

С.О. Дубров, д. мед. н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), президент Асоціації анестезіологів України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Анестезіологія та інтенсивна терапія»

Раціональна антибактеріальна терапія інтраабдомінальних інфекцій у тяжких пацієнтів

У статті представлено дані останніх європейських та міжнародних рекомендацій щодо антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій у тяжких пацієнтів.

Ключові слова: інтраабдомінальні інфекції, антибіотикотерапія, іміпенем, циластатин, Тіенам®.

Згідно з міжнародними даними, близько 30% усіх випадків сепсису або септичного шоку зумовлені інтраабдомінальними інфекціями (Bader F.G. et al., 2009; Engel S. et al., 2007). Інтраабдомінальні інфекції – це поняття, що об'єднує велику кількість патологічних станів, більшість з яких виникають внаслідок потрапляння мікроорганізмів із шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у стерильні ділянки черевної порожнини. Це може статися у разі ушкодження стінки ШКТ внаслідок перфорації (апендицит, перфоративна виразка або дивертикуліт), травми або хірургічного втручання (Lowe M.N. et al., 2000). Близько 90% усіх інтраабдомінальних інфекцій у першу чергу потребують хірургічної санації інфекційного вогнища. Проте велике значення для успішного лікування цієї групи патологічних станів має раціональна антибіотикотерапія (Wong P.F. et al., 2005). Неадекватне призначення антибіотиків істотно погіршує прогноз у цієї категорії пацієнтів і, крім того, призводить до значних економічних збитків (Edelsberg J. et al., 2008).

На жаль, не існує чіткого алгоритму дій, що вказував би, який саме антибактеріальний препарат призначати для ліквідації конкретної причини «гострого живота».

При виборі відповідного антибіотика у процесі прийняття рішення слід обов'язково враховувати особливості кожного пацієнта (наприклад, наявність імуносупресії, попереднє лікування антибактеріальними препаратами, супутні захворювання і т.д.), очікуваний спектр патологічних збудників, а також місцеві дані щодо антибіотикорезистентності.

Проблема зростання антибіотикорезистентності є надзвичайно актуальною в сучасній хірургії та інтенсивній терапії. Ще наприкінці ХХ століття 95-97% усіх бактеріальних збудників, виявлених при інтраабдомінальних інфекціях, були чутливими до таких поширених антибіотиків, як пеніциліни та цефалоспориноліди; у той же час за останні роки суттєво зросла частка резистентних до них патогенів у всьому світі. Особливо це простежується при лікуванні післяопераційного та третинного перитоніту [1]. Неправильний вибір антибіотика в даному випадку призводить до збільшення тривалості лікування у відділеннях інтенсивної терапії, загальної госпіталізації, частоти ускладнень та летальності. Тому надзвичайно важливо якнайповніше охопити очікуваний спектр патогенів емпіричною антибіотикотерапією, особливо у випадку ургентних клінічних ситуацій.

Емпірична антибіотикотерапія інтраабдомінальних інфекцій Гострий інфікований панкреатит та панкреатонекроз

Близько 80% усіх смертей від гострого панкреатиту спричинені септичними ускладненнями. Транслокація збудників із товстої кишки є найпоширенішою причиною інфікування некрозу підшлункової залози (Whitcomb D.C. et al., 2006).

Клінічно запідозрити інфікований панкреатит та панкреатонекроз можна, якщо в пацієнта після гострого панкреатиту раптово виникає погіршення загального стану, лихоманка, у крові визначається лейкоцитоз, підвищення ШОЕ та рівня прокальцитоніну. Крім того, виявлення газових включень у некротизованій тканині підшлункової залози при комп'ютерній томографії вважається свідченням інфікованих некрозів.

За останніми даними європейських та міжнародних гайдлайнів, рутинне призначення антибіотиків для профілактики інфекційних

ускладнень після гострого панкреатиту будь-якого ступеня тяжкості не рекомендовано [1, 2].

Показанням для призначення антибіотиків є доведений інфікований некроз, інфіковані псевдокисти, утворення абсцесів, холангіт та інші позапанкреатичні інфекції.

При виборі антибактеріального препарату слід враховувати спектр мікроорганізмів, які можуть спричинити інфікування некрозів підшлункової залози. Серед найбільш частих виділяють ентеробактерії, ентерококи, стафілококи та анаероби. Крім того, при виборі стартової антибактеріальної терапії важливо звертати увагу на здатність антибактеріального препарату проникати у тканину підшлункової залози. Найбільш раціональним вибором будуть антибіотики із групи карбапенемів (ертапенем, іміпенем/циластатин, меропенем), фторхінолонів (ципрофлоксацин, моксифлоксацин), тайгециклін та піперацилін/тазобактам [1, 2].

Перфоративна виразка

Виразкова хвороба, ускладнена перфорацією, майже незмінно призводить до перитоніту внаслідок потрапляння гастродуоденального вмісту у черевну порожнину. Спектр бактерій, які беруть участь у перитонеальному сепсисі, різняться залежно від місця перфорації. Зазвичай вони представлені грампозитивними, грамотришніми, а також анаеробними патогенами (Sartelli M. et al., 2014). Тому автори настанов WSES 2020 року рекомендують тяжким пацієнтам із перфоративною виразкою вводити емпірично антибіотики широкого спектра дії, зокрема карбапенем (іміпенем/циластатин, меропенем, доріпенем), піперацилін/тазобактам [3].

Первинний перитоніт

Первинний (спонтанний бактеріальний) перитоніт становить усього 1% всіх випадків перитоніту. Серед дорослих переважно хворіють пацієнти з асцитом через алкогольний цироз печінки (приблизно 70%) або зі знизим імунним статусом (приблизно 30%). Найбільш частими збудниками первинного перитоніту є *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* або *Streptococcus* (Gerbes A.L. et al., 2011).

Рандомізовані клінічні дослідження з лікування первинного перитоніту проводяться рідко, і більшість із них є ретроспективними. Для стартової антибіотикотерапії рекомендують цефалоспориноліди 3-го покоління (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) та захищені амінопеніциліни (ампіцилін/сульбактам та амоксицилін/клавуланова кислота) [1, 2].

Вторинний перитоніт

Розрізняють позагоспітальну (близько 60%) та післяопераційну (приблизно 40%) форми вторинного перитоніту.

При позагоспітальному вторинному перитоніті завжди має місце змішана інфекція. Спектр патогенів походить від флори ШКТ і залежить від патогенезу та місця перфорації або витоку. Ключовими збудниками є *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus spp.* та *Candida spp.* [1].

Післяопераційний перитоніт є внутрішньолікарняною вторинною формою перитоніту і визначається як інфекційне ускладнення після проведеного хірургічного втручання (наприклад, неспроможність кишечноанастомозу).

Найважливішим етапом лікування будь-якої форми вторинного перитоніту є невідкладне хірургічне втручання для

ліквідації запального вогнища, доповнене адекватною антибіотикотерапією. Можливість інфікування стійкими штамми слід враховувати за наявності у пацієнтів таких факторів ризику, як попередня антибіотикотерапія (протягом попередніх 3 міс) із приводу інших захворювань, післяопераційний перитоніт, тривале перебування пацієнта у стаціонарі, повернення пацієнта з регіонів із визначеним високим рівнем антибіотикорезистентності.

Для лікування місцевого позагоспітального перитоніту за відсутності вищезазначених факторів ризику можуть застосовуватися цефалоспориноліди 3-го покоління або ципрофлоксацин у поєднанні з метронідазолом, а також захищені амінопеніциліни. Для лікування загального перитоніту, який зберігається понад 2-4 год, слід застосовувати препарати більш широкого спектра дії, наприклад карбапенем, піперацилін/тазобактам, тайгециклін. Як альтернативу можна використовувати комбінації метронідазолу із цефтриаксоном або цефепімом [1].

При виникненні післяопераційної форми вторинного перитоніту слід враховувати, що більшість пацієнтів вже проходили антибіотикотерапію на момент встановлення діагнозу. Таким чином, збільшується ризик інфікування збудниками з високою антибіотикорезистентністю. Карбапенем, зокрема ертапенем (перекриває весь спектр імовірних збудників вторинних інтраабдомінальних інфекцій), іміпенем/циластатин, меропенем, а також тайгециклін та фосфоміцин, є антибіотиками вибору у цьому випадку [1, 2].

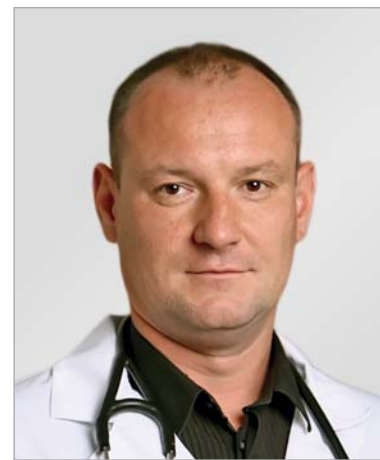
Третинний перитоніт

При третинному перитоніті інфекція черевної порожнини зберігається без вогнища, яке можна лікувати хірургічним шляхом. Більшість збудників третинного перитоніту є низько вірулентними патогенами, які призводять до стійкої інфекції через наявність імуносупресії в ураженого пацієнта. Ця форма внутрішньолікарняного перитоніту має подібний спектр збудників із вторинним післяопераційним перитонітом завдяки попередньому антибіотикотерапевтичному лікуванню. Часто зустрічаються ентерококи, стафілококи, ентеробактерії, анаероби з підвищеною стійкістю до антибактеріальних препаратів (Eckmann C. et al., 2011; Eckmann C. et al., 2016). Антибіотиками вибору для лікування третинного перитоніту є карбапенем (іміпенем/циластатин, меропенем), тайгециклін, цефтолозан/тазобактам або цефтазидим/авібактам у комбінації з метронідазолом, за умов високого ризику приєднання грампозитивної резистентної флори – у поєднанні з лінезолідом [1, 2].

Раціональний вибір – карбапенем

Отже, з огляду на представлені у статті дані останніх європейських та міжнародних рекомендацій [1-3], для емпіричної антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій у тяжких хворих рекомендовано призначення антибіотиків із групи карбапенемів.

Карбапенем – клас β-лактамних антибіотиків, механізм дії яких полягає у порушенні синтезу мікробної клітини в момент мітозу. На відміну від інших β-лактамних антибіотиків, карбапенем для проникнення всередину бактерії використовують не лише F-поринові трансмембранні білки, а й спеціальні D2-білки, що забезпечує їх більш швидку та ефективну дію. Крім того, у них дуже висока спорідненість до пеніцилін-зв'язувальних протеїнів. Ці ознаки зумовлюють широкий спектр антибактеріальної активності карбапенемів, що включає майже всі клінічно значущі патогенні мікроорганізми: більшість аеробних



С.О. Дубров

та анаеробних грампозитивних і грамотришних бактерій, у тому числі більшу частину видів, що продукують β-лактамази. Вторинна резистентність до карбапенемів розвивається повільно та рідко. Карбапенем проявляють потужну бактерицидну дію і здатні пригнічувати вироблення та вивільнення ендотоксинів грамотришної флорою, що запобігає виникненню серйозних гемодинамічних порушень [4].

Карбапенем мають широкий спектр терапевтичної дії, добре переносяться, є малотоксичними препаратами. Вони добре розподіляються в організмі, створюючи терапевтичні концентрації у багатьох тканинах та секретатах. Карбапенем не метаболізуються, виводяться переважно нирками у незміненому вигляді, тому їх слід з обережністю застосовувати у хворих із нирковою недостатністю, коригуючи дозу препарату залежно від показника кліренсу креатиніну [4].

Перевага комбінації іміпенему й циластатину: ефективність та безпечність

Тіенам® – оригінальний препарат, антибіотик групи карбапенемів, який у своєму складі містить іміпенем та циластатин. Така комбінація забезпечує високу ефективність і безпечність застосування препарату Тіенам®, адже іміпенем інактивується у каналцях нирок ферментом дегідропептидазою-І, внаслідок чого не створюється терапевтичних концентрацій у сечі. Тому він використовується у комбінації з циластатином, який не має власної антибактеріальної активності, а є ферментом – селективним інгібітором дегідропептидази-І. Комбінація іміпенему та циластатину зменшує нефротоксичність, гальмує біотрансформацію, тобто збільшує концентрацію незміненого іміпенему в нирках і прискорює виведення останнього із сечею [4]. Масове співвідношення іміпенему та циластатину натрію у препараті Тіенам® становить 1:1.

Тіенам® виявив свою ефективність при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених аеробними й анаеробними грампозитивними та грамотришними бактеріями, стійкими до цефалоспоринолідів, аміноглікозидів та пеніцилінів.

Отже, одним із основних принципів успішного лікування інтраабдомінальних інфекцій є ефективна емпірична антибіотикотерапія. Враховуючи зростання рівня антибіотикорезистентності збудників до цефалоспоринолідів, фторхінолонів, аміноглікозидів, пеніцилінів, карбапенем є найбільш раціональним вибором, особливо у тяжких пацієнтів із вторинними та третинними інтраабдомінальними інфекціями. Тіенам®, завдяки поєднанню у своєму складі іміпенему й циластатину, має меншу нефротоксичність і більш тривалу антимікробну дію, що забезпечує його ефективність та безпечність при застосуванні у цієї категорії хворих.

Література

- Eckmann C. et al. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections / GMS Infection Diseases. 2020 Mar 26.
- Khilani G.C. et al. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit / Indian Journal of Critical Care Medicine. 2019 Jan; 23 (Suppl 1): S1-S63.
- Tarasconi A. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines / World Journal of Emergency Surgery. 2020 Jan 7.
- Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія). – Тернопіль, 2005.

Тієнам (іміпенем/циластатин натрію, MSD) ^{®*}



- **Показаний для емпіричної терапії полімікробних і змішаних аеробно-анаеробних інфекцій¹**
- **Чинить бактерицидну дію відносно широкого спектра грампозитивних та грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів¹**

Ключова інформація з безпеки лікарського засобу Тієнам[®] (іміпенем і циластатин натрію) порошок для розчину для інфузій.

Реєстраційне посвідчення: UA/0524/01/01

Показання. Лікування у дорослих та дітей віком від 1 року інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилято-расоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших бета-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринів). **Особливості застосування.** Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату Тієнам[®] та інших β-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії. Під час лікування іміпенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності. Під час лікування іміпенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса. Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр іміпенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до іміпенему/циластатину. Антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку

псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії іміпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування Clostridium difficile. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику. Препарат Тієнам[®] не рекомендований для лікування менінгіту. Іміпенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомою в анамнезі. Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом та до дітей, які отримують супутнє лікування лікарськими препаратами для зниження інтенсивності судом. Якщо в процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату Тієнам[®] потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат. Препарат Тієнам[®] 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв), що слід враховувати при застосуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті. **Побічні реакції.** Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинофілія; Порушення з боку травного тракту: поширені: діарея, блювання, нудота. Нудота та/або блювання, пов'язані із лікарським препаратом, спостерігаються більш часто у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії, що лікувалися препаратом. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: висипання (наприклад, екзантематозні); Лабораторні дослідження: поширені: збільшення у сироватці крові рівнів трансаміназ, лужної фосфатази.

*Торгова марка Мерк Шарп і Доум Корп.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тієнам[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/0524/01/01.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тієнам[®]. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.

Матеріал затверджено до розповсюдження: вересень 2020. Матеріал придатний до: вересень 2022. © [2020] ТОВ «MSD Україна». Всі права захищено.

UA-TIX-00002