

Б.Г. Безродний, д.м.н., професор, О.М. Петренко, к.м.н., кафедра хірургії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Особливості застосування антибіотиків при інфекційних ускладненнях оперативних втручань

Резистентність мікроорганізмів до антибактеріальної терапії – одна із найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Успіхи, які було досягнуто під час розробки та впровадження в практику перших антибактеріальних препаратів, досить швидко нівелювалися з появою нових стійких штамів.

Проблема антимікробної резистентності має декілька аспектів. Медичний аспект пов'язаний з тим, що розповсюдження резистентних мікроорганізмів у стаціонарах призводить до збільшення термінів госпіталізації, збільшення затрат на лікування та підвищення летальності, особливо у разі проведення високотехнологічних втручань (операції на серці, трансплантація, онкогематологія). Економічний аспект зумовлений необхідністю застосування антибіотиків широкого спектра дії, вартість яких вища за препарати, які традиційно призначають для лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами. Соціальний аспект визначається ростом захворюваності, збільшенням непрацездатності, необхідністю застосування більш дорогих нових препаратів.

Проблема резистентності мікроорганізмів різною мірою існує у всіх країнах із розвинутою медициною. Так, останнім часом відмічається значне зростання стафілококових і стрептококових інфекцій, спричинених полірезистентними штамми, стійкими до усіх бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринов, монобактамів та карбапенемів), а також макролідів, тетрациклінів, аміноглікозидів та ін. Ця полірезистентність характерна для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA), *S. epidermidis*, пеніцилінрезистентних стрептококів *Streptococcus pneumoniae*, *S. viridans*, полірезистентних ентерококів *Enterococcus faecalis* та *E. faecium*. У клінічній практиці це зумовлює цілу низку тяжких захворювань, спричинених цими збудниками, які піддаються лікуванню зі значними труднощами.

Клінічні інфекції, що виникли внаслідок дії грам-позитивних мікроорганізмів, можуть проявлятися досить різноманітно, уражаючи шкіру, м'які тканини, верхні та нижні дихальні шляхи, кісткову тканину; особливо характерні полімерасоційовані інфекції, пов'язані із катетеризацією магістральних судин, протезуванням судин, клапанів, суглобів, що призводить до розвитку бактеріємії, сепсису, ендокардитів тощо.

Підступність інфекцій, спричинених коагулазонегативними стафілококами та ентерококами, полягає в тому, що вони можуть деякий проміжок часу проходити безсимптомно, перебувати у стані безсимптомної бактеріємії, не реалізуючи класичні маніфестні форми гнійної інфекції, і водночас різко виснажувати компенсаторні механізми хворого й підвищувати ризик летальності пацієнтів.

Численна резистентність до антибіотиків метицилінрезистентних стафілококів та ентерококів досить ускладнює терапію інфекцій, особливо в умовах відділення реанімації, інтенсивної терапії, онкогематології, кардіохірургії та трансплантології, у пацієнтів із обтяженим анамнезом та за наявності факторів ризику. Комбінована терапія бета-лактамними антибіотиками з аміноглікозидами, незважаючи на потенційний синергізм, малоефективна для лікування стафілококових інфекцій, викликаних метицилінрезистентними штамми.

Таким чином, потреба в препаратах вузького спектра антибактеріальної дії щодо грам-позитивних мікроорганізмів та серйозність внутрішньогоспітальних інфекцій пояснює зростання інтересу медиків до препаратів групи глікопептидів.

До середини 80-х років ванкоміцин був єдиним глікопептидом, який застосовували в клінічній практиці. Численні контрольовані дослідження показали його ефективність у разі тяжких госпітальних інфекцій, спричинених грам-позитивними мікроорганізмами, у тому числі MRSA та іншими видами стафілококів. Однак токсичність та погана переносимість ванкоміцину лімітують та ускладнюють його застосування у

тяжких хворих. У зв'язку з цим викликає інтерес новий глікопептидний антибіотик тейкопланін, який має низку переваг над ванкоміцином.

Антибактеріальна активність

Тейкопланін – складний глікопептид, продукт *Actinoplanes teichomyceticus*. Являє собою комплекс шести з'єднань, які мають різну антибактеріальну активність. Тейкопланін уперше було синтезовано та використано в клінічній практиці в Італії 1988 року. Механізм дії глікопептидів відрізняється від інших антибіотиків. Він полягає у блокуванні синтезу пептидоглікану кліткової стінки грампозитивних бактерій шляхом поєднання із кінцевою ділянкою амінокислотного містка, який бере участь в утворенні поперечних швів між полісахаридними ланцюгами D-Ala-D-Ala. Тейкопланін щільно пов'язується з D-аланін-D-аланіновою частиною попередника кліткової стінки, що в подальшому призводить до лізису клітки бактерії. Тейкопланін здатний змінювати проникність цитоплазматичних мембран бактерій та вибірково гальмувати синтез РНК. Тейкопланін має також бактеріостатичну дію, яка прямо залежить від терміну перевищення його сироватковими концентраціями значень МПК (мінімальна пригнічуюча концентрація). Спектр антибактеріальної активності тейкопланіну включає практично усі грампозитивні мікроорганізми незалежно від ступеня їх резистентності.

Тейкопланін активний щодо таких грампозитивних мікроорганізмів: аеробних – *Enterococcus* spp., *Listeria* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.; анаеробних – *Clostridium* spp., *Pepsostreptococcus* spp., *Propionibacterium* acnes.

Актиноміцети, *Erysipelothrix* spp., гетероферментні лактобацили роду *Leuconostoc*, *Nocardia asteroides*, *Pediosoccus*; а також грамнегативні аероби, хламідії, мікобактерії, мікоплазми, рикетсії, трепонеми стійкі до тейкопланіну. Тейкопланін не активний щодо грамнегативних бактерій, через те що ліпідний шар зовнішньої мембрани цих мікроорганізмів не дозволяє значно більшим молекулам антибіотика досягати шару пептидоглікану.

У глікопептидів не спостерігається перехресна резистентність до антибіотиків інших груп.

Спектр антимікробної активності тейкопланіну подібний такому ванкоміцину, однак мають місце відмінності щодо деяких мікроорганізмів. Тейкопланін проявляє *in vitro* більш високу активність проти метицилінчутливих та MRSA-штамів, деяких видів стрептококів, у тому числі *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp. Проте тейкопланін поступається ванкоміцину щодо коагулазонегативних стафілококів, а саме *S. haemolyticus* (МПК ванкоміцину становить 4 мг/л, тейкопланіну – 16-64 мг/л). Для глікопептидних антибіотиків характерний повільний бактеріцидний ефект, мінімальні бактерицидні концентрації перевищують МПК у 2-8 раз.

Для ентерококів характерна природна резистентність до більшості антибактеріальних засобів. Частота ванкоміцинрезистентних ентерококів (VRE) з роками збільшується. Цей факт має велике практичне значення, оскільки у разі розвитку інфекції, спричиненої VRE, інші антибіотики також неефективні. У цьому випадку певні надії пов'язані з тейкопланіном, який зберігає деяку активність відносно до деяких VRE. На сьогодні відомо три фенотипи набутої резистентності ентерококів до глікопептидів. Перший (VanA) має місце в *E. faecalis* і *E. faecium*. Характеризується високим рівнем резистентності до ванкоміцину (МПК 512 мг/л) та перехресною стійкістю



Б.Г. Безродний



О.М. Петренко

до тейкопланіну (МПК 8 мг/л). Другий тип (VanB) розвивається в *E. faecium* та характеризується стійкістю до менших концентрацій ванкоміцину (МПК 128 мг/л) та чутливістю до тейкопланіну. Третій тип (VanC) характеризується низьким рівнем резистентності до ванкоміцину та чутливістю до тейкопланіну й спостерігається в *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*.

Фармакокінетика

Тейкопланін являє собою комплекс шести споріднених сполук, які мають різну антибактеріальну активність. Біодоступність тейкопланіну при внутрішньом'язовому введенні становить 90%. Тейкопланін добре проникає в клітини й тканини (особливо легені, кістки, м'які тканини) оскільки його ліпофільність у 50-100 раз вища, ніж у ванкоміцину. У спинномозкову рідину тейкопланін проникає повільно і довго. Тейкопланін можна застосовувати як внутрішньом'язово, так і внутрішньовенно. Він добре розчиняється у фізіологічному розчині, що зумовлює його швидке всмоктування при внутрішньом'язовому введенні. Інколи антибіотик застосовують перорально – для лікування діареї, спричиненої антибактеріальними препаратами інших груп.

Період напіввиведення тейкопланіну становить від 33 до 140 год, що в декілька разів перевищує аналогічний показник для ванкоміцину, це дозволяє застосовувати його один раз на добу. Крім того, розглядаються можливість призначення препарату через день і перспектива його застосування в амбулаторній практиці при лікуванні інфекційних ендокардитів. До 80% антибіотика виводиться переважно нирками. Тому пацієнтам із нирковою недостатністю необхідний індивідуальний підбір дози.

Тейкопланін активніший, ніж ванкоміцин, щодо золотистого стафілокока в 2-4 рази, стрептокока, включаючи пневмококи, та деяких ентерококів – у 4-8 разів.

Досвід клінічного застосування тейкопланіну

У світі накопичено достатній клінічний досвід застосування тейкопланіну в лікуванні кісток та суглобів, шкіри та м'яких тканин, ендокардитів, при лікуванні інфекцій, пов'язаних із протезуванням суглобів (імплант-інфекції). Широко призначається антибіотик для лікування хронічного остеомієліту, яке в деяких випадках триває до 6 місяців. З успіхом тейкопланін застосовують при антибіотикасоційованих колітах, спричинених *Clostridium difficile*.

Клінічний досвід застосування тейкопланіну у дітей відносно обмежений. Проведені дослідження показали, що у разі введення 1 раз на добу тейкопланін надійний та ефективний при лікуванні грам-позитивних інфекцій у новонароджених і більш старших дітей, однак слід зазначити, що ці дослідження були недосконалими з методологічної точки зору. Однак численні дослідження продемонстрували, що тейкопланін, уведений 1 раз на добу, ефективний при лікуванні стафілококових інфекцій м'яких тканин у новонароджених.

Інфекції шкіри та м'яких тканин

Дослідження останніх років показали, що одним із основних збудників гнійно-запальних процесів

м'яких тканин є патогенний стафілокок, який зустрічається у хворих із термічною травмою в 40%, а у хворих з інфекцією рани — в 43%. Слід зазначити, що в багатьох випадках стафілококи знаходяться у складі багатокомпонентних мікробних асоціацій, які включають від 2 до 6 видів мікроорганізмів. Ця обставина диктує необхідність підбору антибіотиків, активних щодо основних збудників інфекції, а саме грампозитивних мікроорганізмів, і одним із таких антибіотиків є тейкопланін.

Чимало дослідників (Potel et al., Steer et al.) указують на значні індивідуальні коливання рівнів тейкопланіну у хворих з опіками та необхідність фармакокінетичного моніторингу.

На думку М.І. Weinbren (1999), тейкопланін слід призначати в початковій дозі 12 мг/кг/добу хворим з опіками та моніторувати рівні препарату, сподіваючись, що більш високі дози будуть супроводжуватися ростом кліренсу препарату. Рекомендована мінімальна концентрація в сироватці крові має становити 15 мг/л.

Остеомієліт

Остеомієліт — захворювання, що характеризується проникненням інфекції всередину кістки з утворенням там вогнища запалення. При цьому патологічні зміни відбуваються як у кістковому мозку, так і в кістковій тканині. Запалення носить гострий та хронічний характер. Особливо небезпечний остеомієліт, який спричинений внутрішньою інфекцією. Частіше інфекцію кісток та суглобів спричиняють грампозитивні мікроорганізми.

Staphylococcus aureus є найбільш частою причиною розвитку гострого артрити та остеомієліту. При остеомієліті показана інтенсивна хіміотерапія, причому лікарський препарат призначають індивідуально, залежно від виду бактерій. Однак часто у зв'язку із швидкою деструкцією кістки лікування може бути призначено до результатів бактеріологічного дослідження.

У разі важких гнійно-септичних процесів тейкопланін призначають у початковій дозі 12 мг/кг: три перші дози з інтервалом 12 год із подальшим введенням у тій самій дозі 1 раз на добу. Режим введення препарату підбирається під контролем визначення концентрації у крові таким чином, щоб $C_{\min}$ перед повторним введенням не перевищувала 10 мкг/мл. Стабільність цього показника забезпечує задовільну переносимість препарату за його високої концентрації.

У літературі мають місце дослідження про можливість застосування тейкопланіну з профілактичною метою у хворих у разі протезування клапанів серця, ортопедичній хірургії при ендоскопічних операціях. У цих випадках рекомендовано вводити препарат одноразово внутрішньовенно в дозах 400–800 мг. Однак запропоновані режими потребують оптимізації та подальшої клінічної апробації.

Сепсис

Сепсис — інфекційне захворювання з високою летальністю (важкий сепсис та септичний шок), що характеризується широким спектром клінічних проявів, генералізованою запальною реакцією та гематогенною дисемінацією збудника.

Грамнегативні мікроби (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*) раніше традиційно вважалися найбільш частими збудниками сепсису. Однак за останні 20 років етіологічна структура сепсису змінилася на користь грампозитивних мікроорганізмів. Уже на початку 90-х років було відмічено, що 50% усіх бактеріємій пов'язано з грампозитивною флорою. Коагулазонегативні стафілококи, золотистий стафілокок, ентеробактерії стали найбільш частими збудниками грампозитивного сепсису. Вважається, що зміна етіології сепсису пов'язана із селекцією резистентних грампозитивних збудників у результаті широкого застосування емпіричної антибактеріальної терапії, ефективної переважно до грамнегативної мікрофлори, збільшенням застосування судинних катетерів та імплантованих протезів, підвищенням вірулентності грамнегативної мікрофлори. Згідно з дослідженнями встановлено, що грампозитивна мікрофлора у 56% випадків була причиною нозокоміальних бактерій; у 28% випадків — коагулазонегативних стафілококів;

у 16% — *S. aureus*; у 12% — ентерококів. Важкий стан хворого та низька стійкість до інфекції у пацієнтів ВРІТ, численна кількість персоналу, повторні інвазивні процедури та часте застосування антибіотиків є факторами, сприятливими для селекції резистентних, у тому числі грампозитивних, збудників. Тому упродовж останніх десятиліть відмічається більш часте застосування глікопептидних антибіотиків.

Золотистий стафілокок залишається основною причиною тяжких лікарняних інфекцій у світі. Поява високого рівня резистентності до пеніциліну та напівсинтетичних пеніцилінів (метицилін й оксацилін), макролідів, тетрацикліну та аміноглікозидів призвело до виникнення серйозних глобальних проблем лікування цієї інфекції. Тому з 1980-х років через розповсюдження MRSA для емпіричної терапії стафілококових інфекцій (особливо нозокоміального сепсису) почали застосовувати ванкоміцин і тейкопланін.

Ефективна концентрація в сироватці обох глікопептидів у важких хворих однакова і становить 10–20 мг/л із піковою концентрацією 20–50 мг/л. Клінічна ефективність застосування тейкопланіну у разі сепсису становить у середньому 82% (від 65 до 100%). Порівняльні дослідження ванкоміцину та тейкопланіну у пацієнтів із тяжкими інфекціями, спричиненими резистентними та чутливими до метициліну золотистими стафілококами, не виявили різниці у бактеріологічній та клінічній ефективності препаратів незалежно від чутливості мікроорганізмів до метициліну.

Ендокардит

Інфекційний ендокардит — одне з тяжких захворювань, спричинених грампозитивними мікроорганізмами. Спектр провідних інфекцій ендокардиту представлений стафілококами, стрептококами та ентерококами. Провідна роль належить *Staphylococcus aureus*. MRSA-інфекції характеризуються більш високою летальністю порівняно із інфекціями, викликаними MSSA. Препаратом вибору для лікування стафілококових інфекцій є ванкоміцин. Однак останнім часом перевага в лікуванні інфекційного ендокардиту надається антибіотику тейкопланіну. Ключові переваги тейкопланіну порівняно з іншими антибіотиками полягають у високій активності щодо резистентних грампозитивних патогенів та унікальній фармакокінетиці, яка дозволяє вводити препарат один раз на добу, в тому числі внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Також препарат має більш низьку нефротоксичність, немає потреби в моніторингу концентрацій у плазмі, можлива комбінована терапія.

Пневмонії

Госпітальна пневмонія посідає перше місце серед причин смерті від нозокоміальних інфекцій, займаючи в структурі останніх близько 15%. Частота госпітальних пневмоній становить від 5 до 10 випадків на 1000 госпіталізацій, причому цей показник зростає у 6–20 разів у хворих, які знаходяться на штучній вентиляції легень. За останні 10–20 років відмічається посилення ролі *S. aureus* при госпітальній інфекції, частота виявлення якого коливається від 13 до 40%. Частота летальних випадків за госпітальної стафілокової пневмонії становить від 5 до 25%. Водночас у світі відмічено зростання резистентності *S. aureus*. Антибактеріальну терапію стафілокової госпітальної пневмонії проводять, як правило, з урахуванням індивідуальної чутливості збудника. У разі виділення штамів *S. aureus*, чутливих до оксациліну, препаратами вибору є оксацилін та цефалоспорини (альтернатива — лінкоміцин); у випадках виявлення метицилінрезистентних штамів — глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін), лінезолід або рифампіцин.

Переносимість

Під час лікування тейкопланіном основною побічною дією, як і у випадку з ванкоміцином, є реакції гіперчутливості, ото- та нефротоксичність, місцева подразнююча дія. Однак вони спостерігаються рідше й виражені меншою мірою, ніж у випадку лікування ванкоміцином. Гістаміноподібний ефект —

синдром червоної людини, що клінічно проявляється свербіжем, почервонінням шкіри, ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом, гіпотензією, тахікардією, який так часто спостерігають у разі ванкоміцинотерапії, — при застосуванні тейкопланіну відмічається рідко або не виникає зовсім, навіть при внутрішньовенному введенні. Однак призначення тейкопланіну хворим із непереносимістю ванкоміцину може супроводжуватися свербіжем та висипаннями. Характерна для глікопептидів нефротоксичність, яку описано за тривалого лікування ванкоміцином, не відмічається при звичайних терапевтичних дозах тейкопланіну.

В експерименті на морських свинках спостерігали й ототоксичну дію тейкопланіну при його високих дозах, які значно перевищували середні терапевтичні. У хворих цей ефект відмічали тільки у разі передозування препарату, що супроводжувалося високими рівнями в крові ($C_{\max}$ 85 мкг/мл, $C_{\min}$ 43 мкг/мл), у 2–3 рази перевищуючи допустимі.

Під час аналізу порівняльних досліджень у дорослих загальна частота виникнення побічних ефектів виявилася значно нижчою у тих пацієнтів, які отримували тейкопланін, а не ванкоміцин (14 порівняно з 22%).

Більш того, нефротоксичність у разі прийому тейкопланіну виникала рідше (4,8%) у тому випадку, коли препарат комбінували з будь-яким аміноглікозидом, ніж коли ванкоміцин комбінували з аміноглікозидом (10,7%).

Вартість лікування

Приймаючи рішення про вибір антибіотика, як правило, лікар послідовно оцінює такі фактори:

- спектр активності;
- фармакокінетичні характеристики;
- безпека та переносимість;
- вартість антибіотика.

Якщо про перші три фактори в даних медичної літератури достатньо, то економічні показники антибактеріальної терапії стали привертати до себе увагу відносно недавно, що викликано постійним зростанням витрат на охорону здоров'я, його недостатнім фінансуванням, самостійним плануванням фінансової діяльності лікувальних закладів, збільшенням кількості антибіотиків на ринку.

У разі вибору антибіотика необхідно розрізняти поняття вартість антибіотика та вартість антибактеріальної терапії. Під вартістю антибіотика мається на увазі його закупівельна ціна (ціна на антибіотик закладів за оптовою ціною, в аптеках). Поняття «вартість антибактеріальної терапії» значно ширше, воно включає декілька факторів: введення самого антибіотика, додаткового антибактеріального лікування за клінічної неефективності, розвиток небажаних ефектів, перебування пацієнта в стаціонарі тощо.

Фармакокінетичні дослідження, які проводилися в Європі показали, що вартість лікування ванкоміцином протягом двох тижнів у добовій дозі 2 г та тейкопланіном у дозі 400 мг на добу практично однакова (хоча вартість разової дози ванкоміцину дещо нижча), при цьому клінічна ефективність не відрізняється, а переносимість тейкопланіну суттєво вища.

Тейкопланін можна призначати один раз на добу у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції чи болюсного внутрішньовенного введення. Незначний ризик нефротоксичної дії надає можливість тривалого застосування препарату в запропонованій дозі без моніторингу концентрацій препарату в крові. У зв'язку з цим з'явилася реальна можливість застосування цього антибіотика при тривалому лікуванні поза стаціонаром хронічних стафілококових інфекцій, таких як остеомієліт, інфекції шкіри та м'яких тканин та інших, що значно знижує вартість терапії.

Враховуючи вищесказане, у цілому слід визнати, що тейкопланін — новий високоєфективний глікопептидний антибіотик, який можна призначати у вигляді монотерапії тяжких захворювань, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, та може бути альтернативою лікування серйозних інфекцій у відділенні інтенсивної терапії, спричинених ванкоміцинрезистентними ентерококами.