Можливості карбапенемів у менеджменті нозокоміальних пневмоній

Нозокоміальна пневмонія (НП) – гостра інфекція нижніх дихальних шляхів, яка виникає через 48 год або пізніше з моменту госпіталізації пацієнта (Kalil A.C. et al., 2016). Згідно з рекомендаціями IDSA (The Infectious Diseases Society of America – Американське товариство інфекційних хвороб) 2016 року сьогодні розрізняють HAP (hospital-acquired pneumonia – внутрішньолікарняна пневмонія) – пневмонію, яка не асоціюється з проведенням штучної вентиляції легень (ШВЛ), та VAP (ventilator-associated pneumonia – пневмонія, асоційована із ШВЛ) – пневмонію, яка розвивається через 48 год або пізніше після ендотрахеальної інтубації (Torres A. et al., 2017).

Нозокоміальна пневмонія: визначення та актуальність проблеми

НП – актуальна проблема національних систем охорони здоров'я, передусім через високий рівень летальності. У структурі нозокоміальних інфекцій на частку HAP і VAP – найбільш поширених захворювань – припадає 22% (Tablan O.C. et al., 2004). У свою чергу, HAP – друга за поширеністю нозокоміальна інфекція (від 5 до 20 на 1 тис госпіталізованих пацієнтів) та провідна причина смерті від нозокоміальних інфекцій серед тяжкохворих (Torres A. et al., 2017). Водночас VAP – друга за поширеністю інфекція відділень інтенсивної терапії (ВІТ) та перша в пацієнтів, які перебувають на ШВЛ (Kalanuria A.A., 2014). Згідно з даними J. Timsit (2017), VAP – найбільш небезпечна інфекція для пацієнтів, які перебувають у ВІТ. Загальний рівень смертності в разі розвитку НП може сягати 70% (Torres A. et al., 2017).

Велика поширеність, високий рівень летальності та чималі матеріальні витрати, асоційовані з НП, зумовлюють необхідність визначення чіткої тактики менеджменту цієї патології. Разом із тим відсутність інформації щодо локальних збудників нозокоміальних інфекцій, неправильна емпірична оцінка можливої етіології НП, а також відтермінування призначення необхідної антибіотикотерапії (АБТ), зокрема карбапенемів, суттєво погіршують прогноз пацієнтів із НП.

Етіологія нозокоміальної пневмонії

В етіології НП дуже важливе значення мають бактеріальні збудники. Наприклад, найчастіше зумовлюють розвиток HAP *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (у тому числі метицилін-чутливий (methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) та метицилін-резистентний (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) стафілокок, *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa* (відома також як синьогнійна паличка) – основний етіологічний збудник HAP (Cunha B.A., 2018). Менш поширеними, але не менш важливими етіологічними факторами HAP можуть бути *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* та *Acinetobacter species*. *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* можуть відігравати етіологічну роль при ранніх HAP (Cunha B.A., 2018).

До збудників, які найчастіше зумовлюють розвиток VAP, належать *P. aeruginosa*, MSSA, MRSA, *S. maltophilia* та *Acinetobacter species*. Треба зазначити, що ентеробактерії в етіології VAP, на відміну від HAP, відіграють меншу роль (Cunha B.A., 2018).

Як показують результати, отримані C. Tablan та співавт. (2003), застосування антибактеріальних препаратів напередодні розвитку НП суттєво підвищує ризик колонізації дихальних шляхів патогенами з множинною стійкістю до лікарських засобів (МСЛЗ) та розвитку НП, асоційованої з цими патогенами (зокрема, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та MRSA).

Ураховуючи, що полірезистентна флора може колонізувати відділення ВІТ, організація IDSA рекомендує проведення моніторингу антибіотикограм і створення локальних рекомендацій щодо оптимального вибору АБТ у разі НП для кожної лікувальної установи. Але в умовах обмежених ресурсів така тактика не завжди можлива, і менеджмент НП базується на ефективній стратегії емпіричної АБТ і подальшій її корекції відповідно до результатів культурального дослідження.

Сучасні принципи емпіричної антибіотикотерапії нозокоміальних пневмоній

Надзвичайно важливою в лікуванні НП є раціональна, своєчасна та адекватна АБТ. Емпірична АБТ перш за все має ураховувати наявність або відсутність чинників ризику розвитку НП, зумовлених збудниками з МСЛЗ. До факторів ризику та патологічних станів, наявність яких асоціюється з НП, спричиненими збудниками з МСЛЗ (зокрема MRSA), згідно з рекомендаціями American Thoracic Society (Американського торакального товариства), належать:

1. Антимікробна терапія впродовж попередніх 90 днів.
2. Септичний шок у хворого на VAP.
3. Гострий респіраторний дистрес-синдром, що передує VAP.
4. Тривалість госпіталізації ≥5 днів.
5. Невідкладна замісна ниркова терапія перед маніфестацією VAP.

За відсутності в пацієнта чинників ризику розвитку НП, зумовлених патогенами з МСЛЗ, емірична антибіотикопневмонія має бути спрямована на найімовірніші збудники (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, MSSA, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter, Proteus* або *Serratia marcescens*), що передбачає проведення монотерапії із застосуванням одного з наступних препаратів: ***іміпенему/циластатину***, меропенему, цефепіму, цефтазидиму, левофлоксацину або піперациліну/тазобактаму (Kalil A.C et al., 2016; Franzetti F. et al., 2010; Heyland D.K. et al., 2008). Важливо зазначити, що в цьому разі аміноглікозиди не рекомендовані для лікування НП, оскільки ризики, пов'язані з їх застосуванням при HAP/VAP, перевищують потенційні переваги (Kim J.W. et al., 2012).

За наявності в пацієнта чинників ризику розвитку НП, зумовлених патогенами з МСЛЗ, найімовірнішими збудниками НП є *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (штами, які продукують бета-лактамази розширеного спектру), *Acinetobacter*, MRSA та *Legionella pneumophila*. Розвиток HAP/VAP, зумовленої збудником із МСЛЗ, асоціюється з високим рівнем смертності (Freire A.T. et al., 2010). Факторами, які можуть вказувати на *P. aeruginosa*, є виявлення грам-негативних бактерій під час фарбування матеріалу за Грамом та структурного захворювання легень. Наявність у хворого одного з цих факторів, а також септичного шоку та потреби в проведенні ШВЛ є підставою для призначення комбінованої АБТ. Перший її компонент має включати карбапенем (наприклад, іміпенем/циластатин), цефалоспорин (цефепім, цефтазидим), інгібітор бета-лактамаз (піперациліи/тазобактам) або монобактам (азтреонам), другий – фторхінолон (левофлоксацин або ципровлоксацин) або аміноглікозид (амікацин, гентаміцин або тобраміцин). За підозри на наявність MRSA (вживання антибіотиків протягом попередніх 90 днів, або потрапляння до відділення, де понад 20% ізолятів *S. aureus* є MRSA, або високий ризик смерті – потреба в проведенні ШВЛ унаслідок септичного шоку) до схеми лікування необхідно додати третій компонент АБТ – лінезолід або ванкоміцин (Forest W. et al., 2016).

При лікуванні хворих на VAP спектр емпіричної АБТ має покривати *S. aureus*, *P. aeruginosa* та інші грамнегативні бацили. Антибактеріальні препарати, ефективні проти MRSA, призначають за наявності у хворого на VAP таких факторів ризику (Cunha B.A., 2018):

- перебування у відділенні, де понад 20% ізольованих штамів *S. aureus* є MRSA;
- перебування у відділенні, де поширеність MRSA є невідомою.

Отже, відсутність будь-яких даних щодо поширеності у відділенні MRSA, а також інформація про високий рівень поширеності MRSA (>20% серед виявлених штамів *S. aureus*) є підставою для додавання до схеми комбінованої емпіричної АБТ НП ванкоміцину або лінезоліду.

Карбапенеми – золотий стандарт лікування нозокоміальних пневмоній

Згідно з даними доказової медицини, оптимальні властивості та широкий спектр антибактеріальної дії карбапенемів дає підстави вважати їх золотим стандартом у менеджменті тяжких інфекцій невідомої етіології, зокрема НП. Як було зазначено, застосування карбапенемів вважається ефективною стратегією при проведенні емпіричної АБТ як у вигляді монопрепарату (за відсутності факторів ризику патогенів із МСЛЗ), так і в складі комбінованої терапії НП (за наявності факторів ризику патогенів із МСЛЗ, у тому числі MRSA). Іміпенем/циластатин – представник карбапенемів з антипсевдомонадною активністю, який протягом багатьох років застосування в терапії НП довів свою високу ефективність та оптимальний профіль безпеки. З-серед усіх інших карбапенемів іміпенем/циластатин характеризується найбільш вивченим профілем клінічної та антибактеріологічної ефективності (Сидоренко С.В., 2013).

За своєю структурою іміпенем є похідним тієнаміцину – одного з найпотужніших антибактеріальних препаратів природного походження, відкритого в 1976 р. у процесі ферментизації бульону *Streptomyces cattleya*. Попри широкий антибактеріальний спектр тієнаміцину, у нього, на жаль, є суттєвий недолік – нестійкість у розчиненому стані. Через це тієнаміцин не був впроваджений до застосування в клінічну практику, проте став основою для створення сучасних представників карбапенемів, зокрема іміпенему (затверджений до медичного використання в 1985 р. J. Fischer et al., 2006). Завдяки додаванню метильної групи стабільність іміпенему перевищує таку в тієнаміцину в 5-10 разів. Водночас іміпенем швидко руйнується в нирках під впливом ферменту дигідропептидази-1. Додавання до іміпенему циластатину – інгібітору дигідропептидази-1 – значуще підвищило стійкість антибіотику, сприяло досягненню високих терапевтичних концентрацій іміпенему в плазмі, а також запобіганню токсичному ураженню нирок, зумовленому впливом високих доз препарату (Сидоренко С.В., 2013). Сьогодні іміпенем застосовується в комбінації з циластатином у складі одного препарату (співвідношення компонентів 1:1) та є одним із найпотужніших бактерицидних антибіотиків серед усіх нині відомих.

Механізм дії іміпенему/циластатину пов'язаний з інгібуванням синтезу клітинної стінки бактерій, що призводить до їх загибелі. Антибактеріальний спектр активності іміпенему/циластатину охоплює широку низку збудників НП, зокрема *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* (MSSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* тощо. Численні дослідження продемонстрували високу результативність іміпенемему/циластатину в менеджменті НП. Дослідження R.A. Salata (1985) та співавт. ефективності застосування іміпенему/циластатину в менеджменті бактеріальних пневмоній (29 нозокоміальних та 14 позагоспітальних) показало, що іміпенем/циластатин виявився ефективним у 93% випадків і характеризувався хорошим профілем безпеки. Науковці дійшли висновку, що застосування іміпенему/циластатину в менеджменті НП є доцільним і відносно безпечним. Інше дослідження, здійснене E. Lauren та співавт. (2016), щодо ефективності антибактеріальних препаратів у менеджменті VAP показало, що застосування іміпенему/циластатину асоціювалося з найвищим рівнем частоти клінічного видужання в порівнянні з іншими антибактеріальними препаратами. Результати роботи A. Cometta та співавт. (1994) засвідчили, що ефективність монотерапії із застосуванням іміпенему/циластатину зіставна

Продовження на стор. 40.

Можливості карбапенемів у менеджменті нозокоміальних пневмоній

Продовження. Початок на стор. 39.

з ефективністю комбінованої терапії з використанням іміпенему/циластатину та нетилміцину в менеджменті НП. Автори прокоментували, що висока ефективність монотерапії із застосуванням іміпенему/циластатину при НП, а також потенційна токсичність аміноглікозидів є переконливою причиною для відмови від комбінованої аміноглікоцид-вмісної АБТ при НП (якщо немає ризику наявності збудників із МСЛЗ), незважаючи на антипсевдомонадну активність аміноглікозидів (Kim J.W. et al., 2012).

Таким чином, широкий спектр антибактеріальної дії іміпенему/циластатину, зокрема доведена антипсевдомонадна активність, забезпечує очевидну доцільність використання препарату в менеджменті НП. Безсумнівною перевагою іміпенему/циластатину є також можливість його включення до складу комбінованої терапії (з ванкоміцином або лінезолідом) НП за підозри на наявність MRSA.

Понад 30 років застосування іміпенему/циластатину в клінічній практиці – доказ не лише його ефективності, але й безпечності. Побічні реакції в разі прийому іміпенему/циластатину реєструються рідко (Сидоренко С.В., 2013). Крім того, іміпенем/циластатин характеризується хорошим профілем безпеки в разі застосування в дітей раннього віку та літніх людей (Balfour J.A. et al., 1996).

Одним із найбільш відомих небажаних явищ, розвиток якого традиційно пов'язують із застосуванням іміпенему/циластатину, є судоми. Проте дослідження B.S. Koppel та співавт. (2001) показало, що прийом іміпенему/циластатину в адекватній дозі, яка відповідає масі тіла пацієнта та не перевищує 2 г/добу, повністю нівелює ризик розвитку згаданого побічного явища. В іміпенему/циластатину відсутня нефротоксичність, але за наявності порушення функції нирок доза антибіотику має бути скоригована.

Карбапенеми в лікуванні нозокоміальних пневмоній: актуальні проблеми та можливості їх рішення

Встановлено, що розвиток HAP та особливо VAP асоціюється з більшою тривалістю госпіталізації та, відповідно, її чималою економічною складовою. Так, у США виявлення VAP значуще впливає на середню вартість утримання одного пацієнта, збільшуючи її в деяких випадках на 40 тис доларів США (Torres A. et al., 2017). Незважаючи на безсумнівну ефективність і безпеку препаратів групи карбапенемів, висока ціна обмежує їх застосування в менеджменті НП.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат іміпенему/циластатину Імібацид (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ, Україна). Препарат Імібацид представлений у вигляді флакону з розчинним порошком для інфузій (500 мл іміпенему та 500 мг циластатину відповідно). У хворих на НП із масою тіла ≥70 кг без порушення функції нирок (кліренс креатиніну (CrCL) >70 мл/хв/1,73 м^2) Імібацид призначається в дозі 500 мг (за іміпенемом) внутрішньовенно кожні 6 годин. У пацієнтів із масою тіла <70 кг дозування Імібациду розраховується як відношення між добутком фактичної маси тіла (кг) та стандартної дози препарату (мг) до стандартної маси тіла (70 кг). Для пацієнтів із порушеною функцією нирок доза Імібациду розраховується залежно від показників CrCL і становить 500 мг кожні 8 год у разі CrCL 41-70 мл/хв/1,73 м^2, 250 мг кожні 6 год, якщо CrCL дорівнює 21-40 мл/хв/1,73 м^2, або 250 мг кожні 12 год, якщо CrCL дорівнює 6-20 мл/хв/1,73 м^2 відповідно. Якщо CrCL становить ≤5 мл/хв/1,73 м^2 та протягом найближчих 48 год не планується проведення гемодіалізу, потрібно відмовитися від застосування Імібациду в менеджменті НП.

Імібацид можна комбінувати з іншими антибактеріальними препаратами з антипсевдомонадною активністю (левофлоксацином, ципрофлоксацином, амікацином, гентаміцином або тобраміцином) за підозри на патоген із МСЛЗ, а також із ванкоміцином або лінезолідом у разі підозри на MRSA.

Тривалість лікування НП на сьогодні достовірно не встановлена. Згідно з даними, наведеними в Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (Сенфордському довіднику антимікробної терапії) 2019 року, антибактеріальна терапія НП, не асоційованої з патогенами з МСЛЗ, триває 8 днів. За підозри чи виявленні *P. acinetobacter* або *P. aeruginosa*, а також за наявності ускладнень, асоційованих із НП (емпієми, ендокардиту), тривалість лікування має скласти 14 днів. Немає достатньо даних щодо доцільності подовження тривалості АБТ до 14 днів за підозри на MRSA, хоча така практика існує (Forest W. et al., 2016). Також можливе припинення АБТ, якщо рівень прокальцитоніну сироватки крові становить <25 нг/мл (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2019).

Неадекватна емпірична АБТ значуще підвищує ризик розвитку антибіотикорезистентності – однієї з найактуальніших проблем світової медицини XXI сторіччя. Карбапенеми – високоефективні та безпечні препарати, які успішно застосовуються в менеджменті НП протягом багатьох років. Імібацид (діюча речовина іміпенем/циластатин) – саме один із таких лікарських засобів. Його можна використовувати в лікуванні НП і в якості монопрепарату, і в складі комбінованої АБТ. З огляду на зростання рівня антибіотикорезистентності внаслідок неадекватного проведення емпіричної АБТ, ситуацію з обмеженням ресурсів і складність ідентифікації збудників НП, а також з урахуванням доступності препарату, є всі підстави вважати Імібацид золотим стандартом менеджменту НП.

Підготувала ***Анастасія Козловська***

Imipenem/Cilastatin

Імібацид

Надійний вибір для лікування ускладнених інфекцій

в/в краплинно

від 1 року

Широкий спектр антибактеріальної дії
Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis, Serratia, Enterobacter

Стійкість до більшості β-лактамаз
(включаючи ESBL)[1]

Монотерапія інфекційного ендокардиту
як альтернатива іншим ЛЗ[2]

ПОКАЗАННЯ

• внутрішньочеревні інфекції • інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію) • інтранатальні та післяпологові інфекції • ускладнені інфекції сечостатевої системи • ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин • інфекції кісток і суглобів • септицемія • ендокардит

Склад: 1 флакон містить 500 мг іміпенему і 500 мг циластатину. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Іміпенем та інгібітор ферменту. Код АТХ J01D H51. **Показання.** Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію), інтранатальні та післяпологові інфекції, ускладнені інфекції сечостатевої системи, шкіри та м'яких тканин, інфекції кісток і суглобів, септицемія, ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іміпенему, циластатину (будь-якого іншого компонента препарату), карбапенемів, інших β-лактамних антибіотиків. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. інструкцію до медичного застосування). **Побічні реакції:** діарея, блювання, збільшення рівнів трансаміназ, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, тромбофлебіт, тахікардія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, диспное, гостра ниркова недостатність, судоми, головний біль, втрата слуху, психічні порушення, псевдомембранозний коліт, кандидоз. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П. МОЗ України № UA/17123/01/01 від 18.12.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Виробник:** ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpp.com.ua

БХФЗ

[1] Imipenem and meropenem resistance amongst ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates. Ejikeugwu P.C. and co-authors. «International Research Journal of Microbiology». Vol. 3 (10) October 2012.
[2] Infective Endocarditis (Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of) ESC Clinical Practice Guidelines.