

Антибіотикотерапія інтраабдомінальних інфекцій: ефективність карбапенемів за сучасних умов



В.В. Ващук

У статті представлено огляд проблеми антибактеріальної терапії при ускладненій інтраабдомінальній інфекції (ІАІ). Неадекватна антибіотикотерапія може призводити до негативних результатів лікування і зростання резистентних бактерій. Лікування ІАІ фокусується на хірургічному контролі їх джерела та антимікробній терапії, яка враховує індивідуальні фактори ризику пацієнта і ступінь характеристики резистентності штамів бактерій. Препаратами вибору в подібних клінічних ситуаціях є карбапенеми, а вища активність меропенему стосовно грамнегативних збудників та особливості фармакокінетики роблять його оптимальним вибором. У контрольованих клінічних дослідженнях доведено високу ефективність і профіль безпеки меропенему як монотерапії ускладненої ІАІ. **Ключові слова:** інтраабдомінальні інфекції, антибактеріальна терапія, карбапенеми, меропенем.

ІАІ, з огляду на асоційовану з ними високу частоту захворюваності та смертності серед іншої хірургічної патології, залишаються однією зі складних ситуаційних проблем, які постають перед хірургом у щоденній практиці [1]. У світовій популяції близько 4,95 млн людей помирають щороку через мультирезистентні бактерії (multiple drug resistance, MDR), що є однією з основних причин тяжкого перебігу ІАІ. Лише це зумовлює близько мільйона смертей щороку з чітким етіологічним зв'язком з антибіотикорезистентними патогенами [3]. Багато міжнародних рекомендацій і законодавчих ініціатив закликають до більш раціонального використання антибіотиків і пропагують впровадження принципів «антимікробного управління» (AMS) [14]. Метою програм AMS є оптимізація використання антибіотиків, що досягається шляхом дотримання наступних принципів [8]:

- обрати оптимальний антибактеріальний препарат;
- скоротити тривалість антибіотикотерапії;
- зменшити побічні ефекти антибіотиків та інфекції *Clostridium difficile*;
- скоротити тривалість перебування у стаціонарі та загальні витрати на лікування;
- запобігти розвитку антимікробної резистентності.

Майже у 80% ІАІ виникають у позагоспітальних умовах і вимагають активної лікувальної тактики, а висока інцидентність, актуальні показники летальності, мультирезистентність збудників ІАІ та стратегічно різні підходи до застосування антибактеріальної терапії (АБТ)

за цієї патології й надалі залишаються проблемою практичної хірургії [4]. Доведено, що максимально рання адекватна АБТ вірогідно зменшує летальність хворих із тяжкими формами ІАІ за умови домінування фактора ефективності над фактором вартості. Ключовими опціями цієї стратегії є наступні: раннє застосування та адекватність АБТ, оцінка її ефективності через 48 год, ефективність АБТ перевищує її вартість [5].

Стосовно адекватності АБТ закономірними є декілька питань:

- як вибрати адекватну АБТ?
- ескалаційна чи деескалаційна АБТ?
- які препарати слід застосовувати?

У більшості випадків на початковому етапі як стандарт призначається емпірична АБТ з очікуваною етіологією та можливою антибіотикорезистентністю збудників, етіотропна, як виняток, — за умови з'ясованої етіології і встановленої чутливості до наявних препаратів. Епідеміологічна адекватність при виборі АБТ має базуватись на геосоціальних, державних, регіональних, лікарняних даних, у тому числі в кожному конкретному відділенні.

S. Blot et al. опублікували дослідження із залученням 2621 пацієнта з різними формами ІАІ [8]. Інфекційний процес визначався як позаликарняний у 31,6% випадків, як внутрішньолікарняний із раннім початком — у 25% і внутрішньолікарняний із пізнім початком — у 43,4% пацієнтів. Загальна поширеність резистентності до антимікробних препаратів становила 26,3%, інцидентність грамнегативних бактерій з ознаками високої опірності — 4,3%. Не спостерігалось жодної різниці в поширеності антимікробної

резистентності залежно від місця інфікування. Загальна смертність склала 29,1%. Незалежні фактори ризику смертності включали: пізню внутрішньолікарняну інфекцію, розлитий перитоніт, сепсис, септичний шок, літній вік, недоїдання, печінкову або серцеву недостатність, інфікування збудниками, що мають резистентність до антимікробних препаратів (метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* [MRSA], ванкоміцин-резистентний ентерокок, грамнегативні бактерії, що продукують β-лактамазу розширеного спектра дії [ESBL], або стійкі до карбапенемів), невдача контролю над джерелом, що спричиняла необхідність повторного хірургічного втручання, або стійкий запальний процес без тенденцій до розрешення [8].

Зазвичай розрізняють неускладнені та ускладнені форми ІАІ, хоча на практиці даний розподіл не завжди є чітким. Ускладнені форми ІАІ характеризуються розповсюдженням процесу в черевній порожнині й асоціюються з перитонітом та утворенням абсцесів. Така інфекція призводить до серйозних порушень стану пацієнта і вимагає інвазивних хірургічних маніпуляцій [8]. Тяжкість клінічної картини ускладнених ІАІ зумовлена локалізацією первинного вогнища запалення, термінами госпіталізації, даними візуалізаційних і лабораторних методів діагностики та особливостями хірургічної допомоги (первинне й повторне оперативне втручання). За таких умов неефективна стартова емпірична АБТ призводить до значного зростання витрат на лікування і погіршення його кінцевих результатів [4, 8]. Узагальнені особливості ІАІ за сучасних умов наведено у табл. 1.

Основою лікування ускладнених ІАІ є контроль джерела патології (хірургічне втручання з ерадикацією вогнища інфекції, антибактеріальна терапія і відновлення анатомії) [16]. Загальні принципи лікування ІАІ наведено на рисунку.

Термін «контроль джерела» охоплює всі можливі заходи боротьби з вогнищем інвазійної інфекції і відновлення оптимальної функції locus morbi [2, 8-10, 15, 16]. Належний контроль над джерелом ІАІ є надзвичайно важливим для досягнення клінічних і мікробіологічних результатів лікування. Відповідно, несприятливі наслідки неадекватного контролю джерела чітко демонструють, що це має першочергове значення для результатів лікування в більшості пацієнтів з ІАІ. Крім того, належний контроль над джерелом також може скоротити курс антибіотикотерапії. Доведено, що без адекватного контролю джерела антибіотикотерапія може мати незначний ефект. Контроль джерела передбачає ґрунтовне розуміння біологічних принципів, складності інфекційного процесу, діапазону можливих хірургічного і нехірургічного варіантів лікування в поєднанні з терапевтичною агресивністю та обережністю клініциста, який приймає рішення. Відповідне втручання з контролю над джерелом може швидко змінити перебіг ІАІ у більш сприятливий бік, натомість як неоптимальне прийняття рішень здатне перетворити важку клінічну проблему на клінічну невдачу.

Контроль джерела інфекції включає два етапи: хірургічне втручання та подальшу корекцію джерела. Ефективність першого етапу корелює з часом початку лікування. Кожна година зволікання є негативним фактором для клінічного перебігу. Другий етап пов'язаний із термінами подальшого хірургічного контролю, який може бути «на вимогу» або програмованим, задля уникнення більш небезпечного

Таблиця 1. Несприятливі фактори та цілі хірургічного контролю джерел ІАІ (адаптовано за Coccolini F. et al., 2023) [9]

Фактори агресії	Хірургічний контроль
Мікробіологічний фактор Інвазивні мікробіологічні інфекції	Запобігання росту мікроорганізмів
Цілісність ШКТ Порушення цілісності ШКТ	Відновлення цілісності ШКТ
Біомедіатори Системне збільшення біомедіаторів	Видалення, пом'якшення або зниження регуляції системних біомедіаторів
Фізіологія Системне порушення кислотно-лужного та електролітного балансу	Відновлення кислотно-лужного та електролітного балансу
Мікробіом Еволюція від здорового мікробіому до дисбіому	Зведення до мінімуму негативного селективного впливу дисбіому
Внутрішньочеревна гіпертензія Вісцеральна ішемія як наслідок тяжкої внутрішньочеревної гіпертензії	Відновлення вісцеральної перфузії шляхом лікування тяжкої внутрішньочеревної гіпертензії

Примітка: ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

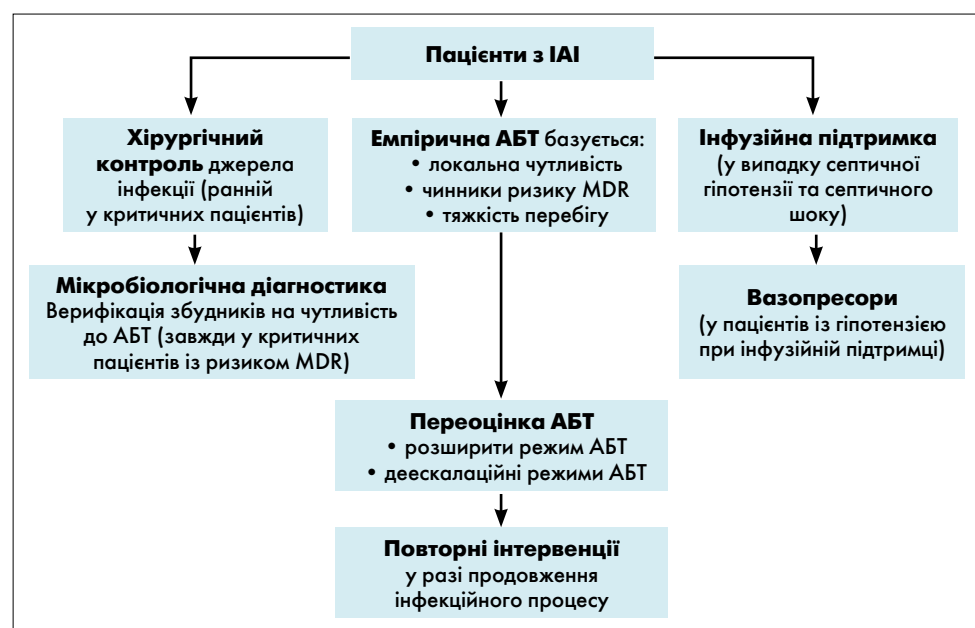


Рис. Принципи лікування ІАІ (за Sartelli et al., 2021) [16]

Таблиця 2. Фактори ризику смертності та виникнення ускладнень у пацієнтів з ІАІ (адаптовано за Weigelt J.A., 2007) [21]

Високі показники за шкалою APACHE II	Захворювання печінки
Похилий вік	Онкологічні захворювання
Гіпоальбумінемія	Захворювання нирок
Гіпохолестеринемія	Гормональна терапія
Розлади живлення	Неефективна операція
Доопераційна органна дисфункція	

травмуючого хірургічного втручання за несприятливих умов тяжкого стану пацієнта [16].

Адекватність контролю над джерелом – це комплексне поняття, яке охоплює численні фактори, включаючи етіологічні чинники, швидкість діагностики та реагування, бактерії джерела інфекції, локальний біоценоз, стан пацієнта та супутні захворювання. Адекватний контроль над джерелом вимагає мультидисциплінарного підходу для забезпечення найбільш ефективного лікування складних випадків ІАІ. Задля цього ініціатива Всесвітнього товариства з невідкладної хірургії (WSSES)/ Глобального альянсу з інфекцій у хірургії (GAIS)/ Європейського товариства з хірургічних інфекцій (SIS-E)/ Американського товариства з хірургічних інфекцій (SIS-A) виступила із пропозицією визначення комплексного контролю джерела ІАІ. Саме цей підхід, на думку дослідників, здатний забезпечити кращі клінічні результати, а також сприятиме новим дослідженням, які покращать тактику ведення пацієнтів і сприятимуть майбутнім вдосконаленням і перегляду окремих концепцій [16].

Емпірична АБТ є одним з основних і дієвих компонентів плану лікування. Водночас збільшення кількості резистентних штамів, особливо у критично хворих пацієнтів, вимагає постійного впровадження новітніх середників і розробки

нових ефективних алгоритмів (із застосуванням відомих антибіотиків) антибактеріальної терапії при ІАІ [2]. Відповідно до сучасних рекомендацій, стартова АБТ зазначених інфекцій має проводитися препаратами, високоактивними щодо всіх імовірних патогенів, які в оптимальних дозах забезпечують максимальну ефективність, мінімальну токсичність і зниження ризику селекції резистентності [3]. Завдяки широкому спектру активності, властивій карбапенемам (меропенем, іміпенем/циластатин, ертапенем), їх низькій токсичності, особливостям фармакодинаміки і фармакокінетики вони є одними з основних препаратів вибору в терапії тяжких хірургічних інфекцій [4, 6].

В останні десятиліття відзначається прогрес у лікуванні ІАІ і, як наслідок, зменшення смертності з 90% у 1990-х роках до 23% вже у 21-му столітті. Хоча, за окремими нозологічними формами, і надалі залишається значна розбіжність у показниках летальності – від 0,25% при апендициті до 50% при ускладненій ІАІ біліарного тракту [4]. Водночас існує низка чинників, які впливають на тяжкість перебігу ІАІ та ризик незадовільних результатів лікування. До зазначених умов передусім належить вік пацієнта, супутні захворювання (цукровий діабет, серцево-судинна патологія, онкологія), поширеність інфекції, наявність органної дисфункції або

сепсису, нутритивний статус, ефективність застосовуваної стартової терапії первинного джерела інфекції (табл. 2). Диференціація пацієнтів з ІАІ на категорії низького і високого ризику не завжди має чітко визначені межі, але спроба прогнозувати ймовірний ризик ускладнень/смерті є суттєвим підґрунтям для оптимізації плану лікування [4]. Урахування чинників ризику і прогнозу є важливою складовою для застосування відповідного режиму АБТ серед існуючих схем лікування, у тому числі із залученням нових антибіотиків.

Бактерії, які спричиняють ІАІ, є похідними ендогенної флори шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Вивчення та оцінка нормальної мікрофлори ШКТ є запорукою для розуміння і передбачення ймовірних збудників ІАІ. Полімікробні штами бактерій із залученням грам позитивних і грамнегативних аеробів і анаеробів спричиняють більшість випадків ІАІ. Згідно з даними літератури, найчастіше серед аеробів виділяють *Escherichia coli*, рідше – *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, а серед анаеробних збудників – *Bacteroides spp.* (табл. 3). Не слід забувати й про грибкову флору, інцидентність якої сягає 13% [8].

У роботі Y.K. Yoon et al. наведені результати досліджень стосовно спектра збудників, етіології, а також рекомендації щодо лікування ІАІ (табл. 4). Одним із багатьох питань є ідентифікація основних причин первинних та ускладнених форм ІАІ. За даними дослідників, найпоширенішими збудниками ІАІ є *Enterobacteriaceae*, у тому числі *E. coli* та *K. pneumoniae* (якість доказів – помірні). Для ІАІ, етіологічно пов'язаних із перебуванням у медичному закладі, закономірним є поява бактерій (*Enterococcus spp.*), які продукують β-лактамази розширеного спектра (ESBL), стійкі до карбапенемів, що слід враховувати при плануванні АБТ [22].

Первинні інтраабдомінальні інфекції складають приблизно 1% усіх ІАІ. Близько 70% первинних ІАІ виникають у пацієнтів із цирозом печінки, а решта 30% – у пацієнтів з імуносупресією. Одне дослідження виявило бактерії-збудники лише у 35% пацієнтів із первинною ІАІ, оскільки культуральні тести проводилися лише в половині з них. Загалом, приблизно 60% інфекцій спричинені грамнегативними бактеріями, а менше 5% – грибами. Оскільки механізм інфікування в основному передбачає транслокацію, серед кишкових бактерій найпоширенішими збудниками є *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis* і *E. faecium* [19]. Приблизно 35% первинних ІАІ у пацієнтів із цирозом спричинені мультирезистентними мікроорганізмами (МРМО), і кількість випадків позитивного ефекту емпіричної терапії антибіотиками зменшується [22].

Факторами ризику росту МРМО при ІАІ є (адаптовано за Eckmann C. et al., 2020) [11]:

- післяопераційні перитоніти;
- третинні перитоніти;
- АБТ при супутніх захворюваннях (зокрема, інфекція при цукровому діабеті);
- релокація з країн/регіонів із високими показниками резистентної флори;
- пацієнти з частим відвідуванням країн із високою поширеністю полірезистентної флори;
- колонізація полірезистентних збудників ШКТ;
- медикаментозна імуносупресія;
- тривале перебування в стаціонарі/відділенні інтенсивної терапії.

Основні бактерії-збудники ускладнених ІАІ можуть відрізнятися залежно від характеристик пацієнта, клінічного перебігу основної патології, чинників, пов'язаних із наданням медичної допомоги, та антибіотиків, моделі резистентності в регіоні, анатомічної локалізації інфекції у черевній порожнині. Згідно з даними дослідження моніторингу тенденцій антимікробної резистентності (SMART), найпоширенішими збудниками ІАІ є *Enterobacteriaceae* (від 68,3 до 89,5%), найчастіше – *E. coli* та *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* [22].

Контраверсійні дані стосуються місця ентерококів у виникненні ІАІ і пов'язують їх із труднощами при лікуванні пацієнтів високого ризику. У випадку верифікації ентерококів співвідношення *Enterococcus faecalis* до *Enterococcus faecium* становить 9:1. *P. aeruginosa* та інші грамнегативні бактерії ентерального походження складають наступну групу проблемних збудників ІАІ з високою ймовірністю появи резистентних штамів до більшості антибактеріальних препаратів. Інфекція, спричинена синьогнійною паличкою, властива в більшості випадків пацієнтам із нозокоміальною ІАІ, які попередньо отримували різні антибіотики й/або піддавались оперативним втручанням і відносяться до категорії високого ризику. На противагу, у пацієнтів із набутою ІАІ й невеликим терміном в анамнезі від початку захворювання до госпіталізації верифікація синьогнійної палички є мало ймовірною. Потенційним збудником ІАІ з високою ймовірністю резистентності до антибіотиків можуть бути штами *S. aureus*. Підґрунтям для підозри на той чи інший збудник є локалізація первинного вогнища та причина виникнення ІАІ. Загалом, спонтанному перитоніту притаманний мономікробний характер флори, нозокоміальному перитоніту – змішана аеробно-анаеробна інфекція, а за умови попереднього антибактеріального і хірургічного лікування приєднується грибкова флора. Зокрема, для інфекції біліарного тракту характерними збудниками є *E. coli* і *Klebsiella spp.*, для перфорації проксимальних і дистальних відділів тонкої кишки – грамнегативні аероби і факультативні бактерії, у тому числі анаероби. Широкий спектр збудників ІАІ відзначається у випадках,

Таблиця 3. Мікроорганізми, виділені з культур, відібраних у пацієнтів з ІАІ (адаптовано за Blot S. et al., 2019) [8]

Збудники	Частота, %
Грамнегативні бактерії	58,6
<i>Enterobacterales</i>	51,7
<i>E. coli</i>	36,8
<i>Klebsiella spp.</i>	2,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,6
<i>Proteus mirabilis</i>	3,2
Грам позитивні бактерії	39,4
<i>Streptococcus spp.</i>	5,9
<i>Enterococcaceae</i>	25,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	13
<i>Enterococcus faecium</i>	10,9
<i>Enterococcus spp.</i>	3,9
<i>Staphylococcus spp.</i>	9,8
Анаеробні бактерії	11,7
Грам позитивні анаероби	2,7
Інші <i>Bacteroides spp.</i>	5,2
Грамнегативні анаероби	3,3
<i>Clostridium spp.</i>	1,1
<i>Prevotella spp.</i>	0,3
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,2
<i>Fusobacterium spp.</i>	0,5
Гриби	13

Таблиця 4. Мікроорганізми, виділені у пацієнтів з ІАІ (адаптовано за Yoon Y.K. et al., 2022) [22]

Позаликарняна ІАІ (збудники)	Частота, %	Нозокоміальна ІАІ (збудники)	Частота, %
Грамнегативні аероби	65,8	Грамнегативні аероби	52,5
Грам позитивні аероби	30,7	Грам позитивні аероби	43,1
Анаероби	1,1	Анаероби	0,4
Гриби	2,4	Гриби	3,9

Продовження на стор. 10.

В.В. Ващук, к. мед. н., доцент, Т.П. Кирик, к. мед. н., доцент, кафедра загальної хірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Антибіотикотерапія інтраабдомінальних інфекцій: ефективність карбапенемів за сучасних умов

Продовження. Початок на стор. 8.

Таблиця 5. Антибіотики для лікування пацієнтів з IAI залежно від чутливості (адаптовано за Sartelli et al., 2021) [16]

Антибіотики	Анаероби	Pseudomonas	Ентерококи нерезистентні	Entero-bacteriaceae	ESBL
Амікацин	-	+	-	+	+/-
Амоксицилін/клавуланат	+	-	+	+/- ^o	-
Цефтазидим/авібактам	-	+ ^b	-	+ ^c	+
Цефтолозан/тазобактам	-	+ ^b	-	+	+
Цефотаксим	-	-	-	+	-
Цефтазидим	-	+	-	+	-
Цефтріаксон	-	-	-	+	-
Ципрофлоксацин	-	+	-	+/- ^o	-
Еравациклін	+	-	+	+ ^e	+
Ертапенем	+	-	+/-	+	+
Іміпенем/циластатин	+	+	+ ^d	+	+
Меропенем	+	+	+/-	+	+
Метронідазол	+	-	-	-	-
Піперацилін/тазобактам	+	+	+	+	+/-
Тайгециклін	+	-	+	+ ^e	+

Примітка: ^o – підвищення показників протимікробної резистентності серед Enterobacteriaceae у всьому світі; ^b – активний проти MDR Pseudomonas aeruginosa, за винятком Pseudomonas aeruginosa, що продукує метало-β-лактамази (MBL); активний проти Klebsiella pneumoniae, що продукує карбапенемазу, за винятком Enterobacteriaceae, що продукує MBL; ^d – іміпенем/циластатин більш активний проти чутливих до ампіциліну ентерококів, ніж ертапенем, меропенем і доріпенем; ^e – не діє проти Proteus, Morganella та Providencia.

коли джерелом є товста кишка (зокрема, при хворобі Крона), але співвідношення аеробів і анаеробів залишається на рівні 10000:1 [4, 13].

Зазвичай стартова АБТ хірургічних інфекцій проводиться емпірично і ґрунтується на даних щодо спектра та антибіотикорезистентності збудників, ризику гіперчутливості й толерантності, режиму введення і вартості препаратів. Вибір відповідної емпіричної АБТ є критично важливим, оскільки дозволяє запобігти ускладненням і смерті від даної патології. Антимікробну терапію слід починати одразу після встановлення діагнозу IAI або якщо така інфекція вважається вірогідною. У пацієнтів, у яких відмічаються

також симптоми септичного шоку, антибіотики слід вводити якомога швидше [2, 5, 8, 11]. Антибактеріальні препарати для лікування пацієнтів з IAI залежно від чутливості наведені в табл. 5.

Раніше стандартні режими АБТ передбачали подвійну й потрійну комбінацію антибіотиків (наприклад, аміноглікозиди + β-лактами + кліндаміцин), яка була спрямована на перекриття ймовірних збудників інфекції. В останні роки монотерапія карбапенемами (іміпенем/циластатин, меропенем, ертапенем) стала золотим стандартом з огляду на широкий спектр дії препаратів, незначну частоту побічних ефектів, вигідні режими введення. Меропенем належить

Таблиця 6. Моніторинг чутливості збудників IAI до антибіотиків (Герич І.Д. і співавт., 2012) [4]

Препарати	Чутливі штами	Усього штамів	Частка чутливих штамів, %
Амікацин	30	42	71
Цефтазидим	12	42	29
Цефоперазон	12	42	29
Цефоперазон/сульбактам	30	42	71
Цефепім	16	42	38
Цефтріаксон	11	42	26
Левовфлоксацин	14	42	33
Ципрофлоксацин	14	42	33
Меропенем (Мепенем)	36	42	86
Амоксицилін/клавуланова кислота	20	42	48

* Довідка ТОВ «Проксіма Рісєрч Інтернешнл» № 430 від 21.03.2024 р., за підсумками 2023 року.

ендотоксинів (бактеріальних ліпополісахаридів) у хворих із сепсисом. Низкою досліджень in vitro і на моделі у тварин доведено, що застосування меропенему призводить до зменшення вивільнення екзотоксинів *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens* і *K. pneumoniae* порівняно з антибіотиками інших класів (включаючи цефалоспориноли і фторхінолони). Крім того, меропенем та іміпенем, на відміну від більшості інших β-лактамів, проявляють кращу ефективність стосовно грампозитивних і грамнегативних бактерій. Так, було відзначено вповільнення розмноження різного ступеня вираженості для *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* і *E. faecalis* й інших мікроорганізмів [24, 25].

Досить важливою характеристикою меропенему для хірургічної практики є здатність створювати терапевтичні концентрації у шкірі, ексудаті елементів шкіри, м'яких тканинах, жовчі, тканині підшлункової залози, у перитонеальній рідині. На відміну від низки інших препаратів (цефалоспориноли, піперацилін/тазобактам) меропенем створює адекватні рівні накопичення в плазмі крові, навіть у пацієнтів із порушеннями гемодинаміки, які перебувають у критичному стані [18, 20, 26].

Меропенем застосовується для лікування ускладненої IAI спричиненої *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, у дозі 2 г кожні 8 год у дорослих, із максимальною добовою дозою 6 г. Водночас доведено, що режим тривалої інфузії (безперервна або пролонгована переривчаста) меропенему дозволяє підвищити ефективність терапії і досягти позитивного результату при інфекціях, спричинених штамми, стійкими до зазначеного антибіотика [7, 15, 18, 20, 23].

Однією із ключових за важливістю проблем АБТ при ускладнених формах IAI є тривалість застосування антибіотиків. Вважається, що необґрунтовано надмірна і тривала терапія є провідним фактором росту резистентності бактерій. Частою проблемою клінічної практики є застосування відразу розширених режимів АБТ, у тому числі із залученням препаратів резерву, для забезпечення швидкого ефекту у хворих з IAI. Зазвичай антимікробний режим для IAI слід продовжувати до зникнення всіх клінічних симптомів й ознак запалення (нормалізація температури тіла і лабораторних показників, відновлення порушених функцій органів і систем). У випадку, коли початковий контроль (хірургічний і медикаментозний) є адекватним, антимікробний курс може обмежуватися 5-7 днями [1, 3, 5, 11].

Одним із найчастіших проявів IAI є післяопераційний перитоніт – нозологічною набутою вторинною формою перитоніту, що визначається як інфекційне абдомінальне ускладнення після операції (наприклад, розрив анастомозу після

до препаратів вибору при IAI і може призначатися у вигляді монотерапії або в комплексі з іншими лікарськими засобами [5].

Наявність на ринку вітчизняних препаратів наведеної групи, зокрема Мепенему (меропенем, порошок для розчину для ін'єкцій, виробництва АТ «Київмедпрепарат», фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер* ринку антибактеріальних препаратів), розширює можливості лікування IAI. Незважаючи на 20-річний досвід клінічного використання меропенему, чутливість до нього більшості мікроорганізмів не піддалася суттєвим змінам, за винятком *P. aeruginosa*. Широкий спектр активності меропенему, який включає більшість збудників зазначених інфекцій, дозволяє використати цей антибіотик як монотерапію, що зменшує ризик несприятливих проявів і підвищує безпеку лікування [1-4, 6, 18].

Важливе клінічне значення має активність меропенему щодо грамнегативних бактерій, які продукують ESBL (*E. coli*, представники сімейств *Klebsiella*, *Serratia* та ін.), а також β-лактамази класу Amp-C (представники сімейства *Enterobacter* та ін.). Значне поширення ESBL, здатних гідролізувати не тільки пеніциліни, а й цефалоспориноли останніх поколінь, вкрай несприятливо впливає на прогноз й ускладнює вибір засобів терапії. Так, наведено збільшення летальності в 1,7 раза, тривалості госпіталізації в 1,6 раза і вартості лікування у 3 рази вірогідно пов'язані з інфекціями, спричиненими ентеробактеріями, продуцентами ESBL [4]. У подібній ситуації карбапенемами залишаються фактично єдиною групою антибіотиків, які мають високу ефективність [20].

Високу активність карбапенемів, зокрема меропенему (Мепенем), підтвердив проведений нами у 2011 році моніторинг чутливості збудників IAI до антибіотиків (табл. 6).

Водночас низка мікроорганізмів, таких як MRSA, *Enterococcus faecium* і *Stenotrophomonas maltophilia*, а також «атипові» внутрішньоклітинні збудники (легіонели, хламідії, мікоплазми) проявляють природну стійкість до меропенему, що може призводити до неефективності емпіричної терапії інфекцій, спричинених вищезазначеними збудниками [1, 2, 4, 6, 17].

Доведено, що застосування меропенему не супроводжується підвищенням ризику розвитку системного ендотоксикозу через відсутність впливу препарату на кінетику

Таблиця 7. Ймовірність виявлення резистентних збудників при різних формах перитоніту (адаптовано за Eckmann S. et al., 2020)

Тип перитоніту	Резистентні патогени					
	MRSA	VRE	Ентеробактерії, продуценти ESBL	Карбапенем-резистентні ентеробактерії	Pseudomonas MDR	Acinetobacter spp.
Первинний	+	+	+++	-	-	-
Позалікарняний і вторинний	-	-	+	-	-	-
Післяопераційний, післятравматичний	+	+	+++	+	++	+
Третинний	+	+++	+++	+	+++	+

Таблиця 8. Рекомендації щодо початкового лікування різних форм вторинного та третинного перитоніту (адаптовано за Eckmann C., 2020) [11]

Тип IAI	Основні збудники	Рекомендовані антибіотики	Добова доза, кратність уведення, г	Тривалість терапії, днів
Позалікарняна інфекція, мінімальні явища перитоніту, стабільна гемодинаміка, немає ризику полірезистентності (наприклад, флегмонозний апендицит)	Ентеробактерії, анаероби, ентерококи	Цефуросим + метронідазол Цефотаксим + метронідазол Цефтріаксон + метронідазол Ципрофлоксацин + метронідазол Левовфлоксацин + метронідазол Ампіцилін/сульбактам Амоксицилін/клавуланат Моксифлоксацин	3x1,5 + 3x0,5 3x2 + 3x0,5 1x2 + 3x0,5 2x0,4 + 3x0,5 1x0,5 + 3x0,5 3x3 3x2,2 1x0,4	1
Позагоспітальна свіжа перфорація, локальний перитоніт, стабільна гемодинаміка, немає ризику полірезистентності	Ентеробактерії, анаероби, ентерококи	Цефуросим + метронідазол Цефотаксим + метронідазол Цефтріаксон + метронідазол Ципрофлоксацин + метронідазол Левовфлоксацин + метронідазол Ампіцилін/сульбактам Амоксицилін/клавуланат Моксифлоксацин	3x1,5 + 3x0,5 3x2 + 3x0,5 1x2 + 3x0,5 2x0,4 + 3x0,5 1x0,5 + 3x0,5 3x3 3x2,2 1x0,4	3
Позагоспітальна тривала перфорація, дифузний перитоніт, стабільна гемодинаміка, індивідуальний ризик полірезистентності (наприклад, перфорація дивертикулу товстої кишки)	Ентеробактерії, анаероби, ентерококи	Піперацилін/тазобактам Ертапенем Тайгециклін Моксифлоксацин Цефтолозан/тазобактам + Метронідазол	3x4,5 1x1-2 2x0,05 1x0,4 3x1,5 + 3x0,5	5
Нозокоміальна IAI (післяопераційна/ третинний перитоніт), нестабільна гемодинаміка, високий ризик полірезистентності (наприклад, неспроможність швів після резекції прямої кишки)	Ентеробактерії (у т.ч. ESBL), ентерококи (у т.ч. VRE), анаероби, <i>Pseudomonas spp.</i> , стафілококи (у т.ч. MRSA)	Тайгециклін* Меропенем + (лінезолід) Іміпенем + (лінезолід) Цефтолозан/тазобактам** + Метронідазол + (лінезолід) Цефтазидим/тазобактам + Метронідазол + (лінезолід) Фосфоміцин***	2x0,05-0,1 3x2 (+2x0,6) 3x2 (+2x0,6) 3x1,5 + 3x0,5 (+2x0,6) 3x2,5 + 3x0,5 (+2x0,6) 3x4-8	7-10

* Тайгециклін – рекомендована стартова доза 0,1 г, не застосовується як монотерапія при септичному шоці.

** Цефтолозан/тазобактам – можливе збільшення дози до 3x3 г на добу.

*** Тільки в комбінації з іншими антибіотиками.

передньої резекції прямої кишки). При післяопераційному перитоніті, на відміну від третинного перитоніту, хірургічний або інтервенційний компонент лікування є обов'язковим. Більшість пацієнтів із вторинним перитонітом уже попередньо отримували певну антимікробну терапію, що, ймовірно, призводить до селекції спектра патогенів зі збільшенням рівня селекції ентерококів (включаючи ванкоміцин-резистентні ентерококи – VRE), грамнегативних патогенів (продуценти ESBL), *Pseudomonas spp.* і грибів, що демонструють дані табл. 7 [11].

При третинному перитоніті інфекція черевної порожнини зберігається без локального вогнища, яке можна усунути хірургічним шляхом, після проведеної санації інфекційного вогнища вторинного перитоніту. У діагностично складних ситуаціях релапаротомія є єдиним способом довести відсутність необхідності в хірургічному втручанні за подібних умов. Більшість випадків третинного перитоніту пов'язані з низьковірulentними збудниками, які призводять до стійкого інфекційного процесу через тривалу імуносупресію пацієнта. Ця форма нозокоміального перитоніту характеризується спектром збудників, подібним до вторинного післяопераційного перитоніту, внаслідок попереднього антимікробного лікування. У зазначених випадках за даними бактеріологічного моніторингу було виявлено домінування ентерококів, у тому числі VRE, стафілококів, у тому числі MRSA, *Enterobacteriaceae*, включаючи продуценти ESBL, та анаеробів, що вимагає додавання до схеми АБТ лінезоліду (Лінезолідин, розчин для інфузій, виробництва АТ «Галичфарм», Фармацевтична корпорація «Артеріум»). На противагу вторинній формі, при третинному перитоніті *Pseudomonas spp.* і *Candida spp.* виявляються частіше [11]. Рекомендовані схеми АБТ при різних формах перитоніту наведено в табл. 8.

Стосовно оптимізації схем АБТ N.A. Steffens et al. наводять результати метааналізу застосування меропенему при

лікуванні небезпечних для життя інфекцій. Основним параметром, що визначає терапевтичний успіх меропенему (Мепенем), є період часу, протягом якого підтримуються рівні препарату в тканинах і рідинних організмі, вищі за мінімальну інгібуючу концентрацію. Недостатній рівень антибіотиків, як відомо, часто призводить до терапевтичної невдачі та збільшує ймовірність резистентності патогенів. З огляду на це оптимізація АБТ має передбачати застосування стратегій, що враховують режими дозування та фармакодинаміку лікарських засобів [18].

Згідно з даними метааналізу, що включає 35 досліджень, добова доза меропенему зазвичай коливається від 3 до 6 г у вигляді як тривалої, так і постійної інфузії. Тяжкохворі та пацієнти з порушенням функції нирок є найбільш показовими випадками для застосування терапевтичного моніторингу лікарських засобів (TDM) стосовно меропенему з метою прецизійної терапії. Відзначено, що у більшості проаналізованих досліджень присутні рекомендації щодо застосування моніторингу меропенему та інших β-лактамів у якості рутинної практики. Автори вважають, що дані TDM зможуть допомогти максимізувати антибактеріальну терапію і покращити нагляд за пацієнтами, забезпечивши відповідні рівні концентрацій меропенему за рахунок відповідних режимів дозування, що є одним із визначальних факторів терапевтичного успіху [7, 15, 18, 20]. Узагальнені результати свідчать про те, що TDM меропенему є вкрай корисним, оскільки процедура впливає на вибір відповідної дози і режимів уведення, зменшує ймовірність терапевтичних невдач, запобігає токсичності та можливій антимікробній резистентності. Міждисциплінарний підхід також є важливою складовою процесу лікування хворих з IAI [18].

В іншому дослідженні автори акцентують на необхідності залучення представників комітету з контролю за антибіотиками лікувального закладу до створення

міждисциплінарних зв'язків для успішного лікування складних та вкрай тяжких випадків IAI [9]. Введення відповідних схем АБТ є обов'язковим на ранніх стадіях, водночас слід відстежувати, щоб антибіотики широкого спектра дії не використовувалися після того, як був досягнутий належний контроль джерела IAI. Це важливо

для кожного окремого пацієнта з точки зору протидії антибіотикорезистентності, а також мінімізації порушення мікробіоценозу людини. Крім того, збереження ефективності антибіотиків має вирішальне значення для всіх майбутніх пацієнтів, які потребуватимуть АБТ [9].

Експерти Світового альянсу з інфекції в хірургії стверджують, що саме карбапенемами протягом значного періоду часу були антибіотиками першого вибору при ідентифікації *Enterobacteriaceae*, продуцентів ESBL. Меропенем забезпечує оптимальний рівень захисту від грамнегативних неферментуючих бактерій (наприклад, *P. aeruginosa* та *A. baumannii*). Однак слід уникати неправильного застосування карбапенемів, оскільки існують повідомлення про зростання інцидентності резистентних до карбапенемів форм *Enterobacteriaceae* [12].

Таким чином, швидка й адекватна емпірична антимікробна терапія IAI забезпечується як монотерапією, так і комбінацією препаратів широкого спектра дії, з метою впливу на потенційних збудників інфекції, у тому числі полірезистентну грамнегативну флору (продуценти ESBL). В умовах зростаючої резистентності патогенів до карбапенемів одним із шляхів подолання цієї проблеми є використання пролонгованої інфузії (впродовж 3 год або безперервно) меропенему (Мепенем) у максимальному дозуванні (6 г на добу). Вища активність меропенему (Мепенем) стосовно грамнегативних мікроорганізмів, особливості його фармакодинаміки й фармакокінетики, сприятливий профіль безпеки та доступна ціна* є безпосередніми перевагами при виборі антибактеріального препарату для емпіричного лікування IAI у пацієнтів з ускладненою інфекцією.

ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ (меропенем) — антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

Увага! Нова форма та нові можливості застосування!

Препарат Мепенем у дозуванні 0,5 г доцільно використовувати:

- Одноразова доза для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг* для введення кожні 8 годин
- Інфекція 0,5-1 г
- Пневмонія негоспітальна та госпітальна 0,5-1 г
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів 0,5-1 г
- Ускладнені інтраабдомінальні інфекції 0,5-1 г
- Інфекції під час пологів та післяпологові інфекції 0,5-1 г
- Ускладнені інфекції шкіри та м'язів тканин 0,5-1 г

МЕПЕНАМ
MERPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г.
Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ.
Мепенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії; у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологові інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'язів тканин;
- гострого бактеріального менингіту.

Мепенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ.
Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого типу бета-лактамівого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамівого антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.
Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; диарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбоз/флебіт; біль у місці ін'єкції та ін.

*Доза і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем.
Відповідає за РЕГІСТРОВАНО ЛІКАРСТВО.
Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенем, порошок для розчину для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сахганського, 139).
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.04.2024 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

* Порівняно з оригінальним меропенемом згідно з даними сайту <https://tabletki.ua> станом на 08.04.2024.