

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему «**Фармацевтична опіка застосування рифампіцину в ортопедії**»

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу, групи 98М2А

напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Хмиз Ольга Вікторівна

Керівник: к.фарм.н., ас .Ситник Інна Миколаївна

Рецензент: к.фарм.н., доц. Нароха Віолетта Петрівна

Київ -2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ШЛЯХИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ ІМПЛАНТ-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЯХ (огляд літератури).....	6
1.1 Аналіз локалізації патогенної мікрофлори в ортопедії.....	6
1.2 Шляхи подолання антимікробної резистентності.....	9
1.3 Шляхи подолання резистентності <i>S.aureus</i> , MRSA за застосування рифампіцину.....	12
1.4. Дослідження фармакокінетично-фармакодинамічної моделі рифампіцину.....	16
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	20
3.1. Опитування медичних та фармацевтичних працівників щодо застосування рифампіцину в ортопедії.....	20
3.2. Ретроспективне дослідження застосування рифампіцину в ортопедії. Клінічний випадок.....	26
3.3 Фармацевтична опіка при застосуванні рифампіцину.....	30
ВИСНОВКИ.....	33
ДОДАТКИ.....	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	38
SUMMARY.....	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІАІ – імплант-асоційовані інфекції

АБ – антибіотик

АБР – антибіотикорезистентність

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

ФК/ФД – фармакокінетично-фармакодинамічна модель.

ВСТУП

Актуальність. Актуальним питанням сьогодення є лікування інфекцій кісток, що особливо гостро постає у час війни, в т.ч. серед військових. Однією із нагальних проблем сучасної ортопедії є швидке загоєння інфікованої кісткової тканини, що часто ускладнюється резистентністю мікроорганізмів до антибіотикотерапії, а також наявність мультирезистентних форм MRSA, що значно знижує ефективність антибіотикотерапії [1,2, 3].

Staphylococcus aureus є основним патогеном людини, який викликає різні клінічні синдроми, включаючи кістково-суглобові інфекції та інфекції, пов'язані з імплантами [24].

Американське товариство інфекціоністів (IDSA) рекомендує комбіноване лікування рифампіцином для лікування інфекцій, спричинених стафілококовим імплантатом, при остеомієліті та інфекції центральної нервової системи [25-30]. Дані літератури зазначають, що застосування високих доз рифампіцину може скоротити та покращити лікування імплант-асоційованих інфекцій (IAI) в ортопедії.

Рифампіцин – антибіотик, що відомий своєю антитуберкульозною активністю, що має певні особливості фармакокінетики, що варто враховувати для приділення належної фармацевтичної опіки, особливо у пацієнтів з IAI.

Мета дослідження – дослідити роль фармацевтичної опіки при застосуванні рифампіцину в ортопедії.

Відповідно до поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Проаналізувати шляхи антибіотикотерапії при IAI в ортопедії.
2. Узагальнити особливості фармакокінетично-фармакодинамічної моделі рифампіцину в ортопедії.
3. Провести аналіз застосування рифампіцину у пацієнтів в ортопедії (за даними анкетування медичних та фармацевтичних працівників).

4. Провести ретроспективний аналіз щодо застосування рифампіцину в ортопедії.

5. Навести схему фармацевтичної опіки при застосуванні рифампіцину в ортопедії.

Об'єкт дослідження – імплант-асоційована інфекція.

Предмет дослідження – фармацевтична опіка при застосуванні рифампіцину в ортопедії.

Методи дослідження – аналіз існуючих досліджень та наукових літературних джерел, соціологічний, статистичний, графічний методи дослідження, анонімне анкетування фармацевтичних працівників, лікарів, пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати є теоретичною основою удосконалення фармацевтичної опіки при призначенні рифампіцину в умовах імплант-асоційованих інфекцій.

Апробація результатів. Основні положення і результати дослідження опубліковані у формі доповіді науково-практичної конференції «Клінічна фармакологія та фармацевтична опіка: сучасні тренди». в рамках Конкурсу з клінічної фармакології 12-13 грудня 2023 р.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові данні з дослідження щодо застосування рифампіцину в ортопедії. Проведено аналіз застосування рифампіцину для попередження імплант-асоційованих інфекцій, в т.ч. ускладнених MRSA.

Структура роботи. Випускна кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновку, списку використаних джерел, додатків. Загальний обсяг 45 сторінки. Список використаних джерел складає 40 найменувань.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ШЛЯХИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ ІМПЛАНТ-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЯХ (огляд літератури)

1.1 Аналіз локалізації патогенної мікрофлори в ортопедії

За даними досліджень серед військових медиків [1], основними видами бойових уражень постають:

- множинні снайперські ураження;
- мінно-вибухові травми (множинні або ізольовані ураження кінцівок, тулуба, голови).

На першому місці постають ураження кінцівок, як зазначає С.О. Дубров [1].

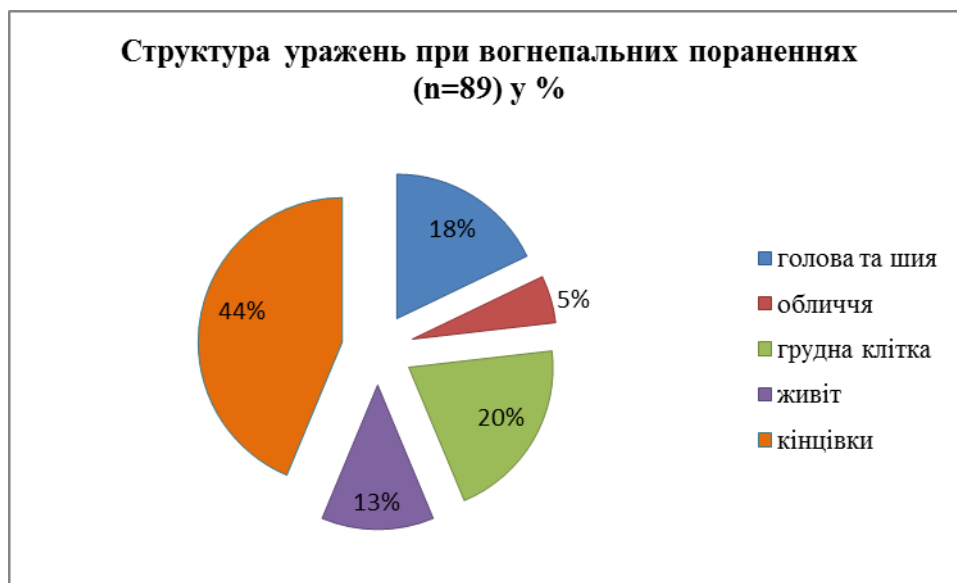


Рис. 1.1 Структура уражень при вогнепальних пораненнях (n=89) у % [1]

Гнійні ураження після вогнепальних ушкоджень розвивається до 70% всіх випадків зазначають дослідники [1].

Як зазначають І.П. Хоменко, Є.В. Цема, В.Ю. Шаповалов та ін., *Pseudomonas aeruginosa* (22,5%), *Proteus mirabilis* (21,3%), *Staphylococcus aureus* (23,8%), *Streptococcus pyogenes* (18,8%) та *Escherichia coli* (13,8%) є

розпосюдженою умовно-патогенною мікрофлорою при контамінації м'яких тканин і кісток [5-10]. При цьому, летальність підвищується на 12 % при приєднанні патогенної мікрофлори до раневих поверхонь [5-10].

Локалізація патогенної мікрофлори при цьому розподіляється наступним чином:

- шкіра, м'які тканини, м'язи, кістки – групи стрептококів, стафілококів, клостридії;
- внутрішньочеревні – *Enterococcus*, грамнегативні палички та анаеробні мікроорганізми.
- грудна порожнина – стафілококи, пневмонія (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *P. aeruginosa*);
- внутрішньочерепні – стафілококи, грамнегативні палички [4-10].

Таблиця 1.1.

Локалізація патогенної мікрофлори при травмах [4-10]

Локалізація	Патогенна мікрофлора
шкіра, м'які тканини, м'язи, кістки	Стафілококи, стрептококи, клостридії
Внутрішньочеревні	ентерококи, грамнегативні палички та анаеробні мікроорганізми.
грудна порожнина	стафілококи, стрептококи
Внутрішньочерепні	стафілококи, грамнегативні палички

Відповідно до рекомендацій Emergency War Surgery (2021) при ураженні шкіри, м'яких тканин, м'язів та кісток використовують наступні антибактеріальні (АБ) агенти: цефазолін в/в (6-8 год) при відсутніх відкритих переломах. В якості альтернативних агентів - кліндаміцин *per os* (300-450 мг)

або у раневу поверхню, 600 г в/в кожні 8 год. Терміни лікування до 3-х діб. При наявності відкритого перелому, застосовують цефазолін в/в (6-8 год) або кліндаміцин 600 г в/в кожні 8 год [11]. Дані наведено у табл. 1.2.

Таблиця 1.2

**Рекомендацій Emergency War Surgery (2021) щодо
антибіотикотерапії при ураженні шкіри, м'яких тканин, м'язів та
кісток**

Локалізація	АБ агенти	Альтернативні агенти	Період лікування
Шкіра, м'які тканини відсутні відкриті переломи	Цефазолін 2,0 г в/в (6-8 год)	Кліндаміцин <i>per os</i> (300-450 мг) або у раневу поверхню, 600 г в/в кожні 8 год	1-3 дні
Шкіра, м'які тканини, з відкритим переломи, оголена кістка, або відкриті суглоби	Цефазолін 2,0 г в/в (6-8 год)	Кліндаміцин 600 г в/в кожні 8 год	1-3 дні

Дубров О.О. зазначає, що в Україні незахищені пеніциліни є малоефективними для профілактики раневої інфекції (PI) [1].

Препарати резерву (карбапенеми), на думку науковців застосовувати недоцільно, оскільки це неемпірична терапія, нераціональне використання яких призводить до резистентності. При тяжких PI застосовують захищені цефалоспори (сульбактам та цефоперазон) [1].

На думку багатьох науковців, вже настала постантибіотична ера, що є головною причиною резистентності та неефективності антибіотикотерапії.

Однією із причин розглядається продукція бета-лактамаз розширеного спектру дії ентеробактеріями *E.coli* [1].

Таким чином, особливо гостро постає питання раціональної антибіотикотерапії, в т.ч. інфекцій м'яких тканин та кісток.

1.2 Шляхи подолання антимікробної резистентності

Безконтрольний прийом і нераціональне призначення антибіотиків (АБ) стали ключовою причиною виникнення антибіотикорезистентності (АБР). Крім того, застосування АБ у ветеринарії, агропромисловості, та у зовнішньому середовищу (грунт, вода) також сприяє розвитку АБР [12]. Так, у США АБР є причиною 3 млн інфекцій та 35 тис. летальності [13].

Раціональна АБ-терапія включає комплекс практичних завдань, спрямованих на визначення ефективних та безпечних АБ, за індивідуальним призначенням «потрібних» груп АБ у певному конкретному випадку, підбором оптимального дозового режиму, тривалості АБ терапії та шляхів введення АБ.

Серед ключових завдань раціональної АБ -терапії на першому місці постає просвітницька робота з населенням щодо АБР, підвищення епіднагляду та наукових досліджень, оптимізація раціонального використання АБ [12].

Щодо просвітницької роботи, звісно, що вирішальна задача покладена на фармацевтичних працівників.

Вибір АБ має базуватися на [12]:

- спектрі АБ активності
- рівня резистентності штамів мікроорганізмів до АБ
- доведеної клінічної ефективності.

В Україні, станом на 2023 рік вже затверджено чимало настанов та галузевих стандартів, що стосуються раціональної АБ терапії, а саме:

1. Стандарт медичної допомоги «Профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними лікарськими засобами на догоспітальному етапі» (ГС 2023-1004 від 01.06.2023) [14].

2. Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (ГС 2023-1513 від 23.08.2023) [15].

3. Наказ МОЗ України «Про затвердження Змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України» від 21.07.2022 з метою запровадження виписування рецептів на антибактеріальні лікарські засоби та реєстрації їх відпуску в електронній системі охорони здоров'я і забезпечення належного функціонування електронної системи охорони здоров'я [16].

За останні два роки активно приділяється увага моніторингу антимікробного адміністрування, а саме урахуванням АБР і, показників кумулятивної антибіотикограми, що зменшує ризик появи стійких збудників в Україні та інших країнах [13-22].

Так, ВООЗ було розроблено класифікацію антибіотиків AWaRe [22].

Група доступу А –Access, до якої відносять препарати I та II лінії з низьким потенціалом до розвитку АБР (цефазолін, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, гентаміцин, амікацин, доксацилін, кліндаміцин, метронідазол тощо. Дані АБ складають $\geq 60\%$ лікарських призначень у закладі охорони здоров'я.

Група спостереження В -Watch до якої відносять препарати I та II лінії лікування інфекційних захворювань, які викликані певними збудниками. До даних АБ відносяться цефуроксим, цефіксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, азитроміцин, кларитроміцин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, ванкоміцин, меропенем, піперацилін тазобактам тощо. Потенціал до розвитку АБР у них вищий, ніж у препаратів групи А.

Група резерву С-Reserve до якої відносять препарати колістин, лінезолід, даптоміцин, меропенем/ваборбактам тощо.

АБ призначення групи доступу (А) має здійснюватись відповідно до локального протоколу закладу; АБ групи спостереження (В) має здійснюватись відповідно до проспективного аудиту із зворотним зв'язком, а групи резерву (С) після проходження процедури пре-авторизації та з обов'язковим проспективним аудитом із зворотним зв'язком [22-24].

Таблиця 1.3

Класифікація AWaRe (ВООЗ,2022) [22]

Група Access	Група Watch	Група Reserve
Пеніциліни: амоксицилін, амоксицилін/клавуланат) Цефалоспори́ни 1 генерації: Цефазолін Аміноглікозиди: амікацин, гентаміцин, кліндаміцин, Імідазоли: метронідазол, Сульфоніламідиди: ко-тримаказол Тетрацикліни: Доксіциклін Амфеніколи: Левоміцетин	Макроліди: азитроміцин, кларитроміцин, Цефалоспори́ни II генерації цефуроксим, Цефалоспори́ни III генерації цефтріаксон, цефіксим, цефотаксим, цефтазидим Цефалоспори́ни IV генерації Цефепім Фторхінолони ципрофлоксацин, левофлоксацин, Ріфаміцини: Ріфампіцин Глікопептиди: Ванкоміцин Карбапанеми меропенем, Пеніциліни піперацилін	Колістин лінезолід, даптоміцин, меропенем/ваборбактам

Так, відповідно до класифікації BOOЗ, AWaRe, рифампіцин відноситься до групи спостереження (група Watch) і відносять до препаратів I та II лінії захворювань і мають вищий ризик АБР, ніж група А.

1.3 Шляхи подолання резистентності *S.aureus*, MRSA за застосування рифампіцину

Інфекції, пов'язані з ортопедичним імплантатом часто викликані патогеном *Staphylococcus aureus* [24]. *S. aureus*, надзвичайно важко лікувати і можуть вимагати хірургічного втручання та тривалого системного лікування АБ, що в свою чергу несе за собою тривалу втрату працездатності, а також потребує довготривалу реабілітацією [25].

Американське товариство інфекціоністів (IDSA) рекомендує комбіноване лікування рифампіцином для лікування інфекцій, спричинених патогеном *S.aureus* IAI [25-27]. Крім того, деякі експерти рекомендують комбіноване лікування рифампіцином при інфекції мультирезистентних форм золотистого стафілококу (MRSA) навіть без апаратного забезпечення, особливо при остеомієліті та інфекції центральної нервової системи [28].

Рифампіцин посилює мікробіологічний кліренс, а високі показники клінічного одужання (>80%) досягаються лише при комбінованому застосуванні рифампіцину. Найбільш сприятливий ефект від комбінованого лікування рифампіцином спостерігався при IAI [29, 30].

Активність рифампіцину проти IAI дослідник пояснюють із ліпофільністю молекули рифампіцину, а також його активності у кислому середовищі біоплівки і накопичення в нейтрофілах [30].

Рифампіцин має потужну дозозалежну бактерицидну дію проти грампозитивних бактерій, включаючи чутливі до метициліну *S. aureus* (MSSA) і MRSA [25]. Дані авторів свідчать про те, що застосування високих доз рифампіцину необхідне для досягнення оптимальної концентрації АБ в

кістках, що може скоротити та покращити лікування ІАІ спричинених *S. aureus* [25].

За даними проведеного мета-аналізу авторів Huan Ma et al., існують обмежені дані щодо проникнення рифампіцину в кісткову тканину, а опубліковані дані повідомляють про концентрацію АБ в кістці в окремі моменти часу з використанням інвазивних методів. Тому автори наголошують, що недостатньо доказів ефективності додаткового використання рифампіцину для лікування ІАІ спричинених *S. aureus*, Зокрема, додавання рифампіцину до стандартної терапії не зменшувало частоту смерті, частоту бактеріологічної невдачі та рецидивів [31]. Схожі результати знайшли своє підтвердження у мультицентрованому, рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ARREST британських вчених [32]. У дослідженні взяли участь 758 пацієнтів, термін лікування становив до 12 тижнів. Було встановлено, що рифампіцин значно не впливав на рівень смертності у пацієнт із бактеріємією, спричиненою *S. aureus*, і навіть спричинював ризики розвитку АБР до *S. aureus* [32].

М. Beldman et al. вказують на перспективність використання рифампіцину при гострих стафілококових ІАІ, особливо колінних суглобів. Так, за даними мультицентрового обсерваційного дослідження зазначається, що негайний початок лікування рифампіцином після хірургічного втручання не рекомендується, але це вимагає подальшого дослідження [33]. В якості супутнього АБ лікування можливе застосування фторхінолонів або кліндаміцину (600 мг тричі на добу). Дослідники зазначають, що слід уникати раннього початку прийому рифампіцину (тобто з 3-5 дня після хірургічного втручання протягом 5 днів) [33].

Досліджується перспективи застосування рифампіцину відносно ІАІ спричинених *S. Epidermidis* за даними обсерваційного дослідження [34].

Існують дані дослідників щодо ефективності застосуванні рифампіцину в якості додаткового АБ в офтальмології у комбінації з поліміксином та

триметопримом відносно інфекцій спричинених *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* [35].

Окрім того, активно досліджується активність рифампіцину відносно *S.aureus* у доклінічних дослідах [36-38]. Так, у дослідженні Chong Wang et al., *in vitro* було визначено, що застосування рифампіцину на ізолятах спричиняла розвиток резистентності до *S.aureus*. Всі ізоляти мали мутації в позиції 481 (H481F/Y) в RpoB. МІК рифампіцину становила 128 мг/л [36].

Цікавим виявилось експериментальне дослідження С. L. Brinkman et al [37]. Автори вивчали причини виникнення резистентності рифампіцину до MRSA на моделі остеомієліту у щурів. Було виявлено, що повторне введення препарату з 2го по 14 день лікування асоціювалось із зменшенням резистентності. Дані експериментальних досліджень прекрасно співставляються із даними ретроспективного когортного дослідження [38], де було визначено, що застосування рифампіцину щонайменше протягом 14 днів необхідне при 7-денному підтвердженій позитивній культурі крові пацієнтів відносно MRSA і MSSA бактеріємії з глибоким інфікуванням.

У табл.1.4 узагальнено інформацію щодо чутливості рифампіцину до штамів мікроорганізмів при ІАІ.

Таблиця 1.4

Чутливість рифампіцину до штамів мікроорганізмів

Штам м/о	Локалізація	Чутливість	Рифампіцин	Комбінація	Дози	Тривалість	Джерело
<i>S. aureus</i>	Ортопедичні імпланти	+	+	+++	450/600 /900 мг	1-14 днів	Huan M et al., 2020, рандомізоване

MRSA	Колінні суглоби	+	+	+++ Фторхіноло ни/кліндамі цин	600 мг	3 дні (з 3-5 дня після хірургічного втручання)	М. Beldman et al., 2021 Обсервац ійне, мультице нтрове
MSSA	Ортопе дичні імплан ти	+	+	+++	-	7-14 днів	Cassandra L. et al, 2018 Доклініч не Erik Forsblom et al., 2015 Ретроспе ктивне, когортне
<i>S. epidermidis</i>	Суглоб рві інфекці ї	+	+		-	-	Cody Fisher, 2021 Обсервац ійне.

Таким чином, дані клінічних досліджень вказують на перспективність використання рифампіцину при ІАІ, для нівелювання розвитку АБР, препарат використовують до 14 днів, часто у комбінації з фторхінолонами та кліндаміцином.

1.4. Дослідження фармакокінетично-фармакодинамічної моделі рифампіцину

Рифампіцин – це АБ, що інгібує РНК-полімеразою. пригнічує синтез РНК, зв'язується з ДНК-залежною РНК-полімеразою. Резистентність обумовлена мутаціями, які знижують зв'язування препарату з полімеразою [23].

Характер АБ дії – дозо-залежний, тривалий постантибіотичний ефект. Мета АБ корекції спрямована на максимізацію концентрації. Максимальна концентрація залежить від мінімальної інгібуючої концентрації (C_{max}/MIC) [23].

Даний АБ добре абсорбується в організмі, невеликий період напіввиведення, до 3,5 год. Фазу розподілу не вивчено досконало. Доволі добре розподіляється в рідинах і тканинах організму. Проте, препарат має високий ступінь зв'язування із білками крові (майже 90%), що вказує на конкуренцію за зв'язок з альбумінами між іншими групами ЛЗ, що мають вузький терапевтичний індекс та низький ступінь розподілу, що потрібно враховувати при сумісному медикаментозному прийомі [23,39].

Рифампіцин є класичним сильним індуктором печінкових ферментів цитохрому P450. Він має вплив на ізоформи CYP3A4, CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19, CYP2D6. Це може знижувати концентрацію в плазмі крові та збільшувати виведення багатьох інших препаратів, включаючи антикоагулянти, циклоспорин, кетоконазол, тербінафін, деякі протисудомні ЛЗ [39]. Застосування рифампіцину призводить до значного зниження концентрацій вказаних препаратів у сироватці крові. Важливо також зазначити, що у пацієтів із зниженою функцією печінки потрібно враховувати корегувати дозування рифампіцину.

Рифампіцин виводиться переважно жовчовивідними шляхами з подальшою ентерогепатичною рециркуляцією, а основна частина виводиться

у вигляді деацильованого метаболіту, а невелика кількість виділяється з сечею [23].

Побічні ефекти зумовлені забарвленням фізіологічних рідин (сечі, поту, сліз і слини) в помаранчевий колір. Гепатотоксичність, шлунково-кишкові розлади. Алергійні реакції: лихоманка, шкірні висипання, тромбоцитопенія, гемолітична анемія. Нирки: нефрит, мікропротеїнурія. Імунітет: порушення реакції антитіл [23, 39].

Узагальнену ФК/ФД модель рифампіцину наведено у табл. 1.5.

Таблиця 1.5

Фармакокінетично-фармакодинамічний профіль рифампіцину

Фармакокінетичні та фізико-хімічні властивості						
Абсорбція	T_{1/2} (год)	Vd (л/кг)	% зв'яз з білками	Метаболізм	Розчинність	Активність, рН
Висока	3,35 (+/- 0,66)	Не відомо	89	Печінковий, індукція CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	Ліпофільний	<7, кисле нейтрофіли
ФК/ФД модель						
Характер дії	Постантибіотичний ефект	Мета лікування			ФК/ФД параметр	
Концентрація- (дозо) залежна	Тривалий	Максимізувати концентрацію			C _{max} /МІК	

Таким чином, було розглянуто ФК/ФД модель рифампіцину, визначено мішені для реалізації антибіотичного ефекту при MRSA інфекцій ІАІ.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даному розділі описані основні методи, які були використані для написання даної кваліфікаційної випускної роботи та характеристика матеріалів дослідження.

Для досягнення поставлених цілей був сформований алгоритм дослідження, який представлений на рис. 2.1.



Рис.2.1. Схема дослідження фармацевтичної опіки при застосуванні рифампіцину в ортопедії

Для реалізації поставлених мети та завдань нашого дослідження було використано наступні *методи дослідження*:

1. Огляд літературних джерел – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів щодо особливостей антимікробної терапії імплант-асоційованої інфекції, визначити шляхи подолання резистентності *S. aureus*, MRSA, визначити ФК-ФД модель рифампіцину.

2. Анонімне анкетування – для визначення думки респондентів щодо особливостей застосування рифампіцину в ортопедії.

3. Ретроспективне клінічне дослідження – для визначення частоти прийому рифампіцину в ІАІ, в т.ч. для профілактики MRSA.

4. Методи статистичної обробки та аналізу отриманих даних – для обробки результатів анкетування.

5. Графічні – для подання, узагальнення матеріалу та систематизації результатів досліджень.

Збір даних був проведений за допомогою анонімного анкетування фармацевтичних працівників та лікарів. Анкетування проводилося за допомогою Google-форми. Анкети було розроблено на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету О.О. Богомольця відповідно до методичних рекомендацій «Організація соціологічних опитувань пацієнтів/ їх представників і медичного персоналу в закладах охорони здоров'я» [40]. Запитання анкет були сформульовані відповідно до поставлених завдань нашої роботи і представлені декількома варіантами відповідей. Анкетування проводилося протягом грудня 2023 року у вільному доступі до Google-форм. Було проведено збір даних за допомогою анонімного анкетування (Google-forms).

Ретроспективний аналіз 12 історій хвороб здійснювали на базі в ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України". Зразки історії представлені в Додатку 1.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою програм «Microsoft Office Excel 2016».

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Опитування медичних та фармацевтичних працівників щодо застосування рифампіцину в ортопедії

В опитуванні взяли участь 27 медичні та фармацевтичні працівники. Серед них, 57% -фармацевти, 28,6% -лікарі-ортопеди. Дані наведено на рис.3.1.

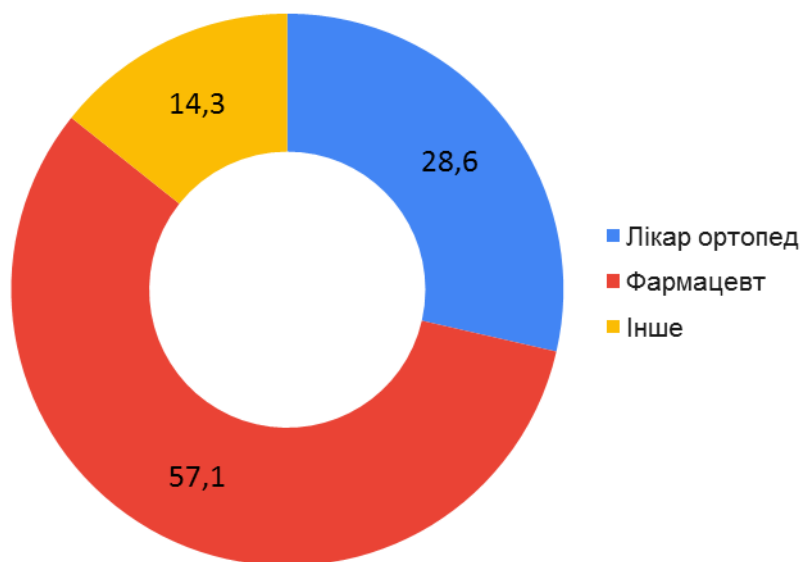


Рис.3.1 Фах респондентів (у %)

Досвід роботи респондентів становив у 42,9% більше 10 років, у 28,6% чоловік стаж роботи становив до 10 років, і 14,3 % до 5 років, і і 14,3 % до 3 років.

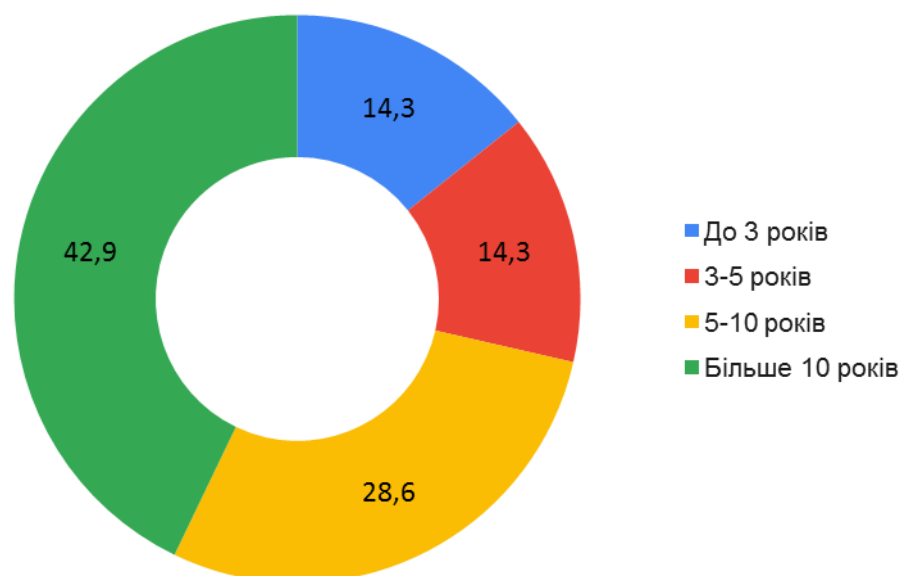


Рис.3.2 Стаж роботи респондентів (у %).

В ході анкетування, на питання «Чи маєте Ви досвід лікування або спостереження за лікуванням спричиненої MRSA імплант(протез)-асоційованої інфекції?», 71,4% опитуваних дали відповідь «Так», відповідно, третина 28,6% не мали взагалі такого досвіду лікування MRSA IAI (рис.3.3).

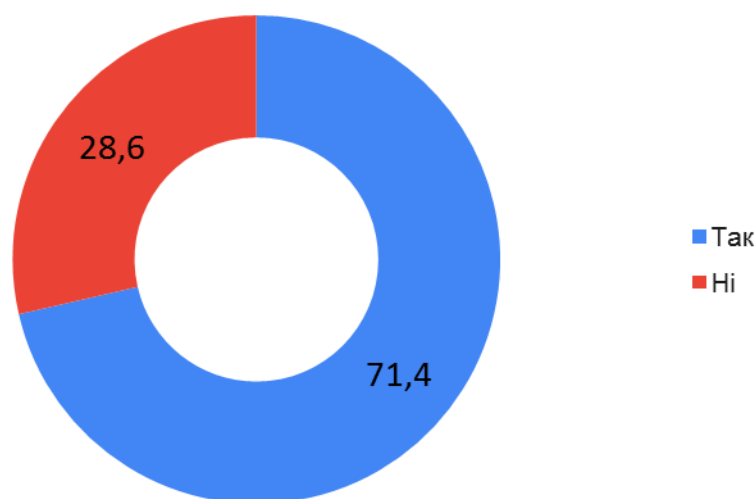


Рис. 3.3 Частота досвіду роботи з MRSA IAI (у %).

Відповідаючи на питання «Чи застосовуєте при лікуванні MRSA інфекції рифампіцин?», 71,4 % використовують рифампіцин, а інша частина

відповідно не мали такого досвіду застосування даного АБ при лікуванні MRSA інфекції в ортопедії.

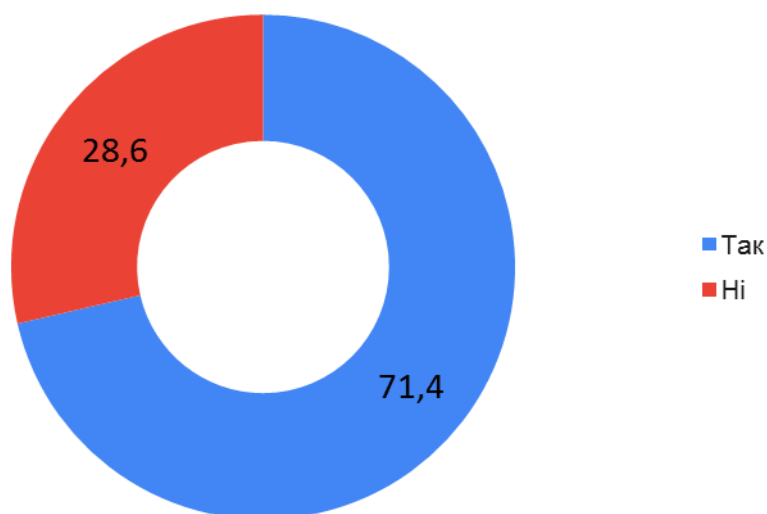


Рис. 3.4 Досвід застосування рифампіцину при MRSA інфекції (у %).

Наступним питанням було визначено, що більша половина респондентів призначають рифампіцин більше 2-х тижнів (57,1%), до 2х тижнів відповіли 28,6 % опитуваних. У 14,3 % випадків рифампіцин застосовувався протягом 5ти днів.

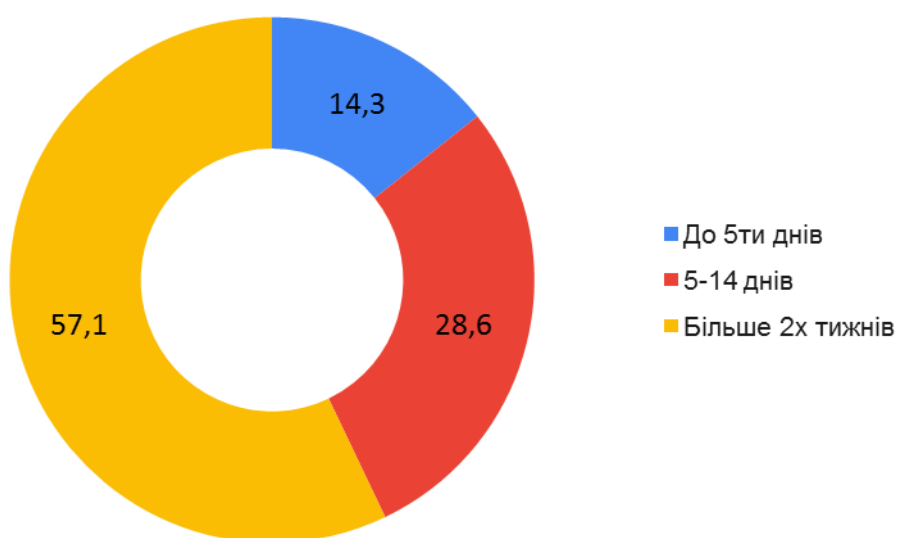


Рис.3.5 Тривалість застосування рифампіцину (у %).

Менша половина респондентів 42,9% мали досвід використання рифампіцину при інших інфекціях, і відповідно, більша половина не мають такого. Дані наведено на рис. 3.6.

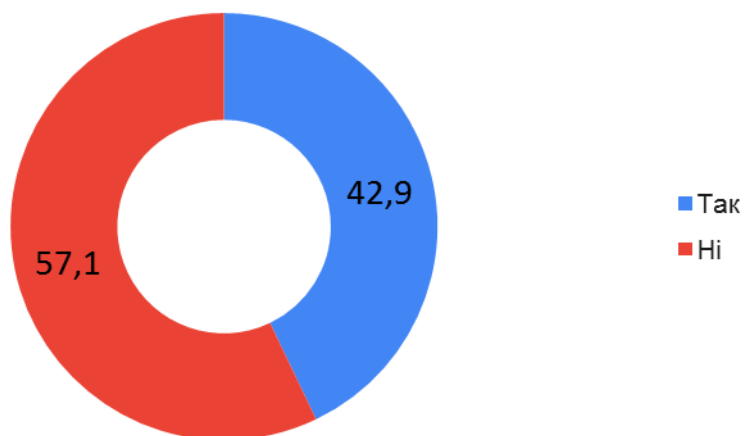


Рис.3.6 Досвід використання рифампіцину при інших інфекціях (у %)

Щодо частоти виникнення побічних ефектів, 71,4% опитуваних відмічали побічні ефекти при застосуванні рифампіцину.

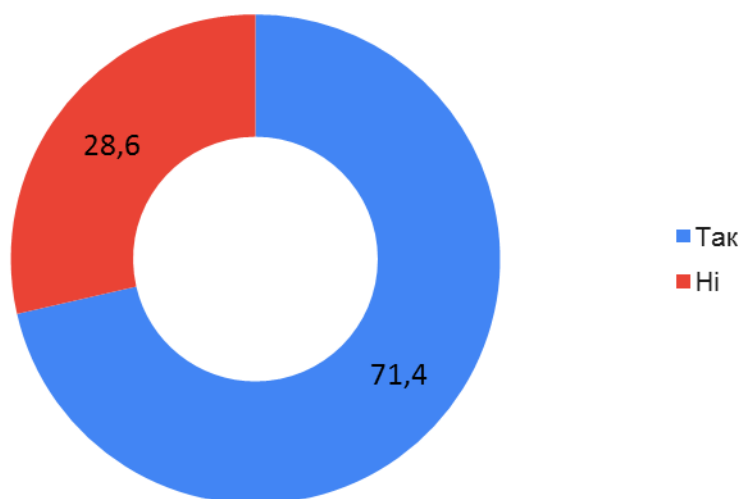


Рис.3.8 Частота побічних ефектів у пацієнтів при застосуванні рифампіцину (у %).

Серед побічних ефектів при призначенні рифампіцину частіше всього відмічається розлади ШКТ та печінки, а саме у 42,9% опитуваних.

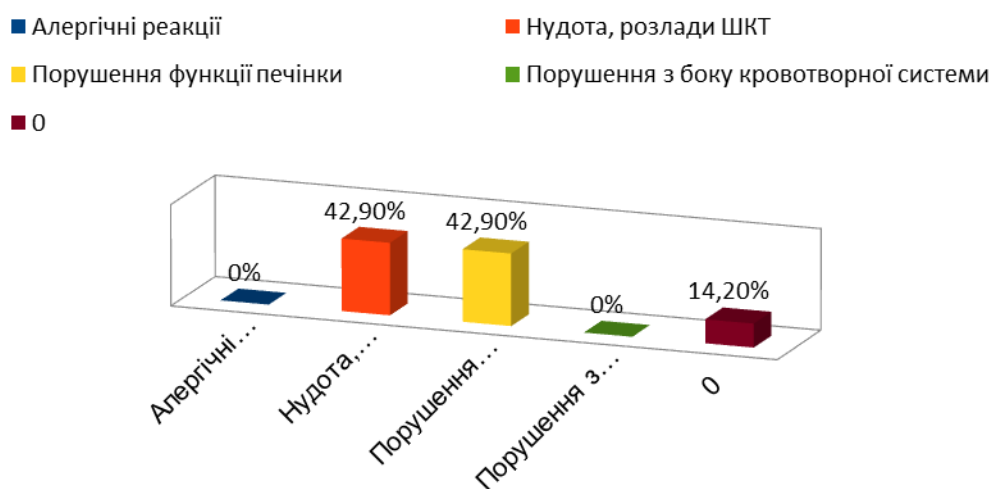


Рис. 3.9 Характер побічних ефектів при застосуванні рифампіцину

На питання «Які ще антибактеріальні засоби використовуються при лікуванні MRSA інфекції?», 57,1% відповіли – ванкоміцин, у 27,3% випадків АБ засоби становили фторхінолони -левофлоксацин, ципрофлоксацин.

Решта 14,3% становили тейкопланін та амоксицилін, азитроміцин, моксіфлоксацин.

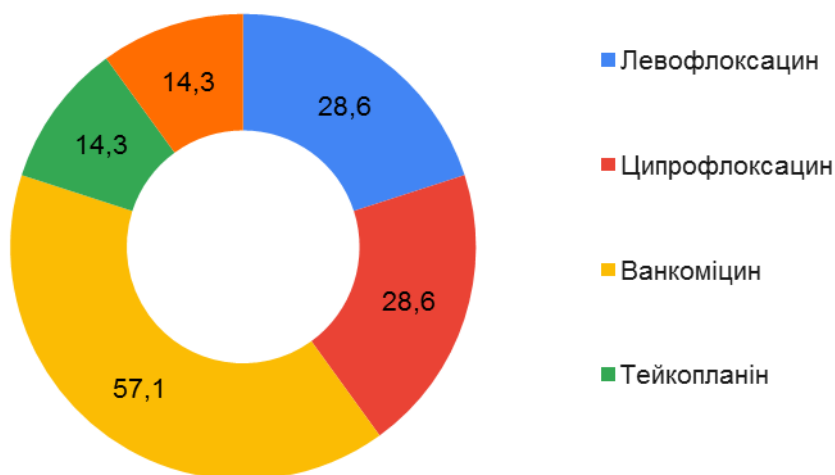


Рис. 3.10. Інші антибактеріальні засоби, які використовуються при лікуванні MRSA інфекції

Цікаво, що 71,4% респондентів зазвичай використовують рифампіцин у комбінації з іншими АБ.

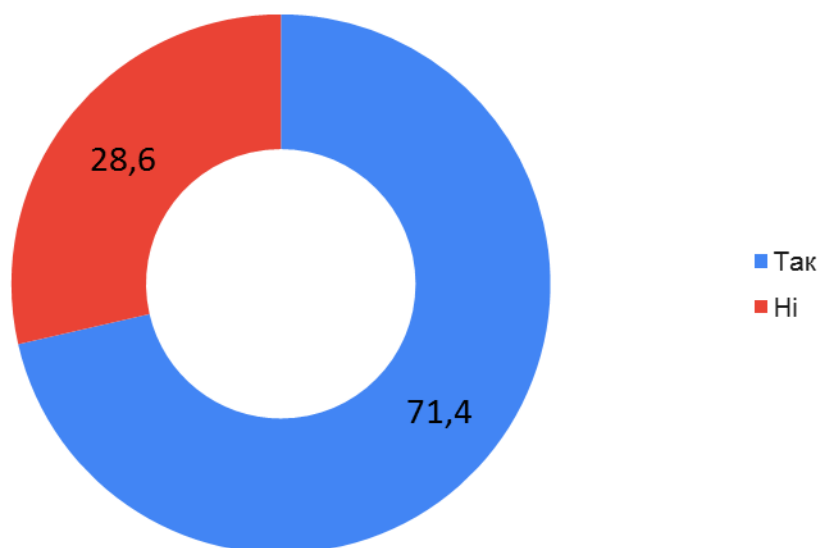


Рис. 3.11. Використання рифампіцину у комбінації з іншими АБ (у %).

Серед них використовували часто кліндаміцин або взагалі не застосовували інші АБ, відповіді розподілилися однаково (28,6%). На другому місці були левофлоксацин (14,3%), тейкопланін і меропенем (14,3%).



Рис. 3.12. Інші АБ, які використовуються у комбінації з рифампіцином (у %)

Щодо взаємодії рифампіцину з іншими ЛЗ, 85,7% опитуваних замислилися над можливою лікарською взаємодією, при цьому 14,3% категорично не відмічали такої.

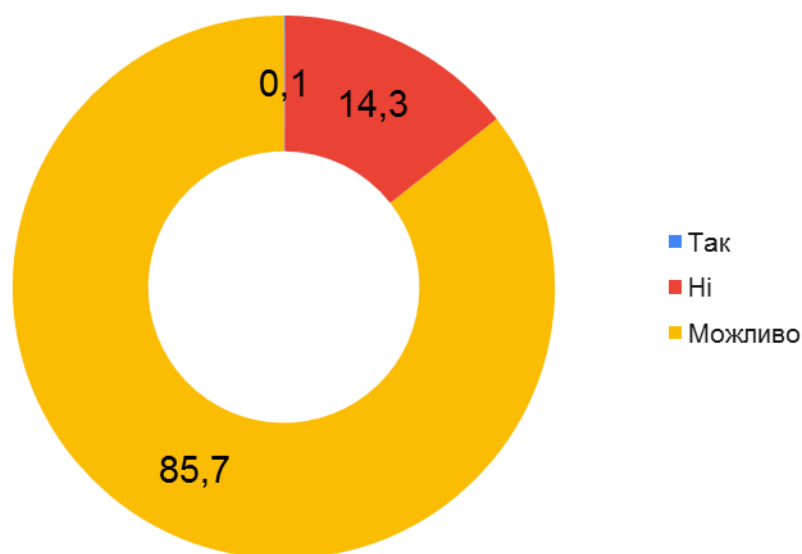


Рис. 3.13 Імовірність взаємодії рифампіцину з іншими ЛЗ (у %)

Таким чином, в ході анкетування було визначено, що у більшості є досвід застосування рифампіцину, особливо у його комбінаціях з (кліндаміцином, левофлоксацином та меропенемом) при ІАІ, спричиненої MRSA. Дані анкетування вказують на важливість ретельного проведення фармацевтичної опіки при застосуванні рифампіцину, аби попередити ризики взаємодії у майбутньому.

3.2 Ретроспективне дослідження застосування рифампіцину в ортопедії. Клінічний випадок.

Клінічний випадок. Жінка, 56р., Мала скарги на біль у правому кульшовому суглобі більше 5ти років. Було виконано ТЕРП правого кульшового суглоба. В ранньому післяопераційному періоді винило ускладнення. Було виконано оперативне втручання з постановкою цементного спайера насиченого антибіотиком.

Ортопедичний статус. Ходить з додатковою опорою, кульгаючи на праву н/кінцівку. Кульгавість щадна. Вісь хребта правильна, посилення поперекового лордозу, сплющення грудного кіфозу. Рухи у всіх відділах хребта обмежені. Осі верхніх кінцівок не порушені, вкорочення/подовження відсутні. Обсяг активних та пасивних рухів в суглобах верхніх кінцівок збережений в повному об'ємі. Сила м'язів на верхніх кінцівках М5

Колінні суглоби незначно збільшені в об'ємі, деформовані. При пальпації біль по ходу медіальної суглобової щілини правого колінного суглоба. Рухи в колінних суглобах не обмежені, безболісні. С-м балотації надколінка негативний з обох сторін. Амплітуда рухів в колінних суглобах: Розг./згин. правий лівий 0°/0/110°. Контури гомілково-ступневих суглобів не змінені, деформацій не виявлено, активні та пасивні рухи в голіностопних суглобах збережені в повному об'ємі.

Клінічний діагноз. Інфекція та запальна реакція, пов'язані з внутрішніми протезами суглобу; Раннє інфекційне ускладнення правого кульшового суглоба. Стан після тотального ендопротезування правого кульшового суглоба. Стан після видалення ендопротеза правого кульшового суглоба та імплантації цементного спейсера насиченого антибіотиком.

План обстеження включав:

- Загальний аналіз крові;
- Загальний аналіз сечі;
- Біохімічний аналіз крові (білірубін, глюкоза, загальний білок);
- Коагулограма;
- Група крові та резус фактор;
- ЕКГ.

Перед оперативним втручанням було проведено мікробіологічні дослідження та визначення чутливості виділених культур до хіміотерапевтичних препаратів.

Серед стійких штамів виявлено пеніцилін – ампіцилін/сульбактам, амоксицилін, амоксицилін клавуланат, макролідні АБ – еритроміцин,

кліндаміцин. Цефалоспорины виявилися чутливими до м/о, а саме: цефазолін, цефокситин, цефтріаксон. Серед фторхінолонів чутливими виявилися: ципрофлоксацин, левофлоксацин. Також чутливими виявилися рифампіцин, амікацин, тейкопланін, ванкоміцин, доксіциклін, тігецилін, лінезолід, котрімоксазол. Дані наведено у табл.3.1.

Таблиця 3.1.

Мікробіологічні дослідження та визначення чутливості виділених культур до хіміотерапевтичних препаратів

Найменування препаратів	Чутливість мікроорганізмів		
	Стійкий	проміжний*	чутливий
Пеніциліни			
1	Аміцилін сульбактам		
2	Амоксицилін		
3	Амоксицилін клавуланат		
Цефалоспорины			
4	Цефазолін		
5	Цефокситин		
6	Цефтріаксон		
Фторхінолони			
7	Ципрофлоксацин		
8	Левовфлоксацин		
Аміноглікозиди			
9	Амікацин		
Глікопептиди			
10	Тейкопланін		
11	Ванкоміцин		
Макроліди, лінкозаміди			
12	Еритроміцин		
13	Кліндаміцин		
Тетрацикліни			
14	Доксіциклін		
15	Тігециклін		

Оксазолідинони			
16	Лінезолід		
Інші антимікробні препарати			
17	Ко-тримоксазол		
18	Рифампіцин		
19	Піюфаг		
20	Інтестіфаг		

проміжний* - чутливий при підвищеній експозиції

Оперативне втручання та післяоперативне лікування проводилось на базі ДУ «ІТО НАМН України» у відділенні кістково-гнійної хірургії.

В післяопераційному періоді рана загоюється первинним натягом. Проводились перев'язки. Випишується на амбулаторно толі клінічне лікування.

Пацієнт отримував наступне лікування і АБ:

- ✓ Фленокс 4000 анти-ха МО 0,4мл - (1 р/д п/ш);
- ✓ Ванкоміцин 2 р/д. 1,0 ;
- ✓ Кетолонг р-н д/ін. 3% 1.0 - (в/м).

Рекомендації включали:

- ✓ Нагляд в ортопеда -травматолога за місцем проживання.
- ✓ Ходьба з допомогою милиць з помірним навантаженням на праву н/кінцівку 3 місяці.
- ✓ Консультація в клініці через 1.5 місяців.
- ✓ Аналізи ЗАК, ЗАС, БІХ крові через 21 день.

Рекомендації щодо антибактеріального лікування включали наступні АБ:

- Ципрофлоксацин 500 мг - 2 р/д 21 день;
- Рифампіцин 300мг 2 р/д 21 день;
- Канадський йогурт по 1 капс - 2 р/добу 21 день.

Через 1 тиждень рекомендовано проведення загального аналізу крові + СРБ після закінчення курсу антибіотиків.

Контрольний огляд в ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" через 1.5 місяці.

Таким чином, ретроспективне дослідження пацієнтів із ІАІ показало, що рифампіцин проявляє високу чутливість до мікроорганізмів в суглобах. Після проведеного оперативного втручання лікарі призначали рифампіцин у дозі 300 мг разом із ципрофлоксацином у дозі 500 мг двічі на добу протягом 21 дня. Комбіноване застосування рифампіцину співставляється із дами літератури та даними нашого анкетування.

3.3 Фармацевтична опіка при застосуванні рифампіцину

Визначаючи ключові аспекти фармацевтичної опіки, варто враховувати наступне.

1. Одночасний прийом їжі знижує всмоктування рифампіцину в кишечнику. Попросіть пацієнта приймати препарат натщесерце, за 1 годину до або через 2 години після їжі.

2. Застережити пацієнта уникати алкоголь.

3. Попередити пацієнта, що невідповідність прийому доз і терміну антибіотикотерапії знижує ефективність і сприяє резистентності.

4. Повідомити пацієнта, що рідини організму можуть набувати червоно-оранжевий колір і що м'які контактні лінзи можуть постійно забарвлюватися, порадьте пацієнту носити окуляри під час курсу терапії.

5. Повідомити лікаря у разі появи анорексії нудоти, блювання, діареї, жовтяниці, лихоманки, нездужання або біль у правому підребер'ї, незвичайну кровотечу або синці, петехії, гематурію, кровоточивість ясен, або блідість.

6. Попередити пацієнта про сонливість, втому, запаморочення, нездатність зосередитися, сплутаність свідомості або зміни зору чи поведінки. Слід бути обережним під час керування автомобілем або виконання інших завдань, що вимагають розумової уваги.

7. Порадити пацієнту, який використовує оральні контрацептиви, використовувати негормональні форми контрацепції під час терапії.

8. У пацієнтів, які одночасно отримують антикоагулянти та рифампіцин, рекомендовано вимірювати протромбіновий час щодня або так часто, як це необхідно для встановлення та підтримки необхідної дози антикоагулянту.

Детальний розгляд взаємодій з іншими групами ЛЗ узагальнено у табл.3.2.

Таблиця 3.2

Ризики взаємодії рифампіцину з іншими групами ЛЗ

ЛЗ	Взаємодія	Тип взаємодії
Азольні протигрибкові засоби	Терапевтична ефективність може бути знижена через властивості рифампіцину індукувати печінкові ферменти.	Фармакокінетика
Бензодіазепіни		
Бета-блокатори		
Левоміцетин		
Кларитроміцин		
Клозапін		
Оральні контрацептиви		
Кортикостероїди		
Циклоспорин		
Делавірдин		
Дигітоксин		
Доксициклін		
Еритроміцин		
Естроген		
Лозартан		
Морфін		
Верапаміл		
Дигоксин	Може знижувати концентрацію дигоксину в сироватці крові.	Фармакокінетика
Еналаприл	Може значно підвищити АТ.	Фармакокінетика
Галотан	гепатотоксичність і печінкова енцефалопатія при одночасному застосуванні.	Фармакокінетика

Ізоніазид	Може призвести до підвищення рівня гепатотоксичності	Синергізм / Фармакокінетика/ Фармакодинаміка
Протисудомні	Судоми	Антагонізм/ Фармакокінетика /Фармакодинаміка
Пероральні гіпоглікемічні препарати	Гіперглікемія	Синергізм / Фармакокінетика/ Фармакодинаміка
Оральні контрацептиви (ОКП)	Неефективність контрацепції	Антагонізм
Пероральні антикоагулянти	Коагуляція	Антагонізм
Макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин)	Підвищують метаболізм макролідних антибіотиків. Зниження їх концентрації в плазмі.	Фармакокінетика
Фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин)	Індукують метаболізм фторхінолонів. Зниження плазмових концентрацій.	Фармакокінетика

ВИСНОВКИ

1. Визначено ФК/ФД модель рифампіцину, що має дозо-залежні ефекти, тривалий постантибіотичний ефект, головна мета максимізувати концентрацію.

2. За даними анкетування медичних та фармацевтичних працівників, 71,4 % використовують рифампіцин при лікуванні MRSA інфекції. Більша половина респондентів призначають рифампіцин більше 2-х тижнів (57,1%). У 71,4% випадках використовують рифампіцин у комбінації з іншими АБ, а саме кліндаміцин (28,6%), лефолоксацин (14,3%), тейкопланін і меропенем (14,3%). Дані анкетування вказують на важливість ретельного проведення фармацевтичної опіки при застосуванні рифампіцину, аби попередити ризики взаємодії у майбутньому.

3. Ретроспективне дослідження пацієнтів із ІАІ показало, що рифампіцин проявляє високу чутливість до мікроорганізмів в суглобах. Після проведеного оперативного втручання лікарі призначали рифампіцин у дозі 300 мг разом із ципрофлоксацином у дозі 500 мг двічі на добу протягом 21 дня. Комбіноване застосування рифампіцину співставляється із даними літератури та даними нашого анкетування.

4. Було визначено ключові аспекти фармацевтичної опіки при застосуванні рифампіцину, в т.ч. ризики взаємодії з іншими групами ЛЗ.

ДОДАТКИ

Додаток 1

ЗАТВЕРДЖЕНО
 Наказ Міністерства охорони здоров'я України
 14 лютого 2012 року № 110

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ
 Форма первинної облікової документації № 003/о
 ЗАТВЕРДЖЕНО
 Наказ МОЗ України
 14 0 2 2 0 1 2 № 1 1 0

Іменування міністерства, іншого органу виконавчої влади, підприємства, установи, організації, до сфери управління якого належить заклад охорони здоров'я Державна установа «Інститут гематології та ортопедії НАМН України»
 Іменування та місцезнаходження (повна поштова адреса) закладу охорони здоров'я, де заповнюється форма 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27
 ЄДРПОУ: 02012007

МЕДИЧНА КАРТА СТАЦІОНАРНОГО ХВОРОГО № [REDACTED]

Госпіталізація	1 7 1 1 2 3	Відділення	1	палата	
Дата	(число, місяць, рік)	(годин, хвилини)	Переводи		
		Відділення	Дата	Час	
Піска	0 5 1 2 2 3 12 00	в поточному році з приводу даної хвороби госпіталізований		<input checked="" type="checkbox"/>	вперше
Верть)				<input type="checkbox"/>	повторно

Зведено ліжко-днів: 18

Група крові: B III / Rh+¹ Резус-приналежність RW: [] Віл-інфекція: [] (число, місяць, рік)

Двигунна чутливість або непереносимість препарату: []

Іменування препарату, характер побічної дії: []

Різвище, ім'я, по батькові хворого: [REDACTED]

2. Стать: чоловіча - 1, жіноча - 2 3. Вік: [REDACTED] (число, місяць, рік)

(повних років, для дітей: до 1-го року - місяців; до 1-го місяця - днів)

Освітнє місце проживання: місто - 1, село - 2 Рівн. обл.
Сарн. р-н, с. [REDACTED]

(вказати адресу: область, район, населений пункт, номер телефону; для приїжджких - місце проживання родичів)

Місце роботи, спеціальність або посада (для учнів, студентів - місце навчання; для дітей - найменування дитячого закладу, школи; для інвалідів - вид і група інвалідності, ІВВ - так, ні (підкреслити))

Найбільш направлений хворий: с/н (найменування закладу охорони здоров'я)

Госпіталізований(а) в стаціонар: за терміновими показаннями - 1, через [] годин після початку захворювання, одержання травми; в плановому порядку - 2

Діагноз закладу охорони здоров'я, який направив хворого: ІОХВ прав. крив. в. е-б4

Діагноз при госпіталізації: Інфаркт м. серця на фоні гіпертензії та дисліпідемії

Діагноз клінічний: Інфаркт м. серця (перенесений) ускладнений тромбозом ішемічного кишечника

Дата встановлення: [] Лікар: [REDACTED] (прізвище, підпис)

Діагноз заключний клінічний:

Сновний: Інфаркт м. серця на фоні гіпертензії та дисліпідемії ускладнений тромбозом ішемічного кишечника

Род за МКХ-10: I20.0 (20.02.13)

ІСТОРИЯ ХВОРОБИ (Дані про попередні лікарняні листи з приводу даного захворювання):

КАРГИ:

па біль в правому кульшовому суглобі.

ІСТОРИЯ ХВОРОБИ:

Хвороба почалась більше 5-ти років, коли почали турбувати болі в кульшових суглобах. 20.02.23 виконано ТЕП правого кульшового суглоба. В ранньому післяопераційному періоді виникло ускладнення. Звернулась в КГХ клініку ДУ ІТО НАМН України де було виконано оперативне втручання з поставкою цементного спейера насиченого антибіотиком. 20.10.23 Звернулась на планову консультацію в результаті якої заплановано госпіталізацію для наступного етапу операції. Звернулась в КГХ клініку ДУ ІТО НАМН України для дообстеження та оперативного лікування.

ІСТОРИЯ ЖИТТЯ:

Спадковість не обтяжена, специфічні інфекції та вірусний гепатит у себе в минулому заперечує. Алергічних реакцій на медикаменти та харчові продукти не відмічає. Флеботомія 2001 рік. Апендектомія в 1975 рік.

ЗАГАЛЬНИЙ СТАН:

Правильної тілобудови, нормального харчування. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, звичайного кольору. Дихання через ніс вільне, над легенями ясный перкуторний тон, аускультативно - везикулярне дихання. Тони серця звучні. Пульс 64 уд. за хв., задовільних властивостей. АТ - 120/80 мм.рт.ст. Органи черевної порожнини та заочеревинного простору при фізикальному обстеженні без ознак патології. Відправлення регулярні без особливостей.

ОРТОПЕДИЧНИЙ СТАТУС:

Ходить з додатковою опорою, кульгаючи на праву н/кінцівку. Кульгавість щадна. Вісь хребта правильна, посилення поперекового лордозу, сплюснення грудного кіфозу. Рухи у всіх відділах хребта обмежені. Осі верхніх кінцівок не порушені, вкорочення/подовження відсутні. Обсяг активних та пасивних рухів в суглобах верхніх кінцівок збережений в повному об'ємі. Сила м'язів на верхніх кінцівках М5.

ЛОКАЛЬНИЙ СТАН:

Вісь нижніх кінцівок не змінена. Вкорочення правої н/к 1.5 см. Рухи в кульшових суглобах вільні, безболісні.

Амплітуда рухів в кульшових суглобах:			
Розгинання/згинання	Правий	0°/0/40°	Лівий 0°/0/110°
Відведення/приведення		10°/0/10°	35°/0/25°
Ротація зовнішня/внутрішня		15°/0/15°	35°/0/20°

Колінні суглоби незначно збільшені в об'ємі деформовані. При пальпації біля по ходу медіальної суглобової щілини правого колінного суглоба. Рухи в колінних суглобах не обмежені, безболісні. С-м балотації надколінка негативний з обох сторін. Амплітуда рухів в колінних суглобах: Розг./згин. правий 0°/0/95° лівий 0°/0/110°. Контури гомілково-ступневих суглобів не змінені, деформацій не виявлено. Активні та пасивні рухи в г/стопних суглобах збережені в повному об'ємі.

Розг./згин. правий 0°/0/95° лівий 0°/0/110°. Контури гомілково-ступневих суглобів не змінені, деформацій не виявлено. Активні та пасивні рухи в г/стопних суглобах збережені в повному об'ємі.

ДІАГНОЗ:

Інфекція та запальна реакція, пов'язані з внутрішніми протезами суглобу; Раннє інфекційне ускладнення правого кульшового суглоба. Стан після тотального ендопротезування правого кульшового суглоба (20.02.23). Стан після видалення ендопротеза правого кульшового суглоба та імплантації цементного спейсера насиченого антибіотиком (09.08.23).

ПЛАН ОБСТЕЖЕННЯ: 1) Загальний аналіз крові; 2) Загальний аналіз сечі; 3) Біохімічний аналіз крові (білірубін, глюкоза, загальний білок); 4) Коагулограма; 5) Група крові та резус фактор; 6) ЕКГ

Пацієнт: [Redacted]

Лікар: [Redacted]

Завідувач відділення, к.мед.н. [Redacted]

РЕЗУЛЬТАТ 1642,47
мікробіологічного дослідження та визначення чутливості
виділених культур до хіміотерапевтичних препаратів

« 9 » 08 2023 р.

Прізвище, ім'я, по-батькові: [Redacted]
Відділення: 1 Медична карта № [Redacted]
Виділені мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* При дослідженні: 1, 2

Найменування препаратів	Найменування мікроорганізмів									Найменування препаратів	Найменування мікроорганізмів									
	1			2			3				1			2			3			
	Чутливість мікроорганізмів										Чутливість мікроорганізмів									
	стійкий	проміжний*	чутливий	стійкий	проміжний*	чутливий	стійкий	проміжний*	чутливий		стійкий	проміжний*	чутливий	стійкий	проміжний*	чутливий	стійкий	проміжний*	чутливий	
Пеніциліни										Аміноглікозиди										
1	Ампіцилін									21	Амікацин									
2	Ампіцилін сульбактам	+								22	Гентаміцин									
3	Амоксицилін	+								23	Нетільміцин									
4	Амоксицилін клавуланат	+								24	Тобраміцин									
5	Піперацилін тазобактам									Глікопептиди та азолікопептиди										
Цефалоспорины										25	Тейкопданін									
6	Цефазолін		+							26	Ванкоміцин									
7	Цефепім									Макроліди, линкозаміди										
8	Цефокситин		+							27	Еритроміцин									
9	Цефотаксим									28	Кліндаміцин									
10	Цефтазидим									Тетрацикліни										
11	Цефтазидим авібактам									29	Доксіциклін									
12	Цефтріаксон		+							30	Тигешклін									
Карбапенеми										Оксазолінони										
3	Доріпенем									31	Лінезолід									
4	Еміпенем									Інші антимікробні препарати										
5	Меропенем									32	Ко-тримоксазол									
Монобактами										33	Рифампіцин									
6	Азтреонам									34	Хлорамфенікол									
Фторхінолони										35	Фузідолон									
	Ципрофлоксацин		+							36	Фосфоміцин									
	Левовфлоксацин		+							37	Коломіцин/ колістин									
	Моксіфлоксацин									38	Цефоперазон									
	Гатіфлоксацин									39	Цефоперазон сульбактам									
										40	Піофаг									
										41	Інтестіфаг									

проміжний* – чутливий при підвищеній експозиції

11 » 08 2023 р.

Прізвище, І.Б. *Вікторія*

ВИПИСНИЙ ЕПІКРИЗ

№ медичної карти

І.Б. Ш [REDACTED] Вік: 64 р.

Дата поступлення 17.11.2023

Дата виписки 05.12.2023

Діагноз при поступленні:

Інфекція та запальна реакція, пов'язані з внутрішніми протезами суглобу; Раннє інфекційне ускладнення правого кульшового суглоба. Стан після тотального ендопротезування правого кульшового суглоба (20.02.23). Стан після видалення ендопротеза правого кульшового суглоба та імплантації цементного спейсера насиченого антибіотиком (09.08.23).

Ві слів хворої вважає себе хворою більше 5-ти років, коли почали турбувати болі в кульшових суглобах. 20.02.23 виконано ТЕР правого кульшового суглоба. В ранньому післяопераційному періоді виникло ускладнення. Звернулась в КГХ клініку ДУ ІТО НАМН України де було виконано оперативне втручання з постановкою цементного спейсера насиченого антибіотиком. Звернулась в 1 клініку ДУ ІТО НАМН України для дообстеження та оперативного лікування.

**Лікування в ДУ "ІТО НАМН України" (назва відділу та термін перебування):
ВІДДІЛЕННЯ КІСТКОВО-ГНІЙНОЇ ХІРУРГІЇ**

Оспітальнізація 04.08.2023-25.08.2023

Операція (09.08.2023): ФНЕ правого кульшового суглоба, видалення ТЕР. Імплантація артикулюючого спейсера.

Оспітальнізація 17.11.2023-05.12.2023

Операція (22.11.2023): Видалення цементного артикулюючого спейсера насиченого антибіотиком, ревізійне тотальне ендопротезування правого кульшового суглоба?

В п/о періоді рана загоюється первинним натягом. Проводились перев'язки. Виписується на амбулаторно-поліклінічне лікування. Отримував ФЛЕНОКС 4000АНТИ-ХА МО 0,4мл - (1 р/д п/ш); Ванкоміцин 2 р/д. 1,0 ; КЕТОЛОНГ р-н д/н. 3% 1.0 - (в/м);

Виписаний: - з поліпшенням

Рекомендації:

1. Нагляд в ортопеда -травматолога за місцем проживання.
2. Ходьба з допомогою милиць з помірним навантаженням на праву н/кінцівку 3 місяці.
3. Консультація в клініці через 1.5 місяців по п'ятницям з (9.00 до 14.00).
4. Аналізи ЗАК, ЗАС, БУХ крові через 21 день.
5. Ципрофлоксацин 500 мг - 2 р/д №21 день.
6. Рифампіцин 300мг 2 р/д №21 день.
7. Канадський йогурт по 1 капс - 2 р/добу №21 день.
8. Проведення загального аналізу крові + СРБ через 1 тиждень після закінчення курсу антибіотиків.
9. Контрольний огляд в ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" через 1.5 місяці.
10. Освідчення на МСЕК.

Лікар:

Завідувач відділення, к.мед.

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О. А. КИСЕЛЯ

**КОНКУРС З КЛІНІЧНОЇ
ФАРМАКОЛОГІЇ**

Сертифікат
№ 74
нагороджується
ХМИЗ ОЛЬГА

Земсков С.В.
ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Хайтович М.В.
ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Савчук М.С.
ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

12-13 грудня, 2023 року
м. Київ, Україна



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антибіотикотерапія при вогнепальних пораненнях. Дубров С.О. (2022). Антибіотикотерапія. *Здоров'я України*. <https://health-ua.com/article/70122-antibiotikoterapiya-pri-vognepalnih-poranennyah>
2. Каркас, який зменшує вплив бактеріальної інфекції та прискорює загоєння кісток. (2023). *Здоров'я України*. <https://health-ua.com/news/75186-karkas-yakij-zmenshu-vpliv-bakterialno-nfektc-ta-priskoryu-zagonnya-kstok>
3. J. M. Sadowska, R. N. Power, K. J. Genoud, A. Matheson, A. González-Vázquez, L. Costard, K. Eichholz, P. Pitacco, T. Hallegouet, G. Chen, C. M. Curtin, C. M. Murphy, B. Cavanagh, H. Zhang, D. J. Kelly, A. R. Voccaccini, F. J. O'Brien (2023). A Multifunctional Scaffold for Bone Infection Treatment by Delivery of microRNA Therapeutics Combined With Antimicrobial Nanoparticles. *Adv. Mater.* 2023, 2307639. <https://doi.org/10.1002/adma.202307639>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202307639>
4. І. П. Хоменко , Є.В. Цема, В.Ю. Шаповалов, С.В. Тертишний , П.О. Шкляревич (2018). Динаміка мікробної контамінації і вогнепальної рани під час комплексного хірургічного лікування. *Хірургія України*.2018. №1.С. 7—13. <https://www.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/5399/Khomenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Хоменко І. П., Герасименко О. С., Цема Є.В. та ін (2017). Етапність надання хірургічної допомоги при поєднаному торакоабдомінальному мінно-вибуховому пораненні з використанням тактики damage-контролю (клінічне спостереження). *Одес. мед. журн.* 2017.№3. С. 5—11.
6. Хоменко І. П., Тертишний С.В., Герасименко О. С (2017). Застосування методів механотрансдукції при комплексному лікуванні вогнепальної рани. *Journal of Education, Health and Sport*.2017.Vol. 7, N 3. P. 759—767.

7. Хоменко І. П., Тертишний С.В., Герасименко О. С., Єнін Р.В (2017). Лікування гнійних ускладнень вогнепальних ран м'яких тканин. *Journal of Education, Health and Sport*.2017. Vol. 7, N 7.P. 821—827.
- 8.Цема Є.В., Хоменко І. П., Беспаленко А.А. та ін (2017). Клініко-статистичне дослідження рівня ампутації кінцівки у поранених. *Клін. хірургія*. 2017. №10. С. 51—54.
9. Цема Є.В., Хоменко І. П., Беспаленко А.А. та ін (2017).. Чинники ураження та причини ампутацій кінцівок у постраждалих в ході бойового конфлікту на Сході України. *Хірургія України*.2017. №2. С. 7—13.
10. Khomenko I., Sharovalov V., Tsema Ie. et al (2017).. Hydrodynamic rupture of liver in combat patient: a case of successful application of «damage control» tactic in area of the hybrid war in East Ukraine. *Surgical Case Reports*.2017.Vol. 3. P. 88—94.
11. Emergency War Surgery 5th Edition. <https://medcoe.army.mil/borden-tb-ews>
12. Хиць А.Р (2021). Антибіотикорезистентність: стратегії раціональної антибіотикотерапії. *Український медичний часопис*. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-199481-antibiotikorezistentnist-strategiyi-ratsionalnoyi-antibiotikoterapiyi>
13. CDC (2019) Antibiotic/antimicrobial resistance (AR /AMR): biggest threats and data. The Centers for Disease Control and Prevention, Dec. 7.
14. Стандарт медичної допомоги «Профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними лікарськими засобами на догоспітальному етапі» (ГС 2023-1004 від 01.06.2023).
15. Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (ГС 2023-1513 від 23.08.2023)
16. Наказ МОЗ України «Про затвердження Змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України» від 21.07.2022

17. О.М. Біловол, І.І. Князькова (2023). Основні принципи проведення раціональної антибіотикотерапії. Погляд клінічного фармаколога. *Здоров'я України*. <https://health-ua.com/article/74556-osnovn-printcipi-provedennya-ratconalno-antibotikoterap-poglyad-klchnogo-f>

18. Хайтович М.В.Полякова Д.С (2023). Антимікробна резистентність та організаційні питання адміністрування антимікробних препаратів в Україні. *Український медичний часопис*. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-239951-antimikrobna-rezistentnist-ta-organizatsijni-pitannya-administruvannya-antimikrobnih-preparativ-v-ukrayini>

19. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control (2022) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

20. Kalda R., Kiisk E., Köhler K. et al. (2022) EVIPNet evidence brief for policy: tackling antimicrobial resistance in primary health care through promoting the appropriate use of antibiotics in Estonia. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

21. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399(10325): 629–655.

22. World Health Organization (2021) AWaRe Classification. <http://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>

23. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін. 2024. ISBN: 978-617-505-955-5 (9786175059555)

24. Gordon O, Lee DE, Liu B, Langevin B, Ordonez AA, Dikeman DA, Shafiq B, Thompson JM, Sponseller PD, Flavahan K, Lodge MA, Rowe SP, Dannals RF, Ruiz-Bedoya CA, Read TD, Peloquin CA, Archer NK, Miller LS, Davis KM, Gobburu JVS, Jain SK (2021). Dynamic PET-facilitated modeling and high-dose rifampin regimens for *Staphylococcus aureus* orthopedic implant-associated infections. *Sci Transl Med*. 2021 Dec;13(622):eabl6851. doi:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8693472/>

25. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O’Gara P, Taubert KA (2015). American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council, Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132, 1435–1486 (2015).

26. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR; Infectious Diseases Society of America, Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis* 56, e1–e25 (2013).

27. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, Lipsky BA, Hughes HC, Bose D, Kumin M, Scarborough C, Matthews PC, Brent AJ, Lomas J, Gundle R, Rogers M, Taylor A, Angus B, Byren I, Berendt AR, Warren S, Fitzgerald FE, Mack DJF, Hopkins S, Folb J, Reynolds HE, Moore E, Marshall J, Jenkins N, Moran CE, Woodhouse AF, Stafford S, Seaton RA, Vallance C, Hemsley CJ, Bisnauthsing K, Sandoe JAT, Aggarwal I, Ellis SC, Bunn DJ, Sutherland RK, Barlow G, Cooper C, Geue C, McMeekin N, Briggs AH, Sendi P, Khatamzas E, Wangrangsimakul T, Wong THN, Barrett LK, Alvand A, Old CF, Bostock J, Paul J, Cooke G, Thwaites GE, Bejon P, Scarborough M; OVIVA Trial Collaborators, Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N. Engl. J. Med* 380, 425–436 (2019).

28. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR, 2017 infectious diseases society of

America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin. Infect. Dis* 64, e34–e65 (2017).

29. Karlsen OE, Borgen P, Bragnes B, Figved W, Groggaard B, Rydinge J, Sandberg L, Snorrason F, Wangen H, Witsoe E, Westberg M, Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: A randomized controlled trial. *J. Orthop. Surg. Res* 15, 365 (2020).

30. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru JP, Oziol E, Boeri C, Gras G, Druon J, Rosset P, Senneville E, Bentayeb H, Bouhour D, Le Moal G, Michon J, Aumaitre H, Forestier E, Laffosse JM, Begue T, Chirouze C, Dauchy FA, Devaud E, Martha B, Burgot D, Boutoille D, Stindel E, Dinh A, Bemer P, Giraudeau B, Issartel B, Caille A, Antibiotic therapy for 6 or 12 weeks for prosthetic joint infection. *N. Engl. J. Med* 384, 1991–2001 (2021).

31. Ma H, Cheng J, Peng L, Gao Y, Zhang G, Luo Z. Adjunctive rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia with deep infections: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Mar 19;15(3):e0230383. doi: 10.1371/journal.pone.0230383.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082046/>

32. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E, Tilley R, Greig J, Wyllie SA, Wilson P, Auckland C, Cairns J, Ward D, Lal P, Guleri A, Jenkins N, Sutton J, Wiselka M, Armando GR, Graham C, Chadwick PR, Barlow G, Gordon NC, Young B, Meisner S, McWhinney P, Price DA, Harvey D, Nayar D, Jeyaratnam D, Planche T, Minton J, Hudson F, Hopkins S, Williams J, Török ME, Llewelyn MJ, Edgeworth JD, Walker AS; United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Feb 17;391(10121):668-678. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32456-X. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820409/>

33. Beldman M, Löwik C, Soriano A, Albiach L, Zijlstra WP, Knobben BAS, Jutte P, Sousa R, Carvalho A, Goswami K, Parvizi J, Belden KA, Wouthuyzen-Bakker M. If, When, and How to Use Rifampin in Acute

Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections, a Multicentre Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):1634-1641. doi: 10.1093/cid/ciab426. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2022 May 30;74(10):1890. PMID: 33970214; PMCID: PMC8563307.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8563307/>

34. Fisher C, Patel R. Rifampin, Rifapentine, and Rifabutin Are Active against Intracellular Periprosthetic Joint Infection-Associated *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Jan 20;65(2):e01275-20. doi: 10.1128/AAC.01275-20. PMID: 33199387; PMCID: PMC7849003.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7849003/>

35. Chojnacki M, Philbrick A, Wucher B, Reed JN, Tomaras A, Dunman PM, Wozniak RAF. Development of a Broad-Spectrum Antimicrobial Combination for the Treatment of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Corneal Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec 21;63(1):e01929-18. doi: 10.1128/AAC.01929-18. PMID: 30420484; PMCID: PMC6325218.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325218/>

36. Wang C, Fang R, Zhou B, Tian X, Zhang X, Zheng X, Zhang S, Dong G, Cao J, Zhou T. Evolution of resistance mechanisms and biological characteristics of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* strains selected in vitro. *BMC Microbiol*. 2019 Sep 18;19(1):220. doi: 10.1186/s12866-019-1573-9. PMID: 31533633; PMCID: PMC6751903.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6751903/>

37. Brinkman CL, Tyner HL, Schmidt-Malan SM, Mandrekar JN, Patel R. Causes and Implications of the Disappearance of Rifampin Resistance in a Rat Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Foreign Body Osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Aug;59(8):4481-8. doi: 10.1128/AAC.05078-14. Epub 2015 May 18. PMID: 25987614; PMCID: PMC4505282.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505282/>

38. Forsblom E, Ruotsalainen E, Järvinen A. Improved outcome with early rifampicin combination treatment in methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia with a deep infection focus - a retrospective cohort study. *PLoS One*.

2015 Apr 13;10(4):e0122824. doi: 10.1371/journal.pone.0122824. PMID:
25874546; PMCID:
PMC4395220.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4395220/>

39. Drug Interaction Checker. <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>

40. Ministry of Health of Ukraine. "Organization of sociological surveys of patients, their representatives and medical staff in healthcare facilities. Guidelines." Kyiv, 2012.

SUMMARY

Khmyz Olga

PHARMACEUTICAL CARE OF THE USE OF RIFAMPICIN IN
ORTHOPEDECS

Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy

Scientific supervisor: assistant, PhD Inna Sytnyk

Keywords: pharmaceutical care, rifampicin, orthopedics.

Introduction. Treatment of bone infections is an urgent issue today, which is especially acute during wartime, including among the military. One of the urgent problems of modern orthopedics is the rapid healing of infected bone tissue, which is often complicated by the resistance of microorganisms to antibiotic therapy, as well as the presence of multiresistant forms of MRSA, which significantly reduces the effectiveness of antibiotic therapy. Rifampicin is an antibiotic known for its antituberculosis activity, which has certain features of pharmacokinetics that should be taken into account for the provision of appropriate pharmaceutical care, especially in patients with implant-associated infection (IAI).

Materials and methods. Analysis of existing research and scientific literary sources, sociological, statistical, graphic research methods, anonymous survey of pharmaceutical workers, patients.

Results. . The PK/PD model of rifampicin, which has dose-dependent effects, a long-lasting postantibiotic effect, and the main goal of maximizing concentration, has been determined. According to the survey of medical and pharmaceutical workers, 71.4% use rifampicin in the treatment of MRSA infection. More than half of the respondents prescribe rifampicin for more than 2 weeks (57.1%). In 71.4% of cases, rifampicin is used in combination with other ABs, namely clindamycin (28.6%), lefloxacin (14.3%), teicoplanin and meropenem (14.3%). Survey data indicate the importance of careful pharmaceutical supervision when using rifampicin to prevent future interaction risks.

Conclusions. A retrospective study of patients with IAI showed that rifampicin shows high sensitivity to microorganisms in the joints. After the surgery, doctors prescribed rifampicin at a dose of 300 mg together with ciprofloxacin at a dose of 500 mg twice a day for 21 days. The combined use of rifampicin is compared with the literature and the data of our questionnaire. The key aspects of pharmaceutical care when using rifampicin were determined, including risks of interaction with other drug groups.