



DOI: 10.31636/prmd.v6i1.1

## Антимікробна терапія важких “цивільних” інтраабдомінальних інфекцій: сучасний підхід до емпіричної антибіотикотерапії

<sup>1</sup>Доморацький О. Е., <sup>2</sup>Ярошук Д. В., <sup>3</sup>Гладкіх В. Ю., <sup>4</sup>Михайленко Д. Є., <sup>5</sup>Павленко О. І.

<sup>1</sup>НУОЗ імені П. Л. Шупика; ПП “Клініка МЕДІКОМ”

<sup>2</sup>Кафедра хірургії стоматологічного факультету НМУ імені О. О. Богомольця

<sup>3</sup>КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології”

<sup>4</sup>ПП “Клініка МЕДІКОМ”

<sup>5</sup>КНП “Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги”

**Резюме:** в цій публікації обговорюються проблеми лікування важких інтраабдомінальних інфекцій, а саме: емпірична антимікробна терапія вторинних перитонітів з огляду на сучасний стан питання в розумінні авторів, сучасних настанов та наказів МОЗ України. Місця використання добре відомого, але нового для України препарату піперацилін / тазобактаму, карбапенемів, антибіотиків резерву. Ми не розглядаємо тут кандидозний, первинний і третинний перитоніти; сподіваємось приділити цьому увагу в наступних публікаціях.

**Ключові слова:** інтраабдомінальні інфекції, інтенсивна терапія, емпірична антибіотикотерапія, піперацилін / тазобактам.

### Актуальність

Інтраабдомінальні інфекції (IAI) — це поняття, що об'єднує велику кількість патологічних станів, більшість з яких виникають внаслідок потрапляння мікроорганізмів із шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у стерильні ділянки черевної порожнини. Це може статися в разі ушкодження стінки ШКТ внаслідок перфорації (апендицит, перфоративна виразка або дивертикуліт), травми або хірургічного втручання. Товариство інфекційних хвороб США (IDSA) пропонує класифікувати IAI таким чином:

- позашпитальні та шпитальні;
- пізні шпитальні (зазвичай третинні перитоніти);
- неускладнені та ускладнені (коли до патологічного процесу залучені більш ніж один орган черевної порожнини, або один орган та очеревина). Пізній початок шпитальний;
- з порушенням анатомічного бар'єра (перфорації, проникаючі травми);
- без порушення анатомічного бар'єра (панкреатит, холецистит);

- з локалізованим перитонітом;
- з розлитим перитонітом;

а пацієнтів поділяти на групи середнього та високого ризику щодо досягнення контролю джерела інфекції; низький ризик відсутній при діагнозі IAI. До пацієнтів високого ризику належать:

- ті, кому виконане оперативне втручання, спрямоване на контроль джерела інфекції пізніше 24 годин;
- оцінювання за APACHE II  $\geq 15$  балів;
- похилий вік;
- декомпенсація супутніх захворювань;
- низький рівень альбуміну;
- знижений аліментарний статус;
- дифузний перитоніт;
- наявність злоякісних новоутворень.

Опис пацієнтів групи високого ризику дуже часто співпадає із “середньостатистичним” пацієнтом ВАІТ. У подальшому в цій статті йтиметься про ускладнену IAI, тобто вторинний перитоніт.

Проблема лікування інтраабдомінальних інфекцій існує дуже давно, але, незважаючи на вивченість, і досі лишається однією з основних причин смертності у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) та зберігає друге місце (18%) серед інфекцій ВАІТ за даними EPIC III, причому хоча б один антибіотик отримувало 68% пацієнтів ВАІТ [1]. IAI частіше асоціюються із септичним шоком і гострим ураженням нирок, ніж інфекції інших локалізацій [2]. Багатоцентрові дані про клінічні ознаки та мікробіологію абдомінальних інфекцій у важкохворих є рідкісними та часто обмежені одним регіоном чи країною. В останні роки повідомляють про збільшення абдомінальних інфекцій, спричинених нозокоміальними та резистентними мікроорганізмами. Нещодавні спостереження показали, що резистентність до антимікробних препаратів однаково часто зустрічається у позалікарняних і пізніх внутрішньолікарняних інфекціях, що ставить під сумнів основні принципи емпіричної протимікробної терапії, включаючи парадигму: патогени, залучені до позалікарняної інфекції, охоплюються стандартними емпіричними антимікробними схемами, а по-друге, концепції нозокоміального придбання як основного фактора залучення резистентності [5]. Так, у Канаді повідомляють про неефективність емпіричної антибіотикотерапії у 9% пацієнтів з ускладненою IAI та 11% у пацієнтів з інфекцією сечостатевого тракту [3].

Головним у лікуванні ускладненої IAI є своєчасний, ефективний та надійний хірургічний контроль джерела інфекції. Але й своєчасна та відповідна патогенспрямована терапія має важливе значення для ефективного лікування важких інфекцій, особливо в умовах невідкладної допомоги, і на початку вона зазвичай емпірична. Процес прийняття рішень, який використовують клініцисти для досягнення цієї мети, далеко не простий: ми повинні вибрати один або кілька протимікробних препаратів для введення на ранніх стадіях захворювання завжди без знання збудника або, в кращому випадку, спираючись на попередні посіви, а в найкращому – ми маємо мікробіологічний паспорт власного відділення (що на теперішній момент рідкість). В Україні цей вибір ускладнюється війною внаслідок агресії російської федерації, великою кількістю поранених, швидким розповсюдженням та селекцією надагресивних і надстійких мікроорганізмів. Саме тому ми додали слово “цивільних” у назву статті; зазвичай IAI, що виникли внаслідок комботравми, мають свої особливості патогенезу та лікування.

**Методи та матеріали:** аналіз наукометричних баз даних, власний досвід.

## Результати

Щодо епідеміології IAI: одне з останніх когортних багатоцентрових досліджень має такі результати. До когорти увійшов 2 621 пацієнт із 309 ВАІТ, країн Північної та Південної Америки, Східної та Західної Європи, країн Азії та Африки в рамках роботи групи “AbSeS”. Інфекція була позалікарняною у 31,6%, госпітальною з раннім початком у 25%, а лікарняною з пізнім початком – у 43,4% пацієнтів. Загальна поширеність резистентності до антимікробних препаратів становила 26,3%, а грамнегативних бактерій, які важко піддаються лікуванню, – 4,3%, з великими варіаціями залежно від географічного регіону. Не спостерігалось жодної різниці в поширеності антимікробної резистентності залежно від шпитального чи позашпитального інфікування. Загальна смертність склала 29,1%. Незалежні фактори ризику смертності включали внутрішньолікарняну інфекцію з пізнім початком, розлитий перитоніт, сепсис, септичний шок, літній вік, недоїдання, печінкову недостатність, застійну серцеву недостатність, антимікробну резистентність (метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*, ванкоміцинрезистентний

ентерокок, грамнегативні бактерії, що продукують  $\beta$ -лактамази розширеного спектра, або стійкі до карбапенемів грамнегативні бактерії) і невдача контролю над джерелом інфекції [6]. Наразі в Україні відсутня така інформація.

Як правило, ІАІ є полімікробною за участю грамнегативної флори, яка обумовлює системну протизапальну відповідь, та анаеробів, які відіграють важливу роль у формуванні абсцесів, — так звана двостадійна концепція захворювання. Основними аеробними збудниками ускладненої ІАІ за даними Європейського аналізу є *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* та *Pseudomonas aeruginosa* [7].

*E. coli*-резистентність до фторхінолонів є значно вищою в Центральній Європі, Східній та Південно-Східній Європі та Південній Європі (27,7%, 20,9%, 23,1% відповідно) порівняно із Західною Європою (12,5%). Резистентність до карбапенемів є проблемою лише у Східній та Південно-Східній Європі (15,9%), а стійкість до аміноглікозидів є актуальною у країнах Центральної Європи (14,0%). *K. pneumoniae* — показники резистентності до всіх відповідних антибіотиків були вищими в Центральній Європі, Східній і Південно-Східній Європі та Південній Європі порівняно із Західною. Резистентність *P. aeruginosa* є проблемою у всіх європейських регіонах. Стійкість до всіх класів антибіотиків часто перевищує 20% у Західній Європі. Надзвичайно високі показники резистентності спостерігаються у Південній Європі проти піперациліну / тазобактаму (37,5%), карбапенемів (38,3%), а у Східній та Південно-Східній Європі – проти фторхінолонів (35,5%), аміноглікозидів (38,5%) та карбапенемів (45,0%). Зауважимо, також у Західній Європі резистентність *P. aeruginosa* до карбапенему наближається до 30%. Стійкість до амінопеніциліну у *E. faecalis* є особливою проблемою на Сході та Південному Сході Європи (30,6%), тоді як ванкоміцинрезистентні ентерококи (VRE) загалом викликають менше занепокоєння. У штамів *E. faecium* резистентність до амінопеніциліну висока у всіх європейських регіонах (> 70%). Поширеність VRE виявляється вищою у Центральній (15,4%) і Східній, Південно-Східній Європі (15,2%), але кількість ізолятів низька [5].

Головним чинником успішного лікування ІАІ є хірургічний контроль джерела інфекції. Невдала хірургічна тактика пов'язана із підвищенням смертності більше, ніж неадекватна емпірична антибі-

отикотерапія [8, 9]. Однак сучасні хірургічні настанови розглядають хірургічний контроль інфекції як мультидисциплінарну проблему, вирішення якої неможливе без антимікробної терапії [10]. Отже вибір емпіричної антимікробної терапії лишається необхідним, але складним завданням в умовах сучасного рівня резистентності.

Всесвітня спілка невідкладної хірургії (WSES) рекомендує використовувати антимікробні схеми, які мають активність проти типових грамнегативних *Enterobacteriaceae*, грампозитивних коків та облигатних анаеробів, що є причиною ІАІ. Під це визначення підходить дуже багато антибіотиків та схем антимікробної терапії.

Не рекомендовано застосування схем на основі аміноглікозидів рутинно для емпіричної терапії (клас 1-B). Можливе використання цих препаратів для лікування новонароджених пацієнтів і для лікування ІАІ через резистентність грамнегативних мікроорганізмів у всіх пацієнтів, якщо інші препарати не підходять.

Не рекомендовано використання ампіцилін-сульбактаму рутинно для емпіричної терапії (клас 2-B) та амоксициліну з клавулановою кислотою для емпіричної терапії (клас 2-B).

Рекомендовано застосування піперацилін-тазобактаму для емпіричної терапії дорослих і дітей (клас 1-A), але зарезервуйте цей препарат переважно для пацієнтів з вищим ризиком через його антимікробну дію з ширшим спектром (клас 2-C).

Не рекомендовано використання цефазолін плюс метронідазол рутинно для емпіричної терапії (клас 2-C). Розглянути використання цефуросиму плюс метронідазол як варіант емпіричної терапії дорослих і дітей із меншим ризиком (2-B клас). Можливе застосування цефотаксиму або цефтріаксону плюс метронідазол для емпіричної терапії дорослих і дітей із меншим ризиком (1-A клас). Можливе використання цефтазидиму та метронідазолу як варіант емпіричної терапії дорослих і дітей (клас 2-A), але зарезервуйте цю схему переважно для пацієнтів із вищим ризиком через її антимікробний вплив з ширшим спектром дії (клас 2-C). Використовуйте цефепім плюс метронідазол для емпіричної терапії дорослих і дітей (клас 1-A), але зарезервуйте цю схему переважно для пацієнтів із вищим ризиком через її антимікробний вплив з ширшим спектром дії (клас 2-C). Можливе використання цефтолозан-тазобактаму та метронідазолу як варіант емпіричної тера-

пії дорослих (клас 2-A), але зарезервуйте цю схему насамперед для пацієнтів з вищим ризиком, у яких є серйозна підозра або доведена інфекція резистентними штамми *Pseudomonas aeruginosa*, для яких інші агенти не підходять (клас 2-C). Можливе використання цефтазидиму-авібактаму та метронідазолу як варіант емпіричної терапії дорослих (клас 2-A), але зарезервуйте цю схему в першу чергу для пацієнтів із вищим ризиком, у яких є серйозна підозра або доведена інфекція *Klebsiella pneumoniae*, що продукує карбапенемазу (КРС), та *Enterobacteriaceae*, для яких інші засоби не підходять (клас 2-C).

Можливе використання ертапенему для емпіричної терапії дорослих і дітей із меншим ризиком (1-A клас). Використовуйте дорипенем для емпіричної терапії дорослих (клас 1-A), але зарезервуйте цей препарат переважно для пацієнтів із вищим ризиком через його антимікробну дію з ширшим спектром (клас 2-C). Не використовуйте дорипенем для емпіричної терапії дітей, якщо немає інших варіантів (клас 1-C). Використовуйте іміпенем-циластатин або меропенем для емпіричної терапії дорослих і дітей (клас 1-A), але зарезервуйте ці препарати переважно для пацієнтів із вищим ризиком через їхню антимікробну дію з ширшим спектром (клас 2-C).

Можливе застосування: азтреонам плюс метронідазол плюс ванкоміцин як варіант для емпіричної терапії дорослих і дітей (клас 2-B), для пацієнтів із підвищеним ризиком, хто має серйозну алергію на  $\beta$ -лактами.

Тайгециклін не рекомендований для емпіричної терапії.

Використовуйте метронідазол як бажаний антианаеробний засіб у комбінованих схемах емпіричної терапії у дорослих і дітей (клас 1-B).

Можливе використання ампіциліну для емпіричної або патогенспрямованої терапії чутливих штамів ентерококів у дорослих і дітей з підвищеним ризиком (2-B клас). Можливе використання ванкоміцину для емпіричної або патогенспрямованої терапії чутливих до ванкоміцину *Enterococcus faecium* або метицилінрезистентних *Staphylococcus aureus* (MRSA) у дорослих і дітей з підвищеним ризиком (2-B клас). Включіть ванкоміцин у схему на основі азтреонаму для охоплення грампозитивних організмів (клас 2-B). Використання лінезоліду або даптоміцину для емпіричної або патогенспрямованої терапії інфекцій, спричинених резистентними до ванкоміцину *Enterococcus spp.* (VRE) і як альтернатива ванкоміцину

при інфекціях, викликаних MRSA, у дорослих і дітей (клас 2-B).

Для пацієнтів високого ризику робоча група WSES пропонує, щоб пацієнти з вищим ризиком із ускладненою ІАІ, особливо з сепсисом або септичним шоком, отримували емпіричну антимікробну терапію ширшого спектра, щоб мінімізувати ризик неадекватної початкової терапії. Агенти, які були включені до цієї категорії, — це піперацилін-тазобактам, карбапенеми широкого спектра дії, іміпенем-циластатин, меропенем і дорипенем, а також цефепім плюс метронідазол. Застосування цефтазидиму та метронідазолу є варіантом, хоча це менш підтверджено сучасними даними. Подібним чином можна розглянути застосування азтреонаму плюс метронідазол плюс ванкоміцин, особливо для пацієнтів з важкими алергічними реакціями на  $\beta$ -лактами.

Хоча існують переконливі докази того, що антиентерококова терапія не потрібна пацієнтам із низьким ризиком з ускладненою ІАІ, менш ясно, чи це стосується пацієнтів з ускладненою ІАІ з вищим ризиком. Частота виявлення ізолятів *Enterococcus spp.*, здається, збільшується у пацієнтів з вищим ризиком порівняно з пацієнтами із нижчим ризиком. Виділення *Enterococcus spp.* також було пов'язане з гіршими клінічними наслідками, включаючи смерть, у деяких дослідженнях пацієнтів із вищим ризиком ускладненої ІАІ. Таким чином, робоча група дійшла висновку, що існує доцільність надання емпіричного антиентерококового покриття тяжкохворим пацієнтам з ІАІ. [11]

## Обговорення та висновки

Автори розуміють, що не можна переносити дані закордонних досліджень на Україну, але то єдина відносно достовірна інформація, з якою ми можемо працювати. Також при аналізі або імплементації закордонних рекомендацій треба пам'ятати про обмеження цих досліджень (професійна упередженість, неоднорідність даних в різних дослідницьких центрах, різний економічний стан держав тощо; ці обмеження зазвичай вказані у результатах досліджень) та реалії наших можливостей (дефіцит середнього медичного персоналу, обмеженість фінансування, неналежна співпраця з мікробіологічними лабораторіями тощо).

Звичайно, емпіричне призначення антимікробних препаратів має ґрунтуватись на місцевій епідеміології, важкості стану пацієнта й відповідати завдан-

ням клініки. Також треба враховувати такі фактори ризику, що інфекція може бути викликана мультирезистентною флорою. Фактори такого ризику:

- попереднє застосування антибіотиків ( $\leq 3$  міс.);
- попередня госпіталізація ( $\leq 6$  міс.);
- поточна госпіталізація понад 48 годин.

Але з огляду на коштовність та складність вивчення мікробних пейзажів у наших закладах охорони здоров'я загалом, та ВАІТ особливо, довгий час неконтрольованого застосування “ексклюзивних” схем антибіотикотерапії, наша емпірична антибіотикотерапія найемпіричніша.

Цефалоспорины третьої генерації не рекомендовані до лікування хворих групи високого ризику з ускладненою ІАІ, навіть якщо такі хворі не потребують лікування у ВАІТ. Із 2018 року Європейський центр контролю за хворобами при вивченні резистентності не враховує цефтріаксон. В Україні наказом МОЗ №1513 від 23.08.23 цефтріаксон та левофлоксацин віднесені до групи резерву і не можуть бути призначені без узгодження з клінічним фармацевтом. Але ще лишаються доступними цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон та цефоперазон / сульбактам; мабуть, їх емпіричне призначення має бути виключене для важких пацієнтів з ІАІ, а для пацієнтів середньої важкості обґрунтованим. Можливе призначення комбінації цефепім 1–2 г кожні 12 годин плюс метронідазол 0,5 г кожні 6 годин пацієнтам без септичного шоку. Треба пам'ятати про відсутність антиентерококової активності в такій комбінації. Також призначення цефалоспоринов III та IV генерацій веде до селекції штамів, що продукують  $\beta$ -лактамази розширеного спектра, проти яких частково зберігає активність піперацилін / тазобактам, а надійну активність мають лише карбапенеми,

що й призводить до їх підвищеного використання і провокує вже розвиток карбапенемрезистентності. Таким чином, пусковим гачком резистентності грамнегативної флори є надмірне і необґрунтоване використання цефалоспоринов III та IV генерацій. Оскільки плазмідні гени  $\beta$ -лактамаз розширеного спектра часто містять і гени, що кодуєть механізми резистентності до фторхінолонів, то використання фторхінолонів теж сприяє поширенню резистентності як до них самих, так і до цефалоспоринов III та IV генерацій.

З огляду на подальше вивчення питання емпіричного антиентерококового покриття у хворих з ускладненою ІАІ, автори зазначають доцільність такого захисту лише для пацієнтів з високим ризиком або пацієнтів ВАІТ [4]. Пам'ятаючи про повідомлення групи “AbSeS” про високу резистентність *E. faecium* до ампіцилін / сульбактаму понад 70 %, для протиентерококового захисту логічно призначити ванкоміцин 15 мг/кг кожні 8 годин важким пацієнтам, що лікуються у ВАІТ. Хоча, скоріше за все, в Україні немає такої високої резистентності до ампіциліну, як у країнах Східної та Південно-Східної Європи; але це лише припущення.

Хоча, звісно, інтраабдомінальні інфекції є полімікробними з переважанням Гр(-) флори, важливим є той факт, що при пошкодженні цілісності травної трубки вони частіше змішані аеробно-анаеробні, і тому антианаеробна активність препаратів (або комбінації) є обов'язковою для пацієнтів цієї категорії.

Серед анаеробів найбільш патогенними та домінуючими є група *Bacteroides spp.* Частота виявлення групи *Bacteroides spp.* та їхній видовий склад у клінічних зразках від оперованих пацієнтів суттєво відрізняються від частоти виявлення у зразках калу – див. таблицю 1 [15], що й свідчить про їхню неоднакову патогенність та етіологічну роль у полімікробних

**Таблиця 1.** Частота виявлення різних видів *Bacteroides spp.* та споріднених з ними у зразках калу; зразках, отриманих при хірургічних втручаннях, і в крові

	Кал, %	Клінічні зразки, %	Кров
<i>B. vulgatus</i>	43–45	2–3	3–6
<i>B. thetaiotaomicron</i>	15–29	13–17	16–20
<i>P. distasonis</i>	9	3–6	4
<i>B. fragilis</i>	4–13	63–81	55–54
<i>B. ovatus</i>	4	0–7	4–5

	Number of strains	MIC (mg/L)			Resistance % at breakpoints (mg/L)	
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI	EUCAST
<b>Piperacillin/tazobactam</b>						
B. fragilis group	824	0.016-> 256	4	32	> 128	> 16
B. fragilis	600	0.016-> 256	2	16	3.1	10.3
B. thetaiotaomicron	83	0.125-> 256	16	128	1.7	6.5
B. ovatus	49	0.25-32	8	32	12.0	32.5
B. vulgatus	42	0.25-256	8	32	0	14.2
P. distosonis	14	2-256	8	64	4.8	14.3
B. uniformis	10	0.5-256	4	16	14.3	21.4
Other species	26	0.125-64	8	16	10.0	10.0
<b>Imipenem</b>						
B. fragilis group	824	0.002-> 32	0.5	0.5	> 16	> 8
B. fragilis	600	0.002-> 32	0.25	0.25	0.85	
B. thetaiotaomicron	83	0.047-8	0.25	0.25	1.2	1.2
B. ovatus	49	0.016-2	0.25	0.25	0	0
B. vulgatus	42	< 0.125-2	0.125	0.125	0	0
P. distosonis	14	0.125-2	0.5	0.5	0	0
B. uniformis	10	0.125-2	0.125	0.125	0	0
Other species	26	0.012-8	0.5	0.5	0	0
<b>Clindamycin</b>						
B. fragilis group	824	0.016-> 256	2	> 256	> 8	> 4
B. fragilis	600	0.016-> 256	1	256	32.4	32.4
B. thetaiotaomicron	83	0.047-> 256	4	> 256	28.5	28.5
B. ovatus	49	0.125-> 256	4	> 256	42.2	42.2
B. vulgatus	42	0.016-> 256	2	> 256	44.9	44.9
P. distosonis	14	0.016-> 256	1	> 256	47.6	47.6
B. uniformis	10	1-256	8	256	28.6	28.6
Other species	26	0.047-256	2	256	60.0	60.0
<b>Moxifloxacin</b>						
B. fragilis group	824	< 0.125-32	1	16	> 8	> 4
B. fragilis	600	< 0.125-64	0.5	8	32.4	32.4
B. thetaiotaomicron	83	0.125-32	1	16	28.5	28.5
B. ovatus	49	< 0.125-32	1	4	42.2	42.2
B. vulgatus	42	< 0.125-64	1	32	44.9	44.9
P. distosonis	14	< 0.125-2	0.5	1	47.6	47.6
B. uniformis	10	< 0.125-4	1	4	28.6	28.6
Other species	26	< 0.125-32	0.5	4	60.0	60.0
<b>Metronidazole</b>						
B. fragilis group	824	0.016-256	0.5	1	> 32	> 4
B. fragilis	600	0.016-32	0.5	1	0.25	0.5
B. thetaiotaomicron	83	< 0.125-> 256	0.5	2	0.2	0.5
B. ovatus	49	0.032-2	0.5	2	1.2	1.2
B. vulgatus	42	< 0.125-4	0.5	1	0	0
P. distosonis	14	0.125-2	0.5	1	0	0
B. uniformis	10	0.016-2	0.5	1	0	0
Other species	26	< 0.125-4	0.5	2	0	0

асоціатах, в першу чергу при перитонітах та інтраабдомінальних абсцесах внаслідок порушення цілісності травної трубки.

Щільність маси мікроорганізмів та їхній видовий склад залежно від відділу кишечника давно і добре досліджено. Якщо розглядати травний тракт від шлунка до прямої кишки, то загалом чим дистальніше, тим більша кількість як загальної мікробної маси в 1 см<sup>3</sup> кишкового вмісту, так і кількість анаеробів та їх різноманіття [14]. Мікробіом шлунково-кишкового тракту, певні види якої і є основними збудниками ІАІ, в тонкому кишечнику виразно відрізняється від мікробіому товстого кишечника; особливо це стосується анаеробів. Група *Bacteroides spp.* міститься переважно в товстому кишечнику, зустрічається невелика кількість і в тонкому [14, 15].

**Чутливість бактероїдів порівняно з іншими препаратами з антианаеробною активністю [16].**

Зважаючи на широкий спектр дії, клінічно значимому антианаеробну активність, низьку токсичність, антиентерококову, антисиньогнійну активність, активність проти частини ентеробактерій, що продукують β-лактамази розширеного спектра, доцільно розглянути піперацилін / тазобактам в якості препарату першої лінії емпіричної терапії для пацієнтів із групи середнього ризику і значної частини пацієнтів з групи високого ризику, з ускладненою ІАІ, без септичного шоку. Кращих результатів у важких пацієнтів стабільних можна очікувати у випадках, коли пацієнт високого ризику має ІАІ внаслідок перфорації якогось відділу тонкого кишечника або перфорації товстої кишки — тривалість перитоніту до 12 годин. Піперацилін / тазобактам (PTZ) доступний в Україні під назвою Рефлекс®. Його застосовують по 4,5 г кожні 6–8 годин шляхом як короткої (0,5–1 год), так і подовженої (3–4 години) інфузії, а також шляхом постійної інфузії — перша 2,25–4,5 г доза вводиться болюсно або інфузійно 15 хв і відразу підключається постійна інфузія 4,5 г на 6–8 годин (13,5–18 г/добу). У США доступна форма випуску PTZ (36 г / 4,5 г) флакон: 40,5 г [17]. Пролонговані режими дозування, а ще краще — постійна інфузія дозволяють швидко і на потрібний час (не менше 50 % часу між дозами) створити концентрацію PTZ 16 мкг/мл, а інколи й вище, у більшості пацієнтів у плазмі, перитонеальній рідині та в очеревині. Створення таких стабільних концентрацій забезпечує не тільки перевищення мінімальної інгібуючої концентрації для всіх чутливих мікроорганізмів, але також до-

зволяє досягти ефекту проти частини ізолятів, які згідно з критеріями EUCAST v. 13.1 від 29 червня 2023 року відносяться до резистентних [12]. В той же час постійні інфузії дозволяють утримувати постійні концентрації піперациліну 22–35 мкг/мл [17]. Збільшення відсотка часу між інфузіями, протягом якого концентрація утримується не нижче МІК, а тим більше – постійне утримання концентрації вище МІК, важливе для важких пацієнтів: це підвищує ефективність. Треба зауважити, що для звичайних коротких інтермітуючих інфузій 4,5 гр кожні 8 годин Rationale Document від EUCAST v. 1.0 2010 рік декларують 50 % часу між дозами ймовірність утримання концентрацій вище 4 мкг/м — 99 %, ймовірність утримання вище 8 мкг/мл в крові — 80 %, і лише 13 % — ймовірність утримання концентрації 16 мкг/мл. Це більш консервативна оцінка фармакокінетичних параметрів, і тому краще притримуватись її, ніж точки зору авторів із дослідження [12].

Перевагами PTZ є активність проти *P. aeruginosa*, деяких ентерококів, антианаеробна активність та відсутність застосування в Україні (незважаючи на рекомендації щодо застосування піперацилін / тазобактаму для стартової емпіричної терапії в багатьох західних настановах, у нашій державі він почав активно застосовуватись лише кілька років тому). Слід зазначити, що ентерококи, нечутливі до ампіциліну, будуть нечутливі і до PTZ, тому для повного антиентерококового покриття у пацієнтів групи високого ризику доцільно додати ванкоміцин. При застосуванні PTZ необхідно ретельно моніторити стан коагуляції та функцію нирок пацієнта.

Для певних категорій пацієнтів з ІАІ базою для стартової емпіричної терапії повинні бути карбапенеми з антиентерококовими препаратами. Це наступні категорії:

- пацієнти з інтраабдомінальною інфекцією та септичним шоком чи гемодинамічно нестабільні;
- пацієнти з важким каловим перитонітом;
- пацієнти у важкому стані, у яких джерелом інтраабдомінальної інфекції є перфорація будь-якого відділу товстої кишки і з моменту перфорації пройшло понад 12 годин;
- пацієнти з будь-яким станом важкості та рівнем перфорації, про яких є відомості, що у них в останні 90 днів була грамнегативна інфекція чи колонізація, викликана резистентними до цефалоспоринів з покоління та

піперацилін / тазобактаму грамнегативними збудниками;

- пацієнти у важкому стані, які за останні 90 днів мали госпіталізацію до ЗОЗ, де високий рівень грамнегативних збудників, резистентних до цефалоспоринов 3-го покоління та піперацилін / тазобактаму, але чутливих до карбапенемів (що відповідно вимагає створення не тільки національної системи моніторингу, а й регулярної публікації цих даних на виділеному для цього онлайн-ресурсі);
- пацієнти з інфікованим панкреонекрозом.

Антиентерококовим препаратом для цієї категорії пацієнтів у нашій ситуації переважно буде ванкоміцин. Додання чи недодання антиентерококових препаратів залежить від обраного карбапенему, важкості стану пацієнта і наявності епідеміологічної інформації про попередню колонізацію чи інфікування пацієнта ентерококами та профіль фенотипу їхньої чутливості.

Коли не потрібно додавати ванкоміцин:

- проводиться моніторинг колонізації пацієнта і за останні 7 днів не виявлялось ентерококів;
- пацієнту в якості базового карбапенему обрано іміпенем, а за даними моніторингу колонізуючої флори виділявся ентерокок, чутливий до іміпенему;
- проводиться моніторинг колонізації пацієнта і за останні 7 днів виявлялись ентерококи, але чутливі до ампіциліну та з позитивним тестом на синергію з гентаміцином, можемо обрати ампіцилін + гентаміцин [25] (для нормальної функції нирок ампіцилін 1 грам кожні 4 години + гентаміцин 1 мг/кг кожні 8 годин. Після отримання результатів мікробіологічного дослідження, якщо ентерококи не виявлені, ампіцилін з гентаміцином слід відмінити);
- пацієнт у неважкому стані й карбапенемі будуть призначатись через відомості, що у них за останні 90 днів була грамнегативна інфекція чи колонізація, викликана резистентними до цефалоспоринов 3-го покоління та піперацилін / тазобактаму грамнегативними збудниками, але за даними цих самих мікробіологічних досліджень ентерококів не виявляли;
- проводиться моніторинг колонізації пацієнта і за останні 7 днів виявлялись ентерококи, але резистентні до ванкоміцину. Опційно можна

призначити лінезолід по 600 мг кожні 12 годин або даптоміцин 8 мг/кг/добу [19, 25]. Після отримання результатів мікробіологічного дослідження, якщо ванкоміцинрезистентні ентерококи чи інші грамнегативні збудники, що потребують призначення лінезоліду, не виявлені, то лінезолід або даптоміцин можна відмінити).

На жаль, резистентність досягла такого рівня, що для певних категорій пацієнтів з ІАІ базою для стартової емпіричної терапії повинні бути препарати з активністю проти карбапенемрезистентних ентеробактерій з доданням антиентерококових та антианаеробних препаратів. Це наступні категорії пацієнтів:

- пацієнти з інтраабдомінальною інфекцією у важкому стані, які за останні 90 днів мали госпіталізацію до ЗОЗ, де високий рівень ентеробактерій, резистентних до карбапенемів;
- пацієнти з будь-яким станом важкості та рівнем перфорації, про яких є відомості, що у них за останні 90 днів була грамнегативна інфекція чи колонізація, викликана резистентними до карбапенемів ентеробактеріями.

Вибір для антимікробної терапії таких пацієнтів є одночасно і проблемою, і досить простим. Проблеми — висока резистентність і немає 100 % ефективних препаратів чи комбінацій, а простим, тому що вибір препаратів надзвичайно обмежений. (Нижче йдеться про препарати, доступні в Україні). Відповідно, з наведеного випливає, що для частини пацієнтів уже просто немає ефективних антимікробних препаратів. Із препаратів та комбінацій, які можна рекомендувати для емпіричної терапії карбапенемрезистентних ентеробактерій [18–24], в Україні є лише цефтазидим / авібактам, можливість одночасного призначення цефтазидим / авібактаму з азтреонамом та, можливо, використання поліміксину В, колістину чи парентерального фосфоміцину у високих дозах, можливо в комбінаціях з вищезазначеними препаратами. Призначення системних поліміксинів та парентерального фосфоміцину як препаратів останнього резерву повинне здійснюватись після затвердження клінічним фармакологом ЗОЗ або консиліумом із залученням завідувача відділення. Тому зараз зупинимось на призначенні цефтазидим / авібактаму з/без азтреонаму. Хоча дані щодо чутливості карбапенемрезистентних



ентеробактерій до цефтазидим / авібактаму в Україні системно не аналізувалися, згідно з особистим досвідом авторів та комунікації з лабораторіями великих клінік, у деяких клініках чутливість карбапенемрезистентних ентеробактерій до цефтазидим / авібактаму менша 50%. Механізми цієї резистентності в Україні досліджені, на жаль, погано. Але, виходячи із світових даних, можна припустити, що переважно це поєднання продукції тих  $\beta$ -лактамаз, які авібактам блокує ( $\beta$ -лактамази широкого спектра, AmpC- $\beta$ -лактамази, KPC, OXA-48 карбапенемази) з металобеталактамазами, які авібактам не блокує. Можливим рішенням у цій ситуації може бути комбінація цефтазидим / авібактаму з азтреонамом [18–24]. Хоча азтреонам гідролізується  $\beta$ -лактамазами широкого спектра, AmpC- $\beta$ -лактамазами, KPC, OXA-48 карбапенемазами, він мало піддається гідролізу металобеталактамазами. Тому комбінація цефтазидим / авібактам + азтреонам у багатьох випадках є ефективною проти ізолятів ентеробактерій, що резистентні до цефтазидим / авібактаму [18–24]. Хоча, якщо до описаних механізмів резистентності додаються ще й порушення проникності мікробної стінки чи ефлюкс антибіотиків, то ефективність її проти карбапенемрезистентних ентеробактерій може знижуватись або бути відсутньою.

Відносно частини карбапенемрезистентних *P. aeruginosa* цефтазидим / авібактам теж має активність. На жаль, відносно карбапенемрезистентних *A. baumannii* цефтазидим / авібактам не має суттєвої активності [22, 23, 24].

Антиентерококовим препаратом для цієї категорії пацієнтів у нашій ситуації буде ванкоміцин (також див. частину, де описано вибір антиентерококового препарату на додаток до карбапенемів).

Також потрібно враховувати, що ані цефтазидим / авібактам, ані комбінація цефтазидим / авібактам + азтреонам не мають суттєвої активності проти анаеробів. Тому при їх призначенні при ІАІ потрібно додавати метронідазол.

Таким чином, емпірична терапія, що впливає на карбапенемрезистентні ентеробактерії, для пацієнтів з нормальною функцією нирок матиме такий вигляд: цефтазидим-авібактам 2,5 грами інфузія 2 години кожні 8 годин + метронідазол 500 мг інфузія 30 хв кожні 6 годин (якщо очікується, що карбапенемрезистентні ентеробактерії чутливі до цефтазидим / авібактаму), або цефтазидим-авібактам 2,5 грами інфузія 2 години кожні 8 годин + азтреонам

2 грами інфузія 2 години кожні 8 годин + метронідазол 500 мг інфузія 30 хв кожні 6 годин. Логічно до отримання інформації щодо збудника та механізмів резистентності призначати цефтазидим / авібактам з азтреонамом, а не в монотерапії.

Цефтазидим / авібактам і азтреонам також можна вводити подовженими чи постійними інфузіями; показання до цього має визначати клінічний фармаколог чи інший спеціаліст з антимікробної терапії.

Щодо безпеки включення ванкоміцину в основні схеми емпіричної антибіотикотерапії важких ІАІ було виконано мультицентрове дослідження, де порівнювали пиптаз + ванко проти цефепім + ванко та меропенем + ванко. Результат: комбінація пиптаз + ванко частіше викликає гостре пошкодження нирок, ніж цефепім + ванко та меропенем + ванко, але відсутня різниця у виживаності та смертності у всіх групах дослідження [26].

Також вкрай важлива така проста річ, як дотримання протоколу антибіотикотерапії для виживання пацієнта, причому багато залежить від людського фактора. Одним із факторів ризику недотримання протоколу був вік анестезіологів понад 36 років [27]. (Автори розуміють спірність цього твердження і не підтримують його, але воно опубліковане).

З огляду на сказане, видається логічним початковою емпіричною антибіотикотерапією середніх та важких ІАІ без септичного шоку та попередніх даних про наявність мультирезистентної флори вважати схеми на основі піперацилін / тазобактаму. А власне, вирішення проблеми лікування важких інтраабдомінальних інфекцій та абдомінального сепсису залежить від якості мультидисциплінарного підходу: хірургічна служба, служба анестезіології та інтенсивної терапії, відділу інфекційного контролю, лабораторної діагностики та мікробіологічної діагностики особливо. Емпірична антибіотикотерапія повинна перейти в терапію на основі визначення мікроорганізмів, механізмів їх резистентності та чутливості так швидко, як це можливо.

## References

1. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA [Internet]. 2020 Apr 21;323(15):1478–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
2. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld AJ, Sakr Y, Vincent J-L. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? Critical Care

- [Internet]. 2010;14(2):R32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/cc8909>
3. Righolt CH, Lagace-Wiens P, Mahmud SM. Prevalence, predictors, and consequences of inappropriate empiric antimicrobial therapy for complicated urinary tract and intra-abdominal infections in Winnipeg hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* [Internet]. 2020 Jan;96(1):114891. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114891>
  4. Zhang J, Yu W-Q, Chen W, Wei T, Wang C-W, Zhang J-Y, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Anti-Enterococcal Therapy for Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections* [Internet]. 2021 Mar 1;22(2):131–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2020.001>
  5. Vogelaers D, Blot S, Van den Berge A, Montravers P, Francois G, Labeau S, et al. Antimicrobial Lessons From a Large Observational Cohort on Intra-abdominal Infections in Intensive Care Units. *Drugs* [Internet]. 2021 May 26;81(9):1065–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01534-w>
  6. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2019 Oct 29;45(12):1703–17. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05819-3>
  7. Surveillance atlas of infectious diseases [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/>
  8. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Network Open* [Internet]. 2019 Feb 15;2(2):e187571. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7571>
  9. Reitz KM, Kennedy J, Li SR, Handzel R, Tonetti DA, Neal MD, et al. Association Between Time to Source Control in Sepsis and 90-Day Mortality. *JAMA Surgery* [Internet]. 2022 Sep 1;157(9):817–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2022.2761>
  10. Coccolini F, Sartelli M, Sawyer R, Rasa K, Viaggi B, Abu-Zidan F, et al. Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. *World Journal of Emergency Surgery* [Internet]. 2023 Jul 21;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13017-023-00509-4>
  11. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections* [Internet]. 2017 Jan;18(1):1–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2016.261>
  12. Murao N, Ohge H, Ikawa K, Watadani Y, Uegami S, Shigemoto N, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2017 Sep;50(3):393–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.025>
  13. Buckley MS, Komerdelj IA, D'Alessio PA, Rangan P, Agarwal SK, Tinta NC, et al. Vancomycin with concomitant piperacillin/tazobactam vs. cefepime or meropenem associated acute kidney injury in the critically ill: A multicenter propensity score-matched study. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2022 Feb;67:134–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.10.018>
  14. Spicer WJ. *Clinical Microbiology And Infectious Diseases: An Illustrated Colour Text*. 2th ed. : Published by Churchill Livingstone; 2007. 264 p.
  15. Patrick S. *Bacteroides*. Chapter 51 In: Yi-Wei Tang, Max Sussman, Dongyou Liu, Ian Poxton, Joseph Schwartzman, eds. *Molecular Medical Microbiology*. 2th ed. [Internet]. Academic Press; 2015. p. 917–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-397169-2.00051-2>
  16. Nagy E, Urbán E, Nord CE. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2011 Mar;17(3):371–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03256.x>
  17. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2005 Jul 7;56(2):388–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki243>
  18. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2019 Jun 11;7. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2019.00151>
  19. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ES-KAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2020 Jun 17;33(3) :e00181-19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00181-19>
  20. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2018 Mar 1;73(suppl\_3):iii2–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dky027>
  21. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2022 Apr;28(4):521–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>
  22. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Apr 19;75(2):187–212. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac268>
  23. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Entero-

- bacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Dec 5;74(12):2089–114. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1013>
24. Bassetti M, Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2021 Nov 1;76(Supplement\_4):iv23–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkab352>
  25. Marothi YA, Agnihotri H, Dubey D. Enterococcal resistance--an overview. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2005 Oct;23(4):214–9. PMID: 16327115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16327115/>
  26. Buckley MS, Komerdelj IA, D'Alessio PA, Rangan P, Agarwal SK, Tinta NC, et al. Vancomycin with concomitant piperacillin/tazobactam vs. cefepime or meropenem associated acute kidney injury in the critically ill: A multicenter propensity score-matched study. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2022 Feb;67:134–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.10.018>
  27. Guilbart M, Zogheib E, Ntoubas A, Rebibo L, Régimbeau JM, Mahjoub Y, et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2016 Jul;117(1):66–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aew117>

### Antimicrobial therapy of severe “civilian” intra-abdominal infections: a modern approach to empiric antibiotic therapy

<sup>1</sup>Domoratsky O. E., <sup>2</sup>Yaroshuk D. V., <sup>3</sup>Gladkih V. Yu., <sup>4</sup>Mykhaylenko D. E., <sup>5</sup>Pavlenko O. I.

<sup>1</sup>P. L. Shupyk National Public Health University, “MEDICOM Clinic” PE

<sup>2</sup>The Department of Surgery of the Faculty of Stomatology of the NSU named after O. O. Bogomolets

<sup>3</sup>KNP “Vinnytsia Regional Clinical Treatment and Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology”

<sup>4</sup>PE “Clinic MEDICOM”

<sup>5</sup>KNP “Kyiv City Clinical Emergency Medical Hospital”

**Abstract:** *this publication discusses the problems of treatment of severe intra-abdominal infections, namely empirical antimicrobial therapy for secondary peritonitis in view of the current state of the issue as understood by the authors, as well as modern guidelines and orders of the Ministry of Health of Ukraine. The use of well-known, but new for Ukraine drug, such as piperacillin / tazobactam, carbapenems, reserve antibiotics, is explored. We do not consider candidal, primary and tertiary peritonitis here, we hope to pay attention to this in future publications.*

**Key words:** *intra-abdominal infections, intensive care, empiric antibiotic therapy, piperacillin / tazobactam.*