О.М. Нестеренко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету МОЗ України

Сучасні можливості протимікробного менеджменту тяжких інфекцій та сепсису в умовах пандемії COVID-19

За матеріалами конференції

О.М. Нестеренко

Сьогодні боротьба з пандемією COVID-19 значно домінує над іншими актуальними проблемами у сфері охорони здоров'я багатьох країн. У світі тривають інтенсивна розробка та клінічні дослідження вакцин, специфічних засобів лікування та профілактики цієї інфекції. У рамках одного з освітніх вебінарів завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко висвітлив із позицій доказової медицини останні тенденції в менеджменті клінічних синдромів коронавірусної хвороби, а також особливості діагностики та лікування сепсису в умовах пандемії COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, септичний шок, антибактеріальна терапія, антимікотичні препарати.

У своїй першій доповіді «**Сучасні можливості діагностики та лікування клінічних синдромів COVID-19**» спікер наголосив, що менеджмент пацієнтів із тяжкою вірусно-бактеріальною пневмонією при COVID-19 потребує патогенетично обґрунтованого підходу до невідкладної синдромної терапії та етіотропного лікування – раціональної антибіотикотерапії із чітким дотриманням принципів вибору антимікробних препаратів як одного із ключових компонентів комплексної програми лікування пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Схема протимікробної терапії у цієї категорії пацієнтів залежить від наявної в них супутньої бактеріальної флори. З огляду на те що результати культурального дослідження зазвичай отримують через декілька днів, антибактеріальні засоби призначаються емпірично. Прямими показаннями до антибіотикотерапії є приєднання бактеріальної ко-інфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів).

Зважаючи на глобальний ріст антибіотикорезистентності, фторхінолони мають значні переваги над макролідами та тетрациклінами в лікуванні тяжкої вірусно-бактеріальної позагоспітальної пневмонії. Серед фторхінолонів на особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат левофлоксацину – Лефлоцин («Юрія-Фарм»). Він характеризується максимальною біодоступністю і внутрішньоклітинною проникністю за рахунок зв'язування з білками крові, що забезпечує високий рівень безпечності й мінімальний ризик побічних ефектів. Лефлоцин у якості монотерапії показаний пацієнтам із тяжкою позагоспітальною пневмонією в наступних випадках: приналежність до групи високого ризику; наявність інфекції, викликаної резистентним пневмококом; вік >65 років; попереднє лікування β-лактамними антибіотиками протягом останніх 3 міс; імуносупресивні стани, пов'язані із прийомом глюкокортикоїдів; тяжкі супутні патології; онкологічні захворювання; цукровий діабет; хронічні захворювання печінки.

Особам із високим ризиком інфікування *Pseudomonas aeruginosa* необхідно призначати комбіновану антибактеріальну терапію (АТ): антипсевдомонадні цефалоспорини 3-4-го покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам). Серед згаданих антибактеріальних препаратів активно використовується Лаксерс («Юрія-Фарм») у поєднанні з аміноглікозидами, ципрофлоксацином або левофлоксацином. Антибактеріальним компонентом препарату Лаксерс є цефалоспорин 3-го покоління цефоперазон, що діє проти чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду бактеріальної клітинної стінки. Як альтернативу в пацієнтів із надтяжким перебігом необхідно застосовувати карбапенеми в поєднанні з аміноглікозидами (Браксон [тобраміцин]) або фторхінолонами (Лефлоцин [левофлоксацин]).

Показаннями для проведення комбінованої антимікробної терапії є:

- тяжкі госпітальні інфекції, сепсис, тяжкі інфекції на фоні нейтропенії, виділення полірезистентних збудників;
- висока вірогідність приєднання анаеробів, метицилін-резистентного золотистого стафілокока, ентерококів, грибкової флори;
- виникнення вторинних вогнищ інфекції, пов'язаних із внутрішньогоспітальним інфікуванням.

При виявленні метицилін-резистентних штамів високоефективним є застосування препарату Лінелід (лінезолід) (компанія «Юрія-Фарм»), що призначається по 600 мг внутрішньовенно кожні 12 год 2 рази на добу протягом 3 днів. Лінелід також показаний пацієнтам із поліорганною недостатністю, токсичною нефропатією, що супроводжується підвищеною концентрацією продуктів азотного обміну, на противагу нефротоксичному глікопептиду ванкоміцину.

При виявленні в бактеріологічних посівах госпітальних штамів неферментуючих бактерій (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) або їх асоціацій, у т.ч. із *Klebsiella pneumoniae*, за результатами антибіотикочутливості штамів за збереженої функції нирок призначаються карбапенеми у поєднанні із Браксоном (тобраміцин) у разовій дозі 1 мг/кг маси тіла, розведеним у 100 мл 0,9% розчину NaCl або 5% розчину глюкози, кожні 8 год протягом 30-60 хв під контролем показників азотного обміну та темпу діурезу (мл/кг/год).

За високого ризику приєднання грибкової флори, а також за розвитку стійкості до флуконазолу чи проявів інвазивного мікозу (легеневого аспергільозу) показано призначення вориконазолу. Вітчизняний препарат Візеалот («Юрія-Фарм») демонструє високу клінічну ефективність стосовно різних представників *Aspergillus spp.* (*A. flavus, A. fumigatus, A. terreus*) і *Candida spp.* (*C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis*). Пацієнтам із прогресуючим інвазивним мікотичним життєзагрожуючим ураженням Візеалот слід призначати як стартову терапію. Перед початком застосування препарату необхідно проводити моніторинг порушень електролітного балансу. Візеалот вводиться тільки внутрішньовенно починаючи з навантажувальної дози 6 мг/ кг кожні 12 год протягом перших діб із подальшим переходом на підтримувальні дози 4 мг/кг двічі на добу. Слід зазначити, що Візеалот заборонено використовувати з іншими препаратами через спільну систему для внутрішньовенного введення.

Професор О.М. Нестеренко презентував іще одну доповідь – «**Особливості діагностики та лікування сепсису в умовах пандемії COVID-19**», у якій висвітлив сучасні вимоги до менеджменту пацієнтів із септичним шоком, спричиненим вірусом SARS-CoV-2.

Сепсис та септичний шок у період пандемії COVID-19 можуть ускладнювати як перебіг самої коронавірусної хвороби, так і бути наслідком патологій хірургічного профілю. Спектр мікроорганізмів при сепсисі та септичному шоці відіграє основну роль у виборі АТ. До варіантів оптимізації протимікробної терапії відносять ранній початок призначення антибіотиків, використання методик комбінованої та пролонгованої інфузії антибактеріальних засобів. В умовах пандемії COVID-19 принципово важливо дотримуватися основних підходів до діагностики й лікування тяжких інфекцій, сепсису та септичного шоку з позиції стратегії «золотої години».

Лікування сепсису потребує: виявлення й санації вогнища інфекції з усуненням етіологічного фактора шляхом протимікробної терапії; стабілізації гемодинаміки та регуляції мультисистемної запальної відповіді на інфекцію. Невід'ємною складовою лікування септичного шоку є проведення АТ. Емпірична АТ розпочинається з використання одного або двох антибіотиків широкого спектра дії протягом першої години у пацієнтів із проявами сепсису або септичного шоку.

Представник фторхінолонів – препарат Лефлоцин (левофлоксацин) у дозуванні 750 мг забезпечує високу пікову концентрацію антибіотика з високим бактерицидним ефектом. Лефлоцин має лінійну фармакокінетику в діапазоні доз від 50 до 1000 мг.

При тяжкому сепсисі, септичному шоці показана комбінована терапія. Найчастіше застосовується комбінація карбапенемів із поліміксином або аміноглікозидами, з-поміж яких одними з найкращих показників переносимості та безпечності характеризується препарат Браксон. При внутрішньом'язовому введенні препарату в дозі 1 мг/кг маси тіла концентрація C_{max} у плазмі крові становить 3-7 мг/л. Терапевтична концентрація Браксону зберігається протягом 8 год. По відношенню до грампозитивної флори комбінація карбапенемів із препаратом Лінелід (лінезолід) може значно покращити перебіг захворювання. При приєднанні синьогнійної палички рекомендовано призначення препарату Лаксерс (цефоперазон/сульбактам) у комбінації з аміноглікозидами, ципрофлоксацином або левофлоксацином. Як альтернатива у категорії пацієнтів з надтяжким перебігом захворювання необхідне застосування карбапенемів у поєднанні з аміноглікозидами (Браксон [тобраміцин]) або фторхінолонами (Лефлоцин [левофлоксацин]).

Для β-лактамних антибіотиків, цефалоспоринів, у т.ч. захищених, таких як цефоперазон/сульбактам, комбінація яких найкраще представлена у препараті Лаксерс, найважливішим є проміжок часу, протягом якого концентрація антибіотиків буде перевищувати мінімальну інгібуючу концентрацію. Цього можна досягти шляхом збільшення часу введення препарату (пролонговані внутрішньовенні введення). Причому максимальний бактерицидний ефект настає, якщо концентрація антибіотика перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію протягом 40% тривалості інтервалу між уведеннями.

У якості АТ при діагностуванні контамінації метицилін-резистентними штамами показано призначення препарату Лінелід у дозі 600 мг внутрішньовенно кожні 12 год протягом 3 днів. При асоціаціях *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, у т.ч. із *K. pneumoniae*, рекомендовано призначення препарату Браксон (тобраміцин) у разовій дозі 1 мг/кг маси тіла, розведеного у 100 мл 0,9% розчину NaCl або 5% розчину глюкози кожні 8 год протягом 30-60 хв під контролем діурезу та біохімічних показників роботи нирок.

Доповідач зауважив, що у пацієнтів із коронавірусною хворобою, які перебувають у критичному стані, на фоні імуносупресії може розвиватися системний, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивних кандидозних інфекцій. Одним із найбільш тяжких проявів імуносупресії є розвиток такого інвазивного мікозу, як легеневий аспергільоз, особливо якщо хворі отримують тривале лікування глюкокортикостероїдами або імунотерапію моноклональними антитілами до рецепторів інтерлейкіну 6. При легеневому аспергільозі доцільно застосовувати потужні антимікотичні препарати, зокрема Візеалот (вориконазол), який демонструє широку антимікотичну активність стосовно резистентних штамів роду *Aspergillus* та *Candida*.

В осіб із надтяжким перебігом коронавірусної хвороби слід розглянути призначення 10% імуноглобуліну людини для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/ кг однократно протягом 2 діб.

Отже, чітке дотримання принципів вибору антимікробних препаратів є однією з найважливіших складових комплексної програми лікування осіб із тяжким перебігом COVID-19.

Підготувала ***Катерина Пашинська***