



Симуляционный курс по оказанию помощи пациентам с тяжелым и критическим COVID-19

2021

Антимикробная и лекарственная терапия при COVID-19

Цель

1. Рассмотреть принципы антимикробной терапии у пациентов с COVID -19
2. Рассмотреть принципы эмпирической антимикробной терапии в зависимости от тяжести заболевания
3. Изучить препараты эмпирической антибиотикотерапии у пациентов разного возраста с ТОРИ и тяжелой пневмонией
4. Рассмотреть рекомендации ВОЗ касательно лекарственной терапии у пациентов различной степени тяжести COVID-19
5. Рассмотреть рекомендации ВОЗ касательно применения осельтамивира

Общие положения

1. При наличии **сепсиса или септического шока** - назначить эмпирическую терапию антимикробными препаратами от всех вероятных возбудителей ТОРИ и сепсиса– в течение **1 часа** после первоначального осмотра.
2. Пациентам с COVID-19 и **тяжелой пневмонией необходимо назначить в/в антибиотики**. Настоятельно рекомендуется обеспечить **забор крови на бакпосев перед назначением эмпирической антибиотикотерапии**.
3. При **подозрении на** иную этиологию, в т. ч. **грипп**, следует рассмотреть возможность терапии **ингибитором нейраминидазы**.
4. **Назначайте кортикостероиды** пациентам с тяжелым и критическим COVID-19.
5. Рассмотрите возможность применения нейтрализующих **моноклональных антител**, ингибиторов ИЛ-6 по показаниям **у специфической группы пациентов**.

Потребление антибиотиков и COVID-19

Мета-анализ

Rawson TM и др. (<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa530/5828058>) по состоянию на середину апреля 2020
У 8% больных, госпитализированных с COVID-19 (размер выборки n=806), была бактериальная инфекция, а вторичный анализ показал, что 72% получали антибиотики (размер выборки n=2010)

Lansbury L и др. (<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>) по состоянию на середину апреля 2020
У 7% больных, госпитализированных с COVID-19, была бактериальная ко-инфекция, их доля увеличилась до 14% в исследованиях, в которых были включены только пациенты из отделений интенсивной терапии

Langford BJ и др. (<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>) по состоянию на июнь 2020
Большинство пациентов с COVID-19 получали антибиотики (71,9%, 95%ДИ 56,1 – 87,7%), общая доля пациентов с COVID-19 с бактериальной инфекцией составила 6,9% (95%ДИ 4,3-9,5%). Бактериальная инфекция чаще встречалась у тяжелобольных пациентов (8,1%, 95%ДИ 2,3-13,8%).

Рекомендация ВОЗ

против применения антибиотиков при лечении или профилактике в случае подозрения или подтвержденных легких случаев COVID-19;

антибиотики не следует назначать до появления клинической настороженности о наличии бактериальной инфекции у вероятных или подтвержденных случаев COVID-19 средней степени тяжести, подойдут антибиотики группы доступа (access) (напр., ко-амоксциллин) вместо антибиотиков широкого спектра (антибиотики группы наблюдения watch и резерва reserve).

У вероятных или подтвержденных тяжелых случаев COVID-19, применение эмпирических противомикробных препаратов для лечения от всех вероятных возбудителей, на основе клинического суждения, факторов организма пациента и эпидемиологической ситуации, и это необходимо сделать как можно скорее (в течение 1 часа первичной оценки, если возможно), желательно сначала получить результаты гемокультуры. Ежедневно проводить оценку противомикробной терапии на предмет дезэскалации

Легкое заболевание

Симптомы

1. Неспецифические симптомы, в т. ч. лихорадка, утомляемость, кашель (продуктивный или сухой), анорексия, слабость, мышечная боль, боль в горле, диспноэ, заложенность носа, недомогание и головная боль.
2. В редких случаях - диарея, тошнота и рвота.
3. У пожилых пациентов и пациентов с ослабленной иммунной системой могут наблюдаться атипичные симптомы.
4. У беременных симптомы физиологической адаптации или нежелательные явления при беременности, могут частично совпадать с симптомами COVID-19

Терапия

1. Изоляция в стационаре или на дому
2. Поддерживающая симптоматическая терапия: уменьшить раздражение горла и облегчить кашель безопасным средством
3. Жаропонижающее для снижения температуры
4. Контролировать состояние пациента
5. Мониторинг (с пульсоксиметром) пациентов с факторами риска тяжелого течения COVID-19

Тяжесть пневмонии и эмпирическая антимикробная терапия

Нетяжелая пневмония

Симптомы

1. **Взрослый пациент** с пневмонией при отсутствии симптомов тяжелой пневмонии и отсутствии потребности в оксигенотерапии.
2. У **ребенка** с нетяжелой пневмонией отмечается кашель или затрудненное дыхание + учащенное дыхание: учащенное дыхание (в дыхательных движениях в минуту): < 2 мес. – ≥ 60 ; 2–11 мес. – ≥ 50 ; 1–5 лет – ≥ 40 , отсутствие симптомов тяжелой пневмонии.

Терапия

1. Изоляция в стационаре или на дому
2. Назначить соответствующий **антибиотик ТОЛЬКО при признаках бактериальной инфекции** или у группы риска
3. Поддерживающая симптоматическая терапия: уменьшить раздражение горла и облегчить кашель безопасным средством
4. Жаропонижающее для снижения температуры
5. Контролировать состояние пациента
6. Мониторинг (с **пульсоксиметром**) пациентов с факторами риска тяжелого течения COVID-19

Тяжесть пневмонии и эмпирическая антимикробная терапия

Тяжелая пневмония

Симптомы

1. **Подростки и взрослые:** лихорадка или подозрение на респираторную инфекцию, а также один из следующих симптомов: **ЧДД > 30/мин., тяжелая дыхательная недостаточность, или SpO2 ≤ 90% в атмосфере комнатного воздуха.**
2. **Ребенок** с кашлем или затрудненным дыханием, а также как минимум одним из следующих симптомов: **центральный цианоз или SpO2 < 90%; тяжелая дыхательная недостаточность; симптомы пневмонии, в целом указывающие на опасность: неспособность сосать грудное молоко или пить, вялость или потеря сознания, либо судороги.**

Терапия

1. **Изоляция и лечение в стационаре + целесообразность помещения в ОРИТ**
2. При необходимости - **поддержание проходимости дыхательных путей**
3. Назначить **оксигенотерапию** при сатурации < 90% и стабильности гемодинамических параметров; назначить оксигенотерапию при сатурации < 94% и наличии симптомов: затрудненное или отсутствующее дыхание, тяжелая дыхательная недостаточность, центральный цианоз, симптомы шока, кома или судороги)
4. **Жаропонижающее**
5. **Антибиотик при признаках бактериальной инфекции.** Набрать кровь на гемокультуру перед назначением антибиотика!
6. **Наблюдение** для выявления признаков декомпенсации
7. **Антикоагулянты** в профилактической дозе
8. **Кортикостероиды** (напр. Дексаметазон 6 мг)
9. **Моноклональные антитела и ИЛ-6** – рассмотрите возможность применения, по показаниям у специфической группы больных

Назначение антибиотикотерапии пациентам с ТОРИ

- Дозу антибиотиков определять исходя из принципов фармакокинетики:
 - в т. ч. с учетом функции почек и печени
 - в т. ч. с учетом объема распределения
- Убедиться, что лекарственное средство достаточно активно проникает в ткани, считающиеся источником инфекции (напр., в легкие):
 - напр., гентамицин и даптомицин не являются надежными препаратами для лечения ВБП у взрослых.

Выбор подходящих антибиотиков (1/2)

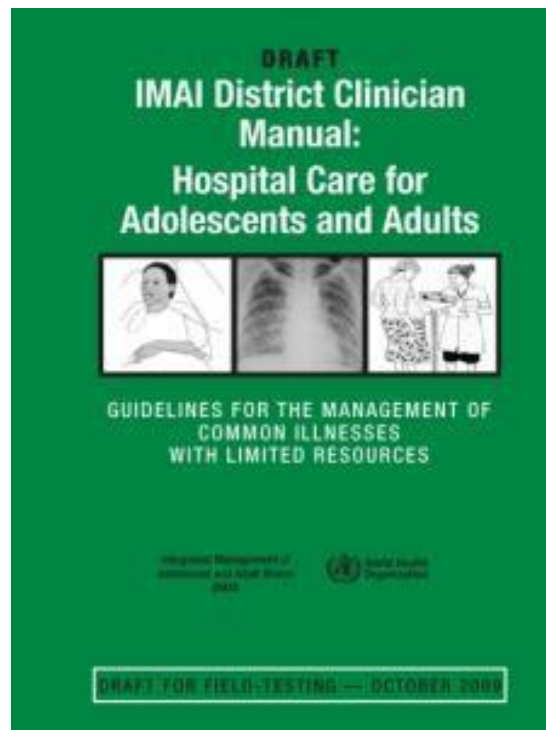
- Особенности пациента:
 - **риск устойчивости** возбудителей (напр., недавнее применение в/в антибиотиков)
 - риск оппортунистических инфекций (напр., **иммуносупрессия**, сопутствующие заболевания или наличие инвазивных устройств).
- Эпидемиологические факторы:
 - **Внебольничная, госпитальная** и т. д.
- Особенности возбудителя:
 - распространенность возбудителей в местном сообществе, больнице и т. д.
 - характеристики чувствительности и устойчивости распространенных возбудителей.

Выбор подходящих антибиотиков (2/2)

- Рекомендации по лечению см. в локальных руководствах:
 - исходя из местных антибиограмм.
- При их отсутствии адаптировать международные руководства:
 - Американское общество инфекционных болезней (IDSA):
 - ВБП у взрослых: опубликовано в 2007 г., ожидается исправленное издание
 - ВБП у детей старше 3 месяцев: опубликовано в 2011 г.
 - Британское торакальное общество (BTS):
 - ВБП у взрослых: опубликовано в 2014 г.
 - Руководство NICE:
 - ВБП у взрослых: опубликовано в 2015 г.

В случае ограниченности ресурсов

Руководства ВОЗ



Примеры эмпирической антибиотикотерапии тяжелой внегоспитальной пневмонии: руководства IDSA и BTS

Комбинированная терапия:

- β -лактамы, напр. ампициллин-сульбактам, цефуроксим, цефотаксим или цефтриаксон
- **и** антибиотик против атипичной микрофлоры (напр., макролид или доксициклин) **или** респираторный фторхинолон (напр., левофлоксацин).

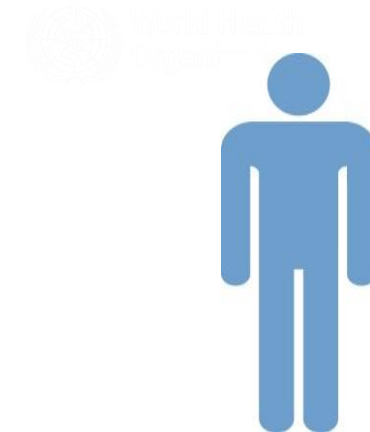
При подозрении на внебольничный метициллинрезистентный золотистый стафилококк (ВБ-МРЗС):

- добавить ванкомицин или линезолид

У пациентов с иммуносупрессией (напр., ВИЧ-инфицированных):

- рассмотреть потребность в противопневмоцистной терапии (напр., сульфаметоксазол/триметоприм).

Применение макролидов, цефалоспоринов и пенициллинов безопасно для беременных женщин. Фторхинолоны и доксициклин не применять.



Примеры схем лечения госпитальной пневмонии из руководств IDSA/ATS: 2016 г.

Факторы риска возбудителя с МЛУ*:

- Внутривенная антибиотикотерапия в течение 90 дней в анамнезе
- Поступление из дома престарелых

Противопсевдомонадная терапия:

- цефалоспорины с противопсевдомонадной активностью (напр., цефтазидин, цефеприм) **или**
 - карбапенем (напр., меропенем **или** имипенем, **но не** эртапенем) **или**
 - β-лактам/ингибитор β-лактамазы (напр., пиперациллин/тазобактам) **или**
 - азтреонам (при аллергии на пенициллин)
- плюс (можно рассмотреть возможность двойной терапии, если >10% изолятов обладают МЛР)
- фторхинолон (напр., левофлоксацин (в высокой дозе) **или** цiproфлоксацин) **или**
 - аминогликозиды (напр., тобрамицин, амикацин, гентамицин).

И антибиотик, эффективный против метициллинрезистентного *S. aureus*, если пациент подвержен высокому риску смерти (из-за пневмонии или сепсиса необходима поддерживающая вентиляция) **или** >20% изолятов составляет МЛР:

- ванкомицин **или** линезолид.

Деэскалация антимикробной терапии (1/3)

- Ежедневно пересматривать схему антимикробной терапии на предмет возможной деэскалации.
- После определения возбудителя и его чувствительности сузить терапию:
 - продолжать использовать наиболее оправданный антимикробный препарат, действующий на выявленный патоген.
- В отсутствие клинических или микробиологических признаков бактериальной инфекции рассмотреть возможность отмены антибиотиков.

Деэскалация антимикробной терапии (2/3)

- Если возбудитель не выявлен, то к деэскалации тем не менее следует приступить, **однако** четкие критерии в этом случае отсутствуют.
- К соображениям относятся:
 - признаки улучшения клинического состояния (напр., после прохождения шока)
 - признаки разрешения инфекции (напр., **прокальцитонин**).
- терапия продолжительностью 5–10 дней достаточна для большинства серьезных инфекций, сопряженных с сепсисом.
- Более длительные курсы лечения могут подходить пациентам, у которых медленно меняется клиническое состояние, имеются недренируемые очаги, а также при некоторых инфекциях (напр., бактериемия, вызванная *S. aureus*).

Рациональное применение антибиотиков снижает риск суперинфекции, лекарственной резистентности и нежелательных явлений, а также затраты.

Консультацию по инфекционным болезням можно рекомендовать при подозрении на патогены с лекарственной резистентностью или их обнаружении.

Причины ухудшения состояния

Неправильная антимикробная терапия

- Патоген с лекарственной устойчивостью
- Патоген, не охваченный данной антимикробной терапией
- Недостаточная активность антимикробной терапии

Осложнение – недостаточный контроль над источником

- Эмпиема, абсцесс легкого, некротизирующая инфекция, бронхоплевральная фистула
- Метастатическая инфекция (СМЖ, эндокардит, остеомиелит, септический артрит)
- Госпитальная инфекция (*C. difficile*, вентиляционная пневмония)

Неверный диагноз

- Неинфекционная пневмония
- Легочная эмболия
- Кардиогенный отек
- Пневмоторакс
- Лихорадка, вызванная действием лекарственного средства
- Злокачественные новообразования

Факторы риска со стороны пациента

- Иммуносупрессия (напр., ВИЧ, рак, химиотерапия)
- Недостаточная биодоступность антимикробного средства
- Основное заболевание, препятствующее заживлению (напр., диабет)



Кортикостероиды при COVID-19

Рекомендации ВОЗ

Рекомендация 1. **Используйте** системные кортикостероиды у пациентов с **тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19** (настоятельная рекомендация)

Рекомендация 2. Применение кортикостероидов для лечения пациентов с **нетяжелым течением COVID-19 не рекомендуется** (условная рекомендация)

Способ введения: системные кортикостероиды могут назначаться как для приема внутрь, так и внутривенно.

Режим приема: схемы лечения с применением дексаметазона в дозировке 6 мг эквивалентны приему 160 мг гидрокортизона (напр., 50 мг каждые 8 часов или 100 мг каждые 12 часов), 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона (напр., 8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов).

Продолжительность: не более 10 дней.

Мониторинг: **мониторинг уровня глюкозы независимо от анамнеза диабета.**

Кортикостероиды для системного применения характеризуются удовлетворительным профилем безопасности.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-rus.pdf?sequence=9&isAllowed=y>

Нейтрализирующие моноклональные антитела при COVID-19

Комбинация казиривимаба и имдевимаба

Рекомендация 1 (условная). Для пациентов с **нетяжелым течением COVID-19** (отсутствие критериев тяжелой или крайне тяжелой инфекции): применение комбинации казиривимаба и имдевимаба рекомендуется для пациентов с **наиболее высоким риском госпитализации** (отсутствие вакцинации, пожилой возраст или наличие иммунодефицитных состояний и/или хронических заболеваний (например, сахарного диабета)).

Рекомендация 2 (условная). Для пациентов с **тяжелым и крайне тяжелым** течением: применение комбинации казиривимаба и имдевимаба **рекомендуется для пациентов с негативным серологическим статусом.**

Способ введения: внутривенно или подкожно.

Диапазон доз: дозировка от 1200 до 2400 мг у нетяжелых, от 2400 до 8000 мг у тяжелых и крайне тяжелых

Используйте серологические экспресс тесты для определения серологического статуса пациента (утверждение применимо для тяжелых и крайне тяжелых пациентов)

Блокаторы рецепторов к IL-6

Рекомендации ВОЗ

Рекомендация: Применение блокаторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) рекомендуется для пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19.

Применяйте совместно с кортикостероидами

Тоцилизумаб: 8 мг на килограмм фактической массы тела, но не более 800 мг. Внутривенно, в полной дозе, в течение одного часа.

Сарилумаб: 400 мг. Внутривенно, в полной дозе, в течение одного часа.

Дополнительная доза, при необходимости, через 12 до 48 часов после первой.

До начала лечения необходимо выполнение **стандартного анализа крови с определением количества нейтрофилов, тромбоцитов, уровня трансаминаз и общего билирубина**. Необходимо проводить мониторинг всех пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции, принимая во внимание повышенный риск ее возникновения на фоне дополнительной к создаваемой системными кортикостероидами иммуносупрессии.

<https://app.magicapp.org/#/guideline/5665>


Примечание об осельтамивире

Рекомендации ВОЗ

- **ВОЗ рекомендует назначение осельтамивира пациентам с тяжелым сезонным гриппом (или риском тяжелого сезонного гриппа) и пациентам, инфицированным вирусом зоонозного гриппа.**
- Осельтамивир классифицируется Всемирной организацией здравоохранения как основное (жизненно-важное) лекарственное средство
- Капсула или суспензия для приема внутрь может вводиться пациентам на ИВЛ через назогастральный или орогастральный зонд.
- Доза – 75 мг два раза в день в течение **5 дней** взрослым.

Примечание об осельтамивире

Рекомендации ВОЗ

	Доза ^a	
	Взрослые	
	Легкое заболевание При тяжелом заболевании или в условиях сильного иммунодефицита	75 мг внутрь два раза в день в течение 5 дней 75 мг внутрь два раза в день в течение 5 дней Рассмотреть более высокую дозу ^b – 150 мг внутрь два раза в день
	Дети от 1 года	
	< 15 кг	30 мг внутрь два раза в день в течение 5 дней
	15–<23 кг	45 мг внутрь два раза в день в течение 5 дней
	23–<40 кг	60 мг внутрь два раза в день в течение 5 дней
	≥ 40 кг	75 мг внутрь два раза в день в течение 5 дней
	Дети до 1 года	
	14 дней – 1 год	3 мг/кг внутрь два раза в день в течение 5 дней

Примечание об осельтамивире

Лекарственные формы для приема внутрь

Лекарственная форма	Описание
Капсулы	30 мг, 45 мг, 75 мг Торговые наименования: «Антифлю», «Тамифлю» и т. д. Хранить при комнатной температуре (15–30 °C)
Жидкая суспензия	Белый порошок, смешанный с 23 мл питьевой воды С фруктовым вкусом Требуется хранение в холодильнике Использовать в течение 10 суток Дозатор для приема внутрь прилагается (при приеме убедиться в правильности дозы и объема)
Суспензия для приема внутрь	Если выпускаемая на продажу суспензия отсутствует, она может быть приготовлена из капсул осельтамивира

Примечание об осельтамивире

Приготовление суспензии осельтамивира для приема внутрь

1. Концентрация суспензии собственного приготовления должна составлять 15 мг/мл для взрослых и детей старше 1 года и 10 мг/мл для детей до 1 года включительно.
2. Суспензию можно приготовить из капсул осельтамивира фосфата и стерильной воды у постели пациента..

Что не рекомендуется для лечения пациентов с COVID-19

Ввиду отсутствия доказательной базы или отсутствия эффекта (по результатам РКИ)

- Ивермектин
- Гидроксихлорохин
- Лопинавир и ритонавир
- Ремдесевир
- Фавипиравир



Список авторитетных источников для лечения пациентов с COVID-19

Обязательно: наличие доказательной базы (по результатам РКИ)

- Руководства **ВОЗ по COVID-19** в одном месте, обновляются очень оперативно:
- <https://app.magicapp.org/#/guidelines>
- Библиотека электронных руководств ВОЗ. Здесь собраны все изданные под грифом ВОЗ документы на **всех языках**.
- <https://apps.who.int/iris/>
- Это международная исследовательская инициатива, поддержанная **ВОЗ и Cochrane**.
- <https://covid-nma.com/>

Вопросы ?

Спасибо за внимание !