

В.В. Ващук¹, к. мед. н., Т.П. Кирик¹, к. мед. н., М.І. Кушнірчук², к. мед. н., Р.П. Байдала²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця»

Застосування цефоперазону/сульбактаму при хірургічній інфекції в сучасних умовах мультирезистентного домінування

Предметом досліджень інфекційних процесів за сучасних умов все частіше стають випадки, пов'язані з мультирезистентною флорою. Етіологічні чинники, що представлені грамнегативними патогенами групи ESKAPE, у багатьох випадках корелюють із тяжким перебігом та незадовільними клінічними і мікробіологічними результатами лікування інфекційних хірургічних ускладнень, у тому числі й при поширених наразі бойових травмах. Відповідно, емпірична антибіотикотерапія в поєднанні з хірургічним лікуванням складає основу менеджменту зазначеної категорії пацієнтів, а підбір схеми протимікробного лікування слід здійснювати з урахуванням складної бактеріальної етіології хірургічної інфекції, активності та доступності компонентів антибіотикотерапії.

Ключові слова: хірургічна інфекція, антибіотикотерапія, мультирезистентна мікрофлора.

Цефоперазон використовується у клінічній практиці понад 40 років, з моменту виділення молекули у 1978 році; препарат характеризується широким спектром активності до бактеріальних патогенів. Домінування грамнегативних бактерій (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*), що продукують β-лактамази розширеного спектра, створило передумови для впровадження комбінованого β-лактамоного препарату, до складу якого введено ферментний інгібітор сульбактам. Завдяки молекулі сульбактаму не тільки підвищується активність цефоперазону до β-лактамаз-продукуючих бактерій як провідних чинників ранової інфекції, а й підтримується високий рівень економічної ефективності цього антибіотика [1]. Окрім того, сульбактам володіє власним потенціалом активності стосовно грамнегативної флори (*Acinetobacter spp.*), що забезпечує синергетичний ефект із цефоперазоном.

Цефоперазон/сульбактам (Гепацеф Комбі, виробництво АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум») є однією з найефективніших інгібітор-захищених комбінацій цефалоспоринов. Цефоперазон/сульбактам активний стосовно широкого спектра мікроорганізмів, включаючи грамнегативні бактерії, що продукують β-лактамази розширеного спектра, і патогени групи ESKAPE. Активність препарату проти анаеробних бактерій дає можливість застосовувати його при змішаних аеробно-анаеробних інфекціях без метронідазолу або лінокліцину [2]. Цефоперазон та сульбактам активно розподіляються в м'яких тканинах і рідинах організму, препарат вводять по 2-4 г кожні 12 год.

Значне поширення мікроорганізмів групи ESKAPE із домінуванням у складі групи грамнегативних бактерій, на думку експертів ВООЗ, створює значущу загрозу для громадського здоров'я. Адже присутність патогенів із найвищим рівнем резистентності утруднює вибір схеми антибіотикотерапії та робить малоефективними широко використовувані антибіотики, включаючи карбапенеми [3]. При аналізі ізолятів з інфікованих ран була відзначена тенденція переважання грамнегативної флори зі спектра ESKAPE (понад 60% – *Acinetobacter baumannii*), при цьому висока стійкість

до карбапенемів поєднувалася зі значною чутливістю до поліміксину. Сприйнятливість до тайгецикліну коливалася у значних межах, що пов'язують із методологічними відмінностями різних досліджень. Ефективність комбінації цефоперазону/сульбактаму (Гепацеф Комбі) у більшості випадків сягала граничних значень, що робить можливим застосування препарату як монотерапії. Задля підвищення ефективності у випадку резистентності доцільним слід вважати застосування комбінованої терапії (цефоперазон/сульбактам + амікацин). Забезпечення дієвої ефективності комбінованого препарату визначається правильним дозуванням і дотриманням обґрунтованого співвідношення між цефоперазоном і сульбактамом. Зазвичай найоптимальнішим варіантом є введення 3 г препарату кожні 6-12 год.

Дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки in vitro продемонстрували, що співвідношення компонентів 1:1 забезпечує найкращий ефект при мультирезистентних грамнегативних інфекціях, які проявляють резистентність щодо карбапенемів [5]. Припущення стосовно доцільності коригування дози сульбактаму не знайшли практичного підтвердження. Проте перспективним напрямом збільшення ефективності препарату є дотримання режиму пролонгованої інфузії. Коригування дози необхідно проводити при суттєвих порушеннях елімінації, зокрема при обструкції жовчовивідних шляхів та дисфункції печінки або нирок [6].

Відповідно до останніх настанов Товариства інфекціоністів Америки (IDSA), не існує визначеного

стандарту лікування тяжких грамнегативних інфекцій групи ESKAPE, особливо при ідентифікації карбапенем-резистентних фенотипів [4]. Рекомендації IDSA стосуються застосування монотерапії при легких випадках та комбінованої антибіотикотерапії за умов інфекційного процесу середньотяжкого і вкрай тяжкого перебігу. У будь-якому разі, настанови IDSA містять комбінації β-лактамів та сульбактаму (рекомендований ампіцилін/сульбактам часто є недоступним при обмежених ресурсах воєнного стану, тоді як цефоперазон/сульбактам не доступний у США). У випадках тяжких інфекцій настанова IDSA пропонує поєднувати максимально допустимі дози β-лактаму/сульбактаму з колістином або тайгецикліном.

Апробація цефоперазону/сульбактаму як єдиного компонента антибіотикотерапії при інфекційних процесах, спричинених мультирезистентним фенотипом *A. baumannii*, продемонструвала позитивні клінічні та мікробіологічні результати (70 і 46% відповідно) при загальній вибірці в понад тисячу випадків [7]. В інших клінічних дослідницьких центрах перевагу віддавали використанню цефоперазону/сульбактаму в комбінації з іншими антибіотиками, оскільки монотерапія цефоперазоном/сульбактамом, на думку авторів, призводить до швидшого розвитку резистентності у грамнегативних патогенів [7]. Ефективність монотерапії цефоперазону/сульбактаму наведена у табл. 1.

Представлені результати ефективності комбінованої терапії при грамнегативній інфекції з поєднанням



В.В. Ващук

цефоперазону/сульбактаму та одного з наступного переліку антибактеріальних препаратів: колістин, тайгециклін, карбапенем [8, 9]. При застосуванні зазначених комбінацій дослідники отримали наступні показники якості клінічного одужання: 92% (12/13), 51% (22/43) і 71% (10/14) відповідно. Мікробіологічна елімінація збудників характеризувалася такими показниками: 75% (9/12), 35,79% (34/95) і 64,28% (9/14) відповідно. Сумарний метааналіз результатів наведених досліджень показав, що найкращий ефект від лікування був досягнутий при застосуванні комбінації цефоперазону/сульбактаму і колістину. Інша цікава знахідка довела суттєве підвищення клінічної ефективності колістину у середньотерапевтичних дозуваннях при введенні в лікувальну схему сульбактаму (Хасдуро для ін'єкцій) [10].

У рутинних клінічних умовах аналогом колістину може бути інший антибіотик поліпептидної групи, а саме поліміксин. Подібні рекомендації можна знайти в численних міжнародних інфекційних консенсусах, зокрема в останніх звітах IDSA [4]. Комбінація цефоперазону/сульбактаму і тайгецикліну виявилася менш клінічно ефективною за умов інфекцій, викликаних грамнегативними мультирезистентними патогенами, але подальші дослідження продемонстрували поступове вирівнювання кривої ефективності при збільшенні дозування тайгецикліну. Зазначена рекомендація особливо доцільна при лікуванні пацієнтів із нозокоміальною пневмонією [9]. Двокомпонентна антибіотикотерапія цефоперазон/сульбактам + карбапенем характеризується помірною ефективністю, незважаючи на численні повідомлення про високий ступінь резистентності грамнегативної флори спектра ESKAPE саме до карбапенему. Відносний успіх останньої комбінації дослідники пояснюють

Таблиця 1. Результати лікування пацієнтів із нозокоміальними інфекційними ускладненнями з використанням монотерапії цефоперазоном/сульбактамом (Ц/С) [5, 7]

Дослідники	Загальна кількість пацієнтів	Дозування Ц/С на добу, г	Результати лікування		
			Клінічна ефективність, % (n)	Мікробіологічна ефективність, % (n)	Летальність, % (n)
Choi et al.	35		77,1 (27)	–	20 (7)
Li and Wang et al.	35	9-12	71,4 (25)		5,7 (2)
Li and Xie et al.	66	9-12	70 (46)	50 (33)	5 (3)
Lin et al.	25		100 (25)	100 (25)	–
Pan et al.	15	9	45 (7)	–	26,6 (4)
Yu et al.	69	9-12	–	39 (27)	–

Продовження на стор. 12.

В.В. Вашук¹, к. мед. н., Т.П. Кирик¹, к. мед. н., М.І. Кушнірчук², к. мед. н., Р.П. Байдала²
¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
²Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця»

Застосування цефоперазону/сульбактаму при хірургічній інфекції в сучасних умовах мультирезистентного домінування

Продовження. Початок на стор. 11.

Таблиця 2. Результати лікування пацієнтів із нозокоміальними інфекційними ускладненнями з використанням комбінацій цефоперазону/сульбактаму (Ц/С) з іншими антибіотиками [8-10]					
Дослідники	n	Комбінація Ц/С +	Клінічна ефективність, % (n)	Мікробіологічна ефективність, % (n)	Летальність, % (n)
Arslan Gulen et al.	12	Колістин	91,7 (11)	75 (9)	–
Li and Guo et al.	4	Карбапенем	50 (2)	50 (2)	–
	3	Карбапенем + тетрациклін	33,3 (1)	33,3 (1)	–
Li and Xie et al.	22	Тайгециклін	45 (10)	41 (9)	–
Qin et al.	21	Тайгециклін	85,71 (12)	9,52 (2)	–
Xue et al.	1	Колістин	100 (1)	–	0 (0)
Wang et al.	52	Тайгециклін	–	44,2 (23)	–

синергічним взаємним впливом двох антибіотиків [11]. В іншому дослідженні за участю пацієнтів із різними за локалізацією формами грамнегативної інфекції (здебільшого *A. baumannii*) із проявами індивідуальної резистентності до цефоперазону/сульбактаму і карбапенему саме комбінація зазначених антибіотиків виявилася клінічно ефективною [2]. Основні результати клінічних досліджень із використанням комбінацій цефоперазону/сульбактаму наведено у табл. 2.

Наведені тенденції домінування неферментуючих грамнегативних патогенів при ранових інфекціях були доведені численними мікробіологічними дослідженнями інфекційних ускладнень бойових поранень [12, 13]. Серед останніх домінуючу позицію займали інфекції шкіри та м'яких тканин (41%), а також бактеріальні ураження органів дихання (13%) і системи кровоотоку (13%), при цьому інцидентність сепсису сягала 4%. Переважна частка випадків тяжкого перебігу інфекційних ускладнень бойових травм, які потребували тривалої антибіотикотерапії, численних хірургічних втручань (включаючи ампутації, етапні ревізії ран), корелювали з виділенням мультирезистентних (MDR) грамнегативних бактерій. Стабільно високими залишаються показники мікробіологічної ідентифікації *Acinetobacter spp.* із високим ступенем резистентності до препаратів базової антибіотикотерапії (амоксцилін, цефалоспорини

III-IV поколінь, карбапенеми, аміноглікозиди) (рисунк).

Домінування грамнегативних бактерій при інфекціях, пов'язаних із бойовою травмою, та зміна парадигми ефективності застосування антибіотиків нового покоління стало тригером для широкого впровадження системи ініціатив MDR/VO (протидія мультирезистентним патогенним мікроорганізмам, що спричиняють інфекції при травмах) [13]. Заключна редакція цих настанов рекомендує оцінювати сумарний клінічний вплив біоценозу рани на перебіг травматичної інфекції з визначенням синергічних та антагоністичних напрямків взаємодії між окремими представниками мікрофлори (in vitro та in vivo). Окрему увагу слід приділяти пошуку клінічно значущих вірулентів, які важко піддаються дії рутинної антибіотикотерапії (включаючи не-MDR бактерії, гриби та грампозитивну флору). Важливим чинником клінічної ефективності також є оцінка впливу утворення біоплівки як еволюційної стратегії виживання мікрофлори як у навколишньому середовищі, так і в макроорганізмі. Через здатність патогенних бактерій до плівкоутворення істотно підвищується їхня стійкість до дії антимікробних препаратів та чинників імунного захисту макроорганізму. Зазначений феномен притаманний, у тому числі, й *A. baumannii*. Патоген здатний формувати біоплівки не лише на біотичних, а й на абіотичних поверхнях

(засоби догляду, катетери тощо). Це, у свою чергу, створює значні труднощі в диференціації клінічно незначущої колонізації та фактичного інфекційного процесу, що, згідно з настановами MDR/VO, слід обов'язково враховувати.

У багатьох випадках мікроорганізми (зокрема, *A. baumannii*), які формують біоплівки, можуть спричинити хронізацію запалення, а при зворотній дисемінації та вивільненні вегетативних форм здатні призводити до загострення гнійно-інфекційних процесів м'яких тканин, кісток, дихальної та серцево-судинної систем. Біоплівки, утворені матриксами нозокоміальних бактерій, ускладнюють перебіг інфекції, особливо на фоні тяжких травматичних ушкоджень та шоку, а це, у свою чергу, підвищує ймовірність незадовільних клінічних результатів лікування вже на початковому етапі. За ситуації високої неоднорідності вибірки пацієнтів оцінити клінічну ефективність використання антибіотикотерапії вкрай складно, тому бактеріологічне обґрунтування застосування комбінації цефоперазону/сульбактаму може служити основою оптимізації лікування тяжких травм.

Висновки

Зміна парадигми хірургічної інфекції в сучасних умовах полягає у невпинному зростанні числа інфекційних ускладнень, спричинених грамнегативними мультирезистентними патогенами (*Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*), потребує розpracювання нових діагностичних предикторів, а також корекції схем антибіотикотерапії з урахуванням MDR-активності флори.

Комбінований антибіотик цефоперазон/сульбактам (Гепацеф Комбі) залишається актуальним препаратом, що характеризується широким спектром протимікробної активності, високою клінічною ефективністю і безпечністю. Це дає підставу рекомендувати цефоперазон/сульбактам як препарат вибору для емпіричної антибіотикотерапії тяжких хірургічних інфекцій, спричинених, у тому числі, мікрофлорою групи ESKAPE, та інфікованих вогнепальних травм.

Література

1. Ji X.W., Zhu X., Li Y., Xue F., Kuan I.H.S., He Q.F., Meng X.R., Xiang X.Q., Cui Y.M., Zheng B. Model-Informed Drug Development of New Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium Combination (3:1): Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Antibacterial Efficacy Against Enterobacteriaceae. Front Pharmacol. 2022 Jul 18;13:856792. doi: 10.3389/fphar.2022.856792. PMID: 35924047; PMCID: PMC9340253.

2. Ku Y.H., Yu W.L. Cefoperazone/sulbactam: New composites against multiresistant gram negative bacteria? Infect Genet Evol. 2021 Mar;88:104707. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104707. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33418147.

3. Masoud S.S., Kovacevich A., Gangji R., Nyawale H., Nyange M., Ntukula A. Extent and Resistance Patterns of ESKAPE Pathogens Isolated in Pus Swabs from Hospitalized Patients. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2022 Oct 31;2022:3511306. doi: 10.1155/2022/3511306. PMID: 36353409; PMCID: PMC9640227.

4. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Clin Infect Dis. 2022 Jul 6;74(12):2089-2114. doi: 10.1093/cid/ciab1013. PMID: 34864936.

5. O'Donnell J.N., Putra V., Lodise T.P. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: How viable are the current options? Pharmacotherapy. 2021 Sep;41(9):762-780. doi: 10.1002/phar.2607. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34170571.

6. Weiner-Lastinger L.M., Abner S., Edwards J.R., Kallen A.J., Karlsson M., Magill S.S., Pollock D., See L., Soe M.M., Walters M.S., Dudeck M.A. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Jan;41(1):1-18. doi: 10.1017/ice.2019.296. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31767041; PMCID: PMC8276252.

7. Li T., Sheng M., Gu T., Zhang Y., Yirepanjiang A., Li Y. In vitro assessment of cefoperazone-sulbactam based combination therapy for multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolates in China. J Thorac Dis. 2018 Mar;10(3):1370-1376. doi: 10.21037/jtd.2018.02.01. PMID: 29707286; PMCID: PMC5906317.

8. Paul M., Daikos G.L., Durante-Mangoni E., Yahav D., Carmeli Y., Benattar Y.D., Skiada A., Andini R., Eliakim-Raz N., Nutman A., Zusman O., Antoniadou A., Pafundi P.C., Adler A., Dickstein Y., Pavleas I., Zampino R., Daich V., Bitterman R., Zayyad H., Koppel F., Levi I., Babich T., Friberg L.E., Mouton J.W., Theuretzbacher U., Leibovici L. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018 Apr;18(4):391-400. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29456043.

9. Zeng M., Xia J., Zong Z., Shi Y., Ni Y., Hu F., Chen Y., Zhuo C., Hu B., Lv X., Li J., Liu Z., Zhang J., Yang W., Yang F., Yang Q., Zhou H., Li X., Wang J., Li Y., Ren J., Chen B., Chen D., Wu A., Guan X., Qu J., Wu D., Huang X., Qiu H., Xu Y., Yu Y., Wang M.; Society of Bacterial Infection and Resistance of Chinese Medical Association; Expert Committee on Clinical Use of Antimicrobial Agents and Evaluation of Antimicrobial Resistance of the National Health Commission; Infectious Diseases Society of Chinese Medical Education Association. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. J Microbiol Immunol Infect. 2023 Aug;56(4):653-671. doi: 10.1016/j.jmii.2023.01.017. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36868960.

10. Vardakas K.Z., Mavroudis A.D., Georgiou M., Falagas M.E. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2018 Apr;51(4):535-547. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.020. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288723.

11. Karakostas S., Ioannou P., Kofteridis D.D. In search for a synergistic combination against pan-drug-resistant A. baumannii: methodological considerations. Infection. 2022 Jun;50(3):569-581. doi: 10.1007/s15010-021-01748-w. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982411.

12. Фомін О.О., Фоміна Н.С., Ковальчук В.П., Асланян С.А. Мікрофлора сучасної бойової рани та її чутливість до антибіотиків/Укр. мед. часопис, 2023. – 3(155). – С. 82-85.

13. Mende K., Akers K.S., Tyner S.D., Bennett J.W., Simons M.P., Blyth D.M., Li P., Stewart L., Tribble D.R. Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative. Mil Med. 2022 May 4;187(Suppl 2):42-51. doi: 10.1093/milmed/usab131. PMID: 35512375; PMCID: PMC9278338.

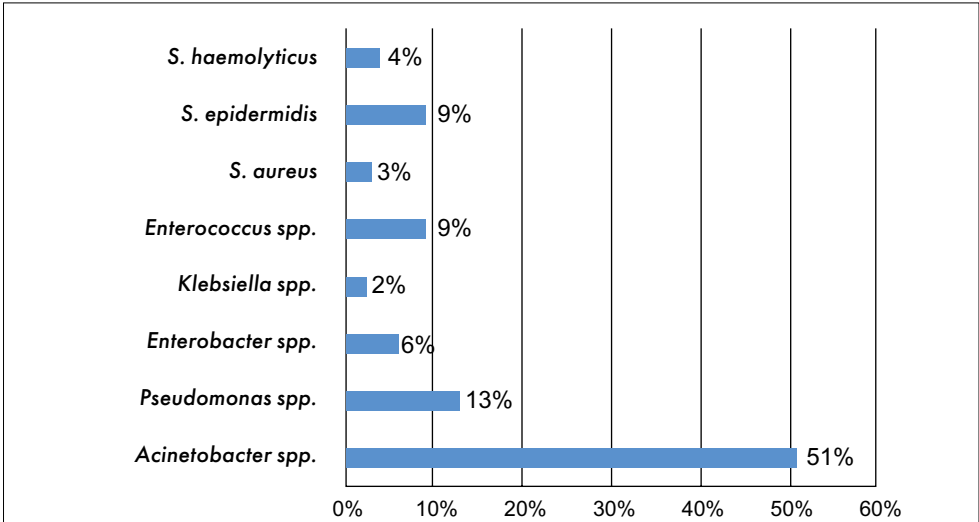


Рис. Мікробіологічна характеристика вогнепальних поранень (наведено за Фомін О.О. та співавт.) [12]