

Клінічна ефективність та безпека цефоперазону/сульбактаму в лікуванні інтраабдомінальних інфекцій: систематичний огляд і метааналіз

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, швидке зростання стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних засобів є однією із ключових проблем охорони здоров'я. Так, відповідно до даних аналізу британських експертів (O'Neill J. et al., 2014), якщо ефективність антибіотиків (АБ) знижуватиметься так стрімко, до 2050 р. річна смертність унаслідок антибіотикорезистентності сягне 10 млн осіб. Для порівняння: станом на 2019 р. у США ≈35 тис. хворих померли унаслідок резистентних інфекцій (Centers for Disease Control and Prevention). У Європі, за оцінками експертів, невтішна статистика є схожою.

Інтраабдомінальні інфекції (ІАІ) – це тяжкі інфекційні захворювання, асоційовані з порушенням функцій багатьох органів і високою смертністю, яка складає, за різними даними, від 23 до 38% (Barie P.S. et al., 2004; Volakli E. et al., 2010; De Waele J. et al., 2014). Крім своєчасного й адекватного контролю джерел інфекції, обрання ефективних протимікробних засобів має важливе значення для лікування ІАІ. Відомо, що ІАІ можуть спричинити, зокрема, деякі антибіотикорезистентні штами бактерій, що синтезують β-лактамазу розширеного спектра (ESBL) та штами *Enterobacteriaceae*, стійкі до карбапенему (Canto'n R. et al., 2018; Canto'n R. et al., 2019; Zhang H. et al., 2019; Lob S.H. et al., 2018; Lob S.H. et al., 2020).

Цефоперазон/сульбактам *in vitro* проявив потужну активність проти поширених грам-позитивних бактерій, як-от *Streptococcus spp.* і золотистий стафілокок, чутливий до метициліну; грамнегативних бактерій, зокрема, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* та *Klebsiella pneumoniae*; декількох анаеробів (Sader H.S. et al., 2020; Appelbaum P.C. et al., 1993; Pfaller M.A. et al., 2017; Jean S.S. et al., 2017; Chiang T-T. et al., 2016; Wang F.D. et al., 2014). З додаванням сульбактаму цефоперазон *in vitro* продемонстрував посилену активність проти ESBL-продукувальних *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* і стійких до карбапенему *Enterobacteriaceae* й *Acinetobacter baumannii* (Lai C.C. et al., 2018; Lai C.C. et al., 2019).

Дослідники провели цей систематичний огляд і метааналіз з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки застосування цефоперазону/сульбактаму порівняно з іншими АБ при лікуванні ІАІ.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

Пошук робіт відбувався в базах даних PubMed, Cochrane, Web of Science, Ovid Medline та CKN1. Були включені лише клінічні дослідження, які порівнювали клінічну ефективність та безпеку цефоперазону/сульбактаму з іншими протимікробними препаратами при лікуванні пацієнтів з ІАІ.

Дослідження включали до метааналізу, якщо вони відповідали таким критеріям:

- у випробуванні брали участь пацієнти з ІАІ;
- в схемах терапії застосовувався цефоперазон/сульбактам;
- наявне порівняння з іншими схемами антибіотикотерапії;
- наявні результати ефективності, в т. ч. клінічні та мікробіологічні відповіді на терапію.

Критерії виключення:

- звіти про випадки;
- дослідження, в яких не повідомлялося про результати застосування цефоперазону/сульбактаму при лікуванні ІАІ;
- дослідження, в яких не порівнювалися результати застосування цефоперазону/сульбактаму з результатами інших схем антибіотикотерапії;
- фармакокінетичні дослідження;
- дослідження *in vitro*.

В метааналізі вивчали й узагальнювали такі дані:

- рік публікації;
- дизайн дослідження;

- схеми антибіотикотерапії (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон, кліндаміцин + гентаміцин, цефтазидим, амікацин, метронідазол, ципрофлоксацин, цефотаксим, моксифлоксацин, левофлоксацин, тинідазол);
- клінічні та мікробіологічні результати;
- розвиток побічних ефектів на тлі антибіотикотерапії.

Кінцевими точками визначено:

- ✓ клінічну ефективність, що передбачала клінічне покращення та/або одужання;
- ✓ клінічний успіх лікування, критеріями якого були терапія ІАІ лише передбаченими в дослідженні АБ без додавання інших антимікробних препаратів, відсутність рецидивів інфекції упродовж періоду спостереження;
- ✓ клінічну невдачу, яку фіксували за таких обставин:

- а) необхідність призначення додаткових антибактеріальних засобів для контролю ІАІ;
- б) наявність показань до хірургічного втручання;
- в) смерть, пов'язана з інфекцією;
- ✓ мікробіологічну ефективність: усунення джерела інфекції або відсутність росту в культурах залишкових вищів інфекції;
- ✓ розвиток побічних ефектів.

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед результатів пошуку, що налічували загалом 2974 публікації, відповідно до критеріїв було відібрано 12 робіт – 10 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) і 2 ретроспективних дослідження. 5 випробувань були багатоконтрольними, решта 7 – одноцентровими. 8 досліджень проведено в Китаї, 2 – в США, по 1 випробування – в Японії та Індії (Yura et al., 1985; Janregni et al., 1990; Greenberg et al., 1994; Zhou et al., 2004; Long et al., 2006; Chandra et al., 2008; Yang et al., 2010; Geng et al., 2012; Gao et al., 2013; Wang et al., 2013; Jiao et al., 2017; He et al., 2020) (табл.).

До метааналізу залучили 1674 пацієнтів, з яких 781 особа отримувала цефоперазон/сульбактам.

Загалом коефіцієнт клінічної ефективності цефоперазону/сульбактаму і порівнюваних АБ становив 87,7 та 81,7% відповідно. Цефоперазон/сульбактам асоціювався з вищою клінічною ефективністю, ніж контрольні препарати (ВР 1,98; 95% ДІ 1,31-3,00). Перевага цефоперазону/сульбактаму над препаратами порівняння залишалася незмінною в об'єднаному аналізі 10 РКД (ВР 1,89; 95% ДІ 1,18-3,03).

В об'єднаному аналізі досліджень, опублікованих до 2000 р., показник клінічної ефективності застосування цефоперазону/сульбактаму був зіставним з таким при використанні контрольних препаратів (ВР 1,69; 95% ДІ 0,44-6,52), після 2000 р. клінічна ефективність цефоперазону/сульбактаму була вищою, ніж у групі порівняння (ВР 2,03; 95% ДІ 1,43-2,88).

Згідно з локалізацією патологічного процесу, клінічна ефективність цефоперазону/сульбактаму була схожою з аналогічними показниками контрольної групи препаратів у пацієнтів з інфекцією жовчовивідних шляхів (ВР 1,76; 95% ДІ 0,83-3,75), спонтанними

Дослідження

Yura et al., 1985
Janregni et al., 1990
Greenberg et al., 1994
Long et al., 2006
Chandra et al., 2008
Yang et al., 2010
Geng et al., 2012
Wang et al., 2013
Gao et al., 2013
Jiao et al., 2017
He et al., 2020

Загалом (95% ДІ)

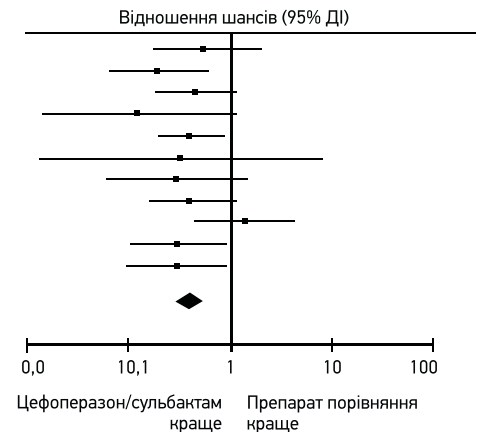


Рис. 1. Частота клінічної невдачі при застосуванні цефоперазону/сульбактаму та препаратів порівняння у лікуванні інтраабдомінальної інфекції

Дослідження

Yura et al., 1985
Janregni et al., 1990
Greenberg et al., 1994
Long et al., 2006
Chandra et al., 2008
Yang et al., 2010
Geng et al., 2012
Wang et al., 2013
Gao et al., 2013
Jiao et al., 2017
He et al., 2020

Загалом (95% ДІ)

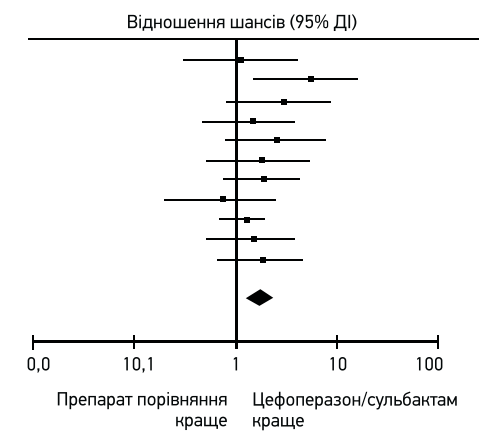


Рис. 2. Частота клінічного одужання при застосуванні цефоперазону/сульбактаму та препаратів порівняння у лікуванні інтраабдомінальної інфекції

Дослідження

Yura et al., 1985
Janregni et al., 1990
Greenberg et al., 1994
Long et al., 2006
Chandra et al., 2008
Yang et al., 2010
Geng et al., 2012
Wang et al., 2013
Gao et al., 2013
Jiao et al., 2017
He et al., 2020

Загалом (95% ДІ)

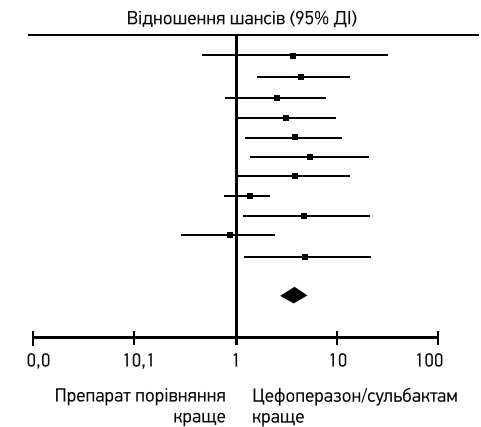


Рис. 3. Частота мікробіологічної ерадикації при застосуванні цефоперазону/сульбактаму та препаратів порівняння у лікуванні інтраабдомінальної інфекції

