



ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я МОЗ УКРАЇНИ

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА ЇЇ КОРИГУВАННЯ ПІСЛЯ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ ДІАГНОСТИЧНОГО ТЕСТУ

**Тренінг з надання екстреної допомоги
при важкій гострій респіраторній
вірусній інфекції (ГРВІ)**

лютий 2020

Мета навчання

Наприкінці цієї лекції ви будете в змозі:

- Призначати емпіричну антибактеріальну терапію пацієнтам з ВГРІ та пацієнтам з підозрою на важку форму пневмонії/сепсису
- Охарактеризувати противірусну терапію проти інфекції грипу
- Охарактеризувати противірусну терапію для пацієнтів з інфекціями 2019-nCoV
- Розуміти, як інтерпретувати результати діагностичного тесту та коригувати ведення захворювання

Призначення антибактеріальної терапії для пацієнтів з ВГРІ (1/3)

- Надайте якнайшвидше з моменту виявлення пацієнта з ВГРІ та сепсисом/важкою формою пневмонії відповідні антибактеріальні препарати широкого спектру дій емпірично (якщо можливо, в районі надзвичайної ситуації)
- Бажано відразу після забору клінічних зразків (зразки з верхніх та/або нижніх дихальних шляхів та культури крові)

Кожна година затримки призначення ефективної антибактеріальної терапії в умовах септичного шоку призводить до підвищення смертності

Призначення антибактеріальної терапії для пацієнтів з ВГРІ (2/3)

Емпірична терапія може включати один чи більше ефективних лікарських препаратів для лікування усіх ймовірних патогенів:

- тобто, антибіотики проти підозрюваних бактеріальних патогенів, противірусні препарати проти підозрюваних вірусних патогенів (якщо відомо про ефективний противірусний препарат), протигрибковий препарат проти підозрюваних патогенних грибків)

Для пацієнтів з септичним шоком можна розглянути комбіновану терапію:

- використання двох антибіотиків різних антибактеріальних класів, націлених проти найбільш імовірних бактеріальних патогенів

Противірусні препарати проти вірусу 2019-nCoV

- Про ефективні противірусні препарати проти інфекції коронавірусу поки що невідомо
- Різні варіанти з потенційною анти-nCoV дією наразі оцінюються в протоколах клінічних досліджень (див. модуль 15)
- Використання незареєстрованих чи непідтверджених терапевтичних засобів проти nCoV потрібно проводити під суворим наглядом та за підтримки Етичного комітету
 - використовуйте механізм ВООЗ з контрольованого надзвичайного використання незареєстрованих втручань (MEURI) (див. модуль 15)

Призначення протівірусних препаратів для пацієнтів з вірусом грипу

**Для пацієнта з грипом або з ризиком сезонного грипу
А чи В, або з ризиком зоонозного вірусу грипу А:**

- Дайте якнайшвидше протівірусний препарат (інгібітор антитіл до нейрамінадази, осельтамівір)

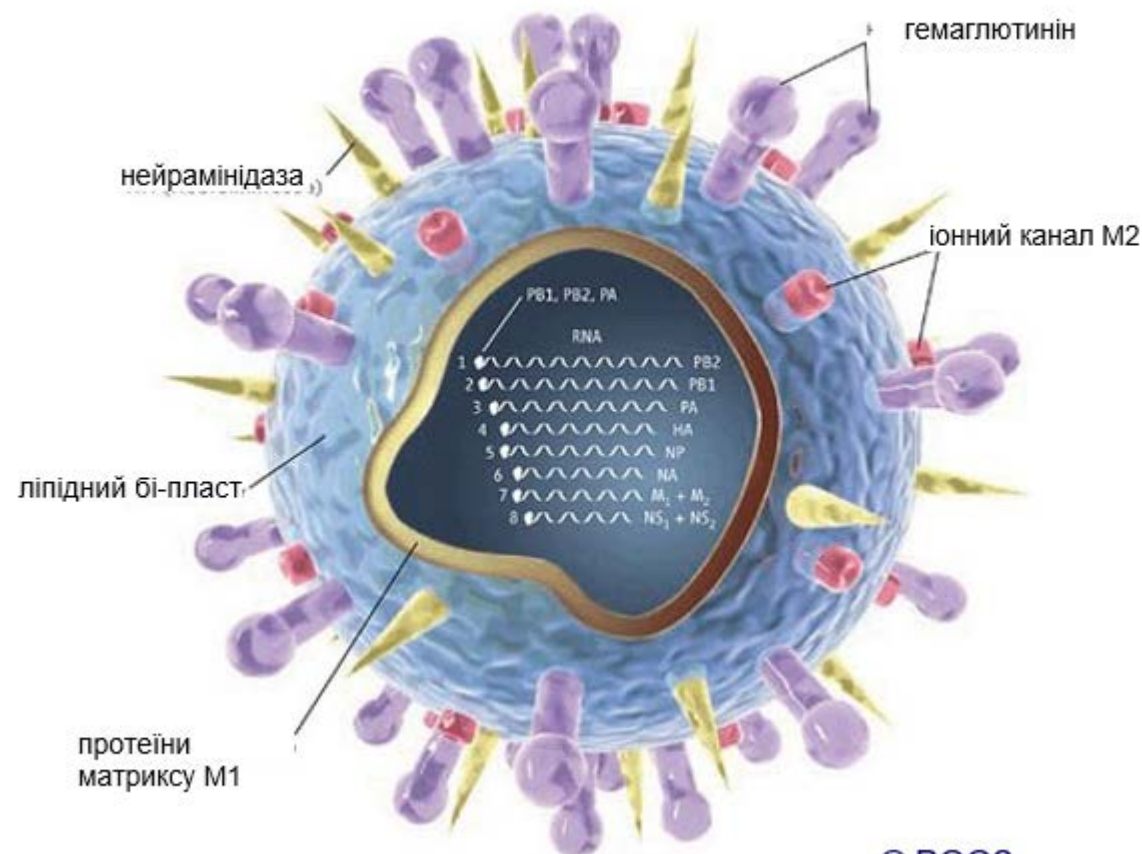
раннє лікування дає кращий клінічний результат ніж пізнє лікування чи його відсутність

- Можна давати на будь-якій стадії захворювання в активній фазі, коли очікується чи доведена поточна реплікація вірусу
- Реплікація вірусу грипу може продовжуватися в нижніх дихальних шляхах у тяжкохворих пацієнтів

Фармакологія протівірусних препаратів проти грипу

Інгібітори нейрамінідази:

- осельтамівір (включаючи **Tamiflu™, Antiflu™**)
- інгалятор занамівір (включаючи **Relenza™**), внутрішньовенний варіант є експериментальним лікарським препаратом
- перамівір (включаючи **Rapivab™**)



Фармакологія: протівірусна чутливість інфекції у людей за вірусами грипу, січень 2020 року

	Осельтамівір	Занамівір	Інгібітори М2
Сезонний А (H1N1) pdm09	чутливий*	чутливий	резистентний
Сезонний А (H3N2)	чутливий	чутливий	резистентний
Грип В	чутливий	чутливий	резистентний
Пташиний грип А (H5N1)	чутливий	чутливий	змінно резистентний
Пташиний грип А (H7N9)	чутливий	чутливий	резистентний

*Повідомлялося про спорадичні ізоляти в громаді, що резистентні до осельтамівіру. Резистентні варіанти виникають під час терапії осельтамівіром проти усіх перерахованих вірусів (і дуже рідко проти занамівіру)

Призначення осельтамівіру (1/2)

- **ВООЗ рекомендує пацієнтам у важкому стані чи у випадку ризику важкої інфекції, сезонного грипу та зоонозного вірусу грипу**
- Капсула для перорального прийому чи суспенсія, яку можна вводити через назогастральний чи орогастральний зонд для пацієнтів зі штучною вентиляцією
- Доза – 75 мг двічі на добу протягом 5 діб для дорослих

або підтверджений вірус грипу для будь-якого віку

Призначення осельтамівіру (діти) (2/2)



- Доза для дітей вагою **до 40 кг** – 3 мг/кг двічі на добу протягом 5 діб
- Доза для дітей **понад 40 кг** – така, як і доза для дорослих (75 мг двічі на добу протягом 5 діб)
- Можливо в якості пероральної суспензії (6 чи 12 мг/мл) та таблеток (30 мг, 45 мг, 75 мг)

Внутрішньовенні інгібітори нейрамінідази

Перамівір внутрішньовенно:

Схвалено для використання в КНР, Японії, Республіці Корея та США для лікування грипу без ускладнень в амбулаторних пацієнтів за допомогою разової інфузії

Занамівір внутрішньовенно:

Нещодавні клінічні дослідження виявили, що занамівір внутрішньовенно по 600 мг раз на добу не є кращим за осельтамівір у пацієнтів дорослого віку та підлітків, які перебувають у стаціонарі

ВООЗ не рекомендує використовувати перамівір та занамівір внутрішньовенно коли порівнювати із плацебо для пацієнтів з важкою формою чи ризиком важкої форми грипу. Проте, їх варто розглядати для пацієнта з вірусом, що резистентний до осельтамівіру.

Інтерпретація результатів досліджень

Виявлення вірусу залежить від численних факторів:

- часу забору зразків з настання захворювання
- місця забору зразка (верхні чи нижні дихальні шляхи)
- типу вірусу
- методу діагностичного дослідження
- умов зберігання та перевезення
- особливостей організму-носія

Таким чином, ймовірні хибнонегативні результати

Якщо у вас серйозна клінічна та епідеміологічна підозра щодо грипу, НЕ припиняйте лікування і заходи профілактики та інфекційного контролю щодо вірусу грипу після негативного результату. Повторіть тести, бажано взяти зразки для аналізу з нижніх дихальних шляхів

Призначення антибіотикотерапії пацієнтам з ВГРІ

Дозуйте антибактеріальні препарати на основі фармако-кінетичних принципів:

- звертайте увагу на функцію нирок та печінки
- звертайте увагу на об'єм розподілу

Переконайтеся, що препарати належним чином проникають у тканину, яка вважається джерелом інфекції (тобто в легені):

- наприклад, гентаміцин та даптоміцин не є надійними лікарськими засобами для лікування позалікарняної пневмонії у дорослих

Обирайте правильні антибіотики (1/2)

Особливості пацієнта:

- має ризик резистентних патогенів (нещодавно приймав антибіотики внутрішньовенно)
- має ризик умовно-патогенних інфекцій (імуносупресія, супутні захворювання чи присутність інвазивних пристроїв)

Епідеміологічні фактори:

- Позалікарняне, внутрішньолікарняне захворювання, тощо

Патогенні фактори:

- патогени, що поширені в громаді, в лікарні, тощо
- схеми чутливості та резистентності поширених патогенів

Обирайте правильні антибіотики (2/2)

Звертайтеся до місцевих протоколів для отримання рекомендацій щодо лікування:

- на основі місцевих антибіотикограм

Якщо місцеві протоколи відсутні, адаптуйте міжнародні настанови:

Американське товариство спеціалістів з інфекційних хвороб (IDSA):

- Позалікарняна пневмонія у дорослих, опубліковано в 2007 році, очікує редагування
- Позалікарняна пневмонія у дітей віком понад 3 місяці, опубліковано в 2011 році

Британське торакальне товариство (BTS):

- Позалікарняна пневмонія у дорослих, опубліковано в 2014 році

Настанови Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE):

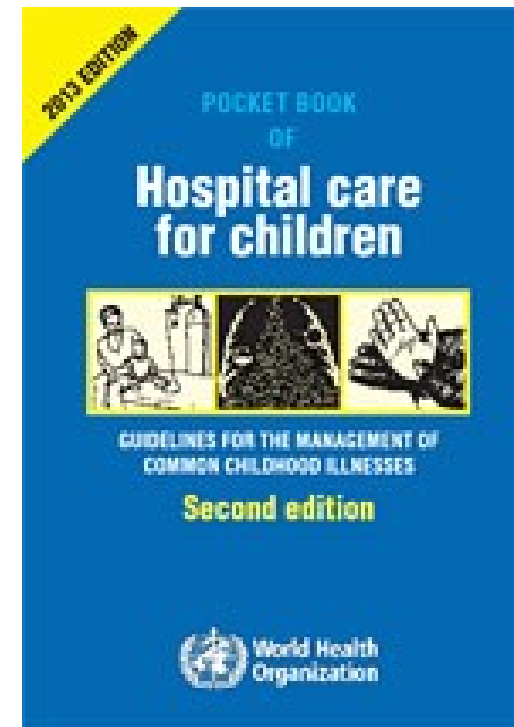
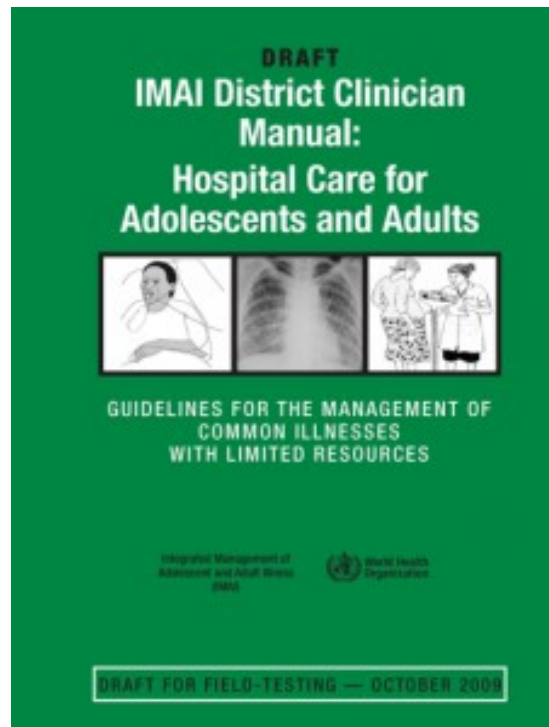
- Позалікарняна пневмонія у дорослих, опубліковано в 2015 році



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

В умовах обмежених ресурсів

Настанови ВООЗ



Приклади схем прийому антибіотиків для важкої позалікарняної пневмонії: настанови IDSA та BTS guidelines

Комбінована терапія:

- *Бета-лактам, наприклад, ампіцилін-сульбактам, цефуроксим, цефотаксим чи цефтріаксон*
- **та** антибіотик проти атипової пневмонії (макролід чи доксициклін) чи респіраторний фторхінолон (левофлоксацин)

Якщо є підозра на позалікарняний метицилін-резистентний золотистий стафілокок:

- додайте ванкоміцин чи лінезолід

Для осіб з імуносупресивними станами (ЛЖВ):

- розгляньте анти-пневмоцистозне лікування (сульфаметоксазол/триметроприм)

У вагітних використання макролідів, цефалоспоринів та пеніциліну є безпечним.
Не використовуйте фторхінолони чи доксицикліни

Педіатричні рекомендації від IDSA

Комбінована терапія:

- ампіцилін чи пеніцилін G для повністю імунізованих дітей, якщо в місцевих епідеміологічних документах немає достатньої високорівневої пеніцилін-резистентності проти інвазивного *S. pneumoniae*
- **Чи** цефалоспорин третього покоління (цефотаксим чи цефтріаксон) для неповністю імунізованих дітей, відома високорівнева пеніцилін-резистентність проти *S. pneumoniae* чи інфекції, що становить небезпеку для життя
- **Та** антибіотик проти атипової пневмонії (макролід)

Якщо є підозра на позалікарняний золотистий стафілокок:

- додайте ванкоміцин чи кліндаміцин на основі місцевих даних про сприйнятливість

Фторхінолони та доксицикліни не використовуються
для лікування позалікарняної пневмонії у дітей

Педіатричні рекомендації з Довідника ВООЗ з надання допомоги дітям в лікарні

Важка пневмонія:

- ампіцилін чи пеніцилін G + гентаміцин

Якщо відсутні ознаки покращення протягом 48 годин:

- переходьте на цефалоспорін третього покоління (цефотаксим чи цефтріаксон)

Якщо відсутнє покращення протягом 48 годин при підозрі позалікарняний золотистий стафілокок:

- переходьте на клоксацилін та гентаміцин

Якщо ВІЛ чи контакт з ВІЛ, підозра на пневмоцистну пневмонію:

- дітям до 12 місяців давати високу дозу котримоксазолу та сульфаметоксазолу
- дітям віком 1-5 років давати ліки від пневмоцистної пневмонії лише тоді, коли існують клінічні ознаки пневмоцистної пневмонії

Фторхінолони та доксициклін не використовуються для лікування позалікарняної пневмонії у дітей

Приклади схем прийому антибіотиків проти лікарняної пневмонії з настанов IDSA/ATS: 2016 рік

Фактори ризику МЛР патогену*:

- попереднє використання антибіотиків внутрішньовенно протягом 90 діб
- госпіталізації пацієнта із закладу стаціонарного лікування

Антипсевдомонадне охоплення:

- цефалоспорін з антипсевдомонадною активністю (цефтазидим, цефепім) **чи**
- карбапенем (меропенем чи іміпінем, не ертапенем) **чи**
- *інгібітор бета-лактама/бета-лактамази* (піперацилін/тазобактам) **чи**
- азтреонам (якщо є алергія до пеніциліну)
- плюс (подвійне охоплення можна розглядати, якщо менше 10% ізолятів є МЛР)
- флорхінолон (левофлоксацин (велика доза) чи ципрофлоксацин) **чи**
- аміноглікозид (тобраміцин, амікацин, гентаміцин)

ТА антибіотик для антиметицилін-резистентного золотистого стафілококу, якщо пацієнт має високий летальний ризик (потреба штучної вентиляції легень через пневмонію та сепсис) чи менше 20% ізолятів є МРЗС:

- ванкоміцин чи лінезолід

Антибактеріальна деескалація (1/3)

Щодня проводьте оцінку антибактеріального режиму щодо потенційної деескалації

Щойно визначите збудник захворювання та чутливість, застосовуйте більш специфічні засоби лікування:

- продовжуйте лікування за допомогою антибактеріальних засобів, що направлені на конкретного патогена

У разі відсутності клінічної чи мікробіологічної ознаки бактеріальної інфекції, розгляньте варіант призупинення прийому антибіотиків

Антибактеріальна деескалація (2/3)

Якщо збудник захворювання не виявлено, все рівно потрібно звужити терапію на більш специфічну, але суворі критерії щодо специфікації терапії відсутні

Фактори включають:

- ознаки клінічного покращення (щойно вирішено проблему шоку)
- ознаки вирішення проблеми інфекції (прокальцитонін)

Тривалість лікування в 5-10 діб достатня для найважчих інфекцій, пов'язаних із сепсисом

Довші курси лікування можуть підходити для пацієнтів з повільним ефектом від лікування, невиліковними осередками та певними інфекціями (бактеріємія *S. aureus*)

Антибактеріальна деескалація (3/3)

Призначення правильного антибіотику мінімізує ризик повторного зараження, резистентності до препаратів, несприятливих наслідків та надмірних витрат

Доцільно провести консультацію з інфекційних хвороб, якщо існує підозра чи виявлено патогени, що резистентні до лікарських засобів

Причини клінічного погіршення

Неправильне антибактеріальне лікування

- Патоген, резистентний до лікарських засобів
- Патоген, що не охоплюється антибактеріальною схемою
- Невідповідна ефективність антибактеріального режиму лікування

Хибний діагноз

- Неінфекційна пневмонія
- Емболія легень
- Кардіогенна едема
- Пневмоторакс
- Медикаментозна лихоманка
- Злоякісна пухлина

Ускладнення – відсутність контролю джерела

- Емпієма, абсцес легень, некротична інфекція, бронхоплевральна фістула
- Метастатична інфекція (спинномозкова рідина, ендокардит, остеомієліт, септичний артрит)
- Лікарняна інфекція (клостридії, діфіція, вентилятор-асоційована пневмонія)

Фактори ризику, що пов'язані з пацієнтами

- Імуносупресивний стан (ВІЛ, рак, хіміотерапія)
- Недостатня біологічна доступність антибактеріальних засобів
- Супутнє захворювання, яке заважає одужанню (діабет)

Резистентність грипу до противірусних засобів

Не забувайте про резистентні віруси грипу, особливо коли якщо відомо, що вони поширені в суспільстві:

- повідомте відповідних посадових осіб зі сфери громадського здоров'я
- проведіть серію заборів респіраторних зразків та надішліть до лабораторії, яка може перевірити їх на чутливість до противірусних препаратів
- суворо дотримуйтеся заходів профілактики інфекцій та інфекційного контролю

Лікуйте пацієнта альтернативним противірусним препаратом, **таким як занамівір внутрішньовенно (на основі гуманних міркувань)**

Імуномоделюючі препарати

Кортикостероїди та вірусна пневмонія

Використання кортикостероїдів пов'язане з різними негативними клінічними наслідками, як:

- тривала реплікація вірусу, аваскулярний некроз, просування імуносупресії, що веде до бактеріальної чи грибкової супер інфекції, психоз, гіперглікемія, а також підвищеної смертності

Розглядайте їх використання лише при особливих симптомах, як загострення астми/ХОЗЛ чи підозра на наднирникову недостатність, чи рефрактерний шок, чи ко-інфекція пневмоцистною пневмонією. Якщо їх використовують, то застосовуйте в малих дозах

Наразі ВІДСУТНЯ доведена роль кортикостероїдів у лікуванні гострої пневмонії чи інфекціях SARS/MERS

Підсумки

- На даному етапі невідомо про противірусні засоби для лікування **2019-nCoV**. Усі терапевтичні засоби повинні призначатися під суворим моніторингом та зі схвалення Етичного комітету, бажано в рандомізованому контрольованому дослідженні
- Якщо є підозра, що вірусу грипу (напр. відомо чи є підозра, що віруси сезонного грипу А чи В циркулюють серед осіб у громаді, чи пацієнт має ризик захворювання пташиним грипом А), тоді лікуйте пацієнта з ВГРІ емпірично за допомогою осельтамівіру
- Пацієнтів з ВГРІ із сепсисом чи важкою формою пневмонії потрібно також якнайшвидше лікувати відповідними антибіотиками з чітким планом деескалації

Вдячність

Співавтори

Dr Cheryl Cohen, National Institute for Communicable Diseases (NICD), Johannesburg, South Africa

Dr Shabir Madhi, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Dr Niranjana Bhat, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Dr Michael Ison, Northwestern University, Chicago, USA

Dr Tim Uyeki, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Dr Janet Diaz, WHO Consultant, San Francisco CA, USA

Dr Fred Hayden, University of Virginia, USA

Dr Owen Tsang, Hospital Authority, Princess Margaret Hospital, Hong Kong, SAR, China

Dr Leo Yee Sin, Tan Tock Seng Hospital, Communicable Disease Centre, Singapore

Dr Vu Quoc Dat, Hanoi Medical University and National Hospital of Tropical Disease, Hanoi Viet Nam

Dr Natalia Pshenichnaya, Rostov State Medical University, Russian Federation