

ДОРІБАКС

дорипенем для інфузій

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ ВИБІР¹⁻⁶

➤ Потужний антибіотик із широким спектром дії^{6, 14}

➤ Єдиний карбапенем із можливістю 4-годинної інфузії^{7, 9-13}

➤ Мінімальний ризик формування резистентних штамів^{1, 2, 4, 5, 7}



Діюча речовина: 1 флакон містить дорипенему моногідрату 500 мг (у перерахуванні на безводну речовину). **Упаковка:** порошок для розчину для інфузій у флаконах з безбарвного прозорого скла місткістю 20 мл, закритих сірою пробкою з еластомеру, по 1 або 10 флаконів у картонній паці. **Фармакотерапевтична група:** антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01D H04. **Показання:** нозокоміальна пневмонія, включаючи пневмонію, пов'язану зі штучною вентиляцією легень. Ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Ускладнені інфекції сечового тракту. **Побічні реакції:** головний біль, кандидоз ротової порожнини, грибові інфекції вульви, флегмі, нудота, діарея, підвищення рівня печінкових ферментів, свербіж, висипання. **Фармакологічні властивості.** Дорібакс — це синтетичний карбапенемовий антибіотик, який чинить бактерицидну дію шляхом інгібування біосинтезу бактеріальної клітинної стінки. Дорібакс інактивує багато важливих пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ), що призводить до інгібування синтезу клітинної стінки і подальшої загибелі клітин. Дослідження *in vitro* показали, що Дорібакс слабо пригнічує дію інших антибіотиків, а також не пригнічується іншими антибіотиками. Описані адитивна активність або слабкий синергізм з амікацином і левофлоксацином відносно *P. aeruginosa* і відносно грампозитивних бактерій з даптоміцином, лінезомідом, левофлоксацином та ванкомицином. Доклінічні дослідження співвідношення фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) показали, що, як і в інших бета-лактамних антибіотиків, час, протягом якого концентрація Дорібаксу у плазмі перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію (% T>MIK) відносно інфікуючого патогену, краще за все корелює з його ефективністю. Збільшення часу інфузії Дорібаксу до 4 годин забезпечує максимальний % T>MIK для конкретної дози і є основою для рекомендації проведення 4-годинних інфузій пацієнтам з нозокоміальною пневмонією, включаючи пневмонію, пов'язану зі ШВЛ, при наявності ризику, що дана інфекція спричинена менш чутливими патогенами. У пацієнтів із серйозними захворюваннями або з ослабленою імунною відповіддю 4-годинні інфузії можуть бути більш прийнятними, якщо MIK дорипенему для відомих або очікуваних патогенів була встановлена може бути >0,5 мг/л, у порядку досягнення цільових 50% T>MIK щонайменше у 95% пацієнтів. Результати моделювання за методом Монте-Карло підтвердили доцільність застосування 500 мг шляхом 4-годинних інфузій кожні 8 годин пацієнтам з нормальною функцією нирок при інфекціях, спричинених патогенами, відносно яких MIK Дорібаксу становить ≤4 мг/л. Дорібакс стійкий до гідролізу більшості бета-лактамаз, включаючи пеніцилінази та цефалоспоринази, що продукуються грампозитивними та грамнегативними бактеріями. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9213/01/01. Наказ №55 від 20.01.2014. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Б.О. Матвійчук, д.мед.н., професор, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

Абдомінальний сепсис — проблемні аспекти діагностики і лікування

Абдомінальний сепсис (АС) — основна причина післяопераційної летальності у хворих з гострими захворюваннями органів черевної порожнини. Незважаючи на безсумнівний прогрес хірургії в лікуванні дифузного перитоніту (ДП) — найчастішого різновиду АС, зокрема дедалі більшому застосуванню малоінвазійних методик, частота летальних випадків відчутно не зменшується. Причиною цього є не стільки недостатня санація черевної порожнини (усунення причини виникнення ДП), скільки зростаюча складність вибору адекватної протимікробної терапії.

Сепсис — глобальна проблема світової системи охорони здоров'я, яка всупереч численним науковим дослідженням патологів, хірургів, анестезіологів, фахівців у царині інтенсивної терапії залишається остаточно не вирішеною. Лікування хворих на сепсис, яке, як правило, проходить в умовах відділень анестезіології та інтенсивної терапії — ВАІТ (ICU — Intensive Care Unit) — є в числі найдорожчих. Отож, тільки в США вартість лікування пацієнтів з сепсисом у 2011 році становила 20 млрд доларів, що дорівнювало 5,2% бюджету країни на охорону здоров'я [20]. В клініці прийнято виділяти абдомінальний сепсис, який здебільшого являє собою дифузний перитоніт, що може ускладнитися перебігом гострих захворювань та травматичних уражень органів черевної порожнини: стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишок, паренхіматозних органів та внутрішніх геніталій у жінок. Констатація появи у хворого АС-ДП значно змінює характер лікування: розширюється обсяг хірургічного втручання, пацієнтів поміщають у ВАІТ, де оперованим проводять поглиблений клінічний, лабораторний та інструментальний моніторинг життєзабезпечувальних функцій організму, що різко збільшує кошти перебування хворого в медичній установі. Основними складовими комплексного лікування хворих на АС-ДП є видалення першопричини виникнення ДП (проведення апендектомії, холецистектомії, резекції некротизованого сегмента кишки тощо), ретельна санація і дренажування черевної порожнини й адекватна протимікробна терапія. Емпірична антибіотикотерапія АС-ДП істотно відрізняється від такої у хворих з неускладненим перебігом гострих захворювань органів черевної порожнини — має деескалаційний характер, перевагу віддають антибіотиками групи карбапенемів.

Однак практична реалізація згаданого комплексного лікування хворих з АС-ДП стикається з низкою проблем, нехтування якими може призвести в одних випадках до надмірного лікування, в інших — до недостатнього застосування наявних у медичній установі лікувальних можливостей. Результатом цього, з одного боку, будуть необґрунтовано завищені кошти на лікування, з іншого — навіть смерть пацієнта.

Першою з проблем є докорінна зміна критеріїв діагностики і, відповідно, класифікації сепсису. Отож, у 1992 році погоджувальною конференцією американської асоціації пульмонологів та лікарів інтенсивної терапії була запропонована класифікація, згідно з якою виокремлено сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок. Діагноз сепсису був правомірним за наявності у хворого вогнища інфекції та не менше ніж двох з чотирьох можливих факторів синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ): температура нижче 36 °С або вище за 38 °С, частота серцевих скорочень більше 90 уд/хв, частота дихальних рухів більше 20/хв або РаСО₂ менше 32 мм рт. ст., лейкоцитоз більше 12000/мм³, або лейкопенія менше 4000/мм³, або більше 10% паличкоядерних лейкоцитів у лейкоцитарній формулі [4]. Безсумнівною перевагою такої діагностики сепсису була доступність виявлення названих критеріїв ССЗВ без застосування високовартісного лабораторного чи інструментального устаткування, що є дуже важливим для

країн, які розвиваються. Поява поліорганої недостатності знаменувала виникнення тяжкого сепсису. Тривала гіпотонія (сistolічний тиск менше 90 мм рт. ст.), незважаючи на інтенсивну інфузію розчинів, та потреба у застосуванні вазопресорних препаратів (допамін, добутамін) свідчили про септичний шок. Класифікація швидко набула глобального клінічного поширення, проте з плином часу ставала дедалі очевиднішою гіпердіагностика сепсису, що зумовлювало надмірне лікування, відтак і витрати.

Спроби перегляду концепції сепсису R.C. Bone розпочалися уже з 2001 року і в 2015 р. призвели до появи міжнародного консенсусу «Сепсис-3», який докорінно змінив підхід до його діагностики [13, 19]. Згідно з ним ССЗВ уже не може вважатися критерієм наявності сепсису, оскільки, за переконанням авторів, являє собою фізіологічну реакцію організму на інфекцію. Сепсис визначено як життєзагрожуючу органну дисфункцію, спричинену дисрегуляцією відповіді організму на інфекцію. Поняття й термін «тяжкий сепсис» усунуто. Септичний шок визнано лише окремим проявом у рамках сепсису.

Дисфункцію органів рекомендовано визнавати при значенні індексу SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) 2 і вище, що асоціюється з госпітальною летальністю поза 10%. Як відомо, шкала SOFA передбачає врахування низки факторів, зокрема кількості тромбоцитів периферичної крові, концентрації білірубіну та креатиніну у плазмі, РаО₂ та оцінки свідомості за шкалою Глазго, середнього артеріального тиску [20, 21]. Такий набір критеріїв, передусім РаО₂, не є можливий до визначення у більшості лікарень країн, які розвиваються, що розуміють і зазначають автори цього консенсусу. На їх переконання, оцінка дисфункції органів за шкалою SOFA, відтак і діагностика сепсису, адресована лікарям відділень інтенсивної терапії. Що ж до інших фахівців, зокрема хірургів, автори рекомендують використовувати спрощену, «швидку» qSOFA (quick SOFA), згідно з якою критеріями сепсису є порушення свідомості (індекс ком Глазго нижче 15), тахіпное 22/хв і більше або систолічний артеріальний тиск 100 мм рт. ст. і нижче. Підсумовуючи, слід сказати, що прийнятий міжнародний консенсус «Сепсис-3» істотно змінює сформовані впродовж майже 25 років уявлення про діагностику сепсису великого загалу лікарів у світі. Проте видається доцільним прийняти його для клінічного застосування, сподіваючись що він стане шляхом до оптимізації результатів лікування цього тяжкого контингенту хірургічних хворих.

Дедалі більше на шпальтах спеціалізованих видань та наукових форумах дебатуються застосування малоінвазійних способів хірургічного лікування хворих з АС-ДП. Перший досвід відеолапароскопічного лікування гострих захворювань органів черевної порожнини засвідчив істотні переваги: скорочення тривалості втручання, зменшення потреби у застосуванні знеболювальних препаратів, швидше відновлення моторики кишечника та рухової активності пацієнта, меншу кількість післяопераційних ускладнень [1, 3, 7, 15, 16, 18]. Однак потребують ретельного опрацювання диференційовані показання до виконання відеолапароскопічних хірургічних втручань у хворих з АС-ДП.

Без перебільшення мега-проблемою глобального масштабу стала швидко зростаюча резистентність патогенної мікрофлори до протимікробних лікарських засобів. Отож, у США антибіотикорезистентні штами спричиняють щороку близько 2 млн інфекцій з 23 тис. летальних випадків, економічні втрати на лікування яких сягають 20 млрд доларів [9]. За даними ВООЗ, упродовж останнього десятиріччя антибіотикорезистентність набула глобального поширення, що згідно з песимістичними прогнозами може призвести до цілковитої беззахисності людства перед інфекціями. Набула великою значення проблема поширення антибіотикорезистентних штамів не тільки в стаціонарах, а й в позалікарняному середовищі [2]. Дедалі частіше з'являються повідомлення про MDR — інфекцію, спричинену штамами бактерій, резистентними до 3 і більше класів антибіотиків (β-лактамів, фторхінолонів, аміноглікозидів) [22]. Полірезистентність патогенної мікрофлори до антибіотиків подовжує тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі, різко підвищує фінансові витрати на лікування, збільшує ризик смерті хворих [2]. Нечутливість бактерій у хворих на АС-ДП є особливо небезпечною, будучи реальною загрозою для життя пацієнта.

Основними антибіотиками, які хірурги застосовують для емпіричної антибіотикотерапії у хворих на АС-ДП, є карбапенеми, що всупереч більш ніж тридцятирічному клінічному застосуванню залишаються винятковим і високоефективним класом антибактеріальних засобів завдяки широкому спектру протимікробної активності, швидкій бактерицидній дії, порівняно низькому потенціалу селекції резистентних штамів бактерій та хорошою переносимістю [2, 6, 17]. Широкий спектр протимікробної активності карбапенемів зумовлений природною їх резистентністю до β-лактамаз, включно з β-лактамазами розширеного спектра дії (БЛРС) [6]. Резистентність до карбапенемів обумовлена дією метало-β-лактамаз, ефлюксом, дефіцитом порину, таргетними змінами бактерій [14].

Серед карбапенемів особливої уваги у лікуванні хворих на АС-ДП заслуговує доріпенем (мається на увазі лікування ускладнених інтраабдоминальних інфекцій). Так, він має широкий спектр активності щодо грампозитивних, грамнегативних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, включно з грамнегативними полірезистентними бактеріями [2, 8, 10]. Клінічними дослідженнями підтверджено високу активність доріпенему щодо ускладнених інтраабдоминальних інфекцій [2, 6]. Концентрації доріпенему в перитональному ексудаті і ретроперитонеальній рідині перевищують мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) для більшості збудників ускладнених інтраабдоминальних інфекцій [11]. Порівняно з іншими карбапенемами препарат виявляє більшу активність щодо низки грамнегативних бактерій, зокрема *Pseudomonas aeruginosa* [2, 5, 12, 14]. Зважаючи на низьку ступінь зв'язування доріпенему з білками плазми, гіпопротеїнемія, яку часто констатують у хворих з АС, не впливає на протимікробну активність препарату [6]. У дозуванні доріпенему не має потреби враховувати вагу хворого [5]. Тривала інфузія доріпенему є важливою для утримання концентрації в крові, вищої за МПК [2, 17].



Б.О. Матвійчук

Наводимо клінічний випадок застосування доріпенему у хворій з АС-ДП (мається на увазі лікування ускладнених інтраабдоминальних інфекцій).

Хвору Н., 58 років, госпіталізовано у регентному порядку зі скаргами на різкий, інтенсивний біль постійного характеру в животі, нудоту, блювання вмістом неприємного запаху, затримку випорожнень. Хворіла протягом тижня — біль спочатку був не локалізований, помірний. Приймала знеболювальні препарати, активоване вугілля, спазмолітики. В анамнезі — сигмоїдит. При огляді загальмована, неохоче вступає в словесний контакт, відповідає коротко, не відкриваючи очі (менше 15 балів за шкалою Глазго). Частота серцевих скорочень — 117 уд/хв, частота дихальних рухів — 24/хв. Язик сухий, обкладений бурим нальотом, неприємний запах з рота. Живіт здутий, симетричний, різко болючий у нижніх відділах, там же — позитивні симптоми Блюмберга. При проведенні оглядової рентгеноскопії живота визначаються поширені паретичні петлі тонкої і правих відділів товстої кишки, а при ультразвуковому дослідженні — паретичні петлі кишки, рідина між петлями і в просторі Дулгаса. Після відповідної підготовки — операція — середина лапаротомія. В черевній порожнині — гній сіро-коричневого кольору з фекальним запахом. На петлях кишок — фібринні нашарування, видалити які неможливо. Виявлено гангренозно змінений червоподібний відросток, що самоампутувався від купола сліпої кишки, розташований під термінальним відділом клубової кишки. Поруч з сліпою кишкою — рідкі калові маси. Відросток видалено, з певними технічними труднощами (інфільтрована й набрякла стінка сліпої кишки) зашито основу відростка. Черевну порожнину тричі промито розчинами антисептиків й дренажено. Лапаротомну рану зашито до шкіри і підшкірної клітковини. Хвору попереджено про можливу необхідність санаційної програмованої релапаротомії. Одразу ж після завершення операції застосовано емпіричну антибіотикотерапію — Дорібакс (доріпенем) 500 мг на годину, інфузії тричі на добу (кожні 8 годин). Післяопераційний період — без ускладнень. На 3-тю добу після операції накладено шви на шкіру (загоїлась первинним натягом). З 10-ї доби хвору переведено на пероральний прийом антибіотиків (інгібіторо-захищений пеніцилін).

Таким чином, доріпенем є перспективним препаратом для емпіричної терапії абдоминального сепсису/дифузного перитоніту (мається на увазі лікування ускладнених інтраабдоминальних інфекцій).

Список літератури знаходиться в редакції.
UA/DOR/1116/0036