



**Впевнений шлях подолання
антибіотикорезистентності**

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



Гепациф комбі 2.0 г №1 – 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 є легкого або помірного ступеня тяжкості та мають сприятливий перебіг при тривалому лікуванні: діарея, нудота і блювання, псевдомембранозний коліт, нейтропенія, лейкопенія; висипання, кропив'янка, еритема, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стивенса-Джонсона та ін.

Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепациф комбі.

Міжнародне непатентоване найменування: *Cefoperazone, combinations*. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

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.

Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

Для використання у професійній діяльності.

Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.03.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



І.Г. Березняков, д. мед. н., професор, завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків»

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

У статті представлено результати визначення чутливості до 23 антибактеріальних препаратів на підставі мікробіологічних досліджень патологічного вмісту ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток та суглобів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, метицилін-резистентні *S. aureus*, метицилін-чутливі *S. aureus*, антибактеріальні препарати, β -лактамази розширеного спектра дії.



І.Г. Березняков

Відкриття і впровадження у клінічну практику антибіотиків стало найбільшим досягненням медицини ХХ століття. За різними оцінками, воно дозволило збільшити тривалість життя людей приблизно на 10 років [1]. Однак поява й поширення резистентності до антибіотиків у багатьох видів бактерій завдала непоправної шкоди здоров'ю мільйонів людей і суттєво ускладнила клінічну практику. Тільки у країнах Європейського Союзу та Європейського економічного регіону 33 тис. осіб щорічно помирають від інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями [2].

На даний час Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає антибіотикорезистентність як одну з найбільших проблем, що загрожують здоров'ю людей [3]. Відповідний план дій для боротьби з антибіотикорезистентністю прийнятий у Європейському Союзі [4], а для контролю і спостереження за стійкістю бактерій до антибіотиків вже понад 20 років функціонує відповідна мережа – EARS-Net (Європейська мережа зі спостереження за антибіотикорезистентністю) [5].

Надійні дані про стан антибіотикорезистентності в Україні доступні, мабуть, тільки щодо пневмококів і гемофільних паличок, причому результати спостережень в останні роки публікувалися спочатку за кордоном [6, 7]. На жаль, національної програми з нагляду та боротьби з антибіотикорезистентністю в нашій країні немає.

З грудня 2018 р. по травень 2019 р. на базі медичної лабораторії Інституту мікробіологічних досліджень (м. Київ) за підтримки корпорації «Артеріум» проводився моніторинг антибіотикорезистентності в Україні (дослідження АУРА), результати якого представлені нижче.

Матеріал і методи

Матеріалом для мікробіологічних досліджень слугував патологічний вміст ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток і суглобів. Матеріал сіяли на ряд поживних середовищ як загального призначення, так і селективні й диференційно-діагностичні виробництва bioMérieux (Франція) і Liofilchem (Італія). Ідентифікацію отриманих культур виконували на автоматичному мікробіологічному аналізаторі Vitek MS (bioMérieux, Франція) з технологією часопролітної матрикс-асоційованої іонізації/десорбції. Чутливість до антибіотиків визначали на автоматичному мікробіологічному аналізаторі Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франція) і за допомогою карток із певним набором антибіотиків для різних груп мікроорганізмів: ентерококів, стафілококів, неферментуючих мікроорганізмів, ентерококів і стрептококів.

Загалом тестувалася чутливість до 41 антибактеріального препарату, аналіз отриманих результатів проводився щодо 23 найактуальніших антибактеріальних препаратів. Крім того, через відсутність антибіотиків у картках, для визначення чутливості до цефоперазону/сульбактаму, тейкопланіну, цефтароліну, фосфоміцину використовували MIC Test Strip (градієнтний метод визначення чутливості) (Liofilchem, Італія) і ComASPTM Colistin (Liofilchem, Італія) – комерційний тест для визначення чутливості методом мікророзведень у бульйоні). Для визначення чутливості до антибіотиків використовували методологію EUCAST (Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних засобів). Інтерпретація отриманих результатів проводилася відповідно до критеріїв EUCAST версії 8.1 від 2018 р. і 9.0 від 2019 р. [8]. Інтерпретація чутливості до цефоперазону/сульбактаму проводилася згідно з критеріями NCCLS (документ M100-S13, 2003).

Усього за 6-місячний період для мікробіологічного дослідження було отримано 554 зразки, із них позитивними (тобто такими, із яких були висіяні мікроорганізми) виявилися 439 (79,2%). Кількість виділених із одного зразка видів бактерій коливалася від 1 до 6. Загальна кількість ізолятів становила 800.

Найбільша кількість культур «походила» із Дніпропетровської та Львівської областей (рис. 1).

Результати

З 800 виділених мікроорганізмів більшість виявилися грампозитивними (n=453; 56,6%), за якими слідували грамнегативні (n=344; 43%) бактерії і гриби роду *Candida* (n=3; 0,4%).

Грампозитивні бактерії

Розподіл виділених ізолятів за родами представлено на рис. 2.

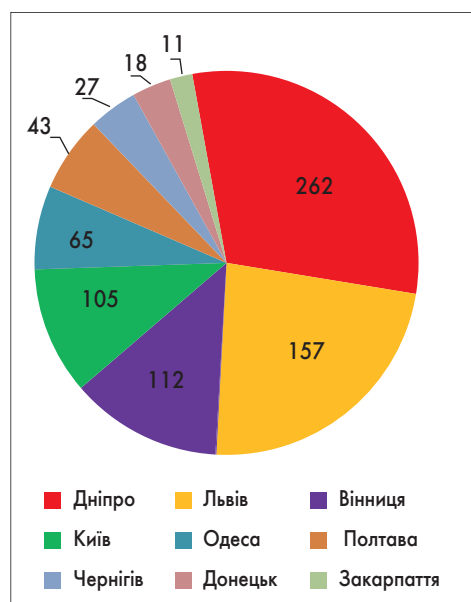


Рис. 1. Кількість виділених культур по регіонах «походження»

Серед стафілококів найчастіше зустрічалися представники виду *Staphylococcus aureus* (n=169), за якими, у порядку спадання, слідували: *Staphylococcus haemolyticus* (n=17), *Staphylococcus epidermidis* (n=9), *Staphylococcus lugdunensis* (n=6), *Staphylococcus simulans* (n=3) і по 1 ізоляту *Staphylococcus pasteurii* та *Staphylococcus sciuri*.

Стафілококи висівали у хворих із різними захворюваннями, серед яких частіше за інші зустрічалися діабетична стопа (28 пацієнтів), флегмона (20), абсцес підшкірно-жирової клітковини (16) і трофічна виразка (11). Понад третину всіх *Staphylococcus spp.* виявилися метицилін-резистентними (n=72; 35%), у тому числі майже всі *S. haemolyticus* (16 із 17) і *S. epidermidis* (8 із 9).

Серед *S. aureus* частка метицилін-резистентних (MRSA) виявилася рівною 27,2% (46 ізолятів). Дані щодо чутливості *S. aureus* представлені окремо для чутливих до метициліну (MSSA) і MRSA (рис. 3-5).

У MSSA встановлено 100%-ву чутливість майже до всіх β -лактамних антибіотиків, глікопептидів (ванкоміцин, тейкопланін), оксазолідинонів (лінезолід) і гліцициклінів (тайгециклін). Дуже висока чутливість (>95%) зберігається

до ліпопептидів (даптоміцин), аміноглікозидів (амікацин > гентаміцин), тетрацикліну, фторхінолонів (левофлоксацин > цiproфлоксацин). Чутливість MSSA до макролідів (еритроміцин > кларитроміцин > азитроміцин), лінкозамідів (кліндаміцин), ко-тримоксазолу коливається в межах 90% або трохи перевищує її (фосфоміцин).

На відміну від MSSA, метицилін-резистентні *S. aureus* стійкі до всіх β -лактамних антибіотиків (за винятком цефалоспоринов 5-го покоління, наприклад цефтароліну). У дослідженні АУРА встановлено дуже високу чутливість MRSA (>95%) до лінезоліду, тайгецикліну, одного із двох протестованих глікопептидів – тейкопланіну та фосфоміцину. Чутливість до іншого глікопептиду – ванкоміцину, а також до ко-тримоксазолу, даптоміцину й цефтароліну виявилася нижчою, хоча й залишалася високою (86-91%).

Серед ентерококів найчастіше виділялися *Enterococcus faecalis* (n=107), за якими, у порядку спадання, слідували *Enterococcus faecium* (n=15), *Enterococcus avium* (n=4), *Enterococcus raffinosus* (n=2).

Продовження на стор. 32.

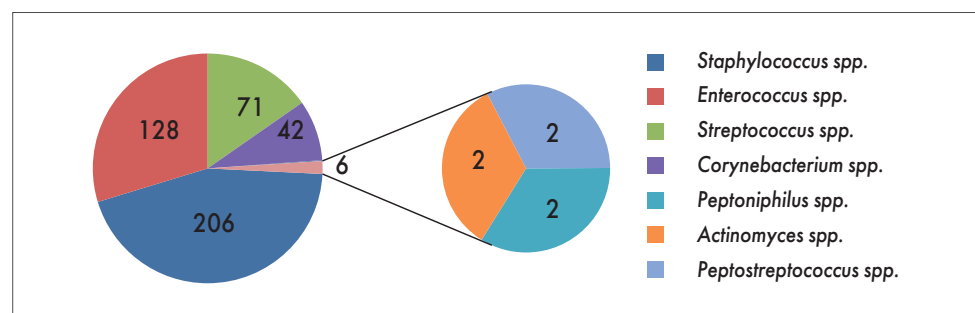


Рис. 2. Грампозитивні мікроорганізми, виділені у хворих у дослідженні АУРА

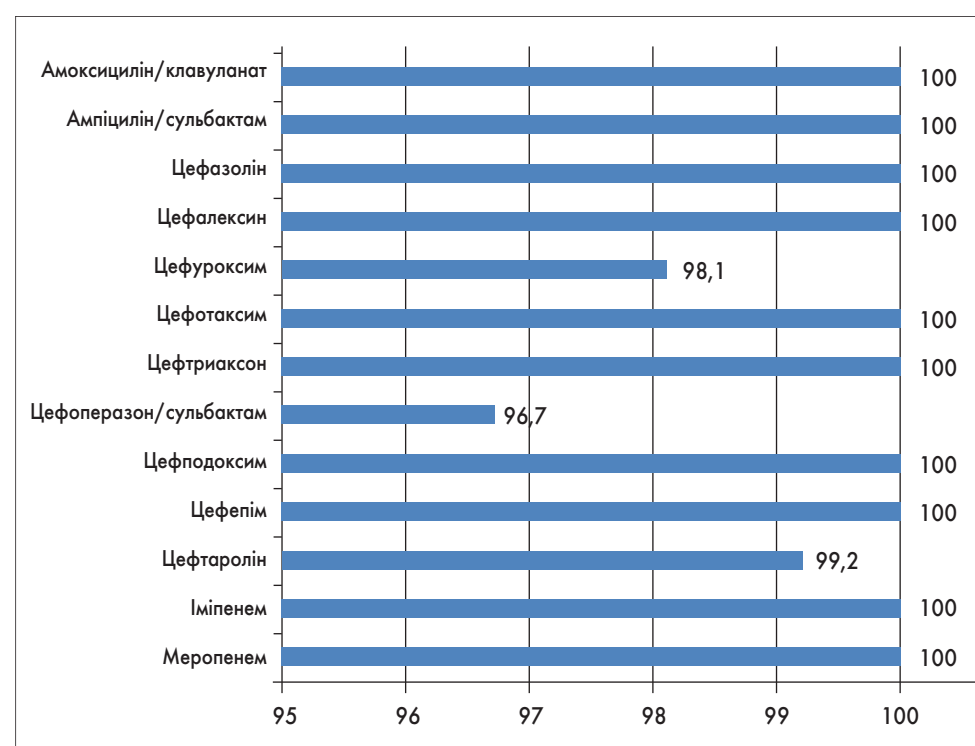


Рис. 3. Чутливість MSSA до β -лактамних антибіотиків, % (n=123)

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

Продовження. Початок на стор. 31.

Дуже висока чутливість у *E. faecalis* встановлена по відношенню до обох глікопептидів, лінезоліду, тайгецикліну, фосфоміцину й нітрофурантоїну (рис. 6). Чутливість до інгібіторозахищених пеніцилінів (піперацилін/тазобактам > амоксицилін/клавуланат) та імipенему була дещо нижчою, у межах 88-92%.

У двох ванкоміцин-резистентних ізолятів *E. faecalis* було встановлено фенотип стійкості, який в обох випадках виявився VanB. Обидва ізоляти, виділені у хворих із діабетичною стопою і гострим холециститом, які проживали на Вінниччині, були чутливими до фосфоміцину і фторхінолонів

(левофлоксацину й ципрофлоксацину), один із двох – до тейкопланіну або нітрофурантоїну, обидва – резистентними до лінезоліду, тайгецикліну, пеніцилінів та амікацину.

У *E. faecium* 100%-ву чутливість встановлено до ванкоміцину, лінезоліду й тайгецикліну (рис. 7). По одному ізоляту були стійкими до тейкопланіну та фосфоміцину.

Із 71 ізолята *Streptococcus spp.* 31 ідентифікований як *Streptococcus agalactiae*, 12 – *Streptococcus pyogenes*, 8 – *Streptococcus anginosus*, 6 – *Streptococcus mitis*, 5 – *Streptococcus salivarius*, 3 – *Streptococcus constellatus*, 2 – *Streptococcus sanguinis*, по одному ізоляту – *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus intermedius* та *Streptococcus parasanguinis*.

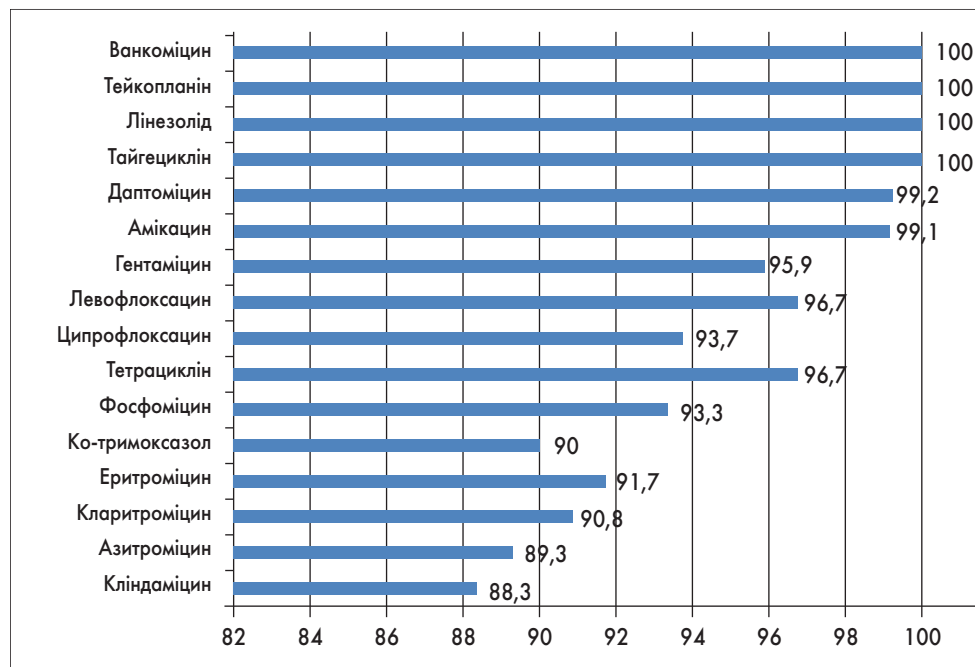


Рис. 4. Чутливість MSSA до не-β-лактамних антибіотиків, % (n=123)

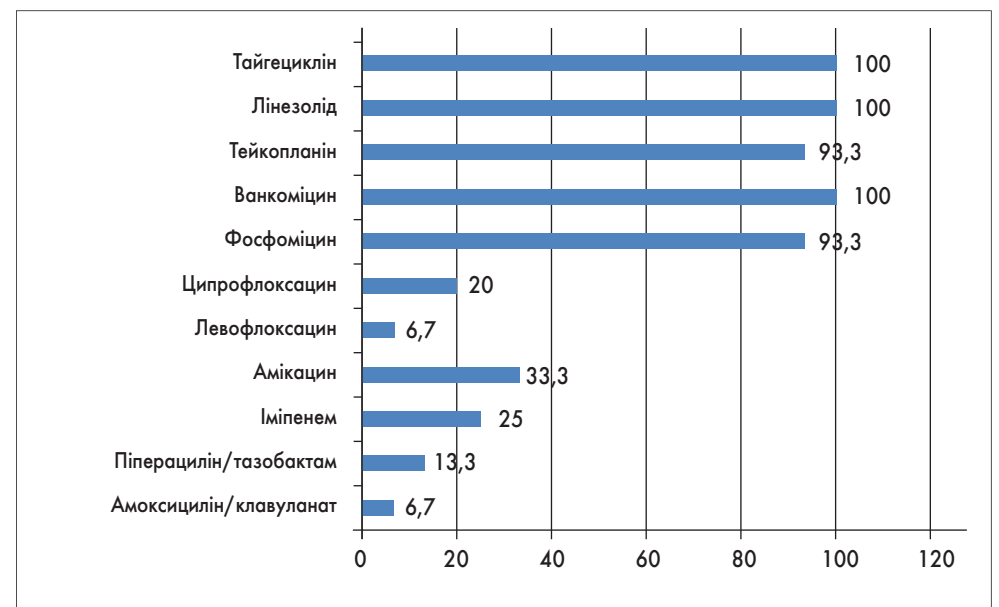


Рис. 7. Чутливість *E. faecium* до антибіотиків, % (n=15)

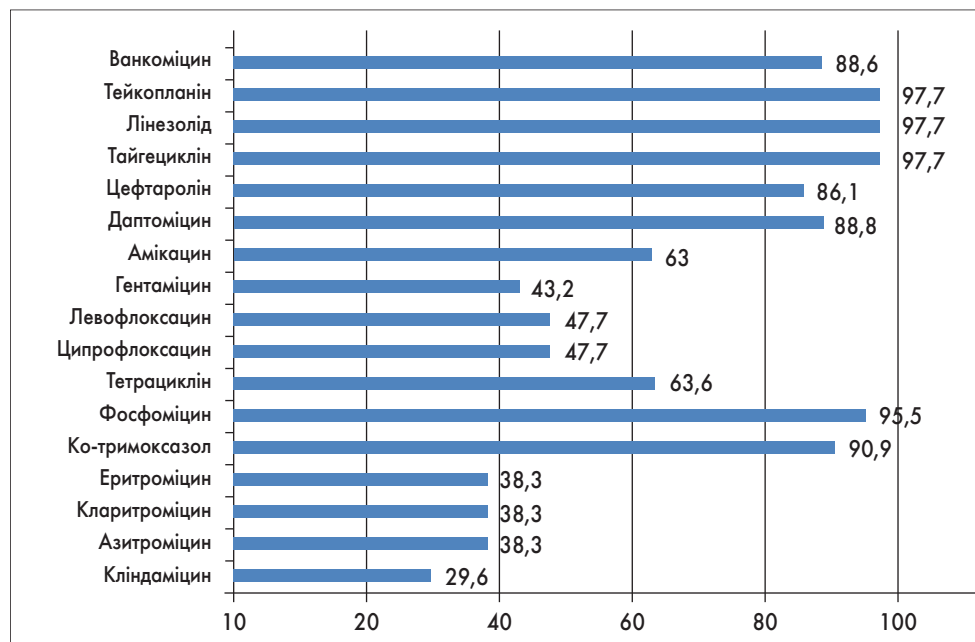


Рис. 5. Чутливість MRSA до антибіотиків, % (n = 46)

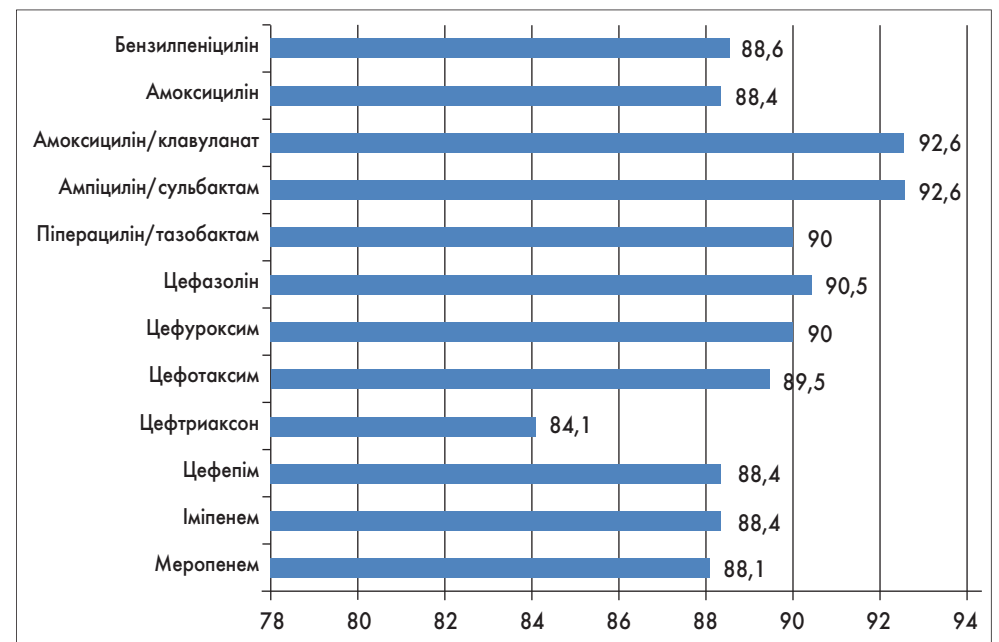


Рис. 8. Чутливість *Streptococcus spp.* до β-лактамів, % (n=71)

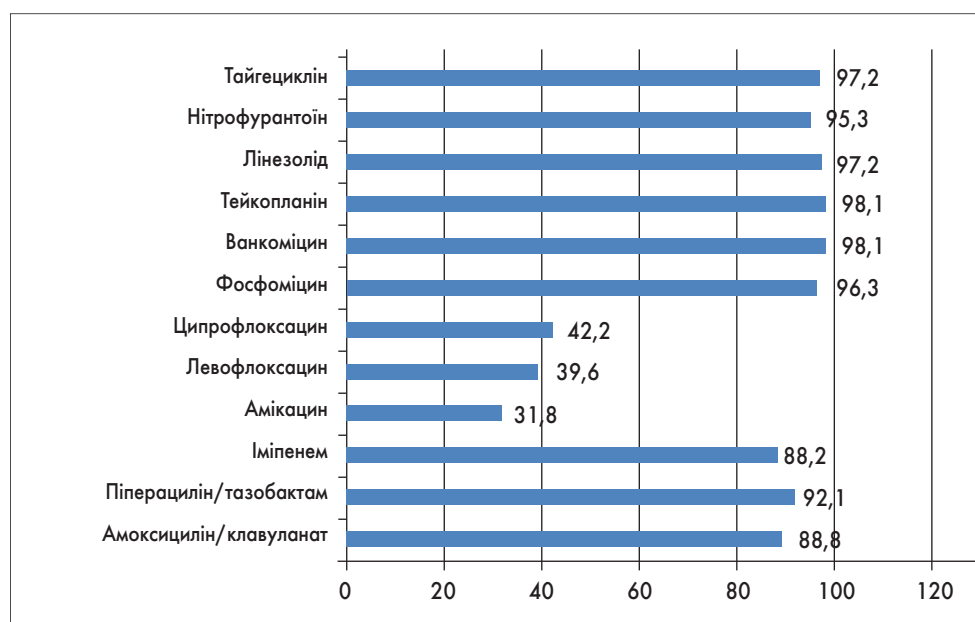


Рис. 6. Чутливість *E. faecalis* до антибіотиків, % (n=107)

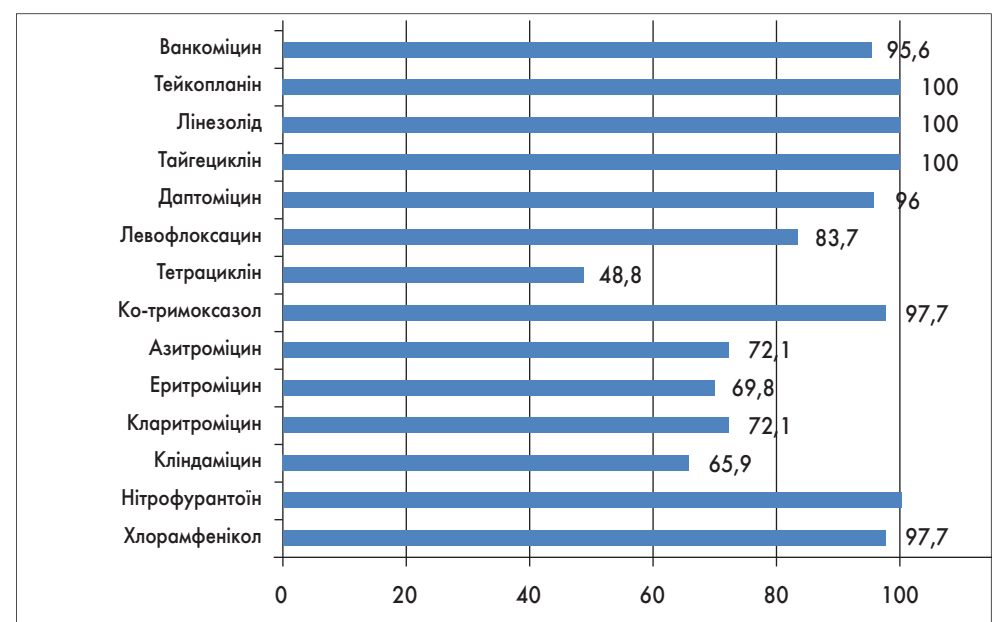
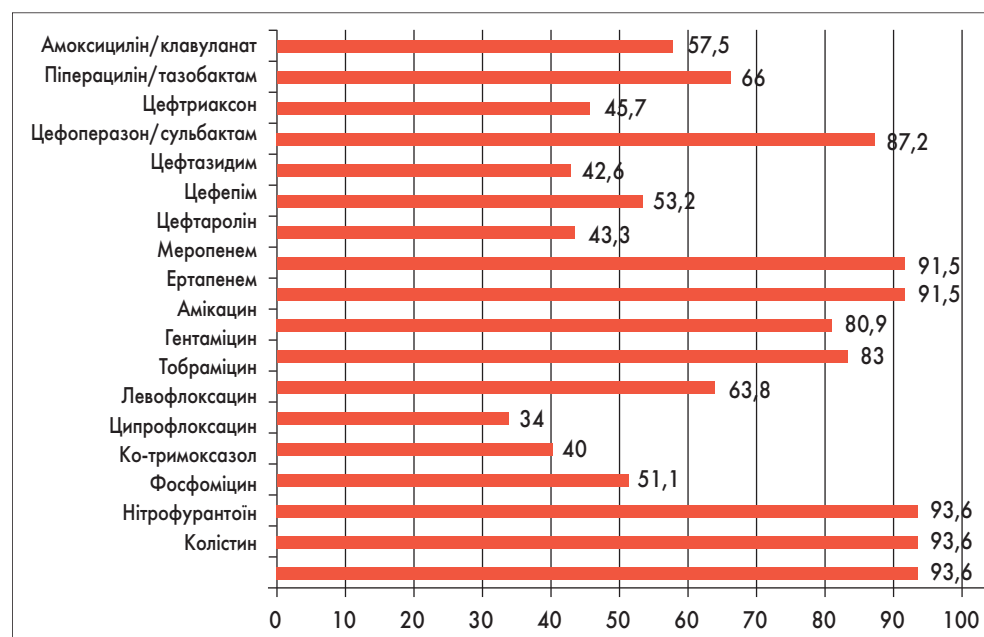
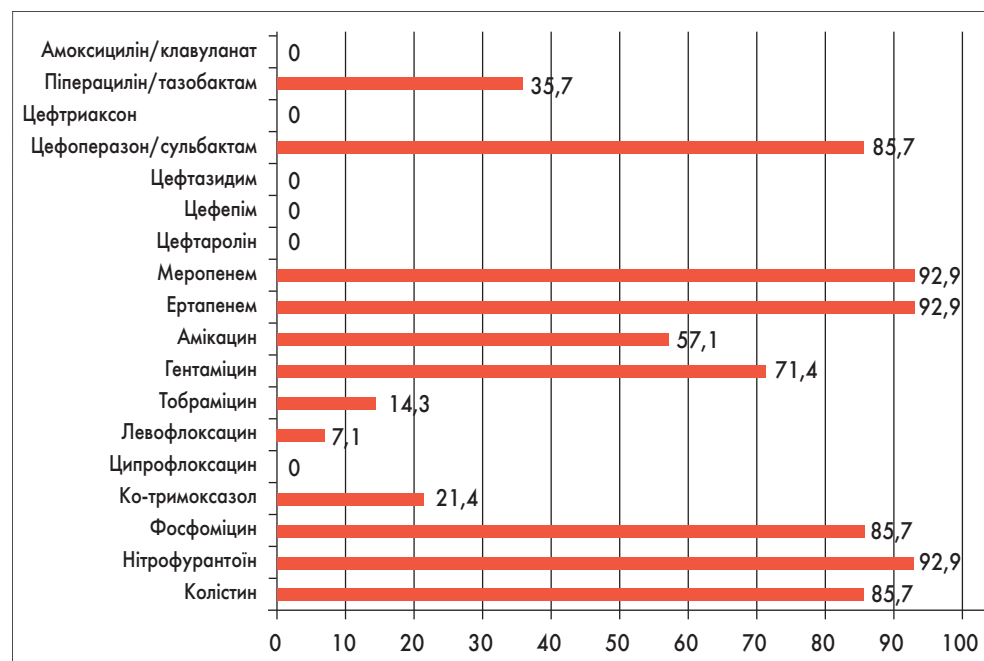


Рис. 9. Чутливість *Streptococcus spp.* до не-β-лактамних антибіотиків, % (n=71)

Рис. 10. Чутливість *E. coli* до антибіотиків, % (n=47)Рис. 11. Чутливість до антибіотиків (%) штамів *E. coli*, які виробляли БЛРС

Чутливість *Streptococcus spp.* щодо протестованих β-лактамів була високою і загалом порівнянною (88-93%) (рис. 8). Дещо меншу чутливість стрептококів виявлено щодо цефтриаксону (84%).

Серед не-β-лактамних антибіотиків 100%-ву чутливість *Streptococcus spp.* встановлено до лінезоліду, тайгецикліну, одного із двох глікопептидів – тейкопланіну, а також нітрофурантоїну. Дуже високу чутливість (>95%) виявлено щодо ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу, даптоміцину й ванкоміцину (рис. 9).

Більшість із 42 ізолятів *Corynebacterium spp.* припадало на частку *Corynebacterium striatum* – 37, інші були представлені *Corynebacterium simulans* – 2 і по 1 ізоляту – *Corynebacterium propinquum*, *Corynebacterium xerosis* та *Corynebacterium tuberculostrictum*.

Дані про антибіотикочутливість дифтерій не наводяться, оскільки клінічного значення при інфекціях шкіри та м'яких тканин (за винятком еритразми), інтраабдомінальних інфекціях та інфекціях кісток і суглобів ці бактерії не мають і, ймовірно, потрапляли у тестовані зразки в результаті контамінації. Слід підкреслити, що в дослідженні АУРА не ставилося за мету вивчити титр (кількість колонієутворюючих одиниць бактерій в 1 мл або в 1 г матеріалу) або оцінити етіологічну значущість виділених мікроорганізмів.

У зв'язку з малою кількістю ізолятів інших грампозитивних бактерій (по два штамів *Peptoniphilus spp.*, *Actinomyces spp.* і *Peptostreptococcus spp.*, усього 6 ізолятів) дані про їх чутливість до антибіотиків не наводяться.

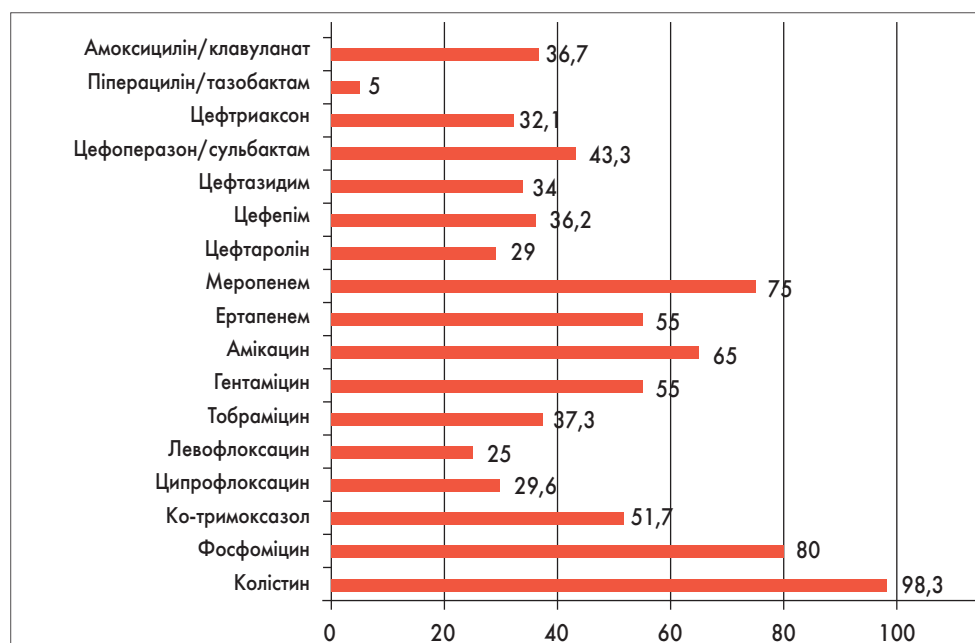
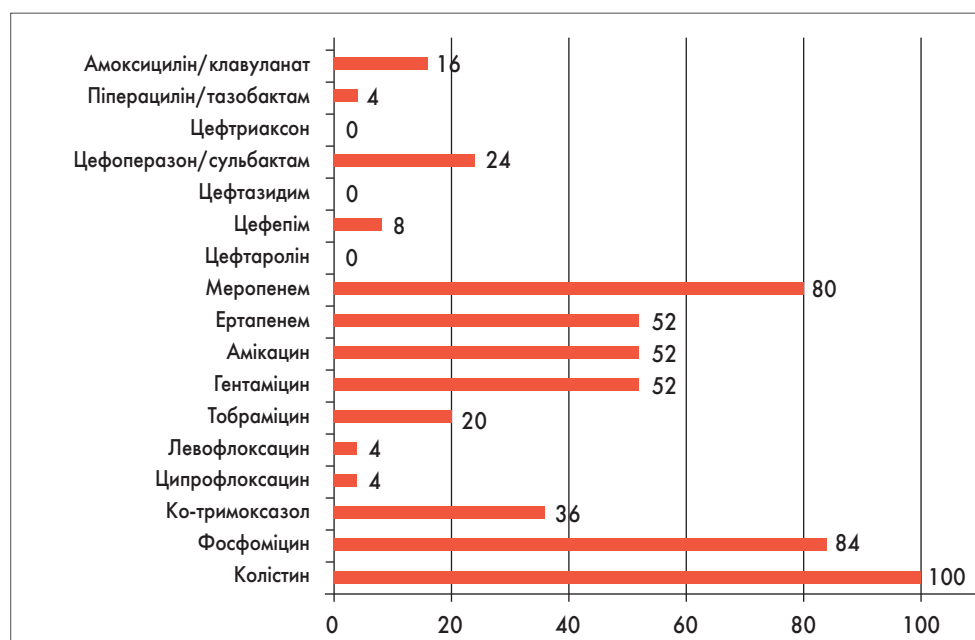
Грамнегативні бактерії

Більшість виділених ізолятів грамнегативних мікроорганізмів належали до сімейства *Enterobacteriaceae* (n=174) і неферментуючих бактерій (n=150). Решта були представлені одиничними ізолятами в кількості не більше двох (*Pantoea agglomerans*, *Achromobacter xylosoxidans*) або максимум трьох (*Alcaligenes faecalis*).

Представники сімейства *Enterobacteriaceae*. *Escherichia coli*. Усього виділено 47 ізолятів. Високу чутливість (92-94%) встановлено до нітрофуранів (нітрофурантоїн), поліміксину (колістин), епоксидів* (фосфоміцин), карбапенемів (меропенем, ертапенем), трохи нижчу (87%) – до інгібіторозахищених цефалоспоринов 3-го покоління (цефоперазон/сульбактам), рис. 10).

Чотирнадцять ізолятів *E. coli* (29,8%) продукували β-лактамази розширеного спектра дії (БЛРС). Вони виявилися абсолютно нечутливими до цефалоспоринов 3-, 4- і 5-го поколінь і захищених амінопеніцилінів. Нульову або близьку до неї чутливість встановлено до фторхінолонів. Висока чутливість у цих ізолятів зберігалася до карбапенемів і нітрофурантоїну (93%), трохи нижча (86%) – до цефоперазону/сульбактаму, фосфоміцину й колістину (рис. 11). Єдиний карбапенем-резистентний ізолят *E. coli*, який виробляв БЛРС, був чутливим до всіх аміноглікозидів і нітрофурантоїну.

В одного хворого із вторинним перитонітом на Львівщині було виділено *E. coli*, що виробляла метало-β-лактамази. Цей ізолят був резистентним до всіх β-лактамних антибіотиків (включаючи карбапенеми), фторхінолонів, аміноглікозидів, ко-тримоксазолу й

Рис. 12. Чутливість *Klebsiella spp.* до антибіотиків, % (n=60)Рис. 13. Чутливість до антибіотиків (%) штамів *Klebsiella spp.*, які виробляли БЛРС (n=25)

нітрофурантоїну і зберігав чутливість тільки до колістину й фосфоміцину.

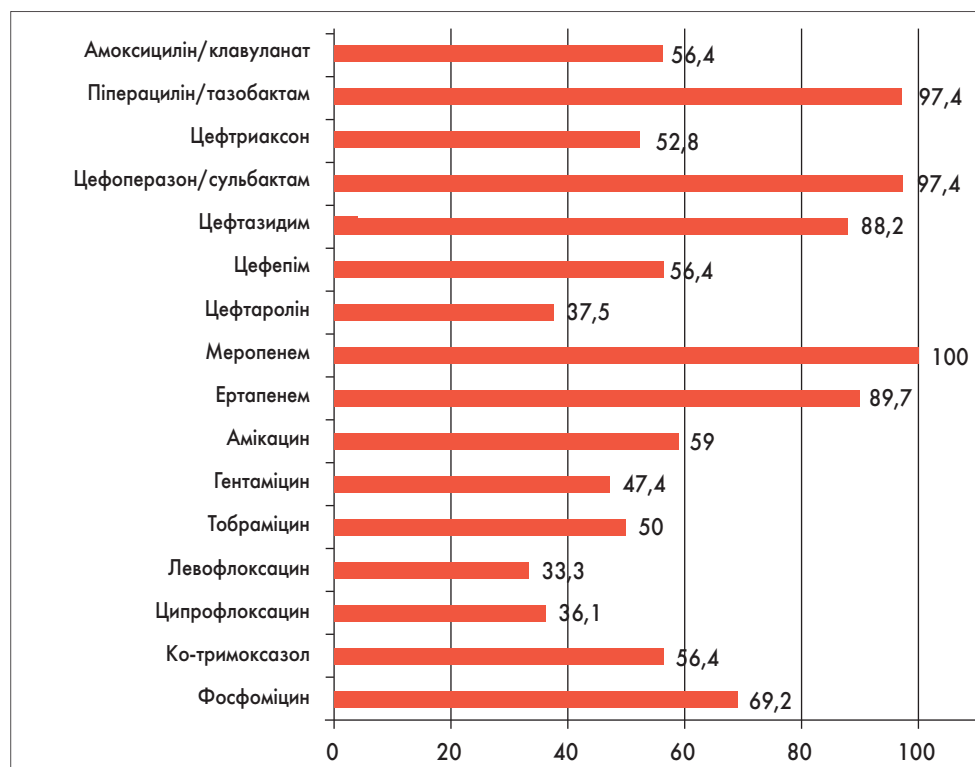
Klebsiella spp. виділялася частіше за інші ентеробактерії: усього отримано 60 штамів (*K. pneumoniae* – 51, *K. oxytoca* – 8, *K. aerogenes* – 1). На жаль, клебсієли зберігають дуже високу чутливість тільки до колістину (98%). Рівень чутливості до фосфоміцину й меропенему не перевищував 75-80%, а до препаратів інших класів – був ще нижчим (рис. 12).

Вироблення БЛРС виявлено у 25 ізолятів (24 – *K. pneumoniae*, 1 – *K. aerogenes*). Усі вони виявилися чутливими до колістину

(рис. 13). Чутливість до фосфоміцину й меропенему коливалася в межах 80-84%.

В одного пацієнта із синдромом діабетичної стопи, який проживає на Вінниччині, виділено штам *K. pneumoniae*, що виробляє метало-β-лактамази. Він виявився чутливим тільки до колістину. До всіх інших тестованих антибіотиків – β-лактамів (включно з карбапенемами), фосфоміцину, фторхінолонів, аміноглікозидів, ко-тримоксазолу – даний штам був резистентним.

Продовження на стор. 34.

Рис. 14. Чутливість *Proteus spp.* до антибіотиків, % (n=39)

* Похідне фосфонової кислоти.

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

Продовження. Початок на стор. 31.

Виділені ізоляти *Proteus spp.* (n=39) розподілилися наступним чином: 36 – *Proteus mirabilis*, 2 – *Proteus vulgaris*, 1 – *Proteus penneri*. Усі вони виявилися чутливими до меропенему (рис. 14). Дуже

високу чутливість зареєстровано щодо цефоперазону/сульбактаму та піперациліну/тазобактаму (97%), високу – до ертапенему і цефтазидиму (близько 90%).

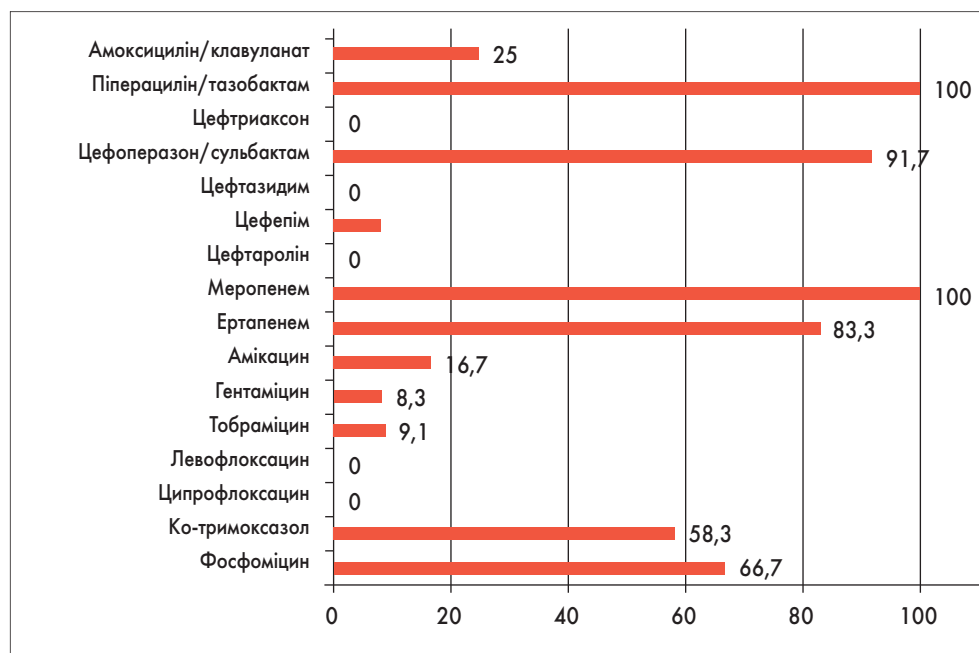


Рис. 15. Чутливість до антибіотиків (%) штамів *Proteus spp.*, які виробляють БЛРС (n=12)



Рис. 16. Чутливість до антибіотиків штамів *Enterobacter spp.*, *C. freundii*, *M. morganii* та *S. marcescens*, % (n=28)



Рис. 17. Чутливість до антибіотиків усіх штамів представників сімейства *Enterobacteriaceae*, які виробляли БЛРС (*E. coli* + *Klebsiella spp.* + *Proteus spp.* + *E. cloacae* + *M. morganii*), % (n=55)

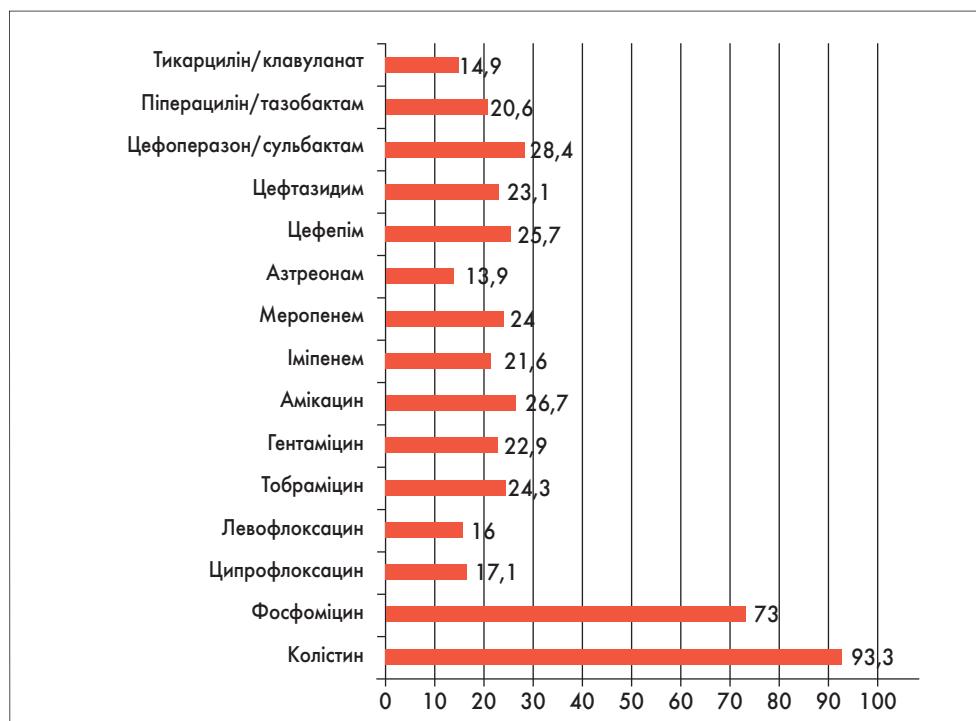


Рис. 18. Чутливість *Pseudomonas spp.* до антибіотиків, % (n=75)



Рис. 19. Чутливість *Acinetobacter spp.* до антибіотиків, % (n=75)

Вироблення БЛРС встановлено у 12 штамів (11 – *P. mirabilis*, 1 – *P. vulgaris*). Усі вони були чутливими до меропенему й піперациліну/тазобактаму (рис. 15). Чутливість до цефоперазону/сульбактаму була нижчою, але залишалася високою (близько 92%).

Інші ентеробактерії. Усього виділено 28 ізолятів: *Enterobacter cloacae* (n=11), *Citrobacter freundii* (n=7), *Morganella morganii* (n=6), *Serratia marcescens* (n=3) і *Enterobacter asburiae* (n=1). Найбільш чутливими вони були до меропенему (близько 90%) і колістину (85%) (рис. 16). Продукцію БЛРС виявлено у 4 ізолятів (3 – *E. cloacae*, 1 – *M. morganii*). З огляду на малу кількість таких штамів дані про антибіотикочутливість не наводяться. Можна лише відзначити, що всі продуценти БЛРС були чутливими до меропенему.

Для загального уявлення про антибіотикочутливість ентеробактерій-продуцентів БЛРС отримані дані зведено на рис. 17. Найактивнішим антибіотиком виявився меропенем (89%), за яким із відривом слідували фосфоміцин (80%) та ертапенем (71%).

Неферментуючі бактерії. Усього було виділено 157 ізолятів: по 75 – *Pseudomonas spp.* і *Acinetobacter spp.*, 7 – *Stenotrophomonas*

maltophilia. *Pseudomonas spp.* були представлені *P. aeruginosa* (n=72), *P. putida* (n=2) і *P. stutzeri* (n=1). Псевдомонади зберігали високу чутливість тільки до колістину (93%), за яким із великим відривом слідував фосфоміцин (73%). На жаль, чутливість *Pseudomonas spp.* до жодного іншого антибіотика, включаючи карбапенеми, не досягала 30% (рис. 18).

Із 75 ізолятів *Acinetobacter spp.* 72 припадало на *Acinetobacter baumannii*. Крім того, було виділено два штам *Acinetobacter johnsonii* й один – *Acinetobacter haemolyticus*. Як і у випадку з *Pseudomonas spp.*, високу чутливість ацетобактер зберігали тільки до колістину (99%). Говорити про значну чутливість *Acinetobacter spp.* до антибіотиків інших класів, на жаль, не доводиться (рис. 19).

Stenotrophomonas maltophilia. Чутливість цього мікроорганізму тестували до 4 антибіотиків. Вона виявилася рівною 85,7% по відношенню до ко-тримоксазолу й левовфлоксацину і 71,4% – до цефтазидиму та тикарциліну/клавуланату.

Продовження в наступному номері.