Тяжкі інфекції: як лікувати ефективно та зменшити резистентність

К.Ю. Бєлка

Останніми роками в усьому світі через неправильне застосування антибіотиків значно зростає антибіотикорезистентність, що ставить під загрозу ефективну профілактику та лікування тяжких інфекційних захворювань.
У листопаді відбувся VI міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP!, присвячений упровадженню національного плану дій щодо боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів, а також іншим завданням, пов'язаним із подоланням проблеми антибіотикорезистентності. В рамках заходу доцент кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Катерина Юріївна Бєлка розповіла про ведення пацієнтів із тяжкими інфекціями, а також заходи щодо боротьби з антибіотикорезистентністю.

Пропонуємо огляд цієї доповіді у форматі «запитання – відповідь».

? Що відображають нові дані стосовно поширення антибіотикорезистентності в світі?

За глобальними звітами Всесвітньої організації охорони здоров'я та згідно зі спостереженнями в Європі, антибіотикорезистентність – найбільша загроза охорони здоров'я XXI ст., яка може зумовити зниження якості життя і зростання смертності. За даними системного аналізу, з антибіотикорезистентністю пов'язані 1,27 млн смертей щороку. Причинами летального результату можуть бути грамнегативні (*E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa* тощо) і грампозитивні штами (*S. aureus, S. pneumoniae* тощо). Частіше за все через інфекції, резистентні до антибіотиків, помирають в Африці, Південній Азії та Східній Європі. Інфекції – провідна причина летальності у відділеннях інтенсивної терапії.

Спостереження за антимікробною резистентністю в Європі в 2023 році демонструють високий рівень резистентності *E. coli* в Україні до цефалоспоринів III покоління та карбапенемів, *P. aeruginosa* – до карбапенемів, а також високу поширеність метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA).

Завдання працівників охорони здоров'я – запобігати інфекціям і розповсюдженню збудників (гігієна рук та дотримання вимог інфекційного контролю, скринінг пацієнтів із ризиком інфікування, виявлення хворих із бактеріальними інфекціями, вакцинація, освіта пацієнтів), покращувати алгоритм призначення антибіотиків (дотримання протоколів лікування, програми Antibiotic Stewardship), своєчасно вживати заходів щодо зниження антибіотикорезистентності. Програма Antibiotic Stewardship – це заходи, спрямовані на контроль та покращення схеми призначення антибіотиків. Ключова формула: правильний та вчасно призначений антибіотик для пацієнта у правильній дозі з точно обраним шляхом введення і найменшою шкодою для хворого та майбутніх пацієнтів.

Важлива дія в боротьбі з антибіотикорезистентністю – стандартизація призначення антибіотикотерапії. Схожа програма використовується в КНП «Київський міський пологовий будинок № 5». Її завдання – оптимізація клінічних результатів використання антибіотиків із лікувальною та профілактичною метою за мінімізації небажаних наслідків застосування антимікробних засобів через визначення та впровадження певних політик і стандартизованих практик, спрямованих на оцінку потреб у використанні антибіотиків, збільшення ефекту дії антибіотиків, зниження ризику виникнення й розвитку антибіотикорезистентності. Процедура застосовується всім медичним персоналом на всій території медичного закладу. Система має специфічну термінологію. Так, одним із важливих моментів є антибіотик-таймаут – заплановане втручання в призначену схему антибіотикотерапії з метою оперативної оцінки її ефективності та за потреби оперативної зміни.

? Якими є сучасні підходи до ведення пацієнтів із сепсисом?

При веденні хворого з тяжкою інфекцією (а поготів із сепсисом), звичайно, важливим є якнайшвидший початок лікування. Сепсис потребує негайної антибіотикотерапії та контролю джерела. Найпоширеніша причина сепсису – бактерії. Водночас гриби також можуть бути відповідальними за розвиток патології. Грамнегативні мікроорганізми зустрічаються частіше, ніж грампозитивні, і бактерій мають множинну лікарську стійкість, що слід ураховувати під час обрання емпіричної терапії.

Слід зауважити, що застосування початкової відповідної терапії зумовлює зниження смертності, тривалості госпіталізації та витрат. Її слід обирати на основі підозрюваного джерела інфекції, ймовірності інфікування збудником із множинною лікарською стійкістю, врахування місцевих моделей чутливості мікробів. Початкову терапію варто розпочинати не пізніше ніж через 3-5 год після початку інфекції, але негайно для пацієнтів із септичним шоком, а також для хворих із тяжким захворюванням і високою ймовірністю інфікування.

Такі біомаркери, як прокальцитонін (ПКТ) і С-реактивний білок, можуть відігравати певну роль в антимікробному управлінні, але їх не слід використовувати окремо для визначення того, чи варто розпочинати антибіотикотерапію пацієнтам із сепсисом.

Навіть за відповідної антибіотикотерапії необхідно використовувати правильну дозу, тобто часто вищу, ніж зазвичай, у пацієнтів із сепсисом, у яких може бути підвищений нирковий кліренс антибіотиків разом зі змінами об'єму розподілу, серцевого викиду та проникнення до місця інфекції.

Перед призначенням антибіотика слід підтвердити найочікуванішу інфекцію. Найпоширенішими тяжкими інфекційними хворобами є інфекції сечових шляхів (уретрит, цистит, пієлонефрит), інфекції нижніх дихальних шляхів (госпітальна / негоспітальна пневмонія та вентилятор-асоційована пневмонія), інфекції м'яких тканин (гнійні рани після травм чи укусів; флегмони / некротизуючі фасциїти, абсцеси); інфекції шлунково-кишкового тракту (сальмонельоз, шигельоз, холера, інфекції жовчовивідних шляхів, перитоніт); сепсис невідомої етіології, інфекції *C. difficile*, внутрішньоутробне інфікування в новонароджених.

За наявності септичного шоку призначити антибіотик слід протягом 1 год після розпізнавання, за його відсутності – впродовж 3 год, якщо побоювання щодо інфекції не зникають. У кожному випадку перед призначенням антибіотиків варто обґрунтувати дії в історії хвороби (група А, В – щоденник із відповідальним лікарем або завідувачем відділення в робочий час, група С (резерв) – тільки консиліум). Також необхідно взяти посіви із джерела бактеріальної інфекції, зробити бактеріоскопію, при цьому важливо врахувати поширені штами в цьому закладі охорони здоров'я.

Обґрунтування призначення антибіотикотерапії при тяжких інфекціях має містити:

1) встановлене або з високою імовірністю підозруване захворювання бактеріальної етіології та критерії, які враховувалися для призначення антибіотикотерапії;

2) назву антибактеріального препарату; зазначається у формі міжнародного непатентованого найменування;

3) дозу, лікарську форму, кратність та шлях введення антибактеріального препарату;

4) передбачувану тривалість антибіотикотерапії;

5) дату наступного перегляду та/або припинення призначеної антибіотикотерапії (через 48-72 год).

Після призначення антибіотика слід обов'язково доповісти на ранковій нараді (кожний випадок застосування антибіотикотерапії).

Емпіричні антибіотики широкого спектра дії призначаються за підозри на сепсис негайно, якщо діагностовано тяжке

захворювання та/або шок. Швидкість емпіричної терапії та обрання конкретних засобів визначаються клінічною картиною пацієнта з підозрою на сепсис: поширені патогени – грамнегативні (67%), грампозитивні (37%), грибкова флора (16%); місцева мікробіологія; основні джерела – легені, черевна порожнина, серцево-судинна / сечовивідна система; тяжкість захворювання – шок, дихальна недостатність, підвищення рівня ПКТ, ризики полірезистентності (ПР) – попередня антибіотикотерапія, попередня колонізація ПР-штамами, тривала госпіталізація.

У чому полягають особливості застосування деескалаційної стратегії та техніки зниження антибіотикорезистентності?

Деескалація антибіотикотерапії здійснюється на основі клінічного перебігу, даних культури, серійних вимірювань біомаркерів. Деескалація може бути у формі скорочення тривалості терапії, меншої кількості препаратів широкого спектра дії, меншої кількості ліків або комбінації цих втручань.

Персоналізувати рішення щодо призначення антибіотикотерапії допоможе використання таких біомаркерів, як ПКТ. Консенсусом міжнародних експертів щодо оптимізованого клінічного використання (2019) запропоновано три модифіковані алгоритми раціонального використання антибіотиків під контролем ПКТ для пацієнтів із легким, середнім і тяжким ступенями тяжкості захворювання, які дозволяють знизити кількість антибіотиків, а також забезпечити меншу кількість побічних ефектів та покращення клінічних результатів. Алгоритми включають такі пункти: сумнівна бактеріальна інфекція в пацієнтів середнього ступеня тяжкості (не перебуває у відділенні інтенсивної терапії); визначається за допомогою оцінки за шкалами (наприклад, qSOFA, MEDS, NEWS); передбачає утримання від антибіотикотерапії, розгляд діагностичних тестів для встановлення діагнозу чи використання антибіотиків з огляду на клінічний стан; розгляд проведення другого тесту ПКТ через 6-24 год перед випискою пацієнта додому; при підозрюваній бактеріальній інфекції слід використовувати емпіричну антибіотикотерапію з огляду на клінічний стан, розглянути інші діагностичні тести чи використання антибіотиків з огляду на клінічний стан; визначати ПКТ кожні 24-48 год для моніторингу та припинення антибіотикотерапії, якщо ПКТ <0,25 мкг/л або знижується на 80%; розглянути друге визначення ПКТ через 24 год для припинення антибіотикотерапії, якщо рівень ПКТ усе ще <0,25 мкг/л. З обережністю – хворим з імунодепресією (включаючи ВІЛ), муковісцидозом, панкреатитом, травмою, вагітністю, великим об'ємом переливань крові, малярією. Керування антибіотикотерапією з огляду на показники ПКТ не слід застосовувати до пацієнтів із хронічними інфекціями (абсцес, остеомієліт, ендокардит тощо).

Багато переваг має стратегія нетривалого курсу, до якої належать зменшення розвитку резистентності до антибіотиків, токсичності для органів, ускладнень, пов'язаних із центральним катетером, включаючи ускладнення, кровотечу, попередження взаємодії лікарських засобів, зниження витрат і підвищення ефективності, покращення зручності та дотримання режиму лікування.

До факторів, що впливають на ухвалення рішення про нетривалі чи тривалі курси антибіотикотерапії, належать характеристика мікроорганізмів – можливість розвитку генералізованої інфекції, поведінка й утворення біоплівки, кінетика росту, характер чутливості мікроорганізмів (мультирезистентні – MDR, з екстенсивною резистентністю – XDR, панрезистентні – PDR), характеристики пацієнта – імунний статус (наприклад, ВІЛ, автоімунні захворювання), супутні захворювання (наприклад, цироз), сторонній матеріал, місце отримання – госпітальна чи позагоспітальна, характеристика інфекції – тривалість інфікування, джерело інфекції (наприклад, недостатній кровоток), тяжкість захворювання (наприклад, шок, тяжкий сепсис), наявність погано проникаючих ділянок (наприклад, центральна нервова система, простата, погано васкуляризована тканина й ендоваскулярна вегетація), наслідки ефективності / невдачі терапії, відповідь на терапію, антимікробні властивості – бактерицидні/бактеріостатичні, біодоступність препарату в місці інфікування (монотерапія проти комбінованої терапії), контроль джерела чи викорінення тощо.

Нещодавнє рандомізоване клінічне дослідження за участю 504 пацієнтів (170 були включені до групи тривалості антибіотикотерапії під контролем СРБ, 169 – до групи 7-денної антибіотикотерапії та 165 – до групи 14-денної антибіотикотерапії) показало, що серед дорослих із неускладненою грамнегативною бактеріємією 30-денні показники клінічної невдачі при тривалості лікування антибіотиками під контролем СРБ та фіксованому 7-денному лікуванні не поступалися фіксованому 14-денному лікуванню (von Dach E., Albrich W.C., Brunel A. et al., 2020).

У 2022 році проведено апостеріорний аналіз ретроспективного спостережного дослідження пацієнтів із сепсисом із використанням національної бази даних Японії за період із 2010 по 2017 рік (>896 тис. пацієнтів) із метою оцінити зв'язок нетривалого курсу антибіотиків із 28-денною смертністю порівняно із тривалішим курсом. Аналіз продемонстрував, що 28-денна смертність виявилася значно нижчою в групі нетривалого курсу, хоча за такого курсу спостерігався вищий рівень повторного початку прийому антибіотиків (Takahashi N., Imaeda T. et al., 2022).

Також свою ефективність довела тривала чи безперервна інфузія меропенему порівняно з періодичною інфузією. Меропенем (на прикладі препарату Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій по 0,5 та 1,0 г, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів)) – антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій. За даними дослідження, тривала інфузія меропенему пов'язана зі швидшою ерадикацією збудника, вищим рівнем клінічного поліпшення та нижчою смертністю, тому, за висновком дослідників, рекомендується хворим із тяжкою інфекцією або інфікованим менш чутливими мікробами (Yu Z., Pang X. et al., 2018).

Сьогодні важливо стандартизувати призначення антибіотиків, оскільки часто навіть у межах однієї лікарні спеціалісти можуть мати різні думки щодо антибіотикотерапії. Отже, в закладі охорони здоров'я має детально прописуватися адміністрування призначення антибіотиків для лікування певних інфекцій. Наприклад:

- меропенем: інфекційні хвороби, пов'язані з наданням медичної допомоги у відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії; тяжкий сепсис; інфекційні захворювання, спричинені продуцентами β-лактамаз розширеного спектра; гострий деструктивний панкреатит; менінгіт;
- лінезолід: захворювання, зумовлені MRSA, різноманітної локалізації (крім ангіогенних і органів сечовидільної системи), в т. ч. спричинені штамами зі зниженою чутливістю до ванкоміцину (МІК >1 мкг/мл), у комбінованій терапії вентилятор-асоційованої пневмонії, пов'язаних із наданням медичної допомоги інфекційних хвороб шкіри, м'яких тканин; існує ризик лікарської взаємодії.

При складанні адміністрування слід зауважити, що β-лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами), аміноглікозиди, макроліди, фторхінолони, кліндаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфенікол є неефективними щодо грампозитивних резистентних інфекцій.

Водночас ефективною антибіотикотерапією резистентної грампозитивної флори, зокрема MRSA, є глікопептиди (тейкопланін, ванкоміцин), оксазолідинони (лінезолід), циклічні ліпопептиди (даптоміцин), гліцилцикліни (тайгециклін). Серед цих антибіотиків лише лінезолід (на прикладі препарату Лінезолідин виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів)) наявний як в ін'єкційній, так і в таблетованій формі, що дозволяє використовувати його в ступінчастій терапії і раніше переводити пацієнта на пероральний прийом препарату. Також слід додати, що лінезолід є дієвим щодо ванкоміцинрезистентних ентерококів (VRE).

За результатами дослідження (2023) підтверджено ефективність лінезоліду при лікуванні грампозитивних резистентних інфекцій у критично хворих дорослих (абсолютна більшість пацієнтів були або вилікувані, або мали покращення) (Aijia Ma, Meiling Dong, Jiangli Cheng et al., 2023).

Під час порівняння лінезоліду та ванкоміцину в обох препаратах виявляється однакова клінічна ефективність, проте згідно з метааналізом (2022) лінезолід має менше побічних ефектів. Слід зауважити й те, що вартість курсу лікування Лінезолідином набагато доступніша (при призначенні Лінезолідину – перші 2 доби в/в, згодом – 5 діб у таблетованій формі проти ванкоміцину 1 г 2 р/добу протягом діб)**.

Перегляд (TIME-OUT) і деескалацію антибіотикотерапії слід робити за оновленим стандартом адміністрування антибіотикотерапії 2023 року. В усіх клінічних випадках необхідно спрямувати емпіричне лікування до вибору антибактеріальної монотерапії. Емпіричне призначення декількох антибактеріальних препаратів із лікувальною метою слід упродовж 72 год замінити одним антибактеріальним препаратом. Оцінку доцільності продовження антибіотикотерапії необхідно проводити кожні 48-72 год.

Отже, сьогодні антибіотикорезистентність – глобальна проблема, що продовжує зростати. Шляхами її зменшення є призначення антибіотиків лише пацієнтам із бактеріальною інфекцією, обрання ефективного антибіотика (чи комбінації) з урахуванням паспорту відділення та мікробіологічних даних. Важливою є стандартизація підходу. Пацієнтам із неускладненою інфекцією бажано обирати нетривалий курс антибіотикотерапії (7 днів). Деескалацію або відміну антибіотика слід проводити через 48-72 год.

Підготував ***Олександр Соловйов***

* Роздрібний аудит Sale out Системи дослідження фармацевтичного ринку Pharmxplorer, «Проксіма Ріserч Інтернешнл», березень 2023 р.
** Порівняно з найдоступнішим генеричним ванкоміцином, ціни з tabletki.ua станом на 19.12.2023.