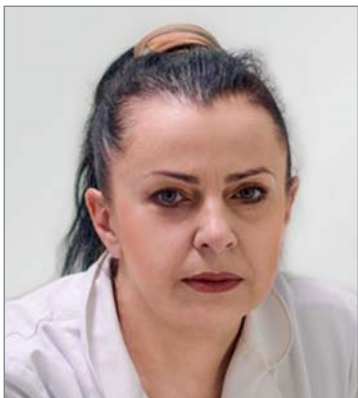


50 років застосування кліндаміцину у світі: досвід використання у загальній хірургії, ортопедії-травматології та щелепно-лицевій хірургії



Професор Ю.В. Іванова

На відміну від пацієнтів, які хворіють на облітеруючий атеросклероз із ураженням проксимальних відділів артеріального русла, з яскраво вираженою клінікою ішемії гомілки й стопи та явищами переміжної кульгавості, хворим на ЦД зазвичай притаманне оклюзійно-стенотичне ураження дистальних артерій. Це часто викликає розвиток класичної переміжної кульгавості у зв'язку із відсутністю ішемії м'язів гомілки, а поєднання з явищами діабетичної полінейропатії нівелює больовий синдром. Унаслідок цього маніфестацією захворювання часто є розвиток ішемічних і гнійно-некротичних уражень м'язів тканин стопи [2]. На практиці майже не зустрічаються пацієнти із «чистою» ішемічною формою СДС, оскільки нейропатія, як одне з ускладнень ЦД, більшою або меншою мірою завжди наявна в даній категорії хворих.

Загоєння виразково-некротичних уражень стопи, спонтанне або після некректомії, є кінцевою метою лікування на фоні відновлення кровопостачання стопи шляхом ревазуляризуючої операції [3]. Проте спонтанне загоєння ран та виразок після хірургічного втручання з метою відновлення кровообігу в нижній кінцівці не завжди можливе у зв'язку з великою площею ділянки дефекту, наявністю ранової інфекції, порушенням регенерації за наявності діабетичної нейропатії, локалізацією рани у «проблемній» ділянці, яка хронічно травмується під час ходьби, тощо [4].

Неконтрольована або погано контрольована інфекція суттєво погіршує прогноз не лише збереження кінцівки, а й виживаності пацієнта. Навіть непатогенні мікроорганізми можуть спричинити розповсюджений інфекційний процес у хворих із СДС [3, 6]. Тому одним із найважливіших компонентів консервативного лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС є антибактеріальна терапія (АБТ). Головними проблемами застосування АБТ є вибір препарату, його дозування, режими і способи введення.

Матеріали та методи

З метою покращення лікування виразково-некротичних уражень м'язів тканин стопи у хворих на ішемічну та змішану форми СДС було проведено дослідження з вивчення видового складу збудників та розробки ефективних схем АБТ. Нами було проаналізовано результати мікробіологічних досліджень 258 хворих із ішемічною та змішаною формами СДС віком від 48 до 72 років на фоні ЦД 2-го типу, які лікувалися у відділенні гострих захворювань магістральних судин ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у період з 2014 по 2019 р., у тому числі в 9 пацієнтів (3,5%) з ознаками остеомієліту. Всі вони хворіли на ЦД 2-го типу й мали ішемію нижньої кінцівки IV ступеня за Fontaine з локалізацією виразково-некротичних уражень м'язів тканин у ділянці стопи. Середній вік становив $68 \pm 4,6$ року; тривалість захворювання на діабет — $13 \pm 4,4$ року.

Лікування хворих призначали за наступною схемою: компенсація ЦД, парентеральне або ступінчасте введення антибіотиків, антикоагулянтів, дезагрегантів, антигіпоксантів, метаболічна терапія. Традиційне лікування ран включало: місцеве лікування антисептиками

Антибактеріальна терапія у хворих із ішемічною і змішаною формами синдрому діабетичної стопи



Перебіг ранового процесу у хворих на ішемічну форму синдрому діабетичної стопи (СДС) має певні особливості [1]. У хворих на цукровий діабет (ЦД) може розвиватися артеріосклероз Менкеберга та кальциноз артерій. Зазначені патологічні зміни найчастіше виявляються в артеріях гомілково-стопового сегмента.

(повідон-йод, октенідин + феноксіетанол); хімічну некректомію (трипсин, борна кислота); застосування сорбуючих та гідрогелевих пов'язок.

Аналіз клінічних, лабораторних, неінвазивних та інвазивних методів обстеження хворих у передопераційному періоді дозволив визначити ступінь порушення магістрального кровотоку, характер та ступінь компенсації колатерального кровообігу в нижній кінцівці, видовий склад мікрофлори і ступінь контамінації ран, а також вираженість системної запальної реакції.

Для оцінки ефективності АБТ були використані результати цитологічних досліджень відбитків ран і контамінації тканин запального осередку. Клініко-лабораторними критеріями ефективності АБТ були зниження температури, зменшення лейкоцитозу й нейтрофільного зсуву, регрес інших симптомів системної запальної реакції. Клінічну ефективність оцінювали за наступними критеріями: одужання, покращення, відсутність ефекту, рецидив.

Із 258 обстежуваних пацієнтів 112 було виконано шунтування із формуванням дистального анастомозу на рівні гомілкового або стопового сегмента, проксимального — на рівні стегнового або підколінного сегмента. У 39 пацієнтів було проведено стегново-підколінну реконструкцію, у 4 випадках — ендартеректомію із пластикою артеріотомії аутовенозною заплатою, у 26 спостереженнях — аутовенозне шунтування, у 23 — шунтування синтетичним протезом діаметром 6–7 мм й у 6 — комбінованим шунтом. У 38 хворих було проведено гібридну реконструктивну операцію, яка полягала у виконанні стегново-підколінної реконструкції в поєднанні з балонною ангіопластикою гомілкових артерій.

У всіх пацієнтів дослідної групи мали місце рани після некректомії, малих ампутацій на стопі та розкриття гнояків, у 34 пацієнтів були наявні флегмони стопи та у 17 — інфіковані рани; у 26 пацієнтів рани були локалізовані на підошовній поверхні стопи.

Після виконання ревазуляризуючої операції, стабілізації гемодинаміки та покращення мікроциркуляції у стопі очікували формування зони демаркації виразково-некротичних уражень м'язів тканин стопи у хворих дослідної групи та виконували некректомії, ампутації пальців або малі ампутації в межах переднього відділу стопи. У випадку якщо відкриті ранові поверхні не піддавалися загоєнню за допомогою традиційних методів лікування ран, виставляли показання до їх пластичного закриття.

У разі спалаху інфекції у ранах стопи після ревазуляризації або формування флегмон виконували розкриття гнояків та санацію ран із подальшим монтуванням вакуумної системи терміном на 7–14 діб до очищення рани та появи здорових грануляцій (3 хворих). Наступним етапом при формуванні достатнього шару грануляційної тканини виконували один із варіантів аутодермопластики; за несприятливих умов для виконання останньої застосовували етапну пластику штучним полімерним покриттям.

Результати

При обстеженні пацієнтів групи порівняння після ревазуляризуючих операцій були відзначені задовільні показники регіонарної гемодинаміки.

Аналіз результатів бактеріологічних досліджень виявив, що у гнійно-некротичних осередках на стопі змішана аеробно-анаеробна інфекція наявна у 215 (83,3%) пацієнтів, тільки

аеробна — у 30 (11,7%). У 13 (5%) хворих росту мікрофлори виявлено не було. Асоціації мікроорганізмів у гнійному осередку включали від 2 до 14 видів аеробних, факультативно-анаеробних і облигатно-анаеробних неспортувальних бактерій. Найбільш часто з аеробних збудників в асоціаціях зустрічалися *Pseudomonas aeruginosa* (11,2%), із факультативно-анаеробних — *Staphylococcus aureus* (27,3%), *Staphylococcus epidermidis* (4,6%), *Streptococcus haemolyticus* (4,6%), *Enterococcus spp.* (15,6%), з облигатних анаеробів — *Bacteroides melaninogenicus* (4,6%), *Bacteroides fragilis* (4,6%), *Peptococcus spp.* (2,7%), *Peptostreptococcus spp.* (2,7%). Крім того, в асоціаціях зустрічалися *Proteus mirabilis* і *Proteus vulgaris* (10,7%), *Acinetobacter spp.* (8,4%), *Citrobacter spp.* (2,7%), *Klebsiella spp.* (2,8%).

Найменша резистентність стафілококів була відзначена до тайгедикліну (0%), ванкоміцину (10%), кліндаміцину (15%), меропенему (21%), амікацину (36%). До лінезоліду були чутливі 100% ізолятів. Більш високий рівень резистентності ізолятів виявлено до цефазоліну (43%), цефотаксиму (41%), ципрофлоксацину (45%), нетіліміцину (50%), оксациліну (55%). Найбільшу резистентність стафілококи проявили до цефепіму (80%) і цефтріаксону (88%).

Ізоляти ентробактерій показали найменшу резистентність до тайгедикліну (0%), іміпенему (3%) і меропенему (6,5%), цефепіму (11%), офлоксацину (18,4%), амікацину (18,6%), левофлоксацину (25%), цефтазидиму (26%), цефтріаксону (28%), ципрофлоксацину (31,25%) і гентаміцину (37,5%).

Штами псевдомонад були найменш стійкими до тобраміцину (0%), цефепіму (35,5%), цефоперазону (42%), іміпенему (42%), цефтазидиму (44,4%), меропенему (50%), гентаміцину (50%), амікацину (53%) резистентних штамів. Високу стійкість було відзначено до ципрофлоксацину (80%), офлоксацину (83,3%), цефтріаксону (100%).

Препарат і режим дозування, спосіб і тривалість введення антибіотика обирали на основі клінічних даних і результатів мікробіологічного дослідження (у тяжких випадках — з огляду на дані бактеріоскопії).

У пацієнтів із середньотяжким перебігом гострих форм інфекції оптимальним вважали використання антибіотиків, активних стосовно грампозитивних коків. За відсутності виражених порушень із боку шлунково-кишкового тракту перевагу віддавали ступінчастому призначенню препаратів із високою біодоступністю (Далацин Ц). У середньому тривалість першого етапу ступінчастої терапії становила 3–5 діб (600 мг 3 рази на добу, шлях введення — внутрішньовенно крапельно). У подальшому пацієнтів переводили на оральний прийом препарату (300 мг три рази на добу).

При ймовірній або доведеній грамнегативній етіології доцільним вважали використання фторхінолонів 3-го покоління в комбінації з Далацином Ц.

Розвиток тяжкої інфекції тканин на фоні довготривалої виразки, гнійно-некротичних процесів, які загрожували життєздатності кінцівки у хворих із порушеннями метаболічного статусу, був зумовлений полімікробними аеробно-анаеробними асоціаціями. У таких випадках основою деескалаційної АБТ (після отримання результатів мікробіологічного дослідження) були Далацин Ц + фторхінолони 3-го покоління і карбапенеми. У 23 (8,9%) випадках призначали комбінацію карбапенемів із Далацином Ц, у хворих

із остеомієлітом застосовували комбінацію: Далацин Ц + фторхінолони.

Дослідження чутливості виділених із гнійних осередків збудників показало, що до емпірично призначених антибактеріальних препаратів виявилися чутливими більшість мікроорганізмів.

Після отримання даних мікробіологічних аналізів, за необхідності, проводили корекцію АБТ з урахуванням виділеної мікрофлори та її чутливості до антимікробних препаратів — 14 (2,6%) випадків.

При надходженні до лікувального закладу у 26,7% хворих цитологія ранових відбитків відповідала дегенеративно-запальному типу, у 34,1% — гнійно-некротичному, у 39,2% — гнійно-запальному. На 13–14-ту добу лікування (за адекватно виконаного дебрідменту й відсутності у рані вторинних некротів) цитологія змінювалась: у 37% хворих — на запальний тип і у 39% — на запально-регенераторний.

Продовження введення антибактеріальних препаратів до 23–24-ї доби змінювало тип цитограми на регенераторний у 73% хворих. У ці ж терміни вдавалося досягти зниження мікробної забрудненості тканин гнійного осередку до Ig4-Ig5 мікробних тіл в 1 г тканини у 84% пацієнтів. Комплекс цитологічних, мікробіологічних показників і клінічна картина гранулюючої рани дозволяли виконати її пластичне закриття.

У всіх хворих вдалося запобігти виконанню високих ампутацій.

Відносно необхідності тривалості проведення АБТ у хворих на ЦД у сучасній літературі не знайдено однозначних рекомендацій. У ряді публікацій пропонується тривале введення антибактеріальних препаратів протягом 3–4 міс (до повного клінічного одужання) з метою запобігання розвитку рецидивів гнійно-некротичних уражень стопи [7].

Ми відміняли АБТ за нормалізації температури тіла, ліквідації явищ перифокального запалення, за позитивної динаміки в лабораторних аналізах та негативних результатів посівів до повного загоєння рани з метою попередження рецидивів інфекції на ранніх термінах.

Ефективність АБТ у досліджуваних хворих становила 60–80% при тяжкому перебігу й остеомієліті. Головними факторами ризику несприятливих наслідків ми вважали системні прояви інфекції, тяжкі порушення регіонарного кровотоку кінцівки, остеомієліт, некваліфіковану хірургічну допомогу на попередніх етапах лікування та поширення інфекції на проксимальні сегменти кінцівки. Рецидиви інфекції, частота яких становила 10%, як правило, були характерні для хворих із остеомієлітом.

Висновки

Поряд із визначальною роллю хірургічного втручання в лікуванні хворих із гнійно-некротичними ускладненнями СДС вчасний початок АБТ дозволяє уникнути високих ампутацій. Найкращих результатів лікування можливо досягти тільки при паралельному проведенні оперативного лікування та АБТ. Незважаючи на тривале (50 років) використання у клінічній практиці Далацин Ц зберігає високу активність стосовно грампозитивних збудників, які переважно контамінують рани при СДС. Тому Далацин Ц — препарат вибору для лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС. Ступінчасте призначення АБТ у хворих із СДС є сучасним трендом, оскільки дозволяє досягти ранньої активізації пацієнтів і скоротити термін їх перебування у стаціонарі.

Список літератури знаходиться в редакції.



A medical illustration of a shoulder joint, showing the humerus (upper arm bone) and scapula (shoulder blade). A black and silver prosthetic implant is shown replacing the natural joint surface.

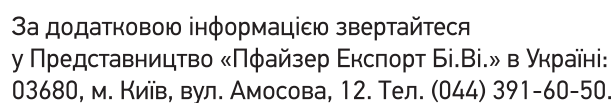
A 3D anatomical illustration of the human respiratory system, showing the trachea (windpipe) and the two lungs. The lungs are depicted with a reddish-pink color and a network of branching bronchi. The entire illustration is enclosed within a light blue circular border.

A diagram of the female reproductive system, showing the uterus, fallopian tubes, and ovaries. The uterus is a pear-shaped organ with a central cavity. The fallopian tubes extend from the upper corners of the uterus to the ovaries. The ovaries are small, oval-shaped organs. The diagram is set against a light blue background with a subtle pattern of small white dots.

Гінекологія

ПОКАЗАННЯ ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування: Кapsули; гострі та хронічні бактеральні інфекції, спричинені чутливими до кліндаміцину патогенами, зокрема: інфекції кісток і суглобів, інфекції дихальних шляхів, носової порожнини, ротової порожнини, шкіри, внутрішніх статевих органів, інфекції шлунка та кишечника, скарлатина. При тяжкій клінічній картині спочатку слід проводити лікування лікарськими засобами, що містять кліндаміцин та він повільно вводить в кровоносну судину (шляхом инфузії). Розчин показаний для лікування таких інфекцій, спричинених чутливими до нього штамми грампозитивних аеробних мікроорганізмів, таких як стрептококи, пневмококи та стафілококи, або чутливими анаеробними бактеріями. Інфекції верхніх дихальних шляхів: хронічний синусит, спричинений анаеробними штамами. Кліндаміцин можна застосовувати для лікування деяких випадків хронічного гігієни середнього отту або як допомірний терапію в комбінації з антибіотиками, активними проти аеробних грамнегативних мікроорганізмів. Показання не поширюється на інфекції, спричинені H. pylori. Ендокардит. Кліндаміцин показаний для лікування ендокардиту, спричиненого чутливими до нього штамми грампозитивних аеробних мікроорганізмів, зокрема Streptococcus viridans, Streptococcus mitis та S. sanguinis, у м'яких тканинах, спричинених чутливими мікроорганізмами; інфекції кісток і суглобів, виключаючи остеомиеліт і септичний артрит; такі пневмоніальні інфекції, виключаючи запальні захворювання органів малаго таза. Монотерапію кліндаміцином також можна застосовувати при цервіцитазі, спричиненій Chlamydia trachomatis; внутрішньочеревні інфекції, виключаючи перитоніти та абдомінальні абсцеси; септицемія та ендокардит. В окремих випадках септицемії та/або ендокардиту, спричинених чутливими мікроорганізмами, отримано належну відповідь на кліндаміцин. Проте для лікування цих інфекцій переважно застосовують бактеридициди протигрибкові інфекції, виключаючи перитоніальні абсцеси і періодонтит; тонзиллярні ендофаліти у хворих на СНД. Пациєнтам із серйозною нирковою недостатністю стандартного лікування кліндаміцином можна застосовувати в комбінації з пріміксимом; тинктура масла; профілактика ендокартиту у пацієнтів із алергією/перенутливостю до пеніциліну; профілактика ранової інфекції при оперативних втручаннях у ділянці голови та шиї. Кліндаміцин фосфат, розчинений у фізіологічному розчині, можна застосовувати для інтраопераційного зрошення хірургічної ділянки; попередження перитоніту та інтраабдомінальних абсцесів після перфорції і постоперативної контамінації при одночасному застосуванні з амніоглікозидними антибіотиками (гентаміцином або тобраміцином). Спосіб застосування та дози. Kapsули слід застосовувати, запиваючи достатньою кількістю рідини (щонайменше 1 великою склянкою води), щоб уникнути подразнення слизової оболонки шлунка. У разі важкої ниркової недостатності кількість прийому слід скоротити наполовину. Для лікування кишкових інфекцій рекомендується приймати по дві капсули протягом додавання 10 днів. Залежно від ступеня тяжкості інфекції дозування та дітям віком від 14 років застосовувати 4-12 капсул на день (залежно від ваги тіла) - 8-16 капсул. Додаткова доза розподіляється на 4 прийоми. 300 мг. Залежно від локалізації та ступеня тяжкості інфекції дорослим та дітям віком від 14 років застосовувати 2-6 капсул на день (що еквівалентно 0,6-1,8 г кліндаміцину). Додаткова доза розподіляється на 2, 3 або 4 окремі прийоми. Розчин для лікування внутрішньочеревних інфекцій, інфекцій органів малаго таза і м'яких тканин таких інфекцій стандартна добова доза кліндаміцину фосфату становить 2400-2700 мг (порознь поділені на 2, 3 або 4 введення). І, наприклад, застосовувати в комбінації з прийнятним антибіотиком, активним щодо B-гративних мікроорганізмів. Для більш усвідомлення ефектів, спричинених більш чутливими мікроорганізмами, відповідно на лікування неспостерегається приймають додаткову дозу. Лікування триває до досягнення клінічного покращення. Якщо пацієнт не може приймати таблетки, його щоденно вводять добу дозу препарату. Пацієнти, які не більше 60 кг не рекомендують. Для дітей: старше 1 місяця 20-40 мг/кг/добу в/в чи в/м, рівномірно розподілена на 3 або 4 введення. Не застосовувати недоношеним дітям та новонародженим.

[illegible]

Література: 1. Brook, M. Lewis, G. Sander et al. Clindamycin in dentistry: More than just effective prophylaxis for endocarditis? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:550-8. 2. FDA-Approved Drugs Доступно за посиланням <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050162> від 15.04.2020

PP-DAL-UKR-0014

50 років застосування кліндаміцину у світі: досвід використання у загальній хірургії, ортопедії-травматології та щелепно-лицевій хірургії

І.В. Шевченко, к. мед. н., завідувач відділення невідкладної травматології та відновної хірургії ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків



Застосування антибактеріальних препаратів у лікуванні ортопедо-травматологічних хворих

Антибактеріальна терапія – один із найбільш важливих компонентів комплексного лікування гнійно-некротичних інфекційних ускладнень у хірургічній практиці, зокрема у сфері ортопедії-травматології.

Здорова, неущождена кісткова тканина є стійкою до інфекції. Схильною до інфекційних захворювань вона стає внаслідок проникнення великої кількості бактерій під час травми, ішемії або за наявності чужорідних тіл [2]. Деякі бактерії створюють навколо себе захисну біоплівку. Цією особливістю бактерій «прилипати» до кістки та хірургічно імплантованих пристроїв, після чого вони проявляють фенотипичну стійкість до терапії антибіотиками та здатність виживати внутрішньоклітинно, можна пояснити стійкість кісткових інфекцій та високу частоту неефективності коротких курсів протимікробної терапії [2].

Загальна захворюваність на остеомієліт у США становить 1 випадок на 675 госпіталізацій, або близько 50 тис. випадків щорічно [3]. При цьому частота ускладнень після оперативних лікувань у таких пацієнтів, у т.ч. після ендопротезувань, становить 0,5-3%. Ці дані також актуальні й для України [4].

Захворюваність є вищою у чоловіків із невизначених причин, і підвищується із віком, в основному за рахунок розвитку супутніх патологій, таких як цукровий діабет та захворювання периферичних судин [4]. Грампозитивні коки, які колонізують шкірні покриви, першими контамінують рану або дефекти шкіри. *S. aureus* і β -гемолітичні стрептококи груп

A, B і C найбільш часто зустрічаються у хворих із інфекційними ускладненнями.

Можливості покращення результатів лікування хворих ортопедо-травматологічного профілю з інфекційними ускладненнями

Ендопротезування суглобів на сьогодні є найбільш поширеною та успішною операцією в ортопедії. Згідно з нашими даними за період з 2005 по 2018 р., інфекційні ускладнення здебільшого відзначалися після ендопротезування колінного та кульшового суглобів. Ускладнення після ревізійного ендопротезування спостерігалися значно частіше, ніж при первинному.

Серед причин розвитку інфекційних ускладнень слід виділити такі:

- безпосереднє проникнення інфекційного агента через рану під час оперативного втручання;
- контамінація рани в ранньому післяопераційному періоді;
- гематогенне проникнення збудника із віддалених осередків хронічної інфекції в організм;
- реактивація «дрімаючої» інфекції в суглобі.

Розподіл інфекційних агентів у відсотковому відношенні виглядає наступним чином: *S. aureus* – 48%, *Pseudomonas aeruginosa* – 14%, *Staphylococcus saprophyticus* – 12%, *Escherichia coli* – 5%, *G+acilus* – 5%, *Streptococcus pyogenes* – 2%.

При виявленні інфекційних ускладнень потрібно дотримуватись активної хірургічної тактики при перших проявах інфекційного процесу з обов'язковим визначенням характеру інфекції та чутливості мікрофлори до антибіотиків, плануванням ревізійного втручання. При цьому слід бути готовим до використання ревізійних систем ендопротезів або спейсер-систем з призначенням належної антибіотикопрофілактики/антибіотикотерапії.

Виходячи з результатів бактеріального посіву матеріалу з уражених ділянок, у нашому відділенні спостерігається досить висока (75%) чутливість *S. aureus* до кліндаміцину. Беручи до уваги можливість асоціації грампозитивних аеробів та анаеробної флори (*Propionibacterium acnes*), здатність кліндаміцину фосфату пригнічувати ріст також і анаеробних грампозитивних бактерій, а також високу тропність до кісткової тканини (проникнення в ділянки з обмеженою васкуляризацією, зокрема у кістки та абсцеси), вважаємо доцільним призначення або монотерапії кліндаміцином, або його комбінації із фторхінолоном та амікацином.

Терапія кліндаміцином у пацієнтів із остеомієлітом проводиться ступінчасто. Перші 7 діб кліндаміцин призначається внутрішньовенно у дозі 600 мг 3-4 рази на добу, залежно від тяжкості стану хворого,



І.В. Шевченко

із подальшим продовженням лікування кліндаміцином перорально 900-1200 мг/добу, розподілених на 3-4 прийоми. Загальна рекомендована тривалість терапії кліндаміцином становить не менше 28 діб.

Висновки

На сучасному етапі розвитку ортопедії-травматології використання металевих конструкцій є невід'ємною частиною практичної медицини як при невідкладних станах (переломи кісток), так і при лікуванні хронічних захворювань суглобів. Разом із тим необхідно пам'ятати, що інфекційні ускладнення посідають перше місце за тяжкістю, рівнем загрози життю та здоров'ю пацієнтів, а також за складністю лікування. Вирішальними факторами успішного лікування є своєчасна діагностика та активна рання хірургічна тактика ведення пацієнтів із адекватною, обгрунтованою антибіотикопрофілактикою/антибіотикотерапією.

Список літератури знаходиться в редакції.

А.В. Копчак, д. мед. н., професор кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Застосування кліндаміцину у хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії



Проблема профілактики та лікування інфекційних, гнійно-запальних процесів (ГЗП) залишається однією із найбільш актуальних у щелепно-лицевій хірургії (ЩЛХ).

Системні огляди та метааналізи, опубліковані за останні роки, демонструють значні варіації рекомендованих режимів та показань до застосування різних груп антибіотиків. Згідно з Chiesa-Estomba et al. (2019), при проведенні операцій на щелепно-лицевій ділянці препаратами вибору для профілактики ГЗП є цефалоспорины 1-го покоління та синтетичні пеніциліни, поєднані з метронідазолом, сульфаксамом та клавулановою кислотою. Водночас застосування β -лактамічних антибіотиків групи пеніцилінів на сьогодні демонструє найвищу частоту медикаментозних алергій 3-поміж усіх типів антибактеріальних препаратів. Цефалоспорины, що також мають β -лактамічне кільце у своїй структурі, викликають перехресні алергічні реакції у 2-18% випадків. Крім того, кількість штамів, резистентних до широко застосовуваних синтетичних пеніцилінів та цефалоспоринов, невпинно зростає і, за нашими даними, досягає 25-40% у стаціонарних хворих.

Кліндаміцин – це лінкозамід із широким спектром анаеробного покриття, який, згідно з більшістю протоколів та клінічних настанов, розглядається у ЩЛХ як альтернатива антибіотикам пеніцилінового ряду, зокрема при їх неефективності або обтяженому алергічному анамнезі. Результати переважної більшості досліджень, які порівнювали ефективність антибіотиків першого ряду і кліндаміцину в післяопераційній антибіотикопрофілактиці у щелепно-лицевих хворих, не виявили вірогідної різниці (Johnson et al., 1997; Phan et al., 1992) або продемонстрували певні переваги кліндаміцину порівняно із цефалоспорином 1-го покоління.

Важливими перевагами кліндаміцину є його здатність легко проникати в кісткову, жирову тканину та шкіру, а також висока активність по відношенню до грампозитивних і грамнегативних анаеробів, стрептококів і стафілококів, які є основними збудниками одонтогенних інфекцій.

Зважаючи на значне розповсюдження анаеробної мікрофлори у структурі гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки (>70%), автори наголошують на необхідності застосування антибіотикотерапії з антианаеробним покриттям як при лікуванні ГЗП, так і у схемах післяопераційної профілактики. З цієї точки зору застосування кліндаміцину у ЩЛХ має суттєві переваги над традиційними препаратами, які, на думку Veve et al. (2017) та інших дослідників, слід поєднувати із антианаеробними препаратами, зокрема з метронідазолом. Порівняно з метронідазолом кліндаміцин досягає достовірно вищої концентрації в кістковій тканині, що визначає доцільність його призначення при лікуванні травматичних ушкоджень, інфекцій щелеп, у кістково-реконструктивній хірургії, дентальній імплантації та передімплантаційній підготовці.

Можливість переходу з ін'єкційної на таблетовану форму препарату при цьому створює додаткові переваги для пацієнта, зокрема зменшення тривалості перебування у стаціонарі та введення його на амбулаторне лікування без втрати ефективності антибіотикотерапії.

Лікування тяжких ГЗП щелепно-лицевої ділянки натовмість передбачає застосування вищих доз препарату і тривалих курсів антибіотикотерапії, які при остеомієліті щелеп та медикаментозно-асоційованому остеонекрозу можуть тривати до кількох місяців. При цих нозологіях ми розглядаємо кліндаміцин як препарат вибору, що за ефективністю не поступається іншим остеотропним препаратам (доксидикліні), але має менше побічних ефектів.

За даними нашої клініки, кліндаміцин є другим за частотою призначень антибіотиком як в умовах стаціонару (ін'єкційні форми) після цефтриаксону, так і в умовах амбулаторного прийому (таблетовані форми) після

амоксикліну із клавулановою кислотою. Частота призначень препарату в останні роки збільшується, причому в частині випадків його застосовують як препарат першого ряду на підставі результатів бактеріологічних посівів. Останнє зумовлено тим, що, за нашими даними (624 мікробних ізоляти від пацієнтів, прооперованих із приводу гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки), 86% збудників одонтогенних інфекцій були чутливими до кліндаміцину. За цим показником кліндаміцин випереджав амоксиклілін та цефтриаксон і поступався ванкоміцину, лінезоліду та тобраміцину, які є антибіотиками резерву. Отримані нами результати, однак, підтверджували думку V. Vander Poorten (2020), що застосування кліндаміцину у якості монотерапії у пацієнтів із щелепно-лицевою патологією може бути недостатнім через недостатнє перекриття грамнегативної частини спектра. Langerman et al. (2015) для вирішення цієї проблеми пропонує застосування аміноглікозидів або фторхінолонів у поєднанні із кліндаміцином для збільшення грамнегативного перекриття в разі потреби.

Таким чином, кліндаміцин на сьогоднішній день є одним із основних антибактеріальних препаратів, що застосовують у хірургічній стоматології та ЩЛХ. На основі даних доказової медицини він може призначатися при різних захворюваннях завдяки наявним перевагам фармакодинаміки й фармакокінетики, а також широкому спектру дії, що ефективно перекриває штами мікроорганізмів із одонтогенних вогнищ та інфікованих порожнин верхньої частини дихальної та травної систем.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.



ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50мг у скляних флаконах, по10 флаконів в картонній коробці.

Показання до застосування. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи; ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики неприйнятні до застосування. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2мг/ кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Підлітки віком від 12 до 18 років: 50мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротейнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартата мінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АлАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загоєння, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування.** Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років небуло встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливав на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з ігоксином потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність протизапальних засобів. Згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення рН понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном. **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-tРНК в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р.

За додатковою інформацією звертайтеся до: Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.



ЗИВОКС (лінезолід), розчин для інфузій, по 2 мг у 1 мл розчину, по 300 мл в системі для внутрішньовенного введення, по 1 системі в упаковці з ламінованої фольги; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, таблетки по 600 мг, по 10 таблеток у блістері, по 1 одному блістеру в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Показання до застосування. Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми визначених мікроорганізмів, при таких станах: нозокоміальна пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на фоні діабетичної стопи без супутнього остеомиєліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*. Зивокс не був вивчений у лікуванні виразкових пролежнів; неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилін-чутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*; резистентні до ванкоміцину інфекції, спричинені штамми *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

Зивокс не показаний для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами. У разі підозри або виявлення грамнегативного збудника потрібно негайно розпочати специфічну грамнегативну терапію. **Спосіб застосування та дози.** Зивокс дорослим та дітям від 12 років призначають по 600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або перорально, при неускладнених інфекціях шкіри та її структур – дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин, діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин. Тривалість в/в інфузії – 30-120 хвилин. Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу. Дітям в/в застосовують із перших днів життя. Таблетки застосовують дітям старше 12 років. Дозування дітям вказані в інструкції до застосування. У разі переводу пацієнта з парентеральної форми на пероральну підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100%. Детальніше див. повну інстр. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента препарату. Зивокс не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбонсид, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Зивокс не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчеазначених препаратів: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитом, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення; інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT₁ рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон. **Побічна дія.** Найчастіше повідомлялося про головний біль, діарею, нудоту та блювання. Часто спостерігали: кандидоз або грибкові інфекції, анемію, безсоння, головний біль, перверсії смаку, запаморочення, затуманення зору, артеріальну гіпертензію, діарею, нудоту, блювання, локальний або генералізований біль у животі, запор, диспепсію, відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази, свербіж, висип, підвищення азоту сечовини крові, зміни в біохімічному, клінічному аналізі крові. Детальніше див. повну інстр. **Особливості застосування.** Повідомлялося про виникнення оборотної мієлосупресії, вираженість якої може бути залежною від дози препарату та тривалості лікування. Про випадки псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя. При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонату або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс. Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Зивокс. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідних заходів. У період вагітності Зивокс слід призначати лише у випадку, коли очікувана перевага від лікування для матері вища за потенційний ризик для плода. Слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Зивокс розчин сумісний з: 5% розчином декстрози, 0,9% розчином хлориду натрію, розчином Рінгер-лактату для ін'єкцій. Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидози зворотної дії. Тому застосування лінезоліду не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта. У здорових добровольців із нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедріном та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Фармакологічні властивості.** Зивокс – це антибактеріальний препарат. **Умови відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватися з лікарем.

Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення № UA/1969/01/01, затверджено наказом МОЗ України № 1925 від 30.08.2019 р., зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України № 778 від 06.04.2020 р., та UA/1969/02/01, затвердженням наказом МОЗ України № 1212 від 30.05.2019 р.

За додатковою інформацією звертайтеся до:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.



МЕРОНЕМ (меропенем) порошок для розчину для ін'єкцій; по 500 мг або 1000 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів у картонній коробці.

Показання до застосування. Дорослі та діти віком від 3 місяців: пневмонія, у т.ч. негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менингіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів із нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією. Лікування пацієнтів із бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою із зазначених вище інфекцій. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза меропенему і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг доза становить від 500 мг до 2 г кожні 8 год, для дітей віком від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Меронем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози препарату до 1 г (у дітей – до 20 мг/кг) можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів). **Побічні реакції.** Тромбоцитемія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівнів трансаминаз, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові, висип, свербіж, запалення, біль у місці ін'єкції. Більш детально див. інст. **Особливості застосування.** У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції, при цьому корекція дози не потрібна. У пацієнтів із порушеннями функції нирок коригування дози препарату потрібне, якщо кліренс креатиніну становить менше 51 мл/хв. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендовано. Меронем містить близько 4,0 мЕкв натрію на 1 г дози препарату, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію. Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження щодо взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного каналцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробенециду й меропенему. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендують проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків із пероральним антикоагулянтном. **Фармакологічні властивості.** Меропенем чинить бактеріцидну дію у результаті інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP). Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0186/01/01; № UA/0186/01/02, затверджено наказом МОЗ України № 1979 від 31.10.2018 р.; зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України № 2319 від 21.11.2019.

За додатковою інформацією звертайтеся у:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

