

Епідеміологія та фактори ризику несприятливих наслідків у пацієнтів із післяопераційними ускладненими абдомінальними інфекціями, які отримували тайгециклін: результати когортного проспективного дослідження

Одними з найпоширеніших ускладнень в абдомінальній хірургії є внутрішньочеревні інфекції. Протягом багатьох років їх найчастішими етіологічними чинниками були ентеробактерії, однак в останні роки, за даними низки досліджень, дедалі більшу роль у виникненні післяопераційних абдомінальних інфекцій (ПАІ) відіграють ентерококи, особливо *Enterococcus faecium*. Цей мікроорганізм доволі стійкий до антибіотиків, які зазвичай використовують при ПАІ емпірично. Отже, виникає потреба в застосуванні препаратів, що більш активні стосовно ентерококів, принаймні *in vitro*. Зокрема, до них належать глікопептиди, ліпопептиди та оксазолідинони. Хорошу активність *in vitro* проти *E. faecium* та ентеробактерій, у тому числі штамів, що продукують β-лактамази з розширеним спектром (ESBL), а також достатню високу клінічну ефективність при абдомінальних інфекціях продемонстрував тайгециклін – представник антибіотиків класу гліцилциклінів. Це проспективне дослідження було присвячене оцінці ефективності тайгецикліну у хворих із ПАІ, а також визначенню прогностичних маркерів.

Пацієнти та методи

Було проведено проспективне спостереження когорти хворих з ускладненими ПАІ, які отримували лікування тайгецикліном у монотерапії чи у складі комбінованої антибіотикотерапії.

Усіх пацієнтів обстежували інфекціоніст та хірург щоденно протягом усього періоду госпіталізації, а потім через 4-6 тиж після виписки. У кожному випадку виконували низку бактеріологічних досліджень: крові — двічі, сечі — однократно, матеріалу безпосередньо з вогнища інфекції (жовч, очеревинна рідина тощо, зібрані під час хірургічного втручання та через дренажі) — тричі. Також були здійснені всі необхідні аналізи крові (загальний, біохімічний, прокальцитонін, С-реактивний білок (СРБ) тощо) та інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження та абдомінальна комп'ютерна томографія з контрастом).

Усі пацієнти отримували тайг-циклін внутрішньовенно протягом 14 днів. Відповідно до клінічної тяжкості і/або наявності резистентних грамнегативних мікроорганізмів, що продукують ESBL, у схему лікування включали меропенем або амікацин. У разі високої запальної активності (СРБ >10 мг/дл) до лікування додавали 6-метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг/добу до досягнення клінічної ремісії й нормалізації рівня СРБ.

Результати

Загалом для дослідження було відібрано 103 пацієнти, але в підсумку проаналізовано дані лише 61 особи через відсутність у решти результатів мікробіологічних досліджень. Серед учасників, що відповідали вимогам проведення аналізу, 44 (72%) були чоловіками, середній вік пацієнтів становив 67 років (діапазон 48–87 років). Індекс коморбідності Чарлсона складав ≥ 3 балів у 65,5% осіб, при цьому найпоширенішими супутніми захворюваннями були цукровий діабет та новоутворення товстої кишки. Індекс Пітта ≥ 3 балів, що свідчить про тяжке захворювання, встановлено у 68,6% хворих. Найчастіше хірургічні втручання проводили з приводу пухлин кишечника (72,13%) і патології жовчно-вивідних шляхів (27,8%). Переважна більшість пацієнтів (70,4%) нещодавно отримували антибіотики, найчастіше піперацилін/тазобактам ($n=27$), а також ципрофлоксацин ($n=7$), амоксицилін/клавуланову кислоту ($n=6$) та меропенем ($n=3$).

Усі висіяні культури були полімікробними й включали *Escherichia coli* (n=23); *Enterococcus spp.* (n=21), у тому числі *Enterococcus faecium* (n=17) та *Enterococcus faecalis* (n=4); *Klebsiella spp.* і *Enterobacter spp.* (n=17); коагулазонегативні стафілококи (n=4). Третина ізолятів грамнегативних бактерій були продуцентами ESBL.

Ускладнення виникли у 67% пацієнтів, у тому числі абсцеси (n=18), перитоніт (n=13), екхімози та кровотечі (n=10).

Тайгециклін як монотерапію отримували 27,8% пацієнтів, у складі комбінованої антибіотикотерапії – 72,2%. У пацієнтів, у яких було виділено *E. faecium* та *E. faecalis*, ерадикація була досягнута у 100% випадків. Ерадикація *E. coli* та *Klebsiella spp. / Enterobacter spp.* була успішною лише за умови виділення штамів, що не продукують ESBL (15 випадків із 23 та 11 випадків із 17 відповідно).

Із 61 пацієнта 50 (82%) одужали та 11 (18%) померли. Усі летальні наслідки припали на пацієнтів з новоутвореннями. У понад 50% померлих були виділені ESBP-позитивні *K. pneumoniae* (n=4) та *E. coli* (n=3). За результатами двоваріантного аналізу встановлено, що підвищений ризик смерті був пов'язаний з індексом Чарлсона >6 балів (p<0,031), венозним рН <7,30 (p<0,011) та лейкоцитозом >20×10⁹/л. Різновид лікування (тайгециклі аміну у монотерапії або в комбінації з амікацином чи меропенемом) не мав зв'язку з ризиком смерті.

Обговорення

Виявлені предиктори підвищеної летальності збігаються з тими, що описані Hughes і співавт. (2013). На відміну від інших досліджень, зокрема роботи Reinart і співавт. (2012), не було виявлено асоціації смертності з рівнем СРБ та прокальцитоніну, хоча це, на думку авторів, може бути наслідком невеликого розміру вибірки.

У когорті, яка підлягала вивченню, встановлено високу частоту інфікування *Enterococcus spp.*, зокрема *E. faecium*. Включення до схеми лікування тайгецикліну дало змогу досягти 100% ерадикації зазначених доволі проблемних збудників. Автори наголошують, що одним із факторів, що забезпечує тайгецикліну такий високий результат, є його фармакокінетичні характеристики, а саме – добре проникнення та створення високої концентрації в очеревинній рідині, жовчі, панкреатичному секреті

тощо. Незважаючи на те що в зазначеному дослідженні залишилась проблема ESBL-позитивних грамнегативних збудників, що виявилися стійкими до призначених антибіотиків, загалом було досягнуто високого рівня одужання (82%). Схожі результати отримали раніше й інші автори, які оцінювали ефективність тайгецикліну порівняно з цефтріаксоном та метронідазолом (S. Towfigh et al., 2010; N. Qvist et al., 2012) чи іміпенемом (Z. Chen et al., 2010).

Обмеженнями цього дослідження є відкритий дизайн, відсутність групи порівняння, невеликий розмір вибірки

та відсутність оцінки частоти небажаних явищ.

Висновки

Результати цього дослідження переконливо продемонстрували, що в пацієнтів з ускладненими ПАІ, переважно тяжкого ступеня (>60% випадків), спостерігаються полімікробні асоціації з достатньо високою частотою виділення ентерококів. Отже, виправданим при цій патології є емпіричне призначення тайгегікліну (у монотерапії чи в комбінації з іншими антибіотиками, насамперед з меропенемом), що в ході зазначеного дослідження дало змогу досягти високої частоти одужання (82%).

Список літератури знаходиться в редакції.

Torres G., Paredes M., Hernandez A. et al.
Epidemiology and risk factors of patients with
intra-abdominal postsurgical infection treated with
tigecycline: a cohort study. *Rev Esp Quimioter.*
2017 Feb; 30 (1): 28-33.

Переклала з ісп. **Наталя Міщенко**

Друкується за підтримки Представництва
«Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні
PP-TYG-UKR-0002

[illegible]