МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

**ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

на тему «Фармацевтична опіка пацієнта із імплант-асоційованою інфекцією»

Виконала: здобувачка вищої освіти

5 курсу, групи В-1-А

226 Фармація, промислова фармація

Аряєва Надія Валеріївна

Керівник: д.мед.н., проф. Хайтович М.В.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Полова Ж.М.

Київ – 2024 рік

**ЗМІСТ**

[Перелік умовних позначень 4](#_Toc156549109)

[РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З ТЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ІМПЛАНТ-АСОЦІЙОВАНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ОРТОПЕДІЇ 8](#_Toc156549110)

[1.1 Визначення термінів і огляд стратегій лікування ранніх біоплівкових імплант-асоційованих інфекцій 8](#_Toc156549111)

[1.2. Важливість застосування раціональної емпіричної антибіотикотерапії для попередження необхідності вилучення, очищення та заміни протезу 16](#_Toc156549112)

[1.3 Роль фармацевта та фармацевтичної опіки для підвищення ефективності емпіричної антибіотикотерапії 18](#_Toc156549113)

[РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ 27](#_Toc156549114)

[РОЗДІЛ 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ З ІМПЛАНТ-АСОЦІЙОВАНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ 29](#_Toc156549115)

[3.1 Аналіз мікробіологічних досліджень пацієнтів на основі виписок з історій хвороб 29](#_Toc156549116)

[3.2. Визначення структури патогенів, частоти їх виявлення, чутливості та резистентності до антибіотичних засобів 35](#_Toc156549117)

[3.3 Ілюстрація процесу подолання антибіотикорезистентності при імплант-іасоційованій інфекції на прикладі історії хвороби пацієнта 41](#_Toc156549118)

[ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ 46](#_Toc156549119)

[СПИСОК ДЖЕРЕЛ 48](#_Toc156549120)

# Перелік умовних позначень

IAI - Іmplant associated infections - інфекції, пов'язані з імплантатами

WAIOT - World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma - Світова асоціація проти інфекцій в ортопедії та травматології.

PJIs - Periprosthetic Joint Infections - Інфекції перипротезних суглобів.

BRII - Biofilm-Related Implant Infection – біоплівкова, імплант-асоційована інфекція

ППЛЗ – проблеми, пов’язані з лікарськими засобами

TJA - total joint arthroplasties – повне ендопротезування суглоба

ЛПАС – Лікування парентеральними антибактеріальними засобами в стаціонарі

АЛПА – Амбулаторне лікування парентеральними антибактеріальними засобами

# ВСТУП

Актуальність даної теми важко переоцінити. Від початку бойових дій на сході України, в 2014 році, кількість ортопедичних операцій стала викликом для вітчизняних фахівців. З початком повномасштабного вторгнення в 2022 році необхідність розвивати протезну галузь перейшла в категорію невідкладних заходів з впровадження нових технологій, навчання спеціалістів для надання висококваліфікованої допомоги з протезування учасників бойових дій та постраждалих цивільних громадян. Необхідна уніфікація стратегій лікування, залучення фармацевтів для досліджень і розробки ефективної емпіричної антибіотикотерапії на основі кумулятивних антибіотикограм. З огляду на вищезазначене, було сформульовано таку мету та завдання роботи.

Мета роботи: Покращити ефективність і безпеку при застосуванні антибіотичних лікарських засобів при імплант-асоційованій інфекції в ортопедії. Підвищити ефективність фармацевтичної опіки емпіричної антибіотикотерапії.

Завдання:

1. На основі зібраних з історій хвороби даних встановити, які патогени висівались, як часто.
2. Зібрати дані, до яких антибіотиків патогени були чутливі\не чутливі.
3. На основі аналізу даних обрати ЛЗ, до яких чутливість найвища і розробити алгоритм фармацевтичної опіки для зменшення ризику резистентності та підвищення ефективності емпіричного, а після дослідження – спрямованого лікування.

Матеріали та методи дослідження:

Ретроспективний аналіз 31 медичної картки пацієнтів із імплант-асоційованою інфекцією в ортопедії.

Досліджені історії хвороби 31 пацієнта, які мають імплант-ассоційовану інфекцію.

Оцінка відповідності призначень кумулятивній антибіотикограмі.

Фармацевтична опіка зосереджена на тому, щоб звернути увагу на те, емпірична антибіотикотерапія має бути базована на кумулятивній антибіотикограмі даного конкретного лікувального закладу, метою роботи є дослідити, як вчасна інтервенція і залучення клінічного фармацевта могло б покращити результати емпіричної антибіотикотерапії.

У таких надзвичайних обставинах, в яких перебуває галузь ортопедії в Україні після повномасштабного вторгення російської федерації, важлива роль фармацевтичної опіки стає ще більш значущою.

Подолання проблеми резистентності до антимікробних засобів є не єдиною метою інтервенції команди клінічних фармацевтів у процес розробки емпіричної терапії, також є важливою фармацевтична опіка кожного пацієнта і робота в тісному контакті з лікарем для подолання і інших проблем, пов’язаних з лікарськими засобами і їх застосуванням.

# РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З ТЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ІМПЛАНТ-АСОЦІЙОВАНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ОРТОПЕДІЇ

## 1.1 Визначення термінів і огляд стратегій лікування ранніх біоплівкових імплант-асоційованих інфекцій

Імплант-ассоційована інфекція – більш широке поняття, ніж протезно-ассоційована інфекція, і охоплює будь-які інфекції, пов’язані з кістками, в тому числі і протези суглобів. Окремим важким ускладненням IAI є формування біоплівки на поверхні імпланту. Окремим видом IAI є перипротезна інфекція, яка виникає безпосередньо всередині тканини, яка контактує з імплантом. Окремим ускладненням ІАІ є формування бактеріями на поверхні імпланту біоплівки. Вона робить бактерії більш стійкими до антибіотиків і ускладнює їх видалення.

Ранні БІАІ зазвичай виникають протягом перших 30 днів після операції. Вони можуть проявлятися такими симптомами, як біль, набряк, почервоніння, підвищення температури тіла та обмеження рухливості.

Лікування ранніх БІАІ залежить від тяжкості інфекції. У легких випадках може бути достатньо застосування антибіотиків. У більш важких випадках може знадобитися дебридмент - видалення інфікованих тканин і матеріалів. У деяких випадках може знадобитися заміна імпланта.

В Україні лікування ранніх БІАІ проводиться за стандартами, які відповідають міжнародним рекомендаціям. У більшості випадків лікування включає в себе застосування антибіотиків. Антибіотики підбираються з урахуванням чутливості бактерій, які викликали інфекцію.

У разі тяжкої інфекції може знадобитися дебридмент. Дебридмент проводиться під загальним наркозом. Під час операції видаляються інфіковані тканини і матеріали, а також очищається поверхня імпланта.

Клінічні аспекти Інфекції протеза суглоба класифікували автори W. P. Zijlstra, J. J. W. Ploegmakers, за такими трьома категоріями [3]:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категорія | Час виникнення | Характеристика |
| 1. Рання післяопераційна інфекція: | \* ≤ 3 місяців після встановлення суглобового протеза. | \* Зазвичай викликається інтраопераційною або післяопераційною колонізацією бактерій через рану.  \* Може проявлятися гостро з лихоманкою, значним витоком рани та стійким високим вмістом С-реактивного білка (СРБ). Цей гострий прояв зазвичай викликається вірулентними мікроорганізмами (зокрема S. aureus і грамнегативними паличками). Інфекція також може протікати хронічно з низьким рівнем CRP і мінімальним, але постійним витоком рани. Цей хронічний прояв зазвичай викликаний низьковірулентними мікроорганізмами (особливо коагулазонегативними стафілококами [стафілококами , крім S. aureus ] і ентерококами ). |
| 2. Пізня гостра гематогенна інфекція: | \* Може виникнути на будь-якій стадії, але зазвичай > 3 місяців після встановлення суглобового протеза. | \* Гематогенне зараження, викликане джерелом інфекції в іншому місці, напр. від целюліту або інфекції сечовивідних шляхів, при якій протез суглоба вторинно інфікується.  \* Характеризується гострим болем і набряком суглоба з лихоманкою або без неї в раніше безсимптомному суглобі. Як правило, викликається вірулентними мікроорганізмами (особливо S. aureus , стрептококами та грамнегативними паличками). |
| 3. Пізня хронічна інфекція: | \* > 3 місяців після встановлення суглобового протеза. | \* Зазвичай викликається інтраопераційною або післяопераційною колонізацією бактерій через рану.  \* Характеризується постійним болем при протезуванні суглоба з ослабленням протезного суглоба або без нього. Як правило, спричиняється низьковірулентними мікроорганізмами, що походять зі шкіри (особливо коагулазонегативними стафілококами , видами Corynebacterium та/або Cutibacterium acnes (раніше відомі як Propionibacterium acnes ). |

Вищезазначене розрізнення є важливим для діагностики, емпіричного лікування антибіотиками та плану хірургічного лікування.

Стратегії застосування емпіричної антибіотикотерапії ранніх біоплівкових імплант-асоційованих інфекцій (БІАІ) в Україні базуються на рекомендаціях Європейського товариства ортопедичних хірургів (ESSKA) та Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS).

Загалом, емпірична антибіотикотерапія ранніх БІАІ повинна забезпечувати широкий спектр антимікробної дії з урахуванням ймовірних збудників інфекції. У більшості випадків рекомендовано використовувати комбінацію двох або більше антибіотиків.

ESSKA рекомендує наступні емпіричні схеми антибіотикотерапії для ранніх БІАІ:

* Для колінного суглоба:
  + Цефокситин 2 г внутрішньовенно (в/в) кожні 8 годин або
  + Цефтазидим 2 г в/в кожні 8 годин або
  + Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 годин
* Для кульшового суглоба:
  + Цефокситин 2 г в/в кожні 8 годин або
  + Цефтазидим 2 г в/в кожні 8 годин або
  + Амикацин 1 г в/в кожні 8 годин або
  + Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 годин

AAOS рекомендує наступні емпіричні схеми антибіотикотерапії для ранніх БІАІ:

* Для колінного суглоба:
  + Цефокситин 2 г в/в кожні 8 годин або
  + Цефтазидим 2 г в/в кожні 8 годин або
  + Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 годин
* Для кульшового суглоба:
  + Цефокситин 2 г в/в кожні 8 годин або
  + Цефтазидим 2 г в/в кожні 8 годин або
  + Амикацин 1 г в/в кожні 8 годин або
  + Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 годин

У разі тяжкої інфекції або інфекції, викликаної резистентними бактеріями, може знадобитися застосування інших антибіотиків, таких як ванкоміцин, меропенем або тейкопланін.

Антибіотикотерапія повинна бути розпочата якомога швидше після підтвердження інфекції. Тривалість лікування зазвичай становить від 4 до 6 тижнів.

Протоколи лікування ранніх БІАІ в Україні:

* Клінічний протокол надання медичної допомоги "Інфекції, пов'язані з імплантами ортопедичного призначення" (2022 рік). Цей протокол розроблений Національним інститутом травматології та ортопедії ім. М.І. Ситенка НАМН України. Протокол визначає стандарти діагностики, лікування та профілактики інфекцій, пов'язаних з імплантами ортопедичного призначення, у тому числі ранніх БІАІ.
* Клінічні рекомендації "Лікування інфекцій, пов'язаних з імплантами ортопедичного призначення" (2022 рік). Ці рекомендації розроблені Всеукраїнською асоціацією ортопедів і травматологів. Рекомендації містять детальний алгоритм лікування ранніх БІАІ, включаючи емпіричну антибіотикотерапію, дебридмент та заміну імпланта.

Застосування емпіричної антибіотикотерапії ранніх БІАІ є важливим етапом лікування, який може допомогти запобігти поширенню інфекції та поліпшити прогноз пацієнта.

Стаття "Дебридмент, антибіотики та збереження імпланта: систематичний огляд стратегій лікування ранніх інфекцій після ревізійної тотальної артропластики колінного суглоба" [4] узагальнює результати досліджень, присвячених лікуванню ранніх інфекцій після ревізійної тотальної артропластики колінного суглоба.

Основні висновки статті:

Ранні інфекції після ревізійної тотальної артропластики колінного суглоба є серйозною проблемою, яка може призвести до тривалих ускладнень і навіть до необхідності повторної операції.

Найбільш ефективним способом лікування ранніх інфекцій після ревізійної тотальної артропластики колінного суглоба є комбінація дебридменту, застосування антибіотиків та збереження імпланта.

Дебридмент - це видалення інфікованих тканин і матеріалів з колінного суглоба. Антибіотики використовуються для знищення бактерій, що викликали інфекцію. Збереження імпланта дозволяє уникнути необхідності повторної операції, яка пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень.

Комбінована терапія дебридментом, антибіотиками та збереженням імпланта має високу ефективність у лікуванні ранніх інфекцій після ревізійної тотальної артропластики колінного суглоба.

Стаття також вказує на те, що комбінована терапія дебридментом, антибіотиками та збереженням імпланта є більш ефективною, ніж монотерапія антибіотиками. Крім того, вона пов'язана з меншим ризиком повторних інфекцій.

Автори статті рекомендують комбіновану терапію як метод вибору для лікування ранніх інфекцій після ревізійної тотальної артропластики колінного суглоба.

Стаття “**Стратегії запобігання та лікування інфекцій, пов'язаних з ортопедичними пристроями”** [2], де автори зазначають, що інфекції ортопедичних пристроїв є серйозною проблемою, яка може призвести до тривалих ускладнень, інвалідності та навіть смерті також приділяють велику увагу емпіричній антибіотикотерапії.

Автори статті поділяють стратегії запобігання та лікування інфекцій ортопедичних пристроїв на три категорії:

Профілактичні стратегії спрямовані на запобігання виникненню інфекції. Ці стратегії включають:

* Застосування стерильних технік під час операції
* Застосування антибіотиків перед операцією
* Дотримання правил асептики та антисептики

Ранні ідентифікація та лікування спрямовані на раннє виявлення інфекції та її швидке лікування. Ці стратегії включають:

* Спостереження за пацієнтами після операції
* Тестування на наявність інфекції
* Лікування антибіотиками

Коли ж все вищезазначене не спрацювало, застосовуються радикальні втручання спрямовані на видалення інфікованих тканин і матеріалів. Ці втручання можуть включати:

* Дебридмент
* Заміну імпланта

Ось деякі конкретні рекомендації, які автори статті пропонують для запобігання та лікування інфекцій ортопедичних пристроїв:

Профілактика:

* Застосування стерильних технік під час операції має бути стандартом для всіх ортопедичних операцій.
* Застосування антибіотиків перед операцією має бути розглянуто для всіх ортопедичних операцій, особливо для операцій, пов'язаних з високим ризиком інфекції.
* Дотримання правил асептики та антисептики має бути обов'язковим для всіх медичних працівників, які працюють з ортопедичними пристроями.

Рання ідентифікація та лікування:

* Пацієнти повинні бути ретельно обстежені після операції на наявність ознак інфекції.
* Тестування на наявність інфекції, наприклад, забор крові та пункція суглоба, слід проводити у разі наявності підозри на інфекцію.
* Лікування антибіотиками слід розпочинати якомога швидше після підтвердження інфекції.

Радикальні втручання слід проводити якомога швидше після підтвердження інфекції. Заміну імпланта слід розглядати в разі неефективності дебридменту.

Реалізація цих рекомендацій допоможе знизити ризик та тяжкість інфекцій ортопедичних пристроїв, а також покращити результати лікування для пацієнтів.

## 1.2. Важливість застосування раціональної емпіричної антибіотикотерапії для попередження необхідності вилучення, очищення та заміни протезу

Раціональна емпірична антибіотикотерапія грає важливу роль в управлінні інфекціями протезів, зокрема у важких випадках, де вилучення та очищення протезу може бути непрактичним або ризикованим. Це стає ключовим елементом стратегії "Очищення, антибіотики та утримання імплантату" (DAIR) для лікування ранніх інфекцій після повторної артропластики.

Застосування раціональної емпіричної антибіотикотерапії базується на знаннях щодо типових патогенів, відомих прикріпленням до імплантатів, і їхньої чутливості до антибіотиків. Ефективні антибіотики можуть значно знизити ризик поширення інфекції та сприяти збереженню протезу. Згідно з дослідженням, проведеним в " World Journal of Clinical Cases," ретельно обрана антибіотикотерапія може успішно лікувати інфекції в більшості випадків, зберігаючи протез та уникнувши вилучення[12].

У останні роки спостерігається постійне збільшення кількості артропластик (TJA), а також відзначається розширення показань до них. Крім того, передбачення свідчать про зростаючий попит у наступні роки. З одного боку, TJA піддаються більш старші та багатопатологічні пацієнти, з іншого боку, покази розширюються на молодших та більш активних пацієнтів із високими функціональними вимогами та довшим терміном життя. Загалом, через збільшення тривалості життя зростає ризик подальшого проведення ревізійної операції. Кожна ревізійна операція пов'язана з ризиком інфекцій, також як і супутні захворювання (наприклад, цукровий діабет, ожиріння, імунне пригнічення). За рахунок зростання кількості замін суглобів можна очікувати подальше збільшення кількості інфекцій навколо протезного суглоба (ІНПС). Лікування ІНПС, як правило, включає хірургічну інтервенцію та тривалу антимікробну терапію. Хірургічна інтервенція включає одноетапну ревізію з утриманням або заміною компонентів у поєднанні з дезінфекцією та ірригацією. З іншого боку, пацієнти можуть пройти етапову ревізію з вилученням протезу, поєднану з дезінфекцією та ірригацією, і, можливо, повторною імплантацією через кілька тижнів чи місяців. Обидва хірургічні принципи поєднуються з антимікробною терапією, головним чином антибіотиками[12].

Емпірична антимікробна терапія слідує розрахованій терапії, як тільки визначається патогенний агент і стає доступним резистограма. У випадках ІНСПС необхідно вважати зараженням кістки, тому антиінфекційна терапія триває протягом кількох тижнів (зазвичай 6-12 тижнів)[4]. Спочатку антимікробну терапію починають як батьківську, щоб досягти високих концентрацій у плазмі та достатніх концентрацій у цільових кістці та суглобі якнайшвидше (наприклад, час досягнення пікової концентрації в сироватці та пікова концентрація в сироватці). Крім того, існують звіти, які вказують на зростання кількості багатостійких бактерій. Тут часто потрібна подовжена батьківська антиінфекційна терапія, і доступні антимікробні препарати у формі таблеток зазвичай відсутні. Ще однією перевагою батьківської терапії є швидке (негайне) всмоктування та біодоступність препарату. Потенційні ризики поганого всмоктування не виникають. Зазвичай парентеральна терапія вимагає стаціонарного лікування (лікування парентеральними антибіотиками в стаціонарі (ЛПАС)) через моніторинг, необхідність введення внутрішньовенних ліній та введення детергентів медичними працівниками. Ця стаціонарна терапія супроводжується високими прямими та непрямими витратами для системи охорони здоров'я. Альтернативою ЛПА є амбулаторна парентеральна терапія [амбулаторне лікування парентеральними антибіотиками (АЛПА)]. Для проведення економічного порівняння ЛПАС та АЛПА необхідний детальний аналіз витрат. Враховуючи, що розрахунок прямих витрат у лікарні та амбулаторній атмосфері, зазвичай, можливий, не існують стандартів для методів та звітування. Крім того, точні аналізи вартості є складною справою, оскільки вони повинні враховувати як прямі економічні вигоди (наприклад, госпіталізація, візити до лікаря, ліки та прилади, догляд за дітьми, прибирання вдома, транспорт тощо), так і непрямі переваги (втрачені зарплати як для пацієнта, так і для членів сім'ї тощо).

Однак важливо враховувати індивідуальні властивості пацієнта та враховувати можливі ризики і користь. За рахунок адекватного підходу до емпіричної терапії можна зменшити розповсюдження резистентних штамів бактерій та підвищити ймовірність успішного лікування.

Раціональне використання антибіотиків є важливим елементом сучасного лікування інфекцій протезів, забезпечуючи баланс між ефективністю та збереженням мобільності пацієнта. При цьому, персонал медичних закладів повинен враховувати найновіші дослідження та принципи, щоб максимізувати успішність лікування та підвищити якість життя пацієнтів.

П'ять (24%) з досліджень статті [12] були проведені в Сполучених Штатах, шість (29%) - в Об'єднаному Королівстві, і ще п'ять - в решті Європи (24%), а решта - в інших країнах. За винятком одного дослідження, всі показали суттєві економічні вигоди від ЛБА порівняно з ІЛБА. Витрати на ЛПАС були від 1,10 до 17,34 разів вищі, ніж витрати на АЛБА.

## 1.3 Роль фармацевта та фармацевтичної опіки для підвищення ефективності емпіричної антибіотикотерапії

У таких надзвичайних обставинах, в яких перебуває галузь ортопедії в Україні після повномасштабного вторгення Російської федерації, важлива роль фармацевтичної опіки стає ще більш значущою.

Не потребує пояснення те, як важливо дотримуватися строгих протоколів стерильності під час проведення операцій з встановленням імплантатів і вчасно реагувати на будь-які ознаки можливої інфекції. Проте проблема міститься в тому, що ушкодження, отримані в результаті інциденту, завжди пов’язані з мікробною контамінацією, тобто уникнути її повністю неможливо.

Фармацевтична опіка відіграє ключову роль у профілактиці та лікуванні BRII. Вона забезпечує розробку та постачання ефективних антибіотиків для боротьби з інфекціями, що виникають після операцій з протезуванням. Фармацевти також грають важливу роль у наданні настанов та освіти медичному персоналу щодо правильного застосування антибіотиків, важливості гігієни рук та стерильності під час операційних процедур.

Україна потребує значного розвитку фармацевтичної інфраструктури, яка забезпечує виробництво якісних медичних препаратів, антисептиків та антибіотиків. Як показало повномасштабне вторгення, галузь виробництва антибіотиків є стратегічною для України і не може їх виробництво бути перенесено в іншу країну, або замінено імпортом. Крім того, фармацевтична опіка повинна включати моніторинг і контроль застосування антибіотиків для забезпечення оптимального лікування і запобігання резистентності до антибіотиків.

Ураховуючи високий відсоток інфекцій, пов'язаних з імплантатами, та їх серйозні наслідки для пацієнтів, інвестиції в дослідження та розробки нових методів профілактики та лікування IAI є надзвичайно важливими. Фармацевтична галузь може відіграти вирішальну роль у цьому процесі, сприяючи розробці новітніх технологій, антибактеріальних препаратів та інших інноваційних підходів для боротьби з біоплівковими інфекціями, пов'язаними з імплантатами.

Загалом, фармацевтична опіка в Україні має велике значення в контексті підвищеної кількості операцій з протезуванням, а також в умовах зростаючої загрози BRII, спричиненої воєнним конфліктом. Розвиток фармацевтичної галузі, постачання якісних медичних препаратів та підтримка досліджень в цій області є невід'ємною частиною зусиль для забезпечення оптимальної опіки пацієнтів та зменшення впливу BRII на їхнє здоров'я.

Дуже цікаве дослідження провели вчені Xiao-xiao Li, Si-qian Zheng, та інші з Пекіну щодо проблем, пов’язаних з ліками, виявлені під час фармацевтичного втручання, консультації та впровадження моделі фармацевтичної допомоги у відділенні інтенсивної терапії [23].

Мета дослідження була виявити поширені проблеми, пов'язані з лікарськими засобами (ППЛЗ) під час фармацевтичного втручання та консультації на інтенсивному догляді (ІД); дослідити розбіжності між лікарями та фармацевтами у їх розумінні можливостей та потреб один одного.

Перспективне дослідження в одному центрі на ІД терціарної академічної лікарні тривало протягом 21 місяця. Фармацевтична опіка (ФО) була впроваджена фармацевтичною командою, і дані були зібрані під час фармацевтичного втручання та консультації. Аналізувалися дані щодо виявлених ППЛЗ, їх причин та взаємозв'язків.

Впровадження ФО суттєво підвищило ефективність фармацевтів як у втручаннях, запропонованих для вирішення ППЛЗ (з 13,6 до 20,1 випадків на місяць), так і кількості пацієнтів, що перебувають під близьким наглядом (з 7,7 до 16,9 на місяць). Фармацевти виявили 427 ППЛЗ під час фармацевтичного втручання, з переважанням небажаних реакція (НР, 34,7%) та незадовільної ефективності лікування (25,5%), а також 245 ППЛЗ під час консультації (головним чином НП, 58,4%). Приблизно три п'ятих ППЛЗ були викликані антибіотиками.

Порівнюючи ППЛЗ, виявлені під час фармацевтичного втручання та консультації, лікарі більше консультувалися з фармацевтами щодо питань безпеки лікарських засобів, тоді як фармацевти також звертали увагу на ефективність лікування, що консультувалося менш часто.

Проблеми, пов'язані з лікарськими засобами (ППЛЗ) та фармацевтичні втручання під час фармацевтичної опіки пацієнтів та їх причин, пов'язаних з усіма лікарськими засобами та антибіотиками, представлені у Таблиці. Загалом серед 427 виявлених ППЛЗ щодо усіх лікарських засобів, основні проблеми стосувались безпеки та ефективності лікування (69%), включаючи "P2.1 Наявність (можлива) небажаної події призначення лікарського засобу", "P1.2 Неоптимальна ефективність лікування лікарським засобом" та "P3.2 Непотрібне лікування лікарським засобом." Результати класифікації медикаментів показали, що топ-3 медикаментів, що призводять до ППЛЗ, були антибіотики (59,7%). З великим відривом такі реакції спричинили парентеральне харчування (5,8%) та інгібітори протонної помпи (ІПП, 2,7%).

Проблеми з усіма лікарськими засобами та антибіотиками

| **Проблема** | **Загалом** | **Відсоток, %** | **Антибіотики** | **Відсоток, %** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| P1 Ефективність лікування | 146 | 34.2 | 107 | 42.1 |
| P1.1 Не ефект лікування | 14 | 3.3 | 12 | 4.7 |
| P1.2 Ефективність лікування не оптимальна | 109 | 25.5 | 87 | 34.3 |
| P1.3 Невиправлені симптоми або показання | 23 | 5.4 | 8 | 3.1 |
| P2 Безпека лікування | 133 | 31.1 | 57 | 22.4 |
| P2.1 Наявність (можлива) небажаної події | 133 | 31.1 | 57 | 22.4 |
| P3 Інше | 148 | 34.7 | 90 | 35.4 |
| P3.1 Проблема з вартістю/ефективності лікування | 3 | 0.7 | 0 | 0.0 |
| P3.2 Непотрібне лікування | 89 | 20.8 | 46 | 18.1 |
| P3.3 Потребує додаткового ТМЛЗ | 44 | 11.5 | 38 | 15.0 |
| P3.4 Звуження антибіотиків | 7 | 1.6 | 6 | 2.4 |
| Загалом | 427 | 100.0 | 254 | 100.0 |

| **Причина** | **Загалом** | **Відсоток, %** | **Антибіотики** | **Відсоток, %** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| C1 Вибір лікарського засобу | 198 | 41.3 | 96 | 33.6 |
| C1.1 Неприпустимий лікарський засіб згідно з правилами або формуляром | 45 | 9.4 | 36 | 12.6 |
| C1.2 Неприпустимий лікарський засіб (відповідно до правил, але інакше протипоказаний) | 42 | 8.8 | 14 | 4.9 |
| C1.3 Відсутність показань для лікарського засобу | 25 | 5.2 | 9 | 3.1 |
| C1.4 Неприпустима комбінація лікарських засобів, або лікарських засобів і інших медикаментів, або лікарських засобів та харчових добавок | 13 | 2.7 | 1 | 0.3 |
| C1.5 Неприпустиме дублювання терапевтичної групи або активного інгредієнта | 12 | 2.5 | 8 | 2.4 |
| C1.6 Відсутнє або неповне лікування незважаючи на існуючі показання | 42 | 8.8 | 16 | 5.6 |
| C1.7 Занадто багато лікарських засобів призначено для показання | 5 | 1.0 | 3 | 1.0 |
| C1.8 Необхідне генетичне тестування перед початком лікування | 14 | 2.9 | 9 | 3.1 |
| C2 Форма лікарського засобу | 7 | 1.5 | 0 | 0 |
| C2.1 Неприпустима форма лікарського засобу (для цього пацієнта) | 7 | 1.5 | 0 | 0 |
| C3 Вибір дози | 29 | 6.0 | 106 | 37.1 |
| C3.1 Доза лікарського засобу занадто низька | 40 | 8.4 | 33 | 11.5 |
| C3.2 Доза лікарського засобу занадто висока | 64 | 13.4 | 42 | 14.7 |
| C3.3 Режим дозування недостатньо часто | 33 | 6.9 | 90 | 10.5 |
| C3.4 Режим дозування занадто часто | 2 | 0.4 | 1 | 0.3 |
| C4 Тривалість лікування | 65 | 13.6 | 33 | 11.5 |
| C4.2 Тривалість лікування занадто довга | 65 | 13.6 | 33 | 11.5 |
| C6 Процес використання лікарського засобу | 4 | 0.8 | 1 | 0.3 |
| C6.1 Неприпустимий час адміністрування або інтервали дозування | 4 | 0.8 | 1 | 0.3 |

Вище наведена таблиця показує кількість проблем, пов'язаних з лікарськими засобами та їх причини під час фармацевтичного втручання, включаючи всі медикаменти та антибіотики. Дані відображають розподіл проблем з ефективністю та безпекою лікування, а також інші проблеми, зокрема вартість, непотрібне лікування та інші.

# РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У даному розділі будуть описані основні методи, які було використано для написання даної магістерської роботи та характеристика матеріалу дослідження.

Для досягнення поставленої на початку мети та завдань роботи, пропонується такий алгоритм дослідження:

* + 1. Збір історій хвороб пацієнтів з імплант-асоційованою інфекцією
    2. Дослідження результатів проведених аналізів на збудників інфекції: структурний і частотний аналіз
    3. Дослідження чутливості та резистентності даних збудників до основних антибіотиків.
    4. На основі аналізу даних обрати ЛЗ, до яких чутливість найвища.
    5. Розробка алгоритму фармацевтичної опіки для уникнення застосування ЛЗ, до яких є резистентність та підвищити ефективність емпіричної антибіотикотерапії.
    6. Оцінка доцільності призначення емпіричної терапії в даному лікувальному закладі.

Методи, використані при виконанні дослідження:

Для досягнення поставленої мети дослідження, застосовувалися такі методи як, бібліосемантичний, статистичний, графічний та варіаційної статистики, метод аналізу.

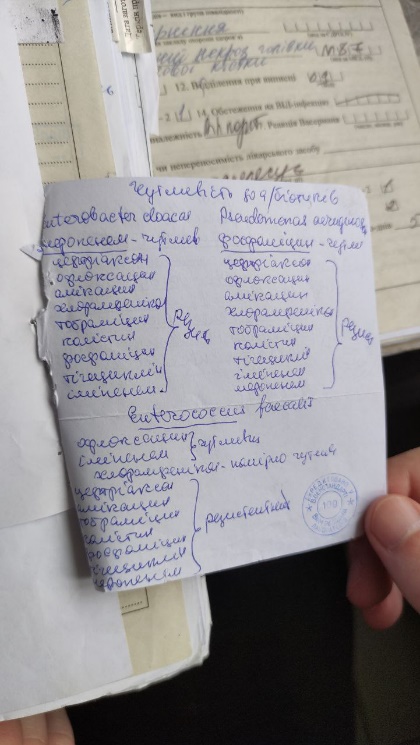
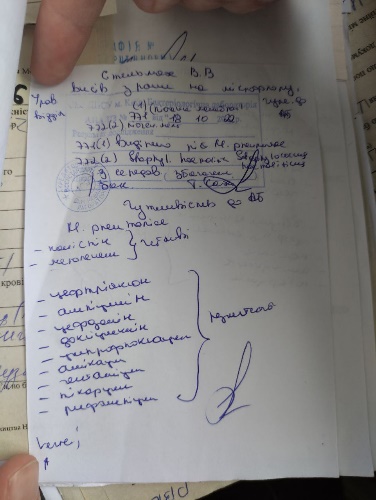
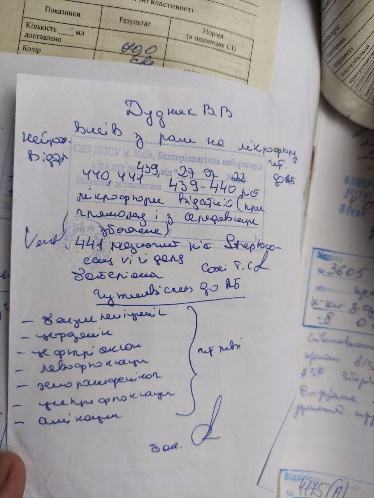
*Бібліосемантичний метод* використовували для вивчення інтернет-ресурсів та літературних джерел щодо емпіричної терапії імплант-асоційованої інфекції

Застосування статистичного методу полягало в зборі та попередній обробці даних історій хвороб пацієнтів.

Графічний метод був використаний для наочного представлення аналізу отриманих даних.

Також у роботі було використано методи наукового аналізу: інформаційно-аналітичний, логічний та групування.

Матеріалами дослідження слугували історії хвороб, а саме, мікробіологічні дослідження такого виду:



Мікробіологічні дослідження оброблені вручну і внесені на електронний носій, що дозволило проаналізувати результати.

Первинний збір та внесення інформації показані в таблиці 3.1., в якій пуста клітинка означає, що аналіз на чутливість до антимікробного засобу не проводився, «+» означає, що патоген виявився чутливим до антимікробного засобу, «-» означає, що патоген виявився нечутливим до даного антимікробного засобу.

Далі було проведено аналіз структури патогенів, частоти їх виявлення, чутливості та резистентності до антибіотичних засобів.

Матеріалом для ілюстративного розділу подолання мультирезистентної інфекції слугував клінічний випадок із практики, представлений клінічним мікробіологом Оленою Мошинець.

# РОЗДІЛ 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ З ІМПЛАНТ-АСОЦІЙОВАНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

## 3.1 Аналіз мікробіологічних досліджень пацієнтів на основі виписок з історій хвороб

Таблиця містить кумулятивну антибіотикограму 31 пацієнта з імплант-асоційованою біоплівковою інфекцією. У таблиці вказані наступні дані:

* Номер пацієнта
* Патоген
* Антимікробні засоби
* Чутливість до певного антимікробного засобу
* Нечутливість до певного антимікробного засобу

Таблиця 3.1. Збір та попередній аналіз інформації з історій хвороб пацієнтів з імплант-асоційованою інфекцією.

| Пацієнти | Патоген | Антимікробні засоби | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| азітреонам | амікацин | амоксиклав | амоксицилін | ампіцилін | ванкоміцин | бензилпеніцилін | гатіфлоксацин-2 | гентаміцин | доксициклін | Ертапенем | іміпенем | карбеніцилін | Кларитроміцин | кліндаміцин | колістін-1 | ламефлоксацин | левофлоксацин | меропенем-2 | метицилін | неоміцин | офлоксацин-2 | пеніцилін | Поліміксин | рифампіцин-3 | тейкопланін | тігециклін-1 | тобраміцин | хлоранфенікол | цефазолін-2 | цефтазидим | цефтріаксон-2 | цефуроксим | ципрофлоксацин | фосфоміцин-3 | фуразидін |
| Пацієнт 1 | Pseudomonas spp |  | + |  |  |  |  |  | +  + | + | +  + |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Enterococus fecalis |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 2 | Staphylococcus epidermidis |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 3 | St.Haemolyticus |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  | + |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 4 | Pseudomonas aeruginosa |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  | + |  |
|  | Acinetobacter baumannii |  |  |  |  |  |  |  |  | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 5 | Еnterobacter cloacae |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |
|  | Еnterococus fecalis |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + | + |  |  |  |  |  |  | + |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 6 | Еnterococus fecalis |  | + |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Еnterobacter cloacae |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 7 | Еnterobacter cloacae |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - |  |  |  | - |  |  | + |  |  | - |  |  |  |  | - | - | - |  |  | - |  | - | - |  |
|  | Pseudomonas aeruginosa |  | - |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - |  |  |  | - |  |  | - |  |  | - |  |  |  |  | - | - | - |  |  | - |  |  | + |  |
|  | Еnterococus fecalis |  | - |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  | - |  |  | - |  |  | + |  |  |  |  | - | - | - |  |  | - |  |  | - |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 8 | Еnterobacter cloacae |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 9 | Еnterococus fecalis |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 10 | Acinetobacter baumannii |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 11 | Еnterococus fecalis |  |  |  |  |  | + |  | + |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |
|  | Bscillus spp |  |  |  |  |  |  |  | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 12 | Klebsiella pneumonае |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + | + | + |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 13 | Перша рана : |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Еnterococus fecalis |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Pseudomonas aeruginosa |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |
|  | Друга рана : |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Еnterococus fecalis |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 14 | Staphylococus aureus |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + | + |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Klebsiella pneumonае |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 15 | Staphylococus aureus |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + |  |  | + |  |
|  | Еnterococus fecalis |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  | + |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 16 | Staphylococcus epidermidis |  | + |  |  |  |  |  |  | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + |  |  |  |  |  |  | + | + |  | + |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 17 | Staphylococcus epidermidis |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 18 | Acinetobacter Iwoffii |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 19 | Acinetobacter baumannii |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Еnterococus fecalis |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 20 | Staphylococus aureus |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 21 | Acinetobacter baumannii | - |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  | - | - |  |  | - |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | + |  |  |  |  | - |  |  |  | - |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 22 | Еnterococus fecalis |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  | - |  |  |  | + |  |  | + | - |  |  |  |  | + | + | + |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 23 | Klebsiella pneumonае |  |  |  |  | - |  |  |  | - |  |  | - | - |  |  | - |  | - | - |  | + | - |  | + | - | - | + | - | - |  | - | - | - |  | - | - |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 24 | Klebsiella pneumonае |  | - |  |  | - |  |  |  | - | - |  |  |  |  |  | + |  |  | + |  |  |  |  |  | - |  |  |  |  | - |  | - |  | - |  |  |
|  | St.Haemolyticus |  | + |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + |  |  | + |  |  |  |  | + |  |  |  | + |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 25 | Bscillus spp |  | + |  |  |  |  |  | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 26 | Staphylococus aureus |  |  |  |  |  |  | + |  | + | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  | + |  | + |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 27 | Acinetobacter baumannii |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 28 | Klebsiella pneumonае |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 29 | Staphylococus aureus |  | - | - | - | - | - | + | - | + | + |  | - |  |  |  | - |  | + | - | - |  |  |  |  | + |  |  | - |  | - | - | + |  | + |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 30 | Klebsiella oxytoca |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  | + |  |  |
|  | Еnterococus fecalis |  | - |  | + | + | - |  | - | - | + |  | - |  |  |  |  | - | + | - |  | - |  |  |  | + |  |  | - | + | + |  | + | - | + |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Пацієнт 31 | Str. Virigens |  | + |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + | + |  | + |  | + |  |  |

## 3.2. Визначення структури патогенів, частоти їх виявлення, чутливості та резистентності до антибіотичних засобів

За результатами таблиці, у 31 пацієнта з імплант-асоційованою біоплівковою інфекцією були виявлені наступні патогени:

* Pseudomonas spp. (14 пацієнтів)
* Enterobacter cloacae (7 пацієнтів)
* Acinetobacter baumannii (5 пацієнтів)
* Staphylococcus aureus (3 пацієнти)
* Klebsiella pneumoniae (2 пацієнти)
* Enterococcus faecalis (2 пацієнти)
* Streptococcus haemolyticus (1 пацієнт)
* Staphylococcus epidermidis (1 пацієнт)

У більшості пацієнтів (22 пацієнти) були виявлені множинні патогени.

Таблиця 3.2. Частота виявлення патогенів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Патоген | Частота виявлення | За Грамом |
| 1 | Pseudomonas spp. | 45,2 % | Негативний |
| 2 | Enterobacter cloacae | 22,6 % | Негативний |
| 3 | Acinetobacter baumannii | 16,1 % | Негативний |
| 4 | Staphylococcus aureus | 9,7 % | Позитивний |
| 5 | Klebsiella pneumoniae | 6,5 % | Негативний |
| 6 | Enterococcus faecalis | 6,5 % | Позитивний |
| 7 | Streptococcus haemolyticus | 3,2 % | Позитивний |
| 8 | Staphylococcus epidermidis | 3,2 % | Позитивний |

У таблиці 1 представлена частота виявлення патогенів у 31 пацієнта з імплант-асоційованою біоплівковою інфекцією. Найчастіше зустрічалися Pseudomonas spp. (45,2 %), Enterobacter cloacae (22,6 %) та Acinetobacter baumannii (16,1 %).

Таблиця 3.3. Частота застосування антибіотиків

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Антибіотик | Частота застосування |
| 1 | Ванкоміцин | 80,6 % |
| 2 | Меропенем | 64,5 % |
| 3 | Цефтріаксон | 51,6 % |
| 4 | Цефтазидим | 48,4 % |
| 5 | Ертапенем | 38,7 % |
| 6 | Амикацин | 22,6 % |
| 7 | Гентаміцин | 19,4 % |
| 8 | Тобраміцин | 16,1 % |

У таблиці 2 представлена частота застосування антибіотиків для лікування імплант-асоційованих біоплівкових інфекцій. Найчастіше застосовувалися ванкоміцин (80,6 %), меропенем (64,5 %) та цефтріаксон (51,6 %).

Аналіз таблиць

За результатами двох таблиць можна зробити наступні висновки:

* У більшості випадків (77,4 %) імплант-асоційовані біоплівкові інфекції викликаються грамнегативними патогенами.
* Рекомендовані в Україні антибіотики (ванкоміцин, меропенем, цефтріаксон, цефтазидим, ертапенем) ефективні проти більшості патогенів, виявлених у пацієнтів з таблиці.
* У деяких випадках (22,6 %) патогени були нечутливими до рекомендованої терапії. У цих випадках може бути доцільно призначити альтернативну терапію, яка включає аміноглікозиди, фторхінолони або комбіновану терапію.

У більшості випадків патогени, виявлені у пацієнтів з таблиці, чутливі до цих антибіотиків. Тому, рекомендована в Україні терапія може бути ефективною для цих пацієнтів.

Однак, у деяких випадках патогени були нечутливі до деяких антибіотиків, що входять до рекомендованої терапії. У таких випадках може бути доцільно призначити альтернативну терапію.

Ванкоміцин - це антибіотик, який діє шляхом порушення синтезу клітинної стінки грампозитивних бактерій. Він ефективний проти широкого спектру грампозитивних бактерій, включаючи Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus spp., Streptococcus spp.

Ванкоміцин також активний проти деяких грамнегативних бактерій, таких як Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis), Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii. Однак, він не так ефективний проти цих бактерій, як проти грампозитивних бактерій.

Тому, ванкоміцин зазвичай не є першим вибором для лікування грамнегативних інфекцій. І тут ми бачимо важливість складання кумулятивної антибіотикограми на базі певного лікувального закладу, перш ніж обирати емпіричну антибіоткиотерапію на основі загальновідомої статистики, і роль клінічного фармацевта тут є провідною.

## 3.3 Ілюстрація процесу подолання антибіотикорезистентності при імплант-іасоційованій інфекції на прикладі історії хвороби пацієнта

Проблему подолання антибіотикорезистентності можна проілюструвати випадком із практики, представленим клінічним мікробіологом Оленою Мошинець.

Пацієнт, 45 років, звернувся по допомогу самостійно, коли знайшов в інтернеті інформацію про проект.

Пацієнт, військовий, отримав вибухову травму, вогнепальне осколкове наскрізне поранення лівої гомілки з пошкодженням задньої та передньої великогомілкової артерії. Вогнепальний перелом обох кісток лівої гомілки. Первинна обробка ран відбулась 8.11.22, протезування передньої та задньої великогомілкової артерії, накладання апарату зовнішньої фіксації, гіповолемічний шок 3 ступіні, нейропатія лівої гомілки. В подальше лікування входили різноманітні процедури, зокрема, некротомія, пульс-лаваж рани, перемонтаж апарату зовнішньої фіксації, монтаж ВАК-системи лівої кінцівки, періодичні хірургічні чистки рани і заміни ВАК-системи.

На початку лікування мікробіологічний контроль не виявив інфекційних ускладнень ран, і посіви 30.11.22 і 14.12.22 були негативними. Втім, протягом багатомісячного перебування в стаціонарі пацієнт отримав множинну госпітальну інфекцію як ускладнення. В період з квітня по червень пацієнт отримував цефтріаксон і колістин. В кінці травня пацієнт переніс операцію по аутотрансплантації з гребеня клубової кістки. Вірогідно, зовнішні металеві конструкції апарату зовнішньої фіксації сприяли розвитку множинної інфекції.

Пацієнт звернувся до науково-дослідної групи пані Мошинець 10 липня 2023 року.

На цей час в нього діагностували інфекційне ускладнення рани: інфекцію м’яких тканин, неврологічний дефіцит і остеопороз неврологічної природи.

Прокальцитонін в пацієнта був в межах норми (0,073 нг/мл), аналізи крові і біохімічні показники в межах норми, ШОЕ було підвищено (40).

Протягом лікування у пацієнта, як зазначалось, було діагностовано остеопороз, але за умов нормального гормонального фону. Тому, виникли сумніви щодо коректного діагнозу. На момент звернення до нашої групи пацієнт мав підвищений кальцій загальний 2,54 ммоль/л (норма 2,15-2,5) та іонізований 1,44 ммоль/л (норма 1,16-1,32). При цьому, рівень фосфору залишався весь час в нормі і складав 1,22 ммоль/л (норма 0,81-1,45).

За результатами посіву від 10.07 пацієнту було призначено лінезолід у дозі 600 мг 2 рази в день. Ця терапія швидко усунула два з чотирьох штамів, а саме, стафілокок і ентерокок (данні повторного посіву не наводяться).

Динаміка стану рани на тлі усунення стафілококової і ентерококовї інфекції виглядала наступним чином (рис. 13).

20.07 пацієнту було призначено терапію, що було розроблено в рамках проєкту, тобто, 1 грам азитроміцину і 6 грамів меропенему. Ця терапія мала на меті позбавити пацієнта від інфекції, викликаної повністю резистентною клебсієлою і майже повністю резистетною синьогнійною паличкою. Пацієнт мав загальну реакцію на початок терапії. Зокрема, відмічалась гіпертермія, а саме, підвищення температури до 37,4 0С протягом 20-22.07, потім підвищення до 37,2 0С протягом 23-24.07, відмічалась сильне локальне підвищення температури в зоні рани, розвинувся набряк ноги. 25.07 температура не підіймалась вище за 36,9 0С, ШОЕ знизилась до 19, СРБ складав 3,35 мг/л, в той час як останній раз він складав 68,13 мг/л (26.05.23). Ввечері 25.07 (п’ятий день приймання азитроміцину і меропенему) температура знову підвищилась до 37,5 0С і прорвав перший абсцес (рис. 14 А). Наступного дня температура трималась в діапазоні 37,2 - 37,5 0С, прорвав новий абсцес (рис. 14 Б-14 В).

28.07, тобто на восьмий день лікування азитроміцином-меропенемом, температура пацієнта нормалізувалась (36,8 0С) і знизився кальцій сироватки: вільний кальцій склав 2,55 ммоль/л (норма 2,18-2,6) і кальцій іонізованний 1,34 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35). Таким чином, після тижня лікування лінезолідом і азитроміцином-меропенемом вперше за півроку у пацієнта нормалізувався кальцій, який ще тиждень тому був вище на 10% за норму. Це свідчить про те, що пацієнт не мав остеопорозу, а мав класичні ознаки остеомієліту, про що також свідчили нормальні рівні гормонів і фосфору. 29.07 пацієнт закінчив курс лінезоліду.

Протягом терапії з 20.07 по 1.08 пацієнт отримував 6 грамів меропенему, але почав скаржитись на головний біль і спонтанну глухоту. Тому, з 2.08 дозу меропенему було знижено до 4 грамів на добу. З 5.08 дозу азитроміцину було підвищено до 1,5 грамів, адже курс лінезоліду було закінчено, що мінімізувало ризики побічних ефектів від прийому високих доз азитроміцину. Починаючи з 5.08. пацієнту на рану поставили ВАК систему. Пацієнт відмітив, що об’єм рідини, що виділяється на фоні ВАКу, майже в 10 разів менший, ніж це було за попередньої терапії колістином.

ВАК терапія продовжувалась з 5.08 по 25.08. Весь цей час хірург періодично поновлював ВАК і хірургічно вичищав рану, відмічав їїрегенерацію.

На 14.08 рівень ШОЕ склав 16. 16.08 було зроблено посів рани, висіяласьвиключно синьогнійна паличка, клебсієли за результатами посіву виявлено не було. На 23.08 рівень ШОЕ склав 13. Також було відмічено подальше зниження (нормалізація) рівнів кальцію. Так, загальний кальцій склав 2,48 (норма 2,18-2,6) і кальцій іонізованний 1,29 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35). Це свідчить про те, що, по-перше, рівень кальцію був підвищений саме через інфекційний процес у кістковій тканині. По-друге, що антибактеріальна терапія, що проводилась пацієнту, була біодоступною в кістковій тканині. 26.08 повторний посів рани виявив монокультуру синогнійної палички.

Тому, було проведено корегування терапії: ВАК систему було вирішено зняти (рис. 15 А), а терапію інфекційного процесу, викликаного P. eruginosa, було скореговано: призначено місцево мазь із поліміксином (triple antibiotic ointment, Польща), а меропенем було замінено на піперацилін-тазобактам, який має більшу ефективність при лікуванні саме синьогнійної палички, у дозуванні 4,5 грамів 3 рази на день протягом семи днів (рис. 15 Б).

Нарешті, 2.09 було отримано перший негативний посів рани. Але профілактично мазь продовжили застосовувати до повного рубцювання рани

Таким чином, курс лікування пацієнта до повного усуненні інфекцій м’яких тканин, викликаної панрезистентним штамом K. pneumoniae і колістин-чутливим мультирезистентним штамом P. aeruginosa, склав 50 днів азитроміцином (17 днів у дозі 1 грам і 33 дні у дозі 1,5 грама) і 50 днів бета- лактамами (43 дні меропенемем у дозі 6 або 4 грами і 7 днів піперацилін-тазобактамом у дозі 13,5 грамів).

Рис. 3.1. Рана пацієнта на день зняття ВАК, 26.08, 38й день лікування азитроміцином (А), на 50й день лікування азитроміцином, 8.09 (Б) і на 20й день лікуваня маззю, 16.09 (В).



У такому стані пацієнт потрапив до Угорщини на подальше лікування і реабілітацію. Було зроблено КТ кістки і знайдені декілька можливих осередків остеомієліту. Для видалення осередків було проведено хірургічне втручання, протягом якого тільки один осередок було підтверджено. Зокрема, цим осередком стала зона, де мав місце дефіцит кісткової тканини при оперативній реконструкції в травні 2023 року, яку було заповнено наповнювачем із кістковою стружкою. Внаслідок того, що ця зона не була васкуляризована, антибіотики мали дуже обмежену біодоступність в цій зоні, що призвело до збереження осередку інфекції. Посів видаленого матеріалу, який було зроблено 19.09, підтвердив наявність K. pneumoniae, але, з більш сприятливою чутливістю до меропнему. МІК до меропенему склав 4 мг/л при тому, що раніше ізоляти K. pneumoniae у цього пацієнта демонстрували МІКи вище за 16 мг/л. Цікаво, що не до жодного з інших бета-лактамів МІК не змінився.

Саме такий феномен спостерігався у попередньому клінічному випадку, що дає змогу припустити, що азитроміцин має здатність до фармокологічного пом’якшення резистентності до меропенему у меропенем-резистентних грам-негативних інфекцій і, зокрема, у K. pneumoniae.

Пацієнт відновив приймання азитроміцину 1 грам і меропенему 6 грамів на добу з 26.09 по 21.10.

Пацієнт повернувся до України на проведення подальшої реконструктивної операції по відновленню видаленого фрагменту кістки. Була проведена операція по видаленню тимчасового спейсеру і повторні посіви чотирьох зразків тканин і кісток, жоден з них не підтвердив наявність інфекції.

# ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У більшості випадків (77,4 %), досліджених імплант-асоційовані інфекції викликалась грамнегативними патогенами. Найчастіше зустрічалися Pseudomonas spp. (45,2 %), Enterobacter cloacae (22,6 %) та Acinetobacter baumannii (16,1 %).
2. У 22,6 % випадках виділялись патогени, які були взагалі нечутливими до емпіричної терапії.
3. Емпірична антибактеріальна терапія повинна включати лікарські засоби, до яких у більшості випадків відмічена чутливість (аміноглікозиди, карбапенеми), тоді як після отримання результатів бактеріологічного дослідження кожний пьятий пацієнт потребуватиме комбінованої терапії на основі синергізму лікарських засобів.

**Практичні рекомендації:**

1. Створення на базі лікувального закладу кумулятивної антибіотикограми з певною регулярністю, і залучення до цієї роботи клінічного фармацевта.
2. Ескалація має проводитись згідно рекомендацій клінічної фармацевта у вигляді проспективного фармацевтичного консультування одразу після виявлення резистентності до емпіричної антибіотикотерапії. Це допопможе попередити подальше розповсюдження антибіотикостійких інфекцій.

# СПИСОК ДЖЕРЕЛ

1. Recent Strategies to Combat Infections from Biofilm-Forming Bacteria on Orthopaedic Implants by Emérito Carlos Rodríguez-Merchán 1,2,\*ORCID,Donald J. Davidson 3 andAlexander D. Liddle 3,4 <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10243>
2. Kennedy, Darragh G., Aoife M. O'Mahony, Eamonn P. Culligan, Caitriona M. O'Driscoll, and Katie B. Ryan. "Strategies to Mitigate and Treat Orthopaedic Device-Associated Infections." Annals of the Royal College of Surgeons of England 105, no. 6 (2023): 739-749. <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/12/1822>
3. A protocol for periprosthetic joint infections from the Northern Infection Network for Joint Arthroplasty (NINJA) in the Netherlands <https://link.springer.com/article/10.1186/s42836-022-00116-9>

4. Hulleman, C.W.J., de Windt, T.S., та інші. "Debridement, Antibiotics and Implant Retention: A Systematic Review of Strategies for Treatment of Early Infections after Revision Total Knee Arthroplasty." Journal of Clinical Medicine, vol. 12, no. 15, 2023, стор. 5026, <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/15/5026>.  
5. Is There a Difference in Microbiological Epidemiology and Effective Empiric Antimicrobial Therapy Comparing Fracture-Related Infection and Periprosthetic Joint Infection? A Retrospective Comparative Study. Antibiotics 2021, 10(8), 921; <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080921>

6. Ciprofloxacin-modified electrosynthesized hydrogel coatings to prevent titanium-implant-associated infections. Acta Biomaterialia Volume 7, Issue 2, February 2011, Pages 882-891 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706110003508>

7. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. Journal of Infection

Volume 78, Issue 1, January 2019, Pages 40-47 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016344531830241X>

8. Effectiveness of early switching from intravenous to oral antibiotic therapy in Staphylococcus aureus prosthetic bone and joint or orthopedic metalware-associated infections. BMC Musculoskeletal Disorders volume 22, Article number: 315 (2021) <https://link.springer.com/article/10.1186/s12891-021-04191-y>

9. **Аntibiotic prophylaxis and empiric** antibiotic therapy in primary arthroplasty and periprosthetic joint infections: current practice and need for therapy optimization. The European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) Meeting, Graz, Austria, 8–10 September 2022.

<https://boneandjoint.org.uk/article/10.1302/1358-992X.2022.10.049>

10. Early switch from intravenous to oral antibiotic treatment in bone and joint infections. Clinical Microbiology and Infection. Available online 12 May 2023 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1198743X2300232X>

11. Significant Difference in Antimicrobial Resistance of Coagulase Negative Periprosthetic Joint Infection in Septic Revision Total Knee Arthroplasty Between Two Major Orthopedic Centers. The Journal of Arthroplasty. Volume 37, Issue 6, Supplement, June 2022, Pages S306-S312 <https://www.arthroplastyjournal.org/article/S0883-5403(21)00880-9/fulltext>

12. Cost-analysis of inpatient and outpatient parenteral antimicrobial therapy in orthopaedics: A systematic literature review. World Journal of Clinical Cases.2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692268>

13. Bacterial Isolates and Their Antibiotic Susceptibility Pattern among Patients with Infected Wounds Admited in Orthopaedic and Trauma Ward in Tertiary Care Hospital North-Eastern Tanzania. Journal of Biosciences and Medicines > Vol.10 No.7, July 2022 <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=118453>

14. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. May 27, 2021 N Engl J Med 2021; 384:1991-2001. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020198>

15. Role of Rifampin against Staphylococcal Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 63, No. 2

<https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01746-18>

16. **Factors associated with the development of early infection after surgical treatment of fractures**. Acta ortop. bras. 26 (01) . Jan-Feb 2018 <https://www.scielo.br/j/aob/a/qTXjPtXNJs9hmWx7rKGVx5B/abstract/?lang=en>

17. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00938.x. Epub 2012 Mar 15.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309166/>

18. Titanium Implants and Local Drug Delivery Systems Become Mutual Promoters in Orthopedic Clinics. Nanomaterials 2022, 12(1), 47; <https://doi.org/10.3390/nano12010047>

19. Precision Medicine in the Diagnosis and Management of Orthopedic Biofilm Infections. Front. Med., 10 November 2020 Sec. Infectious Diseases – Surveillance, Prevention and Treatment Volume 7 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.580671>

20. Impact of a preoperative pharmaceutical consultation in scheduled orthopedic surgery on admission: a prospective observational study. BMC Health Services Research volume 20, Article number: 747 (2020) <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-020-05623-6>

21. Enhancing pharmacists’ role in developing countries to overcome the challenge of antimicrobial resistance: a narrative review <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0351-z>

22. Drug-Related Problems Identified During Pharmacy Intervention and Consultation: Implementation of an Intensive Care Unit Pharmaceutical Care Model <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.571906/full>

23. Lorenzo Drago, Pierangelo Clerici, and others. The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (WAIOT) procedures for Microbiological Sampling and Processing for Periprosthetic Joint Infections (PJIs) and other Implant-Related Infections: Journal of Clinical Medicine, 2019

24. Orthopaedic Implant-Associated Staphylococcal Infections: A Critical Reappraisal of Unmet Clinical Needs Associated with the Implementation of the Best Antibiotic Choice. Antibiotics **2022**, 11(3), 406;  <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/3/406>

25. **Клінічні рекомендації "Лікування інфекцій, пов'язаних з імплантами ортопедичного призначення" (2022 рік)** <https://health-ua.com/article/69795-ADA-2022-rekomendatc-shodo-menedzhmentu--dtej-pdltkv-ztcukrovim-dabetom>

26. **Клінічний протокол надання медичної допомоги "Інфекції, пов'язані з імплантами ортопедичного призначення" (2022 рік)**. <https://issuu.com/world.bank.publications/docs/9781464819087>