

Сучасні особливості антибіотикотерапії: стратегія деескалації

За матеріалами конференції

Наприкінці квітня відбувся семінар «Академія хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії від А до Я». У рамках заходу член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, ректор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Леонідович Кучин представив доповідь «АБТ: стратегія деескалації», у якій широко висвітлив питання раціональної діагностики й етіотропного лікування тяжких інфекцій та основні принципи стратегії деескалації антимікробної терапії.

Ключові слова: інфекція, пневмонія, антибіотикотерапія, деескалація, резистентність, меропенем, лінезолід.

У сучасному розумінні деескалація антибіотикотерапії (АБТ) – це стратегія припинення застосування одного чи комбінації кількох емпірично призначених антимікробних лікарських засобів або їх заміна препаратом більш вузького спектра дії з метою зменшення резистентності мікроорганізмів (Barlam T.F. et al., 2016; Rhodes A. et al., 2017).

Уперше тему деескалації АБТ науковці почали обговорювати з кінця 1990-х років (Rodloff A.C., 1997). Уже в той час професор Ф.С. Глумчер наголошував, що протягом однієї години після встановлення діагнозу тяжкої інфекції необхідно взяти матеріал для бактеріологічного дослідження і лише потім емпірично призначити

антибіотики, які здатні перекривати увесь можливий спектр мікроорганізмів.

Стратегія деескалації АБТ була розроблена з метою профілактики розвитку антибіотикорезистентності, оскільки 30% усіх госпіталізованих пацієнтів отримують антибіотики, але в більш ніж 30% випадків їх призначення в амбулаторних умовах є некоректним. Недоречно профілактичне призначення антибактеріальних препаратів хірургічним хворим доходить до 30% випадків.

Крім того, близько 30% бюджету лікарні, виділеного на фармакологічні препарати, витрачається на антибіотики, і, за умови впровадження програми адміністрування призначення антибактеріальних препаратів, ці витрати

можуть бути значно оптимізовані (John et al., 1997; Wise et al., 1999; Hoffman et al., 2007).

Поширенню антибіотикорезистентності можна запобігти шляхом оптимізації застосування протимікробних препаратів, попередженням розповсюдження резистентних мікроорганізмів і покращенням деконтамінації середовища.

Стратегія деескалації АБТ має місце при лікуванні тяжких інфекційних процесів, наприклад сепсису – потенційно загрозливої для життя пацієнта органної дисфункції, яка виникає внаслідок нерегульованої відповіді організму хворого на інфекцію (Bone R. et al., 1992). Проте, зазначив професор Ю.Л. Кучин, не кожна інфекція призводить до сепсису, як і наявність ознак синдрому системної запальної відповіді у пацієнта не завжди свідчить про початок сепсису. Таким чином, важливо розрізнити ці поняття, щоб вірно обрати лікувальну тактику. Адже недоречно проведені лабораторні дослідження інфекційних захворювань (наприклад, за відсутності симптомів) призводять до гіпердіагностики та необгрунтованого застосування антибіотиків. Невірна інтерпретація діагностичних тестів не тільки не допомагає пацієнту, а й ставить нові загрози для його здоров'я та життя.

Із метою запобігання вищезазначеним ситуаціям Глобальною системою нагляду за резистентністю до антимікробних препаратів (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS) було створено Керівництво з діагностики інфекцій (Diagnostic Stewardship). Воно містить скоординовані вказівки та рекомендації, спрямовані на покращення належного використання мікробіологічної діагностики задля оптимізації лікувальної тактики. Це керівництво має сприяти проведенню відповідних своєчасних діагностичних досліджень, включаючи збір зразків, ідентифікацію патогенів та чітку покрокову звітність про результати лікування пацієнта.

Спікер наголосив, що не завжди виявлений при посіві будь-якої біологічної рідини (крім крові) пацієнта ріст бактерій свідчить про те, що саме цей збудник є причиною інфекційного процесу, і, таким чином, безпосередній етіологічний агент може залишитися поза увагою, що призведе до невірної тактики лікування. Тому при проведенні будь-якого

діагностичного тесту важливо ставити перед собою чітку мету його призначення: імовірний діагноз, режим лікування, раціональність призначеної терапії.

Отже, наявність запального процесу не завжди свідчить про інфекцію, і не кожна інфекція є бактеріальною, а наявні мікроорганізми в посіві не завжди є ознакою інфекційного захворювання.

Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) ввели поняття адміністрування антимікробних препаратів (Antimicrobial Stewardship). На системному рівні воно передбачає організаційний або загальносистемний підхід до впровадження та моніторингу раціонального використання антимікробних препаратів для збереження їх ефективності в майбутньому, а на індивідуальному – своєчасний та оптимальний вибір антимікробного препарату, правильну його дозу та тривалість призначення, що забезпечить найкращий клінічний результат лікування або профілактики інфекції з мінімальними шкодою для пацієнта і впливом на резистентність та інші несприятливі екологічні явища (Redfield R.R. et al., 2019).

Виділяють наступні фактори, що сприяють належному адмініструванню антимікробних препаратів в інтенсивній терапії (Umpleby H. et al., 2022):

- менеджмент інфекцій – консультації спеціалістів, відповідна діагностика, своєчасний звіт про результати мікробіологічних досліджень;
- початок АБТ лише за ймовірної інфекції – клініка, біомаркери, швидка діагностика;
- застосування «правильних» антибіотиків – рекомендації, місцева епідеміологічна ситуація, фактори ризику;
- визначення показань, оптимізація дозування та тривалості курсу АБТ;
- оцінка ефективності лікування через 2-3 дні, у випадку клінічного покращення та наявності результатів мікробіологічного дослідження – деескалація АБТ (за можливості);
- відміна препарату за відсутності ознак інфекції;
- дотримання заходів інфекційного контролю.

Так, згідно з рекомендаціями Кампанії виживання при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign, SSC), дорослим із можливим септичним шоком або високою ймовірністю сепсису рекомендовано негайно ввести протимікробні препарати, в ідеалі – протягом 1 год після розпізнавання, адже раннє призначення відповідної антимікробної терапії є одним із найбільш ефективних заходів для зниження



Ю.Л. Кучин

ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ
MEPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахованні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г.
Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ:
Меропенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі госпітальної та комунітальної пневмонії;
- бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менингіту.

Меропенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ:
Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Його підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамічного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:
Оральний та вагітальний кандидоз; ангіоневротичний набряк; анафілактична реакція; діарея, блювотина, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбоцитопенія; біль у місці ін'єкції та ін.

*Доза і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем.
Відлуксяється за РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.
Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Меропенем, порошок для розчину для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: AT «Ніймедфарма» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагайдачного, 139).
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.06.2023 р.

МЕПЕНАМ (меропенем) — антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

Увага! Нова форма та нові можливості застосування!

Препарат Мепенам у дозуванні 0,5 г доцільно використовувати:

Одноразова доза для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг* для введення кожні 8 годин	
Інфекція	0,5-1 г
Пневмонія госпітальна та госпітально-комунітальна	0,5-1 г
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	0,5-1 г
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	0,5-1 г
Інфекції під час пологів та післяпологові інфекції	0,5-1 г
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	0,5-1 г

Виробником продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Ніймедфарма» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

смертності у пацієнтів із сепсисом (Evans L. et al., 2021). Спікер зауважив, що у критичних випадках нерационально призначати цілеспрямовану АБТ за відсутності часу на проведення мікробіологічного дослідження, утім після подолання кризового періоду стратегія лікування має змінитися, тобто доцільною буде деескалація АБТ.

Незважаючи на доведену користь стратегії деескалації АБТ результати систематичного огляду (Tabah A. et al., 2016) показали, що ця стратегія не зменшувала тривалість застосування антибіотиків, не мала позитивного впливу на резистентність мікроорганізмів і не знижувала вартість лікування. Тобто для чіткого фактичного підтвердження ефективності стратегії деескалації потрібне проведення масштабних рандомізованих клінічних досліджень. Н. Umpleby et al. (2022) підсумували фактори, які позитивно або негативно корелюють зі стратегією деескалації АБТ:

позитивні:

- документування результатів мікробіологічних досліджень;
- правильний забір матеріалу для бактеріологічного дослідження;
- початково нижчий рівень тяжкості перебігу захворювання;
- прийняття клінічного рішення при отриманні позитивного результату культурального дослідження;

негативні:

- полімікробна інфекція;
- мультирезистентний мікроорганізм;
- інфекція з низькою вірогідністю позитивного результату мікробіологічного дослідження;

- неправильна початкова АБТ;
- відсутність документації результату мікробіологічного дослідження;
- початкове призначення антибіотика вузького спектра дії.

Після отримання результатів мікробіологічного дослідження та чутливості патогена до антимікробних препаратів необхідно розпочинати цілеспрямовану АБТ відповідно до даних проведених досліджень та інформації, зазначеної в інструкції.

У дорослих пацієнтів із діагнозом сепсису чи септичного шоку за SSC (2021) для визначення оптимальної тривалості антибіотикотерапії рекомендовано вимірювати рівень прокальцитоніну, що є ключовим маркером у прийнятті рішення про відміну протимікробних препаратів (табл. 1).

Повертаючись до емпіричного вибору антимікробного препарату, спікер зазначив, що важливо враховувати, чи не є інфекція нозокоміальною, оскільки в такому разі схема АБТ суттєво змінюється. Професор Ю.Л. Кучин продемонстрував це на прикладі лікування тяжкої пневмонії згідно з рекомендаціями Американської асоціації інфекційних захворювань (Infectious Diseases Society of America, IDSA) (табл. 2). Так, для емпіричного лікування як негоспітальної, так і госпітальної пневмонії досить часто застосовується комбінація меропенему та лінезоліду.

Меропенем є антибіотиком широкого спектра, який чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій.

Показання до призначення меропенему включають такі стани:

- негоспітальна та госпітальна пневмонія;
- бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- ускладнені інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції під час пологів та у післяпологовому періоді;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- гострий бактеріальний менингіт.

Лінезолід є ефективним антибіотиком для лікування інфекцій, спричинених резистентною грампозитивною флорою, включно із MRSA. Це синтетичний антибактеріальний препарат, який належить до нового класу антимікробних засобів – оксазолідонів. Завдяки унікальному механізму дії лінезолід вибірково пригнічує синтез білків бактерій: він безпосередньо зв'язується із рибосомами бактерій (23S із 50S субодиниць) та перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S, важливого компонента процесу трансляції.

Показаннями до призначення лінезоліду є наступні стани:

- нозокоміальна пневмонія;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на фоні діабетичної стопи без супутнього остеомиєліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливими та метицилін-резистентними

ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*;

- неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилін-чутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*;
- резистентні до ванкоміцину інфекції, спричинені штамми *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

Згідно з інструкцією для застосування, меропенем показаний для лікування тяжких інфекцій різної локалізації завдяки своєму широкому антибактеріальному спектру і, таким чином, може бути препаратом вибору для емпіричної АБТ у багатьох клінічних випадках із наступною деескалацією до антибіотика вузького спектра (за можливості). У разі ж підвищеного ризику інфікування MRSA доцільно призначати лінезолід, який має кращу пенетрацію у тканини та переносимість порівняно з іншими антибіотиками, ефективними щодо MRSA (глікопептиди, гліцилцикліни, циклічні ліпопептиди).

Отже, наявність відповідних симптомів й ознак захворювання у сукупності з результатами лабораторно-інструментальних методів дослідження мають бути ключовими критеріями при виборі раціональної лікувальної тактики. Тяжкий інфекційний процес імовірно бактеріальної етіології потребує невідкладного призначення антибіотиків, здатних перекривати весь можливий спектр мікроорганізмів. При цьому важливим є дотримання стратегії деескалації АБТ для запобігання поширенню антибіотикорезистентності.

Підготувала **Марія Пригода**



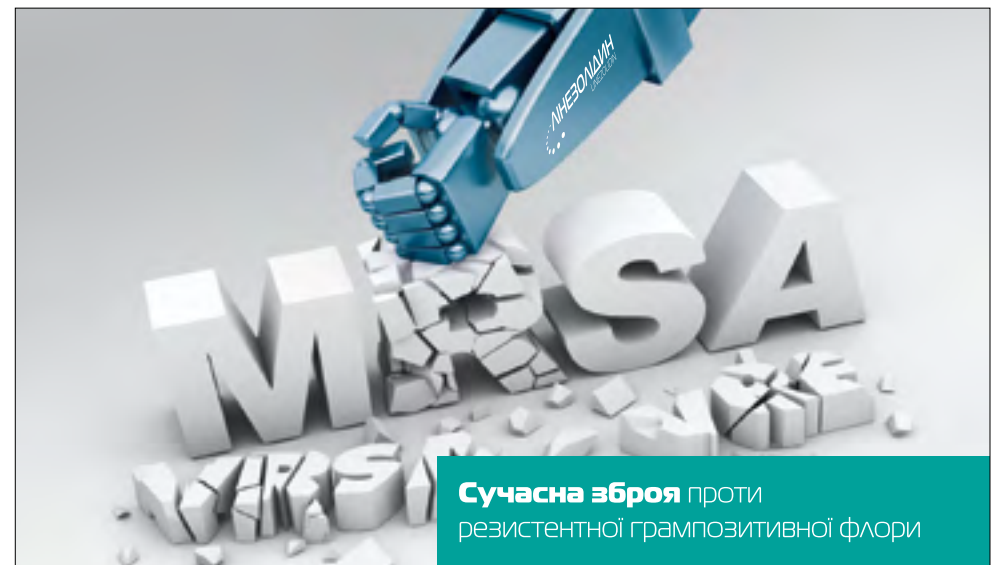
Таблиця 1. Алгоритм вибору тривалості антибіотикотерапії залежно від рівня прокальцитоніну (Evans L. et al., 2021)

Пацієнти із сепсисом, які отримують АБТ				
Рівень прокальцитоніну при динамічному спостереженні, нг/мл	<0,25 або зменшення на >90% від попереднього вимірювання	Від 0,25 до <0,5 або зменшення на ≥80% від попереднього вимірювання	≥0,5 або зменшення на <80% від попереднього вимірювання	≥1,0 або зростання
Рішення про припинення АБТ	Настійно рекомендовано, якщо є клінічне покращення	Рекомендовано, якщо є клінічне покращення	Не рекомендовано	Настійно не рекомендовано
Основні правила	Продовження АБТ, якщо пацієнт клінічно нестабільний			
Подальше спостереження	Якщо клінічного покращення немає, рекомендована повторна клінічна оцінка		Рекомендована повторна клінічна оцінка	
Рівень прокальцитоніну	Повторне визначення кожні 1-2 дні		Повторне визначення кожні 1-2 дні	
	Якщо рівень прокальцитоніну залишається високим, лікування може бути невдалим			

Таблиця 2. Антибіотикотерапія негоспітальної та госпітальної тяжкої пневмонії за IDSA

Тяжка негоспітальна пневмонія	Тяжка госпітальна пневмонія*
β-лактамний антибіотик (цефотаксим, цефтріаксон, ампіцилін/сульбактам) + фторхінолон або азитроміцин	Висока ймовірність грампозитивної інфекції: піперацилін/тазобактам, цефепім, цефтазидим, левофлоксацин, азтреонам
При підозрі на <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : β-лактамний антибіотик із протисиньогнійною активністю (піперацилін/тазобактам, цефепім, іміпенем, меропенем) + ципрофлоксацин або левофлоксацин, аміноглікозид або азитроміцин	Висока ймовірність грамнегативної інфекції: β-лактамний антибіотик (піперацилін/тазобактам, цефепім, цефтазидим, іміпенем, меропенем, азтреонам) + амікацин, гентаміцин, тобраміцин, левофлоксацин, ципрофлоксацин
При підозрі на метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): + ванкоміцин/лінезолід	

* Крім вентилятор-асоційованої пневмонії.



Сучасна зброя проти резистентної грампозитивної флори

- Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE¹
- Високий профіль тканинної пенетрації²
- Високий профіль безпеки³



Діюча речовина: лінезолід. 1 мікрограм містить лінезоліду 2 мг. Таблетка містить лінезоліду в порівнянні на 100% рівноцінну 600 мг Лікарської форми. Розчин для інфузії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічна група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X.X08. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна (госпітальна) пневмонія, негоспітальна пневмонія; ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структури інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штамми *Enterococcus faecium* та *faecalis*. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолід не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізоксороксалід, селегілін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. **Побічні реакції.** Кандидоз або грибові інфекції: головний біль, нудота, діарея, мідриаз, сповнення та ін.
¹ Wundtler RG et al. Clin Ther. 2003; 25: 980–992. Рандомізоване, подвійне сліпе, мультицентрове, мультинаціональне дослідження лінезоліду порівняно з ванкоміцином при лікуванні нозокоміальної пневмонії, 623 пацієнти, включно BACT, Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004; 188: 789–796. Клінічна ефективність лінезоліду при лікуванні інфекцій шкіри і м'яких тканин нижчої кінцівки.
² Gee T et al. AAC 2001; 45:1843–6. Gopal Rao G et al. JAC 2001; 48:931–2; Perry CM & Jarvis B. Drugs 2001; 61:525–531; Conte J. et al. AAC 2002; 46(5):1475–80; Lamer C. et al. AAC 1993; 37(2):281–6.
³ Дія. Інструкції для мед. застосування лікарських засобів Лінезолід, розчин для інфузії та Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація виласана в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Лінезолід, розчин для інфузії та Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Випуск лікарських засобів відбувається в умовах GMP на сучасному обладнанні на АТ «Клімамедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139 та АТ «Галічфарм», Україна, 75024, м. Львів, вул. Фірмашівська 6/8, Р. П. № ІП/11948/01/01, несуміжний з 15.12.2016 р.; № ІП/14297/01/01 несуміжний з 11.12.2019 р. Інформація виласана для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.06.2023 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Клімамедпрепарат» та АТ «Галічфарм»
«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM