



**Впевнений шлях подолання
антибіотикорезистентності**

Р.П. № UA/10752/01/01, необмежений з 30.04.2015 р.



**Гепациф комбі 2.0 г №1 –
перший вітчизняний цефалоспорин
III покоління (цефоперазон), захищений
інгібітором β-лактамаз – сульбактамом¹**

- Сульбактам не тільки інактивує β-лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону²
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*^{3,4}
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій²

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Gepacef comby

Склад: діючі речовини: *cefoperazone, sulbactam*;

1 флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон — 1,0 г та сульбактам — 1,0 г.

ПОКАЗАННЯ. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Застосування комбінованого препарату протипоказане пацієнтам із алергією на сульбактам, пеніциліни чи цефалоспорины в анамнезі.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Розчин препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Дорослим застосовувати у середньодобовій дозі 2–4 г (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекцій дозу можна збільшити до 8 г на добу при співвідношенні діючих речовин 1:1 (тобто вміст цефоперазону 4 г).

МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів слабкі або помірно виражені і не потребують відміни препарату: діарея, нудота і блювання, псевдомембранозний коліт, суперінфекції, гіперестезія слизової оболонки порожнини рота; висипання, кропив'янка, еритема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона та ін.

1. За даними ТОВ Моріон від 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).
2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепациф комбі.
3. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия//Руководство для врачей, Москва, 2009, стр.62.
4. Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций// Фарматека.-2006.-№4 -С.4-9.

Міжнародне непатентоване найменування: *Cefoperazone, combinations*.
Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепациф комбі. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.03.17 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

В.В. Ващук¹, С.Д. Хіміч², Т.В. Хомченко³, О.М. Морозович⁴
¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
³Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу
⁴Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Сучасні аспекти антибіотикотерапії та антибіотикопрофілактики у пацієнтів із надлишковою масою тіла

Поширеність ожиріння в усьому світі незмінно зростає і стало глобальною проблемою сьогодення. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 1,4 млрд дорослих мають надмірну масу тіла. Незважаючи на стале збільшення кількості осіб, які страждають на ожиріння, фармакокінетичні дослідження різних медикаментів здійснюються із розрахунку маси тіла людини приблизно 70 кг. Водночас морбідне ожиріння пов'язане з патофізіологічними змінами в організмі, які суттєво змінюють розподіл лікарських речовин в організмі і в підсумку впливають на їх кліренс, а відтак – і на результати лікування. Так, ожиріння є серйозною проблемою у США, де 78 млн дорослого населення, або 35%, і 12,5 млн дітей та підлітків, або 16,9%, класифікують як таких, що мають ожиріння (індекс маси тіла – ІМТ дорівнює або >30) [24]. В Україні відсоток осіб, які страждають на ожиріння, сягає 30% [2].

На думку L.W. Riley (2013), протягом останніх 20 років швидке збільшення поширеності ожиріння у США є безпрецедентним і не має достатньо обгрунтованого пояснення. Автори висловлюють гіпотезу, що епідемія ожиріння може бути спричинена постійним впливом залишків антибіотиків, які містяться у продуктах. Гіпотеза базується на двох дослідженнях: по-перше, це широке застосування антибактеріальних препаратів у харчовій промисловості, по-друге, доведено вплив антибіотиків на мікрофлору кишечника та фізіологію людини. Вміст низьких залишкових концентрацій антимікробних препаратів у їжі може порушити баланс кишкової мікрофлори й призвести до дисбактеріозу, відтак – сприяти зміні у фізіології організму, в результаті чого настає ожиріння [11, 19, 20].

Приблизно кожен четвертий повнолітній британець потрапляє під класифікацію ожиріння. З 1993 року кількість людей, що страждають ожирінням у Великій Британії, зросла на 15%. Дослідники вважають, що об'єм тіла і пропорція жирових відкладень здатні вплинути на ефективність антибіотиків. На думку вчених із США та Греції, застосування стандартних доз антибіотиків для всіх хворих – застарілий підхід до лікування. Однак, як зазначають фахівці, збільшення доз для людей із надмірною масою тіла спричинить зростання вартості лікування, від чого пацієнти не будуть у захопленні.

Існує думка, що, можливо, пацієнтам доведеться призначати вищі дози антибіотиків, що і є одним із чинників тенденції виникнення ожиріння [10, 15].

Експерти вважають, що стандартні дози для повнолітніх пацієнтів, які страждають ожирінням, можуть виявитися недостатніми для подолання інфекції, крім того, такі дози підвищують ризик виникнення резистентності бактерій до антибіотиків, а також частоту токсичних проявів, асоційованих з цими лікарськими засобами. Тож необхідно й надалі проводити додаткові дослідження для визначення оптимально ефективних доз антибіотиків для повних людей [9].

Комісії з контролю за медичними засобами не вимагають у їхніх виробників внесення змін до рекомендацій стосовно оцінки дозування при ожирінні. Так, стандартні схеми обчислення доз при антибіотикотерапії на основі маси тіла не враховують того, що більшість протимікробних засобів істотно не проникають у жирову тканину. Такий підхід призводить до підвищення концентрації в сироватці крові у пацієнтів з ожирінням.

Фізіологічні зміни при ожирінні порушують імунну систему й підвищують ризик розвитку різноманітних інфекцій, у тому числі післяопераційних хірургічних, що сприяє збільшенню кількості пацієнтів, які потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Крім того, зміни фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей антимікробних препаратів у пацієнтів з ожирінням задокументовано в різних дослідженнях і корелюють із клінічним успіхом лікування та ризиком виникнення токсичності [16].

Науковці з Медичного центру Святого Вінсента в Джексонвіллі здійснили огляд літературних джерел стосовно альтернативних способів дозування антибактеріальних препаратів у людей з ожирінням. Автори навели кілька обгрунтованих рекомендацій, проте в цілому висновок полягає у відсутності достатньої кількості даних, які дозволили б урахувати зміни фармакокінетики лікарських засобів при ожирінні.

Наявні рекомендації щодо дозування антибактеріальних засобів у популяції зі значною часткою людей з ожирінням можуть бути неефективними. У таких пацієнтів вище ризик недосагнення терапевтичної ефективності та ризик передозування. В огляді наведено підходи до зміни доз антибактеріальних препаратів у хворих із надлишковою масою тіла. Науковці пропонують таку стратегію прийому антибактеріальних лікарських засобів, як застосування початкової навантажувальної дози, коли під час першого прийому препарату доза найбільша, а далі її знижують. Основним підсумком цієї роботи став висновок про недостатню кількість даних про фармакокінетику антибактеріальних препаратів у людей із надмірною масою тіла.



В.В. Ващук

Механізми, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку антибіотиків при ожирінні, наведено в таблиці 1. Слід зауважити, що існують відмінності у зазначених показниках відповідно під час застосування гідрофільних (бета-лактами, аміноглікозиди, глікопептиди) і ліпофільних (фторхінолони, макроліди, тайгециклін) антибіотиків. Для перших характерний низький об'єм розподілу і низький рівень пенетрації у клітини й тканини, і для визначення дози застосовують схеми підрахунку за формулами ідеальної та корегованої маси тіла (табл. 2). Для ліпофільних препаратів – високий рівень розподілу, внутрішньоклітинна й тканинна пенетрація, варіабельність ефектів залежить від печінкового кліренсу, для визначення їх оптимальної дози рекомендовано визначати загальну масу тіла [7, 17].

Отже, об'єм розподілу антибіотиків суттєво змінюється за наявності ожиріння порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла. Це, у свою чергу, залежить від таких характеристик, як розмір молекули, ступінь іонізації, можливість розчинення в ліпідах, зв'язування з білками і проникнення крізь мембрану клітин [17]. Іще одним чинником, який впливає на абсорбцію антибіотиків, є внутрішньом'язова ін'єкція у пацієнтів з ожирінням, що фактично є глибоким введенням препарату в жирову тканину. Це доведено дослідженнями С.Д. Хіміч і співавт. (2014), коли під час аналізу 40 комп'ютерних томограм у пацієнтів із нормальною масою тіла та ожирінням було встановлено повну невідповідність довжини голок до товщини жирової клітковини. Оскільки довжина голок для внутрішньом'язової ін'єкції у шприцах різних виробників становить від 2,7–3,8 см, то введення препаратів при зазначеній маніпуляції пацієнтам з ожирінням II і III ступеня стає некоректним, адже лікарський засіб не потрапляє до м'язової тканини (сідничний м'яз і м'язи стегна для пацієнтів III і вище ступеня ожиріння). Відтак ефективність застосованих препаратів значно зменшується [5].

На сучасному етапі для ефективного подолання різних типів інфекції у пацієнтів з ожирінням слід коректно визначати оптимальну дозу антибіотиків і ступінь ожиріння. Для цього існує низка методик, які наведені в таблицях 2 і 3.

Як відомо, під час визначення дози антибіотика слід урахувати масу тіла пацієнта. Дозу для дорослих не рекомендовано сприймати дуже точно за інструкцією, оскільки доросла людина може важити і 40, і 80 кг, і навіть більш як 100 кг. Відповідно препарат, який прийнятий в одній і тій самій дозі, досягне максимальної концентрації в зоні інфекції у пацієнта з найменшою масою

Продовження на стор. 14.

Збільшення концентрації антибіотика в сироватці	Зменшення концентрації антибіотика в сироватці
Збільшення абсорбції в кишечнику ліпофільних антибіотиків Ниркова недостатність асоційована з ожирінням Зменшення метаболізму в печінці внаслідок жирового гепатозу Варіабельність ефекту ензиму цитохрому P450	Сповільнення звільнення шлунка призводить до зменшення абсорбції Зростання рівня клубочкової фільтрації Зростання об'єму розподілу Варіабельність ефекту ензиму цитохрому P450

Назви методик	Формули для визначення
ІМТ	$IMT = ZMT / \text{зріст}^2 (m^2)$
ІМТ	$IMT = 45,4 + (0,89 \times (\text{зріст} (cm) - 152,4)) (+4,5 \text{ для чол.})$
НМТ	$NMT = ZMT - IMT$
МТБЖ для чоловіків МТБЖ для жінок	$MTBJ = (9270 \times ZMT) / (6680 + (216 \times IMT))$ $MTBJ = (9270 \times ZMT) / (8780 + (244 \times IMT))$
МТвЖ для чоловіків МТвЖ для жінок	$MTvJ = (ZMT \times 0,285) + (12,1 \times \text{зріст} (cm^2))$ $MTvJ = (ZMT \times 0,287) + (9,74 \times \text{зріст} (cm^2))$
СМТ	$SMT = IMT + (ЧКДМТ \times (ZMT - IMT))$ $SMT = IMT + (ЧКДМТ \times НМТ)$
ПНМТ для чоловіків ПНМТ для жінок	$PNMT = (ZMT \times 1,57) - (ZMT \times IMT \times 0,0183) - 10,5$ $PNMT = (ZMT \times 1,75) - (ZMT \times IMT \times 0,0242) - 12,6$
ППТ (за Dudois and Dubois) ППТ (за Masteller)	$PPT = ZMT^{0,425} \times \text{зріст} (cm)^{0,725} \times 0,007184$ $PPT = \sqrt{\text{зріст} (cm) \times \text{вага} / 3600}$

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ІМТ – ідеальна маса тіла; НМТ – надлишкова маса тіла; МТБЖ – маса тіла без жирової тканини; МТвЖ – маса тіла вільна від жирів (кістки, м'язи, органи, позаклітинна рідина); СМТ – скоригована маса тіла; ПНМТ – передбачена нормальна маса тіла; ЗМТ – загальна маса тіла; ППТ – площа поверхні тіла; ЧКДМТ – чинник корекції дози відповідно до маси тіла (для гідрофільних ліків 0,37-0,58; в середньому 0,4)

Класифікація і дефініції	ІМТ (кг/м ²)	% ІМТ
Недостатня маса тіла	<18,5	<80
Нормальна маса тіла	18,5 < до 25	80-125
Підвищена маса тіла	≥25	126-190
Передожиріння	25 < до 30	126-190
Ожиріння	≥30	126-190
Ожиріння (клас I)	30 < до 35	126-190
Значне ожиріння (клас II)	35 < до 40	126-190
Морбідне ожиріння (клас III)	≥40	>190
Суперожиріння (super)	≥50	>190
Найвище ожиріння (super-super)	≥60	>200

В.В. Ващук¹, С.Д. Хіміч², Т.В. Хомченко³, О.М. Морозович⁴
¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
³Львівська обласна лікарня позалегового туберкульозу
⁴Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Сучасні аспекти антибіотикотерапії та антибіотикопрофілактики у пацієнтів із надлишковою масою тіла

Продовження. Початок на стор. 13.

тіла і мінімальної – у хворого з великою вагою [8]. Особливе значення має підбір дози з розрахунку на кілограм маси тіла пацієнта в педіатричній практиці [24]. Надмірна вага зменшує ефективність низки ліпофільних лікарських засобів. Ожиріння часто супроводжується стеатозом печінки, що також впливає на метаболізм деяких препаратів. Зазначені особливості створюють відповідні труднощі у клінічній практиці, адже традиційний розрахунок дози в пацієнтів з ожирінням не збігається у людей із нормальною масою тіла. Тим часом просте збільшення дози препарату – шлях до розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і збільшення частоти токсичних проявів. Доведено, що ожиріння є одним із чинників зниження ефекту при лікуванні антибіотиками. Так, у роботі С. Longo і співавт. (2013) було з'ясовано зазначену проблему. Дослідження охоплювало 18014 пацієнтів, із яких 6179 були залучені до фінального аналізу, 39% пацієнтів мали надмірну масу тіла і 21,4% – морбідне ожиріння. Найчастіше призначали амоксицилін (16,0%), ципрофлоксацин (9,2%), феноксиметилпеніцилін (8,8%), триметоприм/сульфаметоксазол (8,6%) і кларитроміцин (8,2%). Відсутність ефекту лікування зафіксовано у 823 (13,4%) пацієнтів (співвідношення ризиків, СР 1,26; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,03-1,53). Встановлено, що ожиріння – один із важливих чинників, який призвів до зниження ефективності антибіотикотерапії і корелює зі старою стратегією «один розмір підходить усім» [22]. Інші дослідження антибіотикотерапії при ожирінні, які проводили декілька років тому (навіть десятиліть), втратили свою актуальність. З'ясовано вплив низки антибіотиків (аміноглікозиди, цефалоспорины, ванкомицини, даптомицини і лінезоліди) при лікуванні хірургічної інфекції в пацієнтів з ожирінням [8, 9, 12, 14]. Особливості застосування основних груп антибіотиків при ожирінні наведені в таблиці 4.

Стосовно лінезоліду цікавим є таке дослідження. G.A. Richards і співавт. (2014), M. Zoller і співавт. (2014) висловили думку про наявність багатьох чинників, які перешкоджають досягненню оптимальних фармакокінетичних та фармакодинамічних показників, що насамперед асоціюється з високою смертністю та низьким рівнем успіху лікування. У недавньому дослідженні М. Цоллера та його колег із вивчення

рівнів накопичення лінезоліду в критичних хворих увага акцентується на цій точці зору. Так, 63% пацієнтів мали недостатній рівень і тільки 17% мали оптимальні концентрації препарату (між 2 і 10 мг/л) упродовж 4 днів дослідження. Вихід із цієї ситуації автори вбачають у постійному моніторингу препарату, а за неможливості його проведення – здійснення постійної інфузії лінезолідом або збільшення його дози. До чинників, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку лінезоліду, належать ожиріння, об'єм розподілу, рівні альбуміну, втрата рідини тощо, що в підсумку погіршує клінічний й бактеріологічний ефект лікування. Вільна фракція препарату відповідає за ефективність і токсичність і залежить від кліренсу креатиніну. Феномен зростання ренального кліренсу асоціюється з високою смертністю і низькою ефективністю, особливо при кліренсі креатиніну ≥ 150 мл/хв. Одним із підходів може стати безперервне вливання, яке надійно підтримує рівень >2 мг/л і дає змогу уникати різких коливань піку концентрації та мінімальних рівнів. На підтримку цієї гіпотези Boselli і його колеги продемонстрували, що навантажувальна доза з подальшим безперервним вливанням сприяє зростанню концентрації в два рази, мінімальної інгібувальної концентрації 4 мг/л у сироватці крові та рідині епітелію легень на 100% за час лікування хворих у критичному стані з вентиляційно-асоційованою пневмонією. Іше один шлях – збільшити дозу лінезоліду до 1800 мг/день, що надійно підвищить рівень препарату до терапевтичного діапазону, але разом із тим може й збільшити його токсичність. У наведеному дослідженні токсичні рівні фіксували в 7% пацієнтів без прогностичних чинників ризику. Тому подальші дослідження з оптимізації дози та способу введення як лінезоліду, так і інших антибіотиків при ожирінні мають важливе значення [18, 25].

На нашу думку, наведені рекомендації виявляються корисними і для визначення доз антибіотиків для лікування різних типів хірургічної інфекції, позаяк у джерелах літератури ця проблема повністю не висвітлена. Існують кілька відмінностей та особливостей лікування інфільтративних стадій гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням. Загальні підходи до лікування гострої гнійної інфекції містять три основні принципи: лікування необхідно

проводити відповідно до фази запалення; пріоритетним слід вважати хірургічне втручання в ділянці осередку; терапія має бути комплексною і спрямованою на всі ланки патогенезу хірургічної інфекції. Консервативне лікування гнійно-запальних захворювань (імобілізація, призначення протизапальних і знеболювальних засобів, місцеве застосування антибіотиків та антисептиків) застосовують лише на початковій стадії (фаза запального інфільтрату, серозного запалення). За відсутності позитивної динаміки перебігу запального процесу (ділянка запалення не зменшується, больовий синдром зберігається, температура тіла не знижується) слід схилитися в бік хірургічного втручання. На ґрунті ожиріння відбуваються помітні зміни в імунологічному стані пацієнтів, порушується імунна відповідь організму на патоген. Це спонукає до активного пошуку нових методів діагностики й лікування гнійно-некротичних процесів в осіб з ожирінням [3, 6].

Для оптимізації тактики лікування С.Д. Хіміч і співавт. (2012) провели дослідження за участю 102 хворих з ожирінням, яких поділили на чотири групи відповідно до ступеня ожиріння: ІнМТ – до 29,9 кг/м², ІнМТ – 30-34,9 кг/м², ІнМТ – 35-39,9 кг/м², ІнМТ >40 кг/м². Лікування пацієнтів проводили за традиційними схемами з додаванням нових методів і препаратів: антимікробного дренажу авторської конструкції, місцевого застосування антибіотика тиротрицину, який має високу активність щодо найбільш поширеної гнійної мікрофлори. Згідно з попередніми результатами дослідження в розвитку гнійно-некротичних процесів в осіб з ожирінням можна виділити декілька особливостей. Зі збільшенням ступеня ожиріння зростає бактеріальне забруднення шкіри, що є однією з важливих передумов розвитку гнійних захворювань м'яких тканин. У пацієнтів із III ступенем ожиріння часто реєстрували поєднання декількох фаз ранового процесу, коли в одному куті рани спостерігали наявність грануляцій, в другому – помірні гнійні виділення. У такому випадку доводилося одночасно на різних ділянках рани проводити лікування різних фаз ранового процесу із застосуванням різних препаратів. Із підвищенням маси тіла біопроникність антибіотика до вогнища зменшується, тому традиційне внутрішньом'язове введення препарату виявилось малоєфективним. Перебіг гнійно-некротичних процесів в осіб із крайніми формами ожиріння часто мав замаскований характер зі стертою клінічною картиною і зменшенням больових відчуттів. Більшості гнійно-некротичних процесів у пацієнтів з ожирінням притаманний ширший і розлитий характер порівняно з особами з нормальною і надлишковою масою тіла. Враховуючи наведені особливості, стратегія лікувальної тактики гострих гнійних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням має включати повноцінний доступ, ревізію і дренивання гнійника. Новим напрямком є використання пробіотиків з антибактеріальною та імунomodельюючою дією. Місцеве застосування антибіотиків дозволяє значно швидше очистити рану від

гнійно-некротичних тканин у перші 3-4 дні лікування порівняно з традиційним застосуванням антисептичних засобів. Слід зазначити, що для топічної діагностики вогнищ при тяжких гнійно-септичних захворюваннях у пацієнтів з ожирінням доцільно ширше використовувати комп'ютерну томографію [3, 5].

Профілактичне застосування антибіотиків при ожирінні також має свої особливості. Сам факт наявності ожиріння у хірургічних пацієнтів є одним із ризиків виникнення гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді [23]. Відомо, що післяопераційні інфекційні ускладнення частіше зустрічаються у людей з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла. Антибіотикопрофілактика є стандартним підходом і важливим чинником у запобіганні розвитку післяопераційної хірургічної інфекції [1, 2, 4, 13, 21]. Метою профілактики є забезпечення відповідної концентрації лікарського засобу при хірургічному втручанні з моменту розрізу й до закриття рани. Термін введення антибіотика має вирішальне значення. Рекомендовано вводити препарат за 30-60 хв (або 120 хв для ванкомицину) до розрізу шкіри (препаратами вибору є цефалоспорины II покоління). Як було зазначено вище, ожиріння є незалежним чинником ризику появи інфекційних ускладнень з боку післяопераційної рани, і цей чинник ризику зберігається навіть незважаючи на антибіотикопрофілактику, особливо у пацієнтів при операціях на колоректальній зоні (ризик післяопераційної інфекції у 2,5-5 разів вищий у пацієнтів з ожирінням). Ймовірно це пов'язано зі змінами фармакокінетики антибіотиків та їх розподілом у тканинах (субтерапевтичні концентрації антибіотиків у тканинах корелюють із підвищеною частотою післяопераційної інфекції) [14]. Основу профілактики в пацієнтів з ожирінням (особливо при лікуванні «чистих ран») становлять: а) бездоганне дотримання правил асептики і антисептики; б) мінімальна травматизація тканин із ретельним гемостазом і відповідним дрениванням; в) місцеве застосування сучасних антисептиків і коректна антибіотикопрофілактика [4].

Проблема антибіотикопрофілактики у пацієнтів з ожирінням висвітлена в роботі M.L. Swank і співавт. (2015) «Ожиріння як чинник збільшення дози антибіотика при цісарському розтині». Науковці вивчали концентрацію антибіотика цефазоліну в тканинах при призначенні профілактичної дози 3 г при цісарському розтині жінкам з ожирінням (ІнМТ >30 кг/м²) і порівнювали отримані дані з ефектом стандартної дози 2 г. За основу було взято досягнення мінімальної переважної концентрації (МПК) цефазоліну 8 мкг/мл. Також було виконано когортне дослідження впливу ожиріння на концентрації цефазоліну в тканинах після прийому 3 г антибіотика під час цісарського розтину. Отримані дані порівнювали з концентраціями препарату при призначенні 2 і 3 г цефазоліну, які вводили парентерально за 30-60 хв до початку операції. Зразки жирової тканини забирали на початку і наприкінці оперативного втручання. Концентрацію антибіотика визначали шляхом рідинної хроматографії високого розрешення.

Підвищення дози цефазоліну змінило ситуацію, поліпшивши можливість досягнення МПК до рекомендованих значень ≥ 8 мкг/л. У жінок з ІнМТ 30-40 кг/м² відзначалася середня концентрація цефазоліну 6,5 мкг/г (4,18-7,18) після отримання 2 г препарату проти 22,4 мкг/г (20,29-34,36) після введення 3 г препарату. В пацієнток з ІнМТ >40 кг/м² середня концентрація цефазоліну становила 4,7 мкг/г (3,11-4,97) і 9,6 мкг/г (7,62-15,82) при введенні відповідно 2 і 3 г цефазоліну. Після

Таблиця 4. Рекомендації стосовно дозування основних груп антибіотиків при ожирінні в пацієнтів із пневмонією (модифіковано за Н. Al-Dorzi, 2014)

Клас антибіотиків	Рекомендації дозування у пацієнтів з ожирінням
Пеніциліни	Вищі дози (зокрема для піперациліну/тазобактаму з тривалою інфузією до 4 год)
Цефалоспорины	Верхня межа стандартної дози
Карбапенеми	Верхня межа стандартної дози з тривалою інфузією 3-4 год
Фторхінолони	Для левофлоксацину й моксифлоксацину корекція дози не потрібна. Для ципрофлоксацину – 800 мг кожні 12 год у разі морбідного ожиріння
Макроліди	Стандартна доза. Вищі дози і подовження терміну лікування в окремих випадках
Аміноглікозиди	Визначення дози базується на таких показниках, як маса тіла без жирової тканини й скоригованої маси тіла, інтервал введення – функція нирок і рівень препаратів
Ванкомицини	Стартова доза – 25-30 мг/кг від загальної маси тіла у тяжких пацієнтів; підтримувальна доза – 15-20 мг/кг кожні 8-12 год (не перевищувати 2 г за одну добу). Моніторинг концентрації в сироватці на 4-5-те введення. Дозу $\geq 1,5$ г слід вводити $\geq 1,5$ год
Лінезолід	Рекомендовано як стандартну дозу, так і тривалість інфузії

введення 2 г антибіотика лише у 20% пацієнток з ІМТ 30-40 кг/м² і у жодної пацієнтки з когорти з ІМТ>40 кг/м² не було досягнуто МПК≥8 мкг/мл. При введенні 3 г цефазоліну в усіх жінок із когорти ІМТ 30-40 кг/м² і у 71% з когорти з ІМТ>40 кг/м² було досягнуто МПК.

Під час призначення підвищеної дози цефазоліну (3 г) для профілактики інфекційних ускладнень після операції у жінок з ожирінням спостерігалось підвищення його концентрації в жировій тканині. На відміну від групи з нормальною вагою у пацієнток з ожирінням стандартна доза 2 г цефазоліну не приводить до досягнення необхідної МПК. Отже, необхідна корекція дози відповідно до ІМТ пацієнтки під час введення профілактичної дози цефазоліну перед оперативним втручанням [13, 21]. Подібний підхід ймовірно буде корисним для пацієнток з ожирінням під час виконання оперативних втручань різної хірургічної патології.

Отже, ожиріння — це результат фізіологічних змін в організмі, які можуть вплинути на об'єм розподілу й кліренс багатьох антибіотиків. Ступінь цих порушень є змінною величиною і залежить від характеристик пацієнта (наприклад, ступінь ожиріння, який базується на функції органів) і хімічних властивостей антибіотика. Відтак концентрації антибіотиків, які застосовують у стандартних дозах, можуть значною мірою відрізнятись у пацієнток з ожирінням і тих, які не страждають на ожиріння.

Зазвичай виробники препаратів не надають вказівок стосовно дозування препаратів при ожирінні. Наявні дані та рекомендації стосовно фармакокінетики, фармакодинаміки й дозування для переважної більшості антибіотиків при ожирінні є обмеженими, тому лікарям-практикам важко надати конкретні

рекомендації щодо дози для пацієнтів з ожирінням. Більша кількість рекомендацій існує для дозування аміноглікозидів, цефалоспоринов, ванкомицину, лінезоліду. Отже, наявність інформації про дозування антибіотиків при ожирінні в інструкції до препаратів є доречною та необхідною. На нашу думку, виробникам антибактеріальних препаратів, зокрема, корпорації Arterium, яка продукує широкий спектр антибіотиків різних класів, доречно було б вносити до розділу «Дозування і спосіб застосування» рекомендації стосовно пацієнтів із надмірною масою тіла.

Наявні дослідження свідчать про необхідність збільшення дози низки антибіотиків, у тому числі цефалоспоринов, що, на думку авторів, є необхідною для профілактики хірургічної інфекції у пацієнтів з ожирінням.

Наявні дані слід інтерпретувати обережно. Наприклад, невідомо, чи можна рекомендувати результати досліджень від здорових добровольців, які страждають ожирінням, хворим з ожирінням і як ступінь ожиріння впливає на інтерпретацію цих результатів. Тип і локалізація інфекції можуть вплинути на режим дозування у пацієнтів з ожирінням.

Де це можливо, слід застосовувати постійний моніторинг для корекції дози антибіотиків при ожирінні в поєднанні з моніторингом клінічної відповіді і токсичного впливу препаратів. Необхідні подальші дослідження в цій царині для опрацювання рекомендацій оптимальної дози антибіотиків при ожирінні задля досягнення максимальної ефективності та безпеки лікування.

Висновки

Ожиріння — це глобальна проблема сьогодення, яка асоціюється з патофізіологічними змінами в організмі, що суттєво змінюють розподіл лікарських

речовин (зокрема й антибіотиків) в організмі та в підсумку впливають на їх кліренс, відтак — на результати лікування.

На сучасному етапі для ефективного подолання різних типів інфекції у пацієнтів з ожирінням слід коректно визначити оптимальну дозу антибіотиків і ступінь ожиріння. Адже традиційний розрахунок дози в пацієнтів з ожирінням не збігається в осіб із нормальною масою тіла.

Учені пропонують таку стратегію прийому антибактеріальних лікарських засобів, як застосування початкової навантажувальної дози, коли в перший прийом препарату доза найбільша, а потім її знижують. За наявності морбідного ожиріння слід застосовувати вищі дози антибіотиків із постійним моніторингом клінічної відповіді й токсичного впливу препаратів.

Література

- Інтраопераційна профілактика післяопераційних ранових ускладнень у хворих з вентральними грижами та супутнім ожирінням / Б.П. Лисенко, Р.Б. Лисенко, О.С. Осіпов [і ін.] // Хірургія України. — 2011. — № 4 (40). — С. 28-30.
- Лавренко Д.О. Профілактика післяопераційних ускладнень у хворих з вентральними грижами, поєднаними з ожирінням / Д.О. Лавренко // Світ медицини та біології. — 2015. — № 3(52). — С. 16-19.
- Лікування гострих гнійних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням та цукровим діабетом / С.Д. Хімич, О.І. Калінський, І.В. Полішук [і ін.] // Медицина трансп. України. — 2012. — № 2. — С. 20-25.
- Профілактичне застосування антибіотиків: шлях до вилучення чи формування антибіотикорезистентності та розвитку внутрішньопитальної інфекції / С.Д. Хімич, О.І. Калінський, А.В. Фуніков [і ін.] // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2(53). — С. 97-99.
- Хімич С.Д. Місцева та парентеральна антибіотикотерапія при лікуванні гнійно-некротичних уражень м'яких тканин у людей з ожирінням: традиційні підходи та їх недоліки / С.Д. Хімич // Укр. мед. вісті, 2014. — Т. 11 (80-83). — С. 293.
- Хімич С.Д. Клініко-морфологічні передумови гнійно-запальних ускладнень при гострому апендициті в осіб з ожирінням / С.Д. Хімич // Галиц. лікар. вісн. — 2002. — 9. — № 3. — С. 276-277.
- Al-Dorzia H.M. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery / H.M. Al-Dorzia, Sh. A.Al. Harbic, Y.M. Arabia // Curr. Opin. Infect. Dis.— 2014; 27: 165-173.

- Bifulco M. Antibiotics exposure in obesity: an update of a complex relationship / M. Bifulco // Endocrine. — 2015; 48(1); 12-3.
- Broad-spectrum b-lactams in obese non-critically ill patients / M. Hites, F.S. Taccone, F. Wolff [et al.] // Nutrition & Diabetes. — 2014; 4: 1-7.
- Cox L.M. Antibiotics in early life and obesity / L.M. Cox, M.J. Blaser // Nat. Rev. Endocrinol. — 2015; 11(3): 182-190.
- Drug dosing and monitoring in obese patients undergoing allogeneic stem cell transplantation // C. Langebrake, F. Bernhardt, M. Baehr [et al.] // Int J Clin Pharm. 2011 Dec; 33(6): 918-24.
- Drug Dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients / K. Addie, A. Bell, M. Gall [et al.] // UKCPA: 1st Edition (v1.0). — 2013. — 47 p.
- Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery // L. Pevzner, M. Swank, C. Krepel [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2011; 117(4): 877-82.
- Janson B. Dosing of antibiotics in obesity / B. Janson, K. Thursky // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2012; 25(6): 634-49.
- Kelly J. Antibiotic Exposure in Infancy Can Be a Factor of Increased Risk of Childhood Obesity / J. Kelly // School of Physician Assistant Studies. Paper. — 2015. — 530 p.
- Pharmacokinetics of Antimicrobials in Obese Children / M. Sampson, M. Cohen-Wolkowicz, D. Benjamin [et al.] // GaBI J. — 2013; 2(2): 76-81.
- Polso A.K. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review / A.K. Polso, J.L. Lassiter, J.L. Nagel // J. Clin. Pharm. Ther. — 2014; 39(6): 584-608.
- Richards G.A. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? / G.A. Richards, A.J. Brink // Critical Care. — 2014, 18: 525.
- Riley L.W. Obesity in the United States — dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? / L.W. Riley, E. Raphael, E. Faerstein // Frontiers in Public Health, Epidemiology. — 2013; 1(69): 1-8.
- Selective Spectrum Antibiotic Modulation of the Gut Microbiome in Obesity and Diabetes Rodent Models / D.K. Rajpal, J.L. Klein, D. Mayhew [et al.] // PLoS One. — 2015, 28; 10(12): e0145499.
- Swank M.L. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women / M.L. Swank, D.A. Wing // AJOG, 2015. — 213(3): 415e1-415e8.
- The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study / C. Longo, G. Bartlett, B. Macgibbon [et al.] // Pharmacoeconom. Drug Saf. — 2013; 22(9): 970-6.
- Tipton A.M. Wound infection in the obese pregnant woman / A.M. Tipton, S.A. Cohen, D. Chelmsow // Semin Perinatol. 2011 Dec; 35(6): 345-9.
- Tucker C.E. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies / C.E. Tucker, A.M. Lockwood, N.H. Nguyen // Clin. Obes. — 2014; 4(6): 287-95.
- Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study / M. Zoller, B. Maier, C. Hornuss [et al.] // Crit. Care. — 2014; 18: 148.

ДАЙДЖЕСТ

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

FDA одобрило препарат для профілактики рецидива інфекції Clostridium difficile

Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) проголосовало в пользу инъекционного введения безлоторумаба (Merck & Company, Inc) для профілактики рецидива клостридиальной инфекции (КДИ) у пациентов в возрасте ≥18 лет. Безлоторумаб — моноклональное антитело IgG1/каппа, нейтрализующее токсин В Clostridium (C.) difficile, вероятно, предотвращая его связывание с клетками кишечника. Безлоторумаб вводится внутривенно в виде однократной дозы 10 мг/кг в течение 1 ч. Положительное решение было принято после обсуждения результатов, полученных в нескольких испытаниях, в том числе в двух рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (P001 и P002). В испытании приняли участие пациенты в возрасте ≥18 лет с подтвержденным диагнозом КДИ. Основным критерием эффективности в обоих исследованиях служило сокращение частоты рецидивов КДИ в течение 12-недельного периода наблюдения. В качестве вторичной конечной точки было принято количество пациентов, достигших клинического выздоровления на начальном этапе исследования без последующих рецидивов заболевания.

В адаптивном факториальном исследовании P001 оценивались эффективность, безопасность и фармакокинетические свойства однократной внутривенной инъекции актоксумаба (n=232), безлоторумаба (n=386), комбинации актоксумаб/безлоторумаб (n=383) по сравнению с плацебо (0,9% раствор NaCl; n=395) для профілактики рецидивов КДИ у пациентов, ранее уже получивших антибактериальное лечение. Анализ результатов спустя 12 нед показал, что в группе комбинированной терапии частота рецидивов КДИ была значительно ниже таковой в группе плацебо (15,9 vs 27,6%; 95% доверительный интервал (ДИ) от -17,3 до -5,9%). При этом статистически значимых различий в частоте рецидивов между группами актоксумаба/безлоторумаба и монотерапии безлоторумабом не наблюдалось (p=0,5944). Относительно вторичной конечной точки достоверных различий в группах комбинированной терапии, безлоторумаба и плацебо также не было зафиксировано: 58,7 vs 60,1 vs 55,2% соответственно. По соображениям безопасности испытания актоксумаба были прекращены досрочно: монотерапия препаратом не способствовала сокращению риска развития повторных эпизодов инфекции.

В испытании P002 пациенты были рандомизированы на 3 группы: актоксумаба/безлоторумаба (n=390), безлоторумаба (n=395) или плацебо (n=378) с последующим периодом наблюдения 12 мес. Рецидивы КДИ в группе комбинированной терапии были зарегистрированы в 14,9% случаев, монотерапии — в 15,7%, плацебо — в 25,7%. Скорректированное различие в частоте рецидива КДИ между группами актоксумаба/безлоторумаба и плацебо равнялось 10,7% (95% ДИ от -16,3 до -5,1%) и 9,9% (95% ДИ от -15,5 до -4,2%) между группами безлоторумаба и плацебо. Следует отметить, что различия между больными из группы монотерапии и участниками, получившими актоксумаб/безлоторумаб, не достигли статистической значимости (p=0,7483). Доля пациентов, достигших вторичной конечной точки, была значительно выше в группе безлоторумаба (66,8%), чем в группе плацебо (52,1%) (разница 14,6%; 95% ДИ 7,8-21,4%; p<0,001). Различия между группами комбинированной терапии и плацебо в отношении вторичной конечной точки были статистически незначимыми (разница 5,2%; 95% ДИ от -1,7 до 12,2%; p=0,1386).

В сравнении с плацебо безлоторумаб продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности, отсутствие серьезных побочных эффектов (ПЭ) на фоне терапии и случаев смерти.

Wilcox M. et al. FDA Panel Backs Bezlotoxumab for C. difficile Recurrence Prevention. Medscape, 09 June 2016.

Целесообразность назначения антибиотиков при неосложненном дивертикулите

У пациентов с первым эпизодом неосложненного дивертикулита применение антибиотиков не способствует улучшению клинического исхода. К таким выводам пришли ученые из Университета Амстердама в ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) DIABOLO (Diverticulitis: Antibiotics or Close Observation).

В данном испытании больные (n=528) с первым эпизодом левостороннего неосложненного острого дивертикулита (модифицированные стадии 1a-b по классификации Hinchey, легкое течение заболевания по критериям Ambrosetti) были рандомизированы на 2 группы: группу контроля и группу антибиотикотерапии (в соответствии с рекомендациями Комиссии по определению чувствительности к антибактериальным препаратам Нидерландов и Американского общества колоректальных хирургов). В условиях стационара участники группы лечения (n=266) получили 10-дневный курс антибиотикотерапии амоксициллином / клавулановой кислотой, начиная с внутривенного введения в дозе 1200 мг 4 р/сут на протяжении минимум 48 ч с последующим переключением на пероральный прием 625 мг препарата 3 р/сут. Больные с аллергической реакцией перорально получали комбинацию ципрофлоксацина и метронидазола. В группе контроля 262 пациента получали симптоматическое лечение в амбулаторных условиях, если температура их тела не превышала 38 °С, а оценка боли по визуальной аналоговой шкале — 4 балла (для облегчения симптомов разрешался прием парацетамола).

Среднее время восстановления в течение 6-месячного периода наблюдения — первичная конечная точка — составило 14 дней (межквартильный диапазон 6-35 дней) для пациентов группы контроля и 12 дней (межквартильный диапазон 7-30 дней) для тех, кто получал лечение антибиотиками. В отношении вторичных конечных точек не было зафиксировано достоверных различий. Осложненный дивертикулит имел место в 3,8% случаев среди пациентов группы наблюдения и в 2,6% случаев в группе антибиотикотерапии (p=0,377), сохраняющийся дивертикулит был отмечен у 19 (7,3%) и 11 (4,1%) больных соответственно. Доля пациентов, перенесших рецидив заболевания, была схожей в обеих группах (3,4 против 3,0%; p=0,494). Частота проведения резекции сигмовидной кишки была одинаковой в двух группах (3,8 vs 2,3%; p=0,323), как в случае ургентного (0,8 vs 1,1%; p=0,553), так и планового (3,1 vs 1,1%; p=0,254) хирургического вмешательства. Наиболее распространенными причинами резекции сигмовидной кишки были кишечная непроходимость (3 из 10 пациентов в группе контроля и 2 из 6 в группе лечения) и перфорация (2 и 2 участника соответственно). Исследователями не были зафиксированы существенные различия в частоте возникновения легких (p=0,086) или тяжелых (p=0,354) ПЭ.

Эксперты отмечают, что полученные данные актуальны лишь у пациентов с 1а стадией дивертикулита по классификации Hinchey, до завершения аналогичных исследований в крупных выборках пациентов с дивертикулитом в стадии 1b. Кроме того, отказ от применения антибактериальных препаратов не может быть рекомендован больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или воспалительными процессами в кишечнике, а также беременным женщинам и лицам с ослабленным иммунитетом.

Daniels L., de Korte N., Unlu et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. Skip Antibiotics in Uncomplicated Diverticulitis, RCT Shows. Medscape, 07 Oct 2016.

Подготовил Вячеслав Килимчук