antimicrobial agents in combination with aztreonam tested against metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Chemother* 2005; 17:622–7.
138. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1–14.
139. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1): S81–7.
140. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412–20.
141. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008; 23:91–100.
142. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care* 2012; 27:322.e7–14.
143. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37:1332–9.
144. Vardakas KZ, Mavros MN, Roussos N, Falagas ME. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:349–63.
145. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011; 139:1148–55.
146. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3:e003912.
147. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1802–8.
148. Torres A, Rubinstein E, Corey GR, Stryjewski ME, Barriere SL. Analysis of phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1119–26.
149. Pasquale TR, Tan MJ, Trienski TL, File TM Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia patients treated with ceftaroline: retrospective case series of 10 patients. *J Chemother* 2015; 27:29–34.
150. Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:152–5.
151. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:345–55.

152. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:335–44.
153. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011; 52:31–40.
154. Corey GR, Kollef MH, Shorr AF, et al. Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2030–7.
155. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:140–51.
156. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59:51–61.
157. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008; 36:1089–96.
158. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16:R218.
159. Alvarez-Lerma F; Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001; 13:70–81.
160. Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-Marcos R, et al. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001; 27:493–502.
161. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* 1997; 25:1663–70.
162. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36:737–44.
163. Polk HC Jr, Livingston DH, Fry DE, et al. Treatment of pneumonia in mechanically ventilated trauma patients. Results of a prospective trial. *Arch Surg* 1997; 132:1086–92.
164. Croce MA, Fabian TC, Stewart RM, et al. Empiric monotherapy versus combination therapy of nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 1993; 35:303–9; discussion 309–11.
165. Reeves JH, Russell GM, Cade JF, McDonald M. Comparison of ceftriaxone with cefotaxime in serious chest infections. *Chest* 1989; 96:1292–7.
166. Thomas PD, Daly S, Misan G, Steele T. Comparison of the efficacy and adverse effect profile of cefotaxime, 3 g/day, and ceftriaxone, 2 g/day, in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections in ICU patients. *Eur Respir J* 1994; 4:321–8.
167. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:547–57.
168. Shorr AF, Zadekis N, Jackson WL, et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40(suppl 2):S123–9.
169. West M, Boulanger BR, Fogarty C, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25:485–506.
170. Kljucar S, Heimesaat M, von Pritzbuer E, Olms K. Ceftazidime with and without tobramycin versus azlocillin plus tobramycin in the therapy of bronchopulmonary infections in intensive care patients [in German]. *Infection* 1987; 15(suppl 4):S185–91.
171. Damas P, Garweg C, Monchi M, et al. Combination therapy versus monotherapy: a randomized pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator-associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care* 2006; 10:R52.
172. Hartenauer U, Weilemann LS, Bodmann KF, Ritzerfeld WW, Asmus S, Koch EM. Comparative clinical trial of ceftazidime and imipenem/cilastatin in patients with severe nosocomial pneumonias and septicemias. *J Hosp Infect* 1990; 15 (suppl A):61–4.
173. Torres A, Bauer TT, Leon-Gil C, et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000; 55:1033–9.
174. Beaucaire G. Evaluation of the efficacy and safety of isepamicin compared with amikacin in the treatment of nosocomial pneumonia and septicemia. *J Chemother* 1995; 7(suppl 2):165–73.
175. Beaucaire G, Nicolas MH, Martin C, et al. Phare study. Comparative study of combined cefepime-amikacin versus ceftazidime combined with amikacin in the treatment of nosocomial pneumonias in ventilated patients. Multicenter group study [in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18:186–95.
176. Manhold C, von Rolbicki U, Brase R, et al. Outbreaks of *Staphylococcus aureus* infections during treatment of late onset pneumonia with ciprofloxacin in a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1998; 24:1327–30.
177. Saginur R, Garber G, Darling G, et al. Prospective, randomized comparison of intravenous and oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. *Can J Infect Dis* 1997; 8:89–94.
178. Ahmed SM, Choudhary J, Ahmed M, Arora V, Parul, Ali S. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam and amikacin vs cefepime and levofloxacin: a randomized prospective study. *Indian J Crit Care Med* 2007; 11:117–21.
179. Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2113–26.
180. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S, Petit C. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26:346–54.
181. Brown RB, Lemeshow S, Teres D. Moxalactam vs carbenicillin plus tobramycin: treatment of nosocomial gram-negative bacillary pneumonias in non-neutropenic patients. *Curr Ther Res* 1984; 36:557–64.
182. Maskin B, Fontan PA, Spinedi EG, Gammella D, Badolati A. Evaluation of endotoxin release and cytokine production induced by antibiotics in patients with gram-negative nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2002; 30:349–54.
183. Joshi M, Metzler M, McCarthy M, Olvey S, Kassira W, Cooper A. Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *Respir Med* 2006; 100:1554–65.
184. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 670–80.
185. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46:266–71.
186. Gottesman T, Yossepowitch O, Lerner E, et al. The accuracy of Gram stain of respiratory specimens in excluding *Staphylococcus aureus* in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2014; 29:739–42.
187. Tetenta S, Metersky ML. Tracheal aspirate Gram stain has limited sensitivity and specificity for detecting *Staphylococcus aureus*. *Respirology* 2011; 16:86–9.
188. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the Gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:551–61.
189. McKinnell JA, Huang SS, Eells SJ, Cui E, Miller LG. Quantifying the impact of extranasal testing of body sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at the time of hospital or intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:161–70.
190. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hopenhall DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 776–82.
191. Paul M, Shani V, Mughtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4851–63.
192. Swanson JM, Wells DL. Empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Antibiotics* 2013; 2:339–51.
193. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791–9.
194. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008; 23:82–90.
195. Hibbard ML, Kopelman TR, O'Neill PJ, et al. Empiric, broad-spectrum antibiotic therapy with an aggressive de-escalation strategy does not induce gram-negative pathogen resistance in ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:427–32.
196. Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011; 15:R79.

197. Weiss CH, Dibardino D, Rho J, Sung N, Collander B, Wunderink RG. A clinical trial comparing physician prompting with an unprompted automated electronic checklist to reduce empirical antibiotic utilization. *Crit Care Med* 2013; 41:2563–9.
198. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59:e10–52.
199. Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pan-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2007; 33:1524–32.
200. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1983–6.
201. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:817–30.
202. Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, Asari S, Tomono K, Kurokawa N. Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan. *Biol Pharm Bull* 2012; 35:946–9.
203. McDougall DA, Morton AP, Playford EG. Association of ertapenem and antipseudomonal carbapenem usage and carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* among 12 hospitals in Queensland, Australia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:457–60.
204. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2013; 39:1253–61.
205. Pena C, Guzman A, Suarez C, et al. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1967–71.
206. Ogutlu A, Guclu E, Karabay O, Utku AC, Tuna N, Yahyaoglu M. Effects of carbapenem consumption on the prevalence of *Acinetobacter* infection in intensive care unit patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014; 13:7.
207. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:1488–95.
208. Moreira MR, Guimaraes MP, Rodrigues AA, Gontijo Filho PP. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46:39–44.
209. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:809–17.
210. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report: antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014. Stockholm: ECDC, 2015.
211. Jacob J, Klein E, Laxminarayan R, et al. Carbapenem resistant enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:165–70.
212. Thaden JT, Lewis SS, Hazen KC, et al. Rising rates of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community hospitals in the southeastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:978–83.
213. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia? *Chest* 2013; 144:63–71.
214. Yakovlev SV, Stratchounski LS, Woods GL, et al. Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:633–41.
215. Alsuraikh M, Hamdy G. Incidence, risk factors, and causative agents of hospital acquired pneumonia (nosocomial pneumonia) in adult hospitalized patients in medical wards of a general hospital in Kuwait. *Kuwait Med J* 2008; 40:297–300.
216. Avci M, Ozgenc O, Coskun A, Bozca B, Kidak L, Mermut G. Hospital-acquired pneumonia in nonintensive care unit wards. *Turk J Med Sci* 2010; 40:357–63.
217. Cakir Edis E, Hatipoglu ON, Yilmam I, Eker A, Tansel O, Sut N. Hospital-acquired pneumonia developed in non-intensive care units. *Respiration* 2009; 78:416–22.
218. Espejo E, Andres M, Torviso J, et al. Hospital-acquired bacteraemic pneumonia in non-ventilated patients. In: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27th International Congress of Chemotherapy (ICC) Posters 2011: S478.
219. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128:3854–62.
220. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:786–94.
221. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis* 2012; 12:268.
222. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1533–9.
223. Maruyama T, Niederman MS, Kobayashi T, et al. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in nonintubated elderly. *Respir Med* 2008; 102:1287–95.
224. Barreiro-Lopez B, Tricas JM, Mauri E, Quintana S, Garau J. Risk factors and prognostic factors in nosocomial pneumonia outside the intensive care units setting [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:519–24.
225. Takano Y, Sakamoto O, Suga M, Muranaka H, Ando M. Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan. *Respir Med* 2002; 96:18–23.
226. Schussler O, Alifano M, Dermine H, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1161–9.
227. Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T; HAP Study Group. Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of firstline antibiotics in Japan. *Intern Med* 2008; 47:245–54.
228. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:825–31.
229. Kim J, Chung J, Choi S-H, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012; 16:1–9.
230. Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med* 2010; 36:971–8.
231. Herer B, Fuhrman C, Demontond D, Gazevic Z, Housset B, Chouaid C. Diagnosis of nosocomial pneumonia in medical ward: repeatability of the protected specimen brush. *Eur Respir J* 2001; 18:157–63.
232. Edis EC, Hatipoglu ON, Yilmam I, Eker A, Tansel O, Sut N. The importance of pathogen identification in the success of treatment of hospital acquired pneumonias. *Turk Toraks Dergisi* 2010; 11:155–9.
233. Giunta V, Ferrer M, Esperatti M, et al. ICU-acquired pneumonia with or without etiologic diagnosis: a comparison of outcomes. *Crit Care Med* 2013; 41:2133–43.
234. Fernandez-Guerrero M, Gudiol F, Rodriguez-Torres A, Arnau C, Valdes L, Vallve C. Nosocomial pneumonia: comparative multicentre trial between monotherapy with cefotaxime and treatment with antibiotic combinations. *Infection* 1991; 19 (suppl 6):S320–5.
235. Schmitt DV, Leitner E, Welte T, Lode H. Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia—a double blind prospective multicentre study. *Infection* 2006; 34:127–34.
236. Hoffken G, Barth J, Rubinstein E, Beckmann H; HAP Study Group. A randomized study of sequential intravenous/oral moxifloxacin in comparison to sequential intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime axetil in patients with hospitalacquired pneumonia. *Infection* 2007; 35:414–20.
237. Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, et al. Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1065–72.
238. Pea F, Di Qual E, Cusenza A, Brollo L, Baldassarre M, Furlanut M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in patients with ear-lyonset ventilator-associated pneumonia. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:589–98.
239. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:2704–9.
240. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect* 2009; 59:83–9.
241. Montravers P, Veber B, Auboyer C, et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. *Crit Care Med* 2002; 30:368–75.

242. Hanes SD, Wood GC, Herring V, et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2000; 179:436–40.
243. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:497–504.
244. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3304–10.
245. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29:1107–15.
246. Lorente L, Jimenez A, Martin MM, Iribarren JL, Jimenez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:464–8.
247. Lorente L, Jimenez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther* 2007; 29:2433–9.
248. Scaglione F, Esposito S, Leone S, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34:394–400.
249. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072–83.
250. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37:840–51; quiz 59.
251. Roberts JA, Lipman J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Crit Care Med* 2013; 41:489–95.
252. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. Beta-lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39:489–96.
253. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:498–509.
254. Lux LJ, Posey RE, Daniels LS, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic measures for guiding antibiotic treatment for hospital-acquired pneumonia. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014. Comparative Effectiveness Reviews, No 136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK266264/>. Accessed 5 January 2015.
255. Hallal A, Cohn SM, Namias N, et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8:73–82.
256. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1238–44.
257. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1230–6.
258. Le Conte P, Potel G, Clementi E, et al. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study [in French]. *Presse Med* 2000; 29:76–8.
259. Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2645–9.
260. Doshi NM, Cook CH, Mount KL, et al. Adjunctive aerosolized colistin for multidrug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2013; 13:45.
261. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 2013; 144:1768–75.
262. Brown RB, Kruse JA, Counts GW, Russell JA, Christou NV, Sands ML. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. The Endotracheal Tobramycin Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:269–72.
263. Mendelman PM, Smith AL, Levy J, Weber A, Ramsey B, Davis RL. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:761–5.
264. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 128:545–52.
265. Valcke YJ, Vogelaers DP, Colardyn FA, Pauwels RA. Penetration of netilmicin in the lower respiratory tract after once-daily dosing. *Chest* 1992; 101:1028–32.
266. Boselli E, Breilh D, Djbarouti S, et al. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1519–23.
267. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430–6.
268. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2008; 30:143–51.
269. Fagon J, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 pt 1):753–62.
270. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, et al. Effect of vancomycin plus rifampin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38:175–80.
271. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1361–9.
272. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1481–90.
273. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008; 134:1200–7.
274. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:621–9.
275. Montedori A, Bonacini MI, Casazza G, et al. Modified versus standard intention-to-treat reporting: are there differences in methodological quality, sponsorship, and findings in randomized trials? A cross-sectional study. *Trials* 2011; 12:58.
276. US Food and Drug Administration (FDA) Anti-Infective Drugs Advisory Committee. FDA advisory committee briefing document: telavancin for nosocomial pneumonia, 2012. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329482.pdf>. Accessed January 2013.
277. Ramsey KM, Mazer MA. Addition of rifampin to vancomycin for the treatment of pneumonias due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: caveat emptor. *Crit Care Med* 2010; 38:326–7.
278. Lahey T. Questionable superiority of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: watch where you step. *Clin Infect Dis* 2012; 55:159–60.
279. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011; 204:340–7.
280. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:788–94.
281. Adam HJ, Louie L, Watt C, et al. Detection and characterization of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates in Canada: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1995–2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:945–9.
282. Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:757–60.
283. Pitz AM, Yu F, Hermsen ED, Rupp ME, Fey PD, Olsen KM. Vancomycin susceptibility trends and prevalence of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in clinical methicillin-resistant *S. aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2011; 49:269–74.
284. Sader HS, Fey PD, Limaye AP, et al. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4127–32.
285. van Hal SJ, Barbogiannakos T, Jones M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vancomycin susceptibility testing: methodology correlations, temporal

- trends and clonal patterns. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2284–7.
286. Honda H, Doern CD, Michael-Dunne W Jr, Warren DK. The impact of vancomycin susceptibility on treatment outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis* 2011; 11:335.
287. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2014; 312:1552–64.
288. Walraven CJ, North MS, Marr-Lyon L, Deming P, Sakoulas G, Mercier RC. Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2386–92.
289. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49:325–7.
290. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008; 36: 108–17.
291. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3442–7.
292. Giamarellou H, Mandragos K, Bechrakis P, Pigas K, Bilalis D, Sfikakis P. Pefloxacin versus imipenem in the therapy of nosocomial lung infections of intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(suppl B):117–27.
293. Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2966–72.
294. Planquette B, Timsit JF, Misset BY, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. Predictive factors of treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:69–76.
295. Pena C, Gomez-Zorrilla S, Oriol I, et al. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:413–20.
296. Luyt CE, Aubry A, Lu Q, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:1372–80.
297. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antibacterial Doribax (doripenem) describing increased risk of death for ventilator patients with pneumonia. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm387971.htm>. Accessed 5 January 2015.
298. Zilberberg MD, Chen J, Mody SH, Ramsey AM, Shorr AF. Imipenem resistance of *Pseudomonas* in pneumonia: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2010; 10:45. 299. Siempos II, Vardakas KZ, Manta KG, Falagas ME. Carbapenems for the treatment of immunocompetent adult patients with nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 29:548–60.
300. Mouton RY, Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (suppl A):145–56.
301. Norrby SR, Finch RG, Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. European Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:927–37.
302. Carcas AJ, Garcia-Satue JL, Zapater P, Frias-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:245–50.
303. Levy J, Baran D, Klastersky J. Comparative study of the antibacterial activity of amikacin and tobramycin during *Pseudomonas* pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10:227–34.
304. Mombelli G, Coppens L, Thys JP, Klastersky J. Anti-*Pseudomonas* activity in bronchial secretions of patients receiving amikacin or tobramycin as a continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19:72–5.
305. Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, Gales AC, Pignatari AC, Medeiros EA. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:315–9.
306. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2659–62.
307. Rigatto MH, Ribeiro VB, Konzen D, Zavascki AP. Comparison of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*. *Infection* 2013; 41:321–8.
308. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:566–9.
309. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2070–4.
310. Sader HS, Rhombberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Differences in potency and categorical agreement between colistin and polymyxin B when testing 15,377 clinical strains collected worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83:379–81.
311. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309–13.
312. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–95.
313. Park SY, Park HJ, Moon SM, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; 12:308.
314. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–85.
315. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003344.
316. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–64.
317. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:450–70.
318. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4833–7.
319. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–27.
320. Hu Y, Li L, Li W, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:492–6.
321. Paul M, Leibovici L. Editorial commentary: combination therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: where do we stand? *Clin Infect Dis* 2013; 57:217–20.
322. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliiziotis IA, Falagas ME. Beta-lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus beta-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:301–10.
323. Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 57:208–16.
324. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2628–31.
325. Bassetti M, Righi E, Fauce R, et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:433–5.
326. Kaniga K, Flamm R, Tong SY, Lee M, Friedland I, Redman R. Worldwide experience with the use of doripenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing and ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae: analysis of six phase 3 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2119–24.
327. Cheng WL, Hsueh PR, Lee CC, et al. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: appropriateness of empirical treatment matters. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 49:208–15.
328. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31–7.

329. Tsai HY, Chen YH, Tang HJ, et al. Carbapenems and piperacillin/tazobactam for the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Proteus mirabilis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80:222–6.
330. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:871–80.
331. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1214–22.
332. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56:432–6.
333. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin/sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:38–43.
334. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57:349–58.
335. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1425–30.
336. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14:102.
337. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111–8.
338. Ramasubban S, Majumdar A, Das PS. Safety and efficacy of polymyxin B in multidrug resistant gram-negative severe sepsis and septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2008; 12:153–7.
339. Simsek F, Gedik H, Yildirmak MT, et al. Colistin against colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*-related infections: monotherapy or combination therapy? *Indian J Med Microbiol* 2012; 30:448–52.
340. Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection* 2014; 42:37–42.
341. Choi HK, Kim YK, Kim HY, Uh Y. Inhaled colistin for treatment of pneumonia due to colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *Yonsei Med J* 2014; 55:118–25.
342. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:Cd007577.
343. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144:1759–67.
344. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by nonfermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8:589–97.
345. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–98.
346. Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study [in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28:16–23.
347. Medina J, Perez Protto S, Paniel D, Pontet J, Saldun P, Berro M. Antibiotic treatment for the ventilator-associated pneumonia: 8 vs. 12 days randomized trial preliminary data. In: Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007:361.
348. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS One* 2012; 7:e41290.
349. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10:R78.
350. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009; 66:1343–8.
351. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. *Crit Care Med* 2006; 34:903–5.
352. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399–408.
353. Camargo LF. The “de-escalation concept” and antibiotic de-escalation: a missed opportunity? *Shock* 2013; 39(suppl 1):29–31.
354. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:525–33.
355. Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a deescalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:2183–96.
356. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129:1210–8.
357. Lisboa T, Rello J. De-escalation in lower respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:364–8.
358. Niederman MS, Souloountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med* 2011; 32:517–34.
359. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:651–62.
360. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007498.
361. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34:1364–75.
362. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–74.
363. Pontet J, Paniel D, Olivera W, Bentancourt S, Cancela M, Gervais J. Procalcitonin (PCT) guided antibiotic treatment in ventilator associated pneumonia (VAP). Multi-centre, clinical prospective, randomized-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:A212.
364. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109–15.