



Н.В. Титаренко*, к. мед. н.

Тактика раціональної антибіотикотерапії в акушерстві

У рамках V Міждисциплінарного наукового конгресу з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» провідними спеціалістами було висвітлено низку важливих питань стосовно тактики ведення вагітних у різних клінічних ситуаціях. Зокрема, із доповіддю «Антибіотикотерапія в акушерстві. Як покращити нашу тактику?» виступила доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, лікар-анестезіолог обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова ВОР», кандидат медичних наук Наталія Василівна Титаренко.

Ключові слова: антибіотикотерапія, вагітність, антибіотикорезистентність.



Як зазначає Всесвітня організація охорони здоров'я, інфекції входять до трійки лідерів у структурі материнської летальності. Важливо розпочинати емпіричну антибіотикотерапію якомога швидше, протягом 1 год, при підозрі у вагітної на розвиток сепсису (Plante L.A. et al., 2019). Проте слід зауважити, що через 3-4 доби з моменту призна-

чення антибактеріального препарату широкого спектра дії кількість та тип бактерій в організмі пацієнта суттєво змінюються: у мікробіомі починають переважати стійкі грамнегативні палички, грампозитивні коки та гриби. Тому максимально швидко слід змінювати антибактеріальний засіб на препарат вузького спектра дії, що дозволить мінімізувати ризики відбору високорезистентних патогенів. Адже саме через недотримання цих рекомендацій зростає частота резистентності до антибіотиків.

Існують два шляхи вирішення проблеми антибіотикорезистентності – це створення нових антибактеріальних сполук та оптимізація антибіотикотерапії. Щодо нових антибіотиків ситуація є досить критичною. 3-поміж останніх синтезованих антибактеріальних речовин можна виділити плазоміцин, еравациклін, меропенем + ваборбактам та іміпенем + циластатин + релебактам. Проте за останні 35 років не винайдено жодного нового класу антибактеріальних речовин (Shore C.K.,

Coukell A., 2016). Тому на сьогодні основним шляхом подолання резистентності до антибіотиків виступає оптимізація та раціональне використання існуючої антибіотикотерапії.

Доповідач зауважила, що призначення раціональної антибіотикотерапії базується на дотриманні п'яти основних правил:

- правильний пацієнт;
- правильний час;
- правильний препарат;
- правильна доза;
- правильна тривалість.

Призначаючи пацієнту антибіотик, потрібно бути впевненим, що інфекція, яка спричинила захворювання, є саме бактеріальною й потребує застосування даного препарату. Основним критерієм діагностики має бути клінічне обстеження та виявлення вогнища інфекції. Обов'язково слід пам'ятати, що не у всіх пацієнтів з інфекцією діагностується підвищена температура тіла: у 10% септичних хворих спостерігається гіпотермія, у 35% – нормотермія. Для встановлення бактеріальної природи інфекційного агента також слід орієнтуватися на результати лабораторних досліджень. Так, у загальному аналізі крові буде спостерігатися збільшення рівня лейкоцитів, підвищений відсоток нейтрофілів та зменшення кількості їх зрілих форм. Також у відповідь на бактеріальну інфекцію збільшується синтез прокальцитоніну. Однак основним критерієм діагностики має бути клінічне обстеження та виявлення вогнища інфекції. Також слід пам'ятати, що не у всіх пацієнтів

* Доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, лікар-анестезіолог обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова ВОР».



з інфекцією діагностується підвищена температура тіла: у 10% септичних хворих спостерігається гіпотермія, у 35% – нормотермія.

Правильний час ініціації антибактеріальної терапії має важливе значення, особливо у септичних хворих, адже таке призначення є вирішальним для подальшого виживання пацієнта. Кожна хвилина без вірно поставленого діагнозу та лікування при сепсисі підвищує ризик летальності. Тому екстрена антибактеріальна терапія, що призначається протягом 1 год від моменту встановлення діагнозу сепсису, буде емпіричною, широкого спектра дії та в режимі деескалації.

Вибрати правильний препарат зазвичай досить складно, адже спочатку необхідно мати обґрунтовану здогадку щодо можливих збудників захворювання й визначити джерело інфекції. У табл. 1 представлені основні джерела інфекції при акушерському сепсисі.

Таблиця 1. Джерела інфекції при акушерському сепсисі

| Джерела інфекції | Аntenатальні | Постнатальні |
|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Акушерські | Септичний аборт | Ендометрит |
| | Хоріоамніоніт | Ранова інфекція |
| Неакушерські | Інфекції сечових шляхів | Інфекції сечових шляхів |
| | Пневмонія | Пневмонія |
| | Апендицит | Шлунково-кишковий тракт |

У продовження доповіді Н.В. Титаренко схематично представила тактику вибору правильного препарату. Доповідач зазначила, що при патологіях «верхнього поверху» (ЛОР-органи, дихальна система) переважає грампозитивна флора, а при захворюваннях сечостатевої системи та органів шлунково-кишкового тракту («нижній поверх») етіологічним чинником частіше виступають грамнегативні мікроорганізми.

Збудниками інфекцій «верхнього поверху» здебільшого є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. У якості ефективної емпіричної терапії зазначених патологій можна використовувати макроліди та β-лактами (пеніциліни, цефалоспорино I-II поколінь). Серед інфекційних збудників «нижнього поверху» преваюють *Proteus vulgaris* та *Escherichia coli*. Антибіотиками першої лінії в даному випадку будуть аміноглікозиди та β-лактами (захищені пеніциліни, цефалоспорино III-IV поколінь).

Найбільш часто у такому випадку вибір препарату припадає на цефтріаксон. Однак протягом останніх років стрімко зростає резистентність до даного

засобу. Якщо у 1991 році рівень резистентності до цефтріаксону складав 8,8%, то станом на 2014 рік цей показник збільшився втричі, сягнувши 25,6%.

З метою подолання проблеми високої резистентності до цефтріаксону на сьогодні призначається захищений цефалоспорин III покоління цефоперазон + сульбактам*. Даний препарат має такі переваги:

- широкий спектр протимікробної дії;
- ефективність щодо грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та анаеробів;
- мінімальна резистентність;
- синергізм дії компонентів препарату, що сприяє пригніченню мікроорганізмів приблизно у 4 рази ефективніше порівняно з такими концентраціями кожного компонента при окремому застосуванні.

Було проведено дослідження, у якому порівнювалась чутливість грамнегативної флори до цефтріаксону та захищеного цефоперазону (цефоперазон + сульбактам). Відповідно до отриманих результатів доведено, що грамнегативні збудники у 4-8 разів чутливіші до захищених цефалоспоринів.

Атиповими збудниками інфекцій в акушерстві є мікоплазми, хламідії та уреоплазми. У такому випадку препаратами першого вибору у вагітних мають бути макроліди.

Особливу увагу доповідач приділила проблемі акушерського сепсису. Вона зазначила, що найпоширенішими інфекційними агентами акушерського сепсису на сьогодні виступають *E. coli*, стрептококи групи А (β-гемолітичний стрептокок), *Bacteroides*, *Enterococcus*. У випадку якщо джерело інфекції не відоме, однозначно потрібно «перекрити» усі п'ять вищевказаних мікроорганізмів. Вибір препарату, згідно із сучасними протоколами, залежатиме від того, чи є сепсис госпітальним, чи ні. У випадку госпітального сепсису з невідомим джерелом інфекції першою лінією антибіотикотерапії є піперацилін-тазобактам у комбінації з гентаміцином. У разі ризику виникнення сепсису, спричиненого метицилін-резистентним золотистим стафілококом (MRSA), до цієї комбінації слід додати ванкоміцин або лінезолід. За наявності ризику розвитку стрептококової інфекції групи А препаратом вибору має бути кліндаміцин, а також може бути розглянуто питання щодо призначення імуноглобуліну. Проте, якщо можливою є наявність мультирезистентних грамнегативних збудників, препаратом вибору виступає меропенем.

Дещо іншою має бути лікувальна тактика при негоспітальному сепсисі у вагітних. Препаратами вибору у цьому випадку буде комбінація амоксициліну/ампіциліну із гентаміцином та метронідазолом. У разі виникнення ризику

* Від редакції. Препарат Лаксерс, представлений на фармацевтичному ринку України, містить в одному флаконі цефоперазону 1000 мг та сульбактаму 1000 мг.

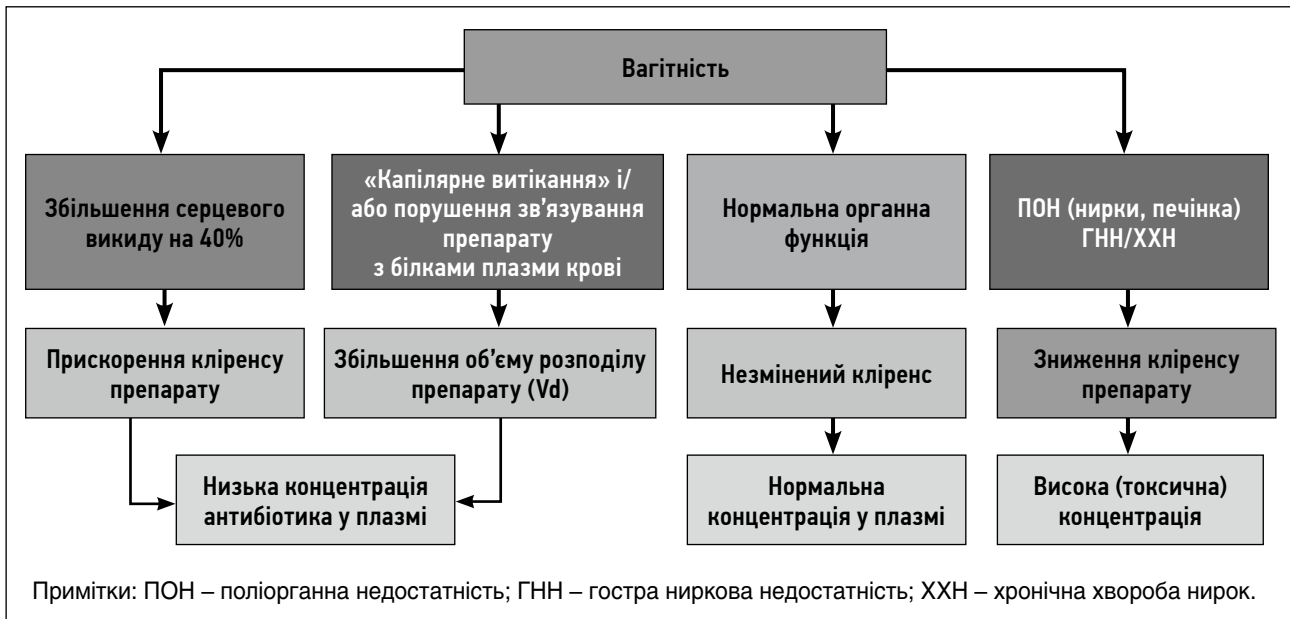


Рис. Фізіологічні зміни під час вагітності, які впливають на фармакокінетику антибактеріальних препаратів

розвитку MRSA-інфекції та стрептококової інфекції групи А лікувальна тактика не відрізняється від такої при госпітальному сепсисі.

Досить важливим є дозування антибактеріального засобу у вагітних. На рисунку представлено фізіологічні зміни під час вагітності, які впливають на ефективність антибактеріальної терапії. До 20-го тижня гестації в організмі жінки збільшується об'єм циркулюючої крові, що, у свою чергу, призводить до прискореного кліренсу препаратів. Іншою особливістю є синдром капілярного витікання та гіпопротеїнемія, у результаті чого порушується зв'язування препаратів із білками плазми крові. Внаслідок цього збільшується й об'єм розподілу препарату. Тому із цими двома факторами може асоціюватися низька концентрація діючої речовини антибактеріального засобу у плазмі крові.

Велике значення має дозування препарату протягом доби. Антибактеріальні засоби вважаються часозалежними, якщо їхня ефективність найбільше

визначається тим проміжком часу, протягом якого концентрація препарату у крові перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію для інфекційного збудника ($T > MIC$). Причому для найкращої реалізації антибактеріальної дії необхідно, щоб це перевищення зберігалось впродовж не менше 40-50% інтервалу часу між окремими введеннями антибіотика. Натомість дозозалежні антибактеріальні засоби застосовуються 1 раз на добу дозою, яка в 10 разів має перевищувати MIC , для пригнічення росту мікроорганізмів (табл. 2).

Ще однією обставиною, що впливає на ефективність антибактеріального засобу, є порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення, у результаті чого виникають труднощі з розподілом препарату та доставкою його до ураженого органа. На сьогодні проведено низку досліджень, в яких оцінювалися різні стратегії покращення стану мікроциркуляторного русла та збільшення біодоступності

Таблиця 2. Параметри фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД), що визначають ефективність антибіотиків

| Препарати | Параметри ФК/ФД | Критерій ефективності |
|--|-----------------|--|
| β-лактами Карбапенеми Лінезолід Еритроміцин Кларитроміцин Лінкозаміди | $T > MIC$ | 40-50% інтервалу між дозуваннями |
| Фторхінолони Метронідазол Даптоміцин | AUC_{24}/MIC | 30% для <i>Str. pneumoniae</i> 100% для грамнегативних бактерій |
| Аміноглікозиди Азитроміцин Тетрацикліни | C_{max}/MIC | 10% |

Примітки: MIC – мінімальна інгібуюча концентрація; AUC_{24} – площа під фармакокінетичною кривою; C_{max} – максимальна концентрація препарату у сироватці крові.



Таблиця 3. Тривалість антибіотикотерапії залежно від локалізації інфекції

| Локалізація інфекції | Тривалість терапії, дні |
|--|-------------------------|
| Інфекції легень | |
| Позалікарняна пневмонія, викликана <i>Str. pneumoniae</i> | 8 |
| Вентилятор-асоційована пневмонія | 8 |
| Вентилятор-асоційована пневмонія на фоні імуносупресії | 14 |
| Пневмонія, викликана <i>Legionella pneumophila</i> | 21 |
| Деструктивна (некротична) пневмонія | 28 |
| Абдомінальні інфекції | |
| Позалікарняний перитоніт | 8 |
| Післяопераційний перитоніт | 14 |
| Інфекції центральної нервової системи | |
| Менінгококцемія | 8 |
| Менінгіт, спричинений <i>Str. pneumoniae</i> | 10-14 |
| Менінгіт, спричинений <i>Listeria monocytogenes</i> | 21 |
| Післяопераційний менінгіт, спричинений <i>Staphylococcus epidermidis</i> або <i>Enterobacteriaceae</i> | 14 |
| Післяопераційний менінгіт, спричинений <i>Staphylococcus aureus</i> або <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 21 |
| Абсцес мозку | ≥28 |
| Катетер-асоційовані інфекції | |
| Неускладнені, спричинені <i>S. epidermidis</i> або <i>Enterobacteriaceae</i> | 8 |
| Неускладнені, спричинені <i>S. aureus</i> , <i>Candida spp.</i> | 14 |

препарату. В одному з вітчизняних досліджень (Андрушак А.В. та співавт., 2019) групам хворих із сепсис-індукованою гіпотензією та синдромом системної запальної відповіді у складі комплексної терапії було призначено Реосорбілакт. У результаті відмічалось збільшення частки перфузованих судин, їх загальної щільності та індексу резистентності судин мікроциркуляторного русла. На базі Інституту еластографії (м. Київ) було проведено дослідження впливу інфузії Реосорбілакту на параметри мікроциркуляції (Марунчин Н.А. та співавт., 2019). Ученими було доведено, що препарат сприяє відкриттю прекапілярних сфінктерів і посилює мікроциркуляцію.

Тривалість проведення антибіотикотерапії може бути досить різною й залежить від багатьох факторів. У табл. 3 наведено терміни застосування антибактеріальних засобів залежно від локалізації джерела інфекції. Однак за відсутності супутньої патології, за умов належного контролю за вогнищем інфекції та адекватної фармакокінетики/пенетрації препарату у тканини курс антибіотикотерапії може бути коротшим. І навпаки, при імуносупресії, резистентності збудника та відсутності контролю за вогнищем інфекції тривалість лікування антибіотиками може бути подовжена.

Також спікер розглянула питання антибіотико-профілактики, наголосивши, що остання полягає в запобіганні розвитку інфекції в місці розрізу

(ділянка хірургічного втручання). У такому випадку необхідно діяти на збудники інфекцій шкіри, тобто на грампозитивну флору (стафілококи та стрептококи). Препаратами першої лінії у цьому випадку мають бути β-лактами – пеніциліни та цефалоспорини I-II поколінь.

Найбільш вивченим та широко використовуваним препаратом із доведеною ефективністю в антимікробній профілактиці є цефазолін. Його дозування залежить від маси тіла пацієнта (1-3 г). Цефазолін застосовується однократно за 60 хв до операції. Варто пам'ятати, що ефективна концентрація антибактеріального засобу в операційній рані має зберігатися аж до моменту накладання швів, коли мікробна контамінація у рані досягає свого максимуму (Bosco J. et al., 2010; Bratzler D.W. et al., 2013).

Отже, раціональний підхід до антибіотикотерапії є вкрай важливим, оскільки дозволяє профілакувати мікробну резистентність, запобігти несумісності антибіотиків, знизити вартість лікування й створити кращий прогноз для пацієнта.

Підготувала Оксана Габрук

Переглянути відео доповіді
можна, відсканувавши QR-код.

