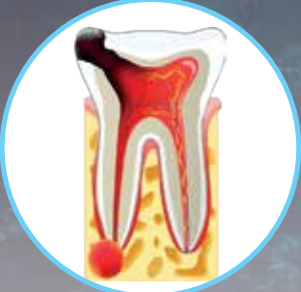


# Проникає глибоко, діє прицільно<sup>1</sup>



Стоматологія



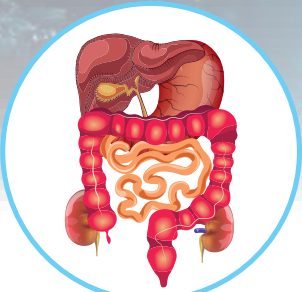
Хірургія  
голови  
та шиї



Протезування



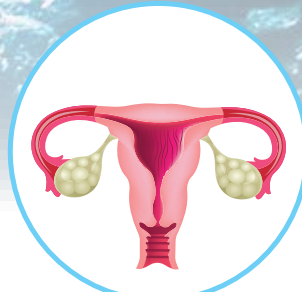
Пульмонологія



Інтраабдомінальна  
хірургія



Загальна  
хірургія



Гнекологія

**ДАЛАЦИН Ц** (кліндаміцин) капсули, по 150 мг та 300 мг; по 8 капсул у блистері, по 2 блистери у картонній коробці.  
**ДАЛАЦИН Ц ФОСФАТ** (кліндаміцин) розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл; по 2 мл або по 4 мл розчину в ампулі. По 1 ампулі у блистері (або без блистера) в картонній коробці.

**Показання до застосування:** Капсули: гострі та хронічні бактеріальні інфекції, спричинені чутливими до кліндаміцину патогенами, зокрема: інфекції кісток і суглобів, інфекції ділянки вуха, носа та горла, інфекції ділянки зубів і щелеп, інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції тазової та черевної ділянок, інфекції жіночих статевих органів, інфекції шкіри та м'язів, скарлатина. При тяжкій клінічній картині спочатку слід проводити лікування лікарськими засобами, що містять кліндаміцин та які повільно вводять в кровозмішувальну систему (шляхом інфузії). Розчин: показаний для лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до нього штамми грампозитивних аеробних мікроорганізмів, таких як стрептококи, пневмококи та стафілококи, або чутливими анаеробними бактеріями. Інфекції верхніх дихальних шляхів: хронічний синусит, спричинений анаеробними штамми. Кліндаміцин можна застосовувати для лікування деяких випадків хронічного гнійного середнього отиту або як допоміжну терапію в комбінації з антибіотиками, активними проти аеробних грампозитивних мікроорганізмів. Показання не поширюються на інфекції, спричинені H. influenzae. Кліндаміцин можна також застосовувати для лікування рецидивів фарингитогоніалу; інфекції нижніх дихальних шляхів, включаючи загострення хронічного бронхіту та пневмонії; тяжкі інфекції шкіри та м'язів тканин, спричинені чутливими мікроорганізмами; інфекції кісток і суглобів, включаючи остеомиєліт і септичний артрит; тяжкі гінекологічні інфекції, включаючи запальні захворювання органів малого таза. Монотерапію кліндаміцином також можна застосовувати при перитонітах, спричинених Clostridium tracheomatis, внутрішньочеревні інфекції, включаючи перитоніт та абдомінальні абсцеси; септицемія та ендокардит. В окремих випадках септицемії та/або ендокардиту, спричинених чутливими мікроорганізмами, отримано належну відповідь на кліндаміцин. Проте для лікування цих інфекцій переважно застосовують бактеріцидні препарати: стоматологічні інфекції, включаючи періодонтальні абсцес і перодонтит; токсичний епідермальний некроліз у хворих на СНД. Пацієнтам із непереносимістю стандартного лікування кліндаміцином можна застосовувати в комбінації з примаїтаном; пневмонія, спричинена Pneumocystis jirovecii, у хворих на СНД. Пацієнтам із непереносимістю стандартного лікування кліндаміцином можна застосовувати в комбінації з примаїтаном; тяжка малярія; профілактика ендокардиту у пацієнтів із алергією/гіперчутливістю до пеніциліну; профілактика ранової інфекції при оперативних втручаннях у ділянці голови та шиї. Кліндаміцину фосфат розчинений у фізіологічному розчині, можна застосовувати для інтравенної терапії з метою зменшення ризику інфекції; попередження втручання та інтраабдомінальних абсцесів після перфоративної постраumatичної контузації при одночасному застосуванні з амоксициліном антибіотиками (амоксициліном та клавуланатом). Як і для всіх антибіотиків, перед призначенням кліндаміцину необхідно ознайомитися з інформацією щодо запобігання виникненню місцевої резистентності, а також з офіційними рекомендаціями щодо призначення антибіотиків. **Спосіб застосування та дози.** Капсули слід застосовувати, запиваючи достатньою кількістю рідини (щонайменше 1 великою склянкою води), щоб уникнути можливого подразнення стравоходу. У разі підозри на інфекцію, спричинену β-гемолітичним стрептококом, або разі наявності ознак β-гемолітичного стрептококу лікування слід проводити протягом щонайменше 10 днів. 150мг: Залежно від локалізації та ступеня тяжкості інфекції дорослим та дітям віком від 14 років застосовувати 4-12 капсул на добу (що еквівалентно 0,6-1,8 г кліндаміцину). Добова доза розподіляється на 4 прийоми. 300 мг: Залежно від локалізації та ступеня тяжкості інфекції дорослим та дітям віком від 14 років застосовувати 2-6 капсул на добу (що еквівалентно 0,6-1,8 г кліндаміцину). Добова доза розподіляється на 2, 3 або 4 окремих прийоми. Розчин: Для лікування внутрішньочеревних інфекцій, інфекцій органів малого таза в жінок та інших тяжких інфекцій стандартна добова доза кліндаміцину фосфату становить 2400-2700 мг (на 2, 3 або 4 введення рівними дозами) і, як правило, застосовується в комбінації з прийнятним антибіотиком, активним щодо грампозитивних аеробних мікроорганізмів. Для менш ускладнених інфекцій, спричинених більш чутливими мікроорганізмами, відповідь на лікування може спостерігатися при застосуванні інших доз: 1200-1800 мг на добу (на 3 або 4 введення рівними дозами). Дорослим успішно застосовували дози до 4800 мг щоденно. Застосування разової дози внутрішньочеревної інфекції більше 600 мг не рекомендується. Для дітей: старші 1 місяця застосовують у дозі 20-40 мг/кг на добу за 3 або 4 введення рівними дозами). Застосування препарату Далацин Ц Фосфат дітям віком до 3 років показано тільки у разі нагальної потреби. Дозу кліндаміцину слід призначати з урахуванням загальної маси тіла незалежно від овириння. Максимальна добова доза не повинна перевищувати дозу для дорослих. Доза за окремими показаннями дивись по інструкцію по медичному застосуванню. Концентрація кліндаміцину в розведеному стані не має перевищувати 18 мг/мл, а вивільнення інфузії не має перевищувати 30 мг/хв. Не рекомендується проводити в/в інфузії в дозах, вищих за 1200 мг на годину. Стандартні значення швидкості інфузії - дивись по інструкцію по медичному застосуванню.

**Протипоказання.** Капсули: Далацин Ц не слід застосовувати пацієнтам із відомою чутливістю до кліндаміцину, лінкаміцину або до будь-якої іншої складової лікарського засобу. Далацин Ц не підходить для лікування менінгіту, оскільки концентрація антибіотика, яка досягається у спинномозковій рідині, є надто низькою. Розчин: Гіперчутливість до діючої речовини, лінкаміцину, будь-якого компонента лікарського засобу або допоміжних речовин, зазначених в розділі «Склад». Інфекційний менінгіт (більш детально - див інструкцію). **Побічні реакції:** Найбільш часто зустрічаються такі побічні ефекти як: псевдомембранозний коліт, арианоулит, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія, подразнення стравоходу, езофагіт, стоматит, діарея, біль у животі, блювота, нудота, макулопапулярна ексантема, короподібна ексантема, кропив'янка, відхилення від норми біохімічних показників функції печінки. Розчин: Pseudomonas aeruginosa; коліт, викликаний Clostridium difficile, відхилення від норми показників функції печінки, макулопапулярний висип (більш детально - див інструкцію). **Особливості застосування.** Далацин Ц капсули слід з обережністю застосовувати таким категоріям пацієнтів: з порушеннями функції печінки, з порушеннями нервово-м'язової передачі (миастенія гравіс, хвороба Паркінсона), з наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, з атопією, з алергіями та астмою. Не підходить для лікування менінгіту, оскільки концентрації антибіотика, що досягаються у спинномозковій рідині, є надто низькими. При довготривалому лікуванні (більше 10 днів) показники клінічного аналізу крові та функції печінки та нирок слід регулярно перевіряти. Довготривале і повторне застосування препарату Далацин Ц може призводити до розвитку суперінфекції або колонізації шкіри та слизових оболонок резистентними мікроорганізмами або дріжджовими грибами. Інколи лікування кліндаміцином є можливою альтернативою у разі алергії на пеніциліни. Далацин Ц Фосфат містить бензилловий спирт (9,45 мг/мл). Бензилловий спирт може викликати анафілактичні реакції. Не слід застосовувати препарати, що містять бензилловий спирт, для лікування недоношених або доношених новонароджених немовлят без нагальної потреби. Застосування кліндаміцину фосфату може спричинити поростання нечутливих організмів. Повідомляйте про виникнення діареї, спричиненої Clostridium difficile. Кліндаміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із нирковою та/або печінковою недостатністю тяжкого ступеня, пов'язаною з тяжкими метаболічними станами. У разі потреби застосування високих доз слід стежити за рівнем кліндаміцину в сироватці крові. Протягом I триместру вагітності краще уникати застосування препарату Далацин Ц Фосфат. Питання про застосування препарату у період II та III триместрів вагітності може розглядатися лікарем після встановлення відповідного діагнозу. Кліндаміцин не слід застосовувати жінкам, які годують груддю. Кліндаміцину фосфат не слід вводити шляхом в/в болюсної ін'єкції в нервовідвідній формі. Препарат слід застосовувати шляхом інфузії протягом приблизно 10-60 хвилин (більш детально - див інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Агітагонізм (індукована рети стегності) спостерігається in vitro між кліндаміцином та еритромицином щодо підірвувальних макродіореїстентних бактеріальних популяцій. Обидва препарати не повинні застосовуватися одночасно з огляду на потенційну клінічну значущість, за винятком випадків, коли проводилися відповідні тести на чутливість. Патогенні мікроорганізми демонструють перехресну резистентність до кліндаміцину та лінкаміцину. Повідомляйте про підвищені показники досліджень коагуляції (протромбінний час/ міжнародне нормалізоване співвідношення) та/або кровоточу у пацієнтів, які застосовували кліндаміцин у комбінації з антикоагулянтами вітаміну К (наприклад, варфарин, аценокумарол та флуїдазон). Тому таким пацієнтам слід часто проводити моніторинг результатів досліджень коагуляції. Кліндаміцин метаболізується головним чином за допомогою CYP3A4 меншою мірою - за допомогою CYP3A5. Окремі інгібітори CYP3A4 і CYP3A5 можуть зменшити кліренс кліндаміцину, а індуктори цих ізоферментів - підвищити кліренс кліндаміцину. Кліндаміцин, який вводить шляхом ін'єкції, може підсилити дію інших нейромульсарних блокувальних препаратів у організмі - таких препаратів, як векуроній, рокуроній, гентаміцин, рапакуроній (із магнієм) або панкуроній (більш детально - див інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Кліндаміцин належить до антибіотиків групи лінкаміцинів. Механізм дії кліндаміцину базується на пригніченні біосинтезу білка шляхом зв'язування з субодиницею 50S та впливом як на утворення рибосом, так і на процес трансляції. Кліндаміцин може чинити бактеріцидну або бактеріостатичну дію залежно від чутливості організму та концентрації антибіотика. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з новою інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Регістраційні посвідчення МОЗ України № UA/1903/02/01, № UA/1903/02/02 від 26.05.2020р.** Зміни внесені Наказом МОЗ України від 18.07.2022р., № 1246; № UA/10372/01/01 від 05.12.2019 р. №2381. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 17.11.2023р., № 1979.

# Практична фармакологія кліндаміцину: власності, переваги, клінічне застосування

**Широке використання антибіотиків сприяло постійному зростанню резистентності збудників протягом останніх років. Ця всесвітня проблема охорони здоров'я, а також зниження темпів розробки нових протимікробних засобів зумовили тривожну ситуацію, коли альтернативи для лікування інфекцій стають дефіцитними. Науковці та фахівці охорони здоров'я частіше звертаються до ліків, які вже давно є в арсеналі й можуть забезпечувати високі клінічні результати за умов належного використання з урахуванням фармакологічних особливостей та індивідуальних потреб пацієнтів. Прикладом такого антибіотика з невичерпаним потенціалом є кліндаміцин.**

Цей напівсинтетичний лінкозамідний антибіотик був розроблений у середині 1960-х років і наразі є основним представником свого класу, що застосовується в клінічній практиці. Кліндаміцин схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для використання в дорослих і дітей, які потребують системного лікування стафілококових, стрептококових, анаеробних бактеріальних інфекцій, як-от септицемія, інфекції черевної порожнини, нижніх дихальних шляхів, кісток і суглобів, а також шкіри та м'яких тканин [1]. Найчастіше кліндаміцин використовується для лікування пацієнтів з алергією на β-лактами чи в інших ситуаціях, коли β-лактами не можна призначати. Завдяки його профілю ефективності та безпеки, високій біодоступності, проникності в тканини кліндаміцин також застосовується як складова мультимодальної пероральної терапії замість тривалих схем парентерального введення антибіотиків, зокрема для лікування перипротезного остеомиєліту [2].

В цьому огляді представлено сучасні уявлення про фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості кліндаміцину, його ефективність за різних інфекцій, профіль безпеки та лікарські взаємодії, щоб допомогти персоналізованому застосуванню в клінічній практиці.

## Фармакодинаміка та цільові збудники

Кліндаміцин чинить виняткову активність (як *in vitro*, так і при клінічних інфекціях) проти аеробних грампозитивних коків (родів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) і широкого спектра анаеробних бактерій, наприклад *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* Аеробні грамнегативні бактерії, зокрема *E. coli* та синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*), зазвичай не сприйнятливі до цього антибіотика. Крім того, метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) та коагулазонегативні стафілококи (CoNS), наприклад *S. epidermis*, *S. haemolyticus*, також часто стійкі до кліндаміцину [2, 3].

Співвідношення між площею під кривою концентрації у сироватці крові (AUC) за 24 год і мінімальною інгібіторною концентрацією для різних збудників (AUC<sub>0-24</sub>/MIC) є найважливішим параметром для прогнозування клінічної ефективності антибіотиків. Концентрації кліндаміцину в сироватці зростає лінійно зі збільшенням дози; експозиція перевищує MIC для більшості чутливих мікроорганізмів протягом щонайменше 6 год після введення рекомендованої дози [2, 4].

У чутливих мікроорганізмах кліндаміцин специфічно зв'язується із 23S рибосомальною РНК 50S субодиниці бактеріальної рибосоми, порушуючи ініціацію збірки пептидного ланцюга. Це зумовлює переважно бактеріостатичну активність кліндаміцину, оскільки пригнічення активного центру рибосоми перериває ранні стадії синтезу білка. Однак за вищих концентрацій препарат може чинити залежну від часу бактерицидну дію проти чутливих штамів, вбиваючи бактерії за рахунок постантибіотичного ефекту [5].

З огляду на механізм дії резистентність до кліндаміцину здебільшого зумовлена експресією генів метилази (Erm), які зумовлюють метилювання сайту зв'язування рибосомальної РНК 23S (т. зв. резистентність MLSB) [6]. Крім того, стійкість може бути спричинена модифікацією / інактивацією антибіотика специфічними ферментами бактеріальної клітини [5]. Механізм перехресної резистентності до макролідів, лінкозамідів і стрептограміну В (MLSB) часто наявний у стафілококів (як метицилінчутливих, так і MRSA) та стрептококів. Найпоширеніший макролідний індуктор такої резистентності – еритроміцин. Резистентність типу MLSB до кліндаміцину є варіабельною, тому дискіндукційний тест (D-тест) рекомендований на практиці для виявлення резистентних до еритроміцину, але чутливих до кліндаміцину ізолятів [7].

## Лікарські форми, дозування та спосіб застосування

Особливістю кліндаміцину є широкий спектр лікарських форм і дозувань, у яких він доступний на різних ринках.

В Україні оригінальний кліндаміцин від світового гіганта фармацевтики «Пфайзер» зареєстрований у таких формах:

- Далацин Ц – капсули по 150 і 300 мг для перорального прийому дорослим і дітям віком >14 років;
- Далацин – вагінальні супозиторії по 100 мг, а також крем вагінальний 2% для лікування бактеріального вагінозу в жінок;
- Далацин Ц Фосфат – розчин для ін'єкцій із вмістом кліндаміцину 150 мг/мл, по 2 або 4 мл в ампулі для парентерального введення при тяжких інфекціях у дорослих та дітей віком >1 міс.

Спосіб застосування та дози необхідно визначати за ступенем тяжкості інфекції, станом пацієнта та чутливістю збудників. Стандартна доза кліндаміцину з огляду на середню масу тіла дорослого 70 кг становить 600 мг кожні 8 год перорально чи внутрішньовенно (як рекомендовано в настановах Американського товариства інфекційних хвороб з лікування позагоспітальних інфекцій, спричинених MRSA) [8]. Для тяжких інфекцій в Інструкції для медичного застосування зазначено внутрішньовенне введення від 2400 до 2700 мг/день у 2-4 рівні дози [9]. Дорослим із загрозиливими для життя інфекціями Далацин можна вводити внутрішньовенно в дозі до 4800 мг/день. В українській інструкції для медичного застосування ін'єкційної форми Далацин Ц Фосфат зазначений також внутрішньом'язовий шлях введення в дозі, що не перевищує 600 мг за 1 раз. При внутрішньом'язовому введенні препарат потрібно застосовувати нерозведеним, а перед внутрішньовенним – його необхідно розвести та вводити повільно; швидкість інфузії не має перевищувати 30 мг/хв. У дітей розрахунок дози проводиться на масу тіла. Дітям віком >1 міс кліндаміцин можна вводити внутрішньовенно чи внутрішньом'язово в дозі 20-40 мг/кг/добу за 3 або 4 введення рівними дозами [10].

## Фармакокінетика

За перорального прийому препарат демонструє швидке та повне всмоктування із шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Біодоступність становить ≈87% [11]. У дорослих, які отримували стандартну дозу 150 мг перорально, середній піковий рівень кліндаміцину в сироватці 2,5 мкг/мл досягався протягом 45 хв. Молекула кліндаміцину може транспортуватися через мембрани як шляхом пасивної дифузії, так і за допомогою нуклеозидних транспортерів. Важливою перевагою є те, що перорально введена доза всмоктується епітеліальними клітинами кишечника без значних змін концентрації препарату під час одночасного прийому їжі [2].

Завдяки ліпофільним властивостям кліндаміцин має високий об'єм розподілу (Vd): у здорових дорослих він становить у стабільному стані 0,79 л/кг [12]. Ступінь зв'язування з білками залежить від концентрації та коливається від 62 до 94%. Із проходженням через кровоток цей лінкозамід широко розподіляється в рідинах організму, органах і тканинах, включаючи кістки та абсцеси. Кліндаміцин легко проникає крізь плаценту людини, але неефективно долає гематоенцефалічний бар'єр, не створює значних концентрацій у спинномозковій рідині, тому не застосовується для лікування інфекції центральної нервової системи [2]. Натомість високі концентрації кліндаміцину досягаються в кістковій тканині, синовіальній, перитонеальній, плевральній рідинах, у слизі дихальних шляхів і гної. Повідомляється про

такі одночасні концентрації препарату щодо концентрації у крові: в кістковій тканині 40% (20-75%), у синовіальній рідині 50%, у перитонеальній – 50%, у плевральній – 50-90%, у виділеннях із дихальних шляхів – 30-75%, у гної – 30% [11].

Кліндаміцин зазнає метаболізму в печінці до основного біоактивного сульфоксиду (первинний метаболіт) і N-деметил метаболітів, а також деяких неактивних метаболітів. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки та кишечнику людини показали, що кліндаміцин переважно окислюється ферментом цитохрому P450 CYP3A4 із незначним внеском CYP3A5 з утворенням вищезазначених метаболітів [4]. Після метаболізму в печінці та впродовж 24 год після прийому лише 10-20% пероральної дози виводиться із сечею у вигляді активного препарату та метаболітів. Ще ≈3,6% виявляється у фекаліях, а решта виводиться у вигляді неактивних метаболітів [13]. Біологічний період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) у здорових дорослих із нормальною функцією нирок становить 1-3 год [13]. T<sub>1/2</sub> може бути подовженим у пацієнтів із помірною та тяжкою печінковою або нирковою дисфункцією, але корекція дози не потрібна. Коригування дози та моніторинг рекомендовані лише для хворих із тяжкою печінковою недостатністю [2].

Оскільки в метаболізмі кліндаміцину бере участь фермент системи цитохрому CYP3A4, слід урахувати можливі фармакокінетичні взаємодії з іншими ліками, які можуть бути індукторами чи інгібіторами цього ферменту. Деякі макролідні антибіотики (еритроміцин) і антиретровірусні препарати (ритонавір) сильно інгібують CYP3A4, потенційно призводячи до підвищення концентрації кліндаміцину та ризику токсичності чи побічних ефектів. У повсякденній клінічній практиці макроліди не часто поєднуються із кліндаміцином для антимікробної терапії, оскільки еритроміцин є індуктором резистентності до MLSB. Проте в терапії еритроміцин може бути призначений для перорального прийому в низькій дозі (125-250 мг) як гастропротективний з метою контролю кислотного рефлюксу [2].

Рифампіцин також є потужним індуктором CYP3A4, а тому може прискорювати кліренс кліндаміцину, знижувати його концентрацію в крові. Повна індукція CYP3A4 досягається через ≈1 тиж терапії рифампіцином, а для відновлення до базової активності після відміни рифампіцину потрібно ≈2 тиж [14]. Ця взаємодія може мати значення за комбінованого застосування кліндаміцину та рифампіцину з метою лікування інфекцій кісток.

Що стосується протівірусних препаратів, то слід урахувати можливі взаємодії з ритонавіром. Нірматрелвір і ритонавір – два протівірусні засоби, що застосовуються одночасно під назвою Paxlovid із метою лікування COVID-19. FDA видано дозвіл на екстрене використання, щоб зробити цей протівірусний препарат доступним під час пандемії. Ритонавір неактивний проти SARS-CoV-2 і діє як підсилювач, потужно інгібуючи CYP3A4 і підвищуючи в такий спосіб концентрацію нірматрелвіру в плазмі. Пацієнт, інфікований цим вірусом, який проходить лікування кліндаміцином, може зазнати впливу підвищеної концентрації кліндаміцину через вплив ритонавіру на CYP3A4 [2].

## Клінічна ефективність Профілактика хірургічних інфекцій

Анестезіологи та хірурги часто призначають кліндаміцин згідно з рекомендаціями Американського товариства фармацевтів системи охорони здоров'я (ASHP) та Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA) з метою профілактики хірургічних інфекцій [1]. У настанові ASHP зазначається, що переважними мікроорганізмами, котрі спричиняють інфекції у місці втручання після чистих процедур, є переважно *S. aureus*, а друге місце посідають коагулазонегативні стафілококи. Під час умовно чистих втручань, включаючи абдомінальні процедури та трансплантацію серця, нирок і печінки, переважними патогенами є грамнегативні палички й *Enterococcus spp.* на додаток до шкірної флори. Інфекції, зумовлені *Enterococcus spp.*, не можна лікувати кліндаміцином, оскільки лінкозаміди їх не покривають [2]. Хоча кліндаміцин не є антибіотиком першої лінії, Товариством хірургічних інфекцій (SIS) рекомендовано використання кліндаміцину як альтернативи для антимікробної профілактики в хірургії у пацієнтів з алергією на β-лактамі препарати, як-от цефазолін [15].

Залежно від збудника та тяжкості інфекції кліндаміцин можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими протимікробними препаратами, наприклад аміноглікозидами, фторхінолонами. Шлях введення залежить від типу процедури та стану пацієнта.

Продовження на стор. 14.

## Практична фармакологія кліндаміцину: властивості, переваги, клінічне застосування

### Продовження. Початок на стор. 13.

Для більшості процедур ідеальним є внутрішньовенне введення, оскільки воно забезпечує швидке, надійне та передбачуване досягнення терапевтичної концентрації у сироватці й тканинах. Згідно з рекомендаціями SIS [15], стандартне передопераційне внутрішньовенне введення становить 900 мг для дорослих і 10 мг/кг для дітей з повторними введеннями кожні 6 год. Однак деякі спеціалізовані клінічні центри [16, 17] рекомендують внутрішньовенне введення 600 мг (за маси тіла <70 кг) і 900 мг (у разі маси тіла >70 кг) кожні 6-8 год. Стандартної рекомендації щодо внутрішньовенного дозування 600 мг на кожні 8 год (при масі тіла <70 кг) також дотримуються університетська лікарня Левена й інші європейські установи [2].

### Профілактика та лікування інфекцій під час вагітності та після пологів

Кліндаміцин класифікується FDA як препарат категорії В для вагітних і вважається безпечним та ефективним під час вагітності [13]. На основі експериментальних досліджень на тваринах не очікується, що кліндаміцин збільшить ризик вроджених аномалій [18]. Проте ризик не можна виключити, тому в інструкції на лікарський засіб зазначено, що препарат слід застосовувати під час вагітності лише за нагальної потреби [10].

При пероральному та внутрішньовенному введенні кліндаміцин проникає через плацентарний бар'єр до кровообігу плода, а також виявляється в грудному молоці, тому препарат не слід приймати матерям, котрі годують грудьми, через потенціал серйозних побічних реакцій у грудних дітей [10, 18].

Кліндаміцин широко призначали протягом декількох десятиліть для профілактики чи лікування інфекцій під час вагітності та в період після пологів [13, 19]. Найпоширенішою хірургічною процедурою під час вагітності є кесарів розтин, який може спричинити інфекції у місці втручання (наприклад, ранову інфекцію, ендометрит, інші серйозні ускладнення). Інші інфекції під час вагітності, як-от ендометрит або хоріоамніоніт, можуть виникнути після операції на плоді [19].

За наявності в матері алергії на пеніциліни кліндаміцин є раціональною альтернативою для антимікробної профілактики та лікування інфекцій під час вагітності й після пологів, спричинених *S. aureus*, коагулазо-негативними стафілококами, стрептококом групи В (GBS) [20].

У жінок під час вагітності та протягом післяпологового періоду колонізація статевих шляхів GBS зазвичай перебігає безсимптомно, але клінічні прояви GBS можуть включати вищезазначені інфекції. У дослідженні продемонстровано високу ефективність кліндаміцину: швидке зниження кількості колоній GBS (<5%) протягом перших 2 год після введення [19]. Крім того, дані проспективного дослідження трансплацентарного проходження кліндаміцину підтвердили, що рекомендоване CDC дозування забезпечує терапевтичний рівень у матері та в пуповинній крові [23].

### Лікування інфекцій діабетичної стопи

Інфекція діабетичної стопи (ІДС) визначається як будь-яка інфекція нижче кісточок у людини із цукровим діабетом; здебільшого розвивається в місці локалізації діабетичної виразки стопи [24]. Залежно від тяжкості та глибини ураження ІДС може спричинити ускладнення, зокрема діабетичний остеомиєліт стопи, що зумовлює ампутацію. За ступенем тяжкості в рекомендаціях IDSA з діагностики та лікування ІДС [25] інфекції класифіковано на легкі (поверхневі з обмеженими розмірами і глибиною), помірні (глибші чи ширші ураження), тяжкі (що супроводжуються системними ознаками або метаболічними порушеннями). Зазвичай ізольовані збудники ІДС – це *S. aureus*,  $\beta$ -гемолітичні стрептококи та грамнегативні види. Гострі інфекції зазвичай є мономікробними, тоді як серйозні інфекції у госпіталізованих пацієнтів часто спричиняються 3-5 видами бактерій [24, 25].

Відповідно до рекомендацій IDSA (2012), кліндаміцин – ефективний вибір для лікування легких, середніх і тяжких ІДС. Незважаючи на те що це прямо не зазначено

в настановах IDSA (2012), кліндаміцин зазвичай не призначають як лікування першої лінії, а як альтернативу за тяжкої алергії на  $\beta$ -лактами [26, 27].

У разі легких ІДС, спричинених метицилін-чутливими стафілококами та стрептококами, рекомендовано пероральний прийом кліндаміцину в дозі 300-450 мг кожні 8 год [25, 28]. Коли з'являються ознаки системної інфекції, пацієнти з помірними та тяжкими коінфекціями можуть потребувати госпіталізації, а також комбінованої терапії з внутрішньовенним введенням кліндаміцину (режим 600 мг кожні 8 год використовується університетськими лікарнями Левена) із ципрофлоксацином або левофлоксацином до стабілізації стану хворого, після чого можна переходити на пероральний прийом еквівалентного антибіотика [25, 27].

Вибір кліндаміцину обґрунтований високою біодоступністю при пероральному прийомі та проникністю в кістку. Цей лінкозамід продемонстрував свою ефективність у клінічних випробуваннях у пацієнтів з ІДС, зокрема за лікування остеомиєліту діабетичної стопи [25, 27].

### Лікування інфекцій кісток і суглобів

Інфекції кісток і суглобів (ІКС) можна розподілити на декілька підгруп, включаючи інфекції, пов'язані з переломами, перипротезні інфекції суглобів, інфекції хребта, септичний артрит і остеомиєліт діабетичної стопи [29, 30]. Найпоширенішими бактеріями, що спричиняють ІКС у дорослих, утворюючи біоплівки, є стафілококи (метицилін-чутливий та MRSA), CoNS, стрептококи, ентерококи, синьогнійна паличка, анаеробні бактерії [29].

Лікування ІКС зазвичай потребує хірургічного втручання в поєднанні з довготривалою антибіотикотерапією. Думки щодо оптимальної тривалості терапії є суперечливими; це питання недостатньо досліджено. За наявності імплантату антибіотикотерапія зазвичай проводиться внутрішньовенно протягом щонайменше 6 тиж, після чого продовжується пероральним прийомом до 12 тиж [29, 31]. Проте рандомізовані контрольовані дослідження показали, що пацієнти, які отримували до 7 днів внутрішньовенного введення антибіотиків із подальшою пероральною терапією, мали такий самий результат, як і хворі, котрі одержували тривалішу внутрішньовенну терапію (зазвичай 6-12 тиж) [31, 32].

Звичайна доза кліндаміцину для лікування інфекцій кісток і суглобів у дорослих становить 600 мг кожні 8 год перорально чи внутрішньовенно [11]. Кліндаміцин широко використовується для лікування ІКС у дорослих і дітей через його високу активність проти бактерій, що утворюють біоплівки, та високий рівень проникнення до кістки [11, 33, 34]. Крім того, кліндаміцин має високу пероральну біодоступність і добре переноситься [2].

Щоб запобігти виникненню резистентності *S. aureus*, використовується синергічна бактерицидна комбінація кліндаміцину та рифампіцину. В рекомендаціях Консенсусу міжнародної групи експертів запропоновано одночасне введення кліндаміцину (600 мг кожні 8 год) із рифампіцином (300-450 мг кожні 12 год) для лікування системних стафілококових інфекцій, пов'язаних із переломами [29]. Загалом ця специфічна комбінація демонструє потенційну клінічну користь і за інших ІКС [2].

Склад кісток відрізняється від такого інших тканин значно меншою васкуляризацією. Високий рівень проникнення кліндаміцину в кістки та суглоби ( $\approx 30\%$ ) пояснюється його фізико-хімічними і фармакокінетичними властивостями. Для залежної від часу бактерицидної дії необхідне співвідношення концентрації у кістках/МІК щонайменше 5:1 [35]. Кліндаміцин відповідає цьому критерію через його проникність та адекватну активність проти бактерій, що утворюють біоплівки. Рифампіцин також добре проникає до біоплівок порівняно з іншими доступними наразі антимікробними засобами, але не може застосовуватися в монотерапії через швидку появу резистентних мутантних штамів [33]. Загалом кліндаміцин із рифампіцином – добре переносима комбінація, яка була протестована для лікування ІКС [33]. Обидва антимікробні препарати недорогі, мають високу біодоступність при пероральному прийомі, можуть успішно проникати до твердої кісткової структури та синовіального простору, щоб пригнічувати адгезію бактерій, утворення біоплівки [2].

Обмежувальним чинником є те, що рифампіцин потужно індукує CYP3A4, а тому може знижувати концентрацію кліндаміцину в крові та його ефективність. У 2015 році Curis і співавт. [36] проспективно проаналізували вплив рифампіцину на концентрацію кліндаміцину в плазмі в пацієнтів з ІКС, а також виявили незначне збільшення частки неефективності лікування, пов'язане з більшою масою тіла хворих. Водночас результати підтвердили, що рифампіцин за одночасного введення знижує мінімальну ( $C_{min}$ ) і пікову концентрацію ( $C_{max}$ ) кліндаміцину. Клінічне значення цієї взаємодії в аспекті лікування інфекцій точно не встановлено. Крім того, інтерпретація клінічних наслідків ускладнена через утворення активних метаболітів кліндаміцину [2, 4]. Вочевидь, взаємодія через індукцію CYP3A4 чинить значніший вплив при пероральному прийомі кліндаміцину внаслідок ефекту першого проходження печінки. В разі внутрішньовенного введення AUC не є чутливою до змін активності печінкових ферментів. Ці дані можна враховувати під час вибору шляху введення та коригування дози [2].

### Профіль безпеки

Терапія кліндаміцином загалом добре переноситься, хоча в інструкції описано деякі побічні ефекти, які можна контролювати шляхом коригування дози чи припинення прийому [10]. Найпоширеніші побічні ефекти при системному застосуванні кліндаміцину – розлади роботи ШКТ, що є наслідком суттєвих змін мікрофлори. Знищення значної частки власної мікрофлори кишечника під впливом антибіотика може зумовити розвиток діареї, спричиненої *C. difficile* (CDAD). Діарея – найпоширеніше побічне явище; виникає у 20% пацієнтів, а CDAD може з'являтися частіше порівняно з іншими пероральними засобами [37]. Інші поширені шлунково-кишкові побічні ефекти: нудота, блювання або болі в животі. Тяжкішим, але рідкішим побічним ефектом, який може розвинути під час або після лікування кліндаміцином, є псевдомембранозний ентероколіт, асоційований з *C. difficile*. Проте в нещодавно опублікованому систематичному огляді [38] оновлено докази зв'язку між різними класами антибіотиків та інфекцією *C. difficile*, а також зазначено про скромний зв'язок між кліндаміцином і цим ускладненням. Сучасний синтез доказів свідчить про те, що кліндаміцин є відносно безпечним препаратом порівняно з іншими антибіотиками, наприклад карбапенемами, цефалоспоринами III та IV покоління.

### Висновки

Кліндаміцин застосовується >50 років як ефективний лінкозамідний антибіотик у дорослих і дітей, які потребують системного лікування стафілококових, стрептококових, анаеробних бактеріальних інфекцій різних локалізацій.

### До переваг цього препарату належать:

- різноманіття лікарських форм для різних шляхів введення: капсули, розчин для ін'єкцій, місцеві форми для лікування гінекологічних інфекцій (в Україні всі вони наявні в лінійці препаратів Далацин);
- високе співвідношення плазмової концентрації кліндаміцину до мінімальної інгібіторної концентрації для чутливих збудників, що гарантує високі показники вилікування;
- висока біодоступність за перорального застосування незалежно від прийомів їжі, що робить пероральний шлях введення альтернативою ін'єкційному для багатьох пацієнтів;
- висока проникність до тканин, зокрема до погано васкуляризованих, включаючи кістки та суглоби;
- хороша переносимість; профіль побічних ефектів здебільшого зумовлений впливом на кишкову мікрофлору та не відрізняється на тлі інших популярних антибіотиків;
- відсутність тератогенності (клас В за FDA), можливість застосування у II-III триместрах вагітності;
- можливість застосування в дітей віком >1 міс.

Список літератури знаходиться в редакції.  
Стаття друкується в скороченні.

Alvarez L. A. et al. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. *Antibiotics* (Basel). 2022 May 21;11(5):701.

Переклад з англ. Ігор Петренко

Стаття надрукована за підтримки компанії «Пфайзер».

PP-ZVA-UKR-0074