

Антимікробна терапія респіраторних інфекцій при тяжкому гострому респіраторному синдромі, асоційованому із SARS-CoV-2: можливості раціонального вибору

Емпірична і навіть таргетна антибактеріальна терапія (АБТ) госпіталізованих пацієнтів із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) на тлі SARS-CoV-2-інфекції сьогодні викликає безліч питань. Клінічні настанови з ведення цієї групи хворих постійно змінюються, а чіткі рекомендації відсутні, особливо щодо антимікробної терапії. Лікарі змушені щодня приймати непрості рішення в умовах стресу, спостерігаючи за погіршенням стану пацієнтів. Наразі розглядається застосування різних експериментальних схем, до яких входять препарати не лише з антибактеріальною, а й протизапальною дією, здатні впливати на різні ланки патогенезу COVID-19.

Ключові слова: раціональна протимікробна терапія, COVID-19, фторхінолони, пневмонія.

Підстави для застосування антибіотиків при SARS-CoV-2-інфекції

Згідно з діагностичними критеріями позалікарняної пневмонії (ПП) дуже складно відрізнити бактеріальну інфекцію від інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Бактеріальні патогени, що їх виділяють із дихальних шляхів пацієнтів із ПП, ідентичні таким при COVID-19. Але раннє емпіричне застосування азитроміцину не дало очікуваного результату, що, можливо, пояснюється високою резистентністю збудників до цього препарату. Також не береться до уваги пошкодження легень у результаті тяжкої імунної дисфункції, пов'язаної з проникненням вірусу в тканини, і гіперцітотоксичності, що є фактором розвитку суперінфекції.

Згідно з цілою низкою досліджень вторинна бактеріальна пневмонія на тлі COVID-19 розвивалась у великій кількості спостережень — досягаючи 30%. Мікробіологічний аналіз проводився не в усіх випадках, але збільшення рівня прокальцитоніну >0,5 нг/мл із великою ймовірністю вказувало на вторинну інфекцію. Частота розвитку вентиліатор-асоційованої пневмонії (ВАП) на тлі штучної вентиляції легень (ШВЛ), за даними різних авторів, варіює в межах 30-75% і залежить від країни і регіону.

Суперінфекції розвивались у 0-17% таких пацієнтів. Значні розбіжності можуть бути пов'язані з різними методами визначення і можливостями виділяти культури з різних локацій.

У ретроспективному обсерваційному дослідженні, проведеному Nori та співавт. в лікарняному центрі Бронкса (м. Нью-Йорк, США), невідповідність обраної емпіричної терапії визначалась у 71% випадків. Дослідники зазначили, що п'ятьма найчастішими респіраторними ізолятами були *Staphylococcus aureus* (рівномірно розподілені між чутливими і стійкими до метициліну штамми), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. і *Escherichia coli*. Мікроорганізми з множинною лікарською стійкістю (МЛС) спостерігалися в 9% хворих на ВАП.

Вторинна бактеріальна інфекція проти нозокоміальної

Емпіричний вибір антибіотика також складний для клініциста, оскільки відсутні чіткі критерії вибору препарату — чи має він перекривати весь спектр нозокоміальних патогенів, чи обмежитися збудниками ПП. Більшість респіраторних вірусних інфекцій виникають у спільнотах, наприклад грип, COVID-19 і аденовірусна інфекція. Видається розумним припустити, що ранні асоційовані бактеріальні пневмонії спричинені звичайними патогенами, такими як *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та атипичними збудниками. У дослідженні Kim та співавт. повідомляли про коінфекцію SARS-CoV-2 з іншими збудниками, але їх методологія стосувалась панелі респіраторних патогенів, у тому числі тільки вірусних атипичних збудників, таких як *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, але не бактеріальних. Цікаво зазначити, що серед 116 пацієнтів із COVID-19 у жодного не було виявлено коінфекції атипичними патогенами. Однак хворі з вихідними супутніми захворюваннями, такими як хронічне обструктивне захворювання легень, або ті, що надійшли з інших медичних установ, можуть мати ризик поєднаної інфекції з безліччю додаткових патогенів. Госпіталізовані пацієнти, особливо на ШВЛ, які раніше отримували АБТ або тривалий час перебували в стаціонарі з іншого приводу, схильні до підвищеного ризику розвитку бактеріальних суперінфекцій, асоційованих із внутрішньолікарняними збудниками, що відображають екологію мікробного середовища в лікарні або відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Це можуть бути фенотипи *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, а також види *Acinetobacter* і *Stenotrophomonas maltophilia* з МЛС. Таким чином, емпірична АБТ має проводитись

із застосуванням препаратів широкого спектра дії, що перекриває нозокоміальні збудники з можливою заміною після ідентифікації патогена і його чутливості. Монотерапія макролідами для знищення збудників, асоційованих із ПП, має залежати від місцевої епідеміології і моделей чутливості до *S. pneumoniae*. Оскільки стійкість пневмокока до макролідів у багатьох регіонах перевищує 30% і вони не можуть забезпечувати достатнього покриття, може бути доцільним розглянути інші класи препаратів із вищою антипневмоковою активністю, таких як фторхінолони і тетрацикліни. Крім антибактеріальної активності ці два класи також демонструють протизапальну дію, яка так важлива при SARS-CoV-2-інфекції.

Для лікування підозрілих на внутрішньолікарняну інфекцію мають застосовуватися ширші антимікробні схеми, активні *in vitro* проти *P. aeruginosa*, ESBL або стійких до карбапенемів *Enterobacterales* і стійких до метициліну *S. aureus*, принаймні, емпірично, в очікуванні остаточної інформації про збудника і його чутливість.

Загроза розвитку тяжких бактеріальних інфекцій зростає в результаті значного пошкодження ендотелію, спричиненого масовим викидом цитокінів і продуктів запалення, і це може змінити мікробіологію наступних інфекцій за рахунок зміни адгезії бактерій до стінки судин. Суперінфекції часто спричинюються ширшим спектром патогенів, деякі з них мають МЛС, що потрібно враховувати в програмах із раціонального застосування протимікробних препаратів (ASP). Формуляри з місцевими зразками чутливості до протимікробних препаратів треба постійно оновлювати.

Відповідно до ASP може бути доцільно розглянути інші антибіотики, які мають як антибактеріальні, так і протизапальні властивості, такі як фторхінолони і тетрацикліни. Понад 30 років тому було показано, що фторхінолони модулюють взаємодію організму-хазяїна (Dalhoff A., 2005), пригнічуючи синтез прозапальних продуктів шляхом модуляції фагоцитозу. Дослідження *in vitro* й *in vivo* показали, що ципрофлоксацин, моксифлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин і тровафлоксацин виявляють певний тип імуномодуляції (Roche Y., Araujo F.G. et al.).

Обговорення

Діагностика вторинної пневмонії ускладнена в пацієнтів із ГРДС, пов'язаним із COVID-19. Рентгенологічне дослідження не дає можливості відрізнити ушкодження легень на тлі дії прозапальних цитокінів при COVID-19 від пошкодження, спричинених бактеріальними токсинами. Таргетна АБТ може переслідувати дві мети: боротьба з вторинними бактеріальними інфекціями і ослаблення запального ефекту, зумовленого цитокінами, що продукуються Т-лімфоцитами і моноцитами. Тому раціональним буде вибір препаратів, здатних впливати на обидві ці ланки з урахуванням балансу їхньої ефективності й безпеки. До них належать фторхінолони і тетрацикліни. Препарати групи фторхінолонів, такі як моксифлоксацин, демонструють ширший антимікробний спектр, що охоплює більшість грамнегативних патогенів, метицилін-резистентний *S. aureus*, *S. pneumoniae* та атипичні збудники. Протизапальна дія фторхінолонів є додатковою перевагою, яка визначає вибір на їх користь як засобів емпіричної терапії.

Імовірно, реальний внесок бактеріальних копатогенів у поточній пандемії не буде визначено. Швидше за все, захворюваність варіюватиме залежно від профілів МЛС установ і політики інфекційного контролю, тому для емпіричної АБТ важливо вибирати препарат із широким спектром дії, із подальшим переведенням на етіологічну терапію після виявлення збудника і його чутливості, щоб уникнути розвитку

антибіотикорезистентності та активації опортуністичних інфекцій.

Висновки

Незважаючи на відсутність на сьогодні ранніх мікробіологічних даних у пацієнтів із пневмонією, які страждають на COVID-19, емпіричне використання антибіотиків, із урахуванням ризиків розвитку вторинної бактеріальної інфекції, є дуже важливим. Рекомендацій зі старту і схем АБТ поки немає, тому зусилля ASP мають зосереджуватися на виборі антибіотиків із комбінованою ефективністю *in vitro*, із відповідним спектром активності (проти ранньої або більш пізньої госпітальної пневмонії), протизапальними ефектами й імунною модуляцією. Такими антибіотиками є препарати

групи фторхінолонів, зокрема моксифлоксацин. Вони виявляють найвищу активність *in vitro* проти респіраторних патогенів, а резистентність штамів позалікарняних респіраторних патогенів до нових фторхінолонів розвивається повільно або взагалі не розвивається. Фторхінолони III-IV покоління отримали назву респіраторних завдяки високій активності до бактеріальних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. Але крім ефективного лікування важливо забезпечити загальну безпеку для пацієнта (ризик розвитку опортуністичних інфекцій і резистентності, побічні реакції, порушення мікріому).

Реферативний огляд статті Ellie J.C. Goldstein et al. Antimicrobial Management of Respiratory Infections in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Patients: Clinical and Antimicrobial Stewardship Programs Conundrums, Open Forum Infectious Diseases, 2020.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію див.: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/11/ofaa517/5940521>



Довідка 3У

Ефективним і доступним препаратом моксифлоксацину на українському фармацевтичному ринку є Тімокси® виробництва компанії «Алкалоїд АД Скоп'є» (Македонія) – «респіраторний» фторхінолон IV покоління з бактерицидною дією. Концентрація препарату при накопиченні в клітинах-мішенях багаторазово перевищує мінімально інгібуючі рівні, що забезпечує високу ефективність, у тому числі ерадикацію внутрішньоклітинних збудників. Це однією унікальною особливістю препарату Тімокси® є його активність щодо 97% відомих анаеробів на відміну від інших препаратів цієї групи. Також він ефективний щодо збудників, резистентних до β-лактамних антибіотиків і макролідів, і добре себе зарекомендував для емпіричної терапії респіраторних інфекцій.

АЛКАЛОІД
СКОП'Є

ТІМОКСІ

Моксифлоксацин

НАДІЙНИЙ ВИБІР

ДОЗУВАННЯ

1 x 400 мг

раз на добу

ТІМОКСІ

Склад: моксифлоксацин, 1 таблетка, містить моксифлоксацину 400 мг; форміоналіт.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи фторхінолонів. Код АТХ J01M A14.

Фармакологічні властивості. Форміоналіт. Моксифлоксацин – 8-метоксифторхінолонний засіб із широким спектром бактерицидної дії.

Клінічні характеристики. **Показання.**

Лікування нижньоведених бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у пацієнтів віком від 18 років.

- Гострий бактеріальний синусит.
- Запальне хронічне обструктивне захворювання легень.
- Негоспітальна пневмонія.
- Запальне захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня.

Спосіб застосування та дози. **Дозування (Людські).** Рекомендують приймати по 1 таблетці (400 мг) моксифлоксацину на добу.

Тривалість лікування: - загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт, – 5-10 днів.

Негоспітальна пневмонія – 10 днів: - гострий бактеріальний синусит – 7 днів, - запальне захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня – 14 днів.

Діти. Моксифлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Упаковка. По 7 таблеток у блістері.

Виробник. АЛКАЛОІД АД Скоп'є

Місце знаходження виробника. Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія