Карбопенемы: выбор среди равных? Так ли это?

Л.А.ХАРЧЕНКО

г.КИЕВ

В Украине пока нет протокола по лечению сепсиса.

Однако, начиная с 2004г., мы как и другие врачи придерживаемся Европейского консенсуса.

- 2003 г.
- 2008 г
- 2013 г

Европейский консенсус «Поддержим сепсис» с коррекцией

✓ **Сепсис** – это системный воспалительный ответ на инфекцию

✓Не существует простых физиологических или лабораторных параметров, универсального определения сепсиса.

✓Начало инфекции, как можно раньше диагностировать, хирургическое дренирование и антибактериальная терапия наиболее эффективны.

Классификация сепсиса:

- Сепсис
- Тяжелый сепсис
- Септический шок

Сепсис - это документально подтвержденная или предполагаемая инфекция с системными клиническими проявлениями инфекции.

Тяжелый сепсис - это сепсис + индуци-рованная сепсисом органная дисфункция.

Септический шок - это сепсис-индуцированная гипотензия, которая сохраняется, несмотря на адекватную инфузионную терапию

С. Антибиотикотерапия

- В/в а/б терапия должна начинаться в течении первого часа с момента распознавания тяжелого сепсиса после забора микробиологического материала
- Начало а/б терапии 1 или 2-мя препаратами действующим на предполагаемый источник
- Назначая антибиотики необходимо помнить о 4-х основных группах микроорганизмов.

Группы патогенной микробиологической флоры

- Грам (+)
- Грамм (-)
- Анаэробы

Имипенем
Меропенем
Дорипенем

- Метициллин

резистентная флора

Линезолид

С. Антибиотикотерапия

- При выборе препаратов следует руководствоваться моделями восприимчивости в данном сообществе, больнице.

- Антибактериальный режим следует переоценивать через 48-72 часа.

Диагностическое значение прокальцитонина у пациентов с подозрением на сепсис

При диагностическом уровне прокальцитонина в 1,1 нт/мл (Cut - off) в процессе дифференциальной диагностики сепсиса чувствительность составляла 97%, а специфичность 78%

S.Harbarth and the Geneva Sepsis Network

Am J Respir Crit Care Med 2001;164;396-402

Клиническая интерпретация результатов определения концентрации прокальцитонина

Концентрация прокальцитонина (пкт) мг/мл	Интерпретация	Тактика
< 0,5	Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок исключаются. Однако необходимо исключить наличие очага локализованной инфекции	Наблюдение. Назначение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований
0,5-2	Инфекция и сепсис возможны. Тяжелый сепсис и септический шок маловероятны. Необходимы исследования в динамике	Поиск очага инфекции. Установить причину увеличения концентрации ПКТ. Рассмотреть необходимость антибактериальной терапии.
2-10	Высокая вероятность синдрома СВР, связанного с бактериальным инфекционным осложнением	Интенсивный поиск очага инфекции. Установить причину увеличения концентрации. Начать специфическую и поддерживающую терапию. Необходима антибактериальная терапия.
> 10	Высокая вероятность тяжелого сепсиса и септического шока. высокий риск развития полиорганной дисфункции	Поиск очага инфекции. Начать специфическую и поддерживающую терапию. Интенсивное лечение строго необходимо.

Посевы крови на стерильность и чувствительность к антибиотикам –

гемокультивирование.

2 вопроса, которые нужно задавать ВСЕГДА, если получен положительный результат гемокультивирования

- Думаю ли я, что выявленный микроорганизм является причиной заболевания пациента?..т.е., “настоящий это патоген” или “контаминация”… следовательно, <u>необходимо брать более одного комплекта флаконов для гемокультивирования, так как и условные патогены (например, коагулаза-негативный стафилококк)</u> тоже могут быть причиной сепсиса!

<u>и</u>

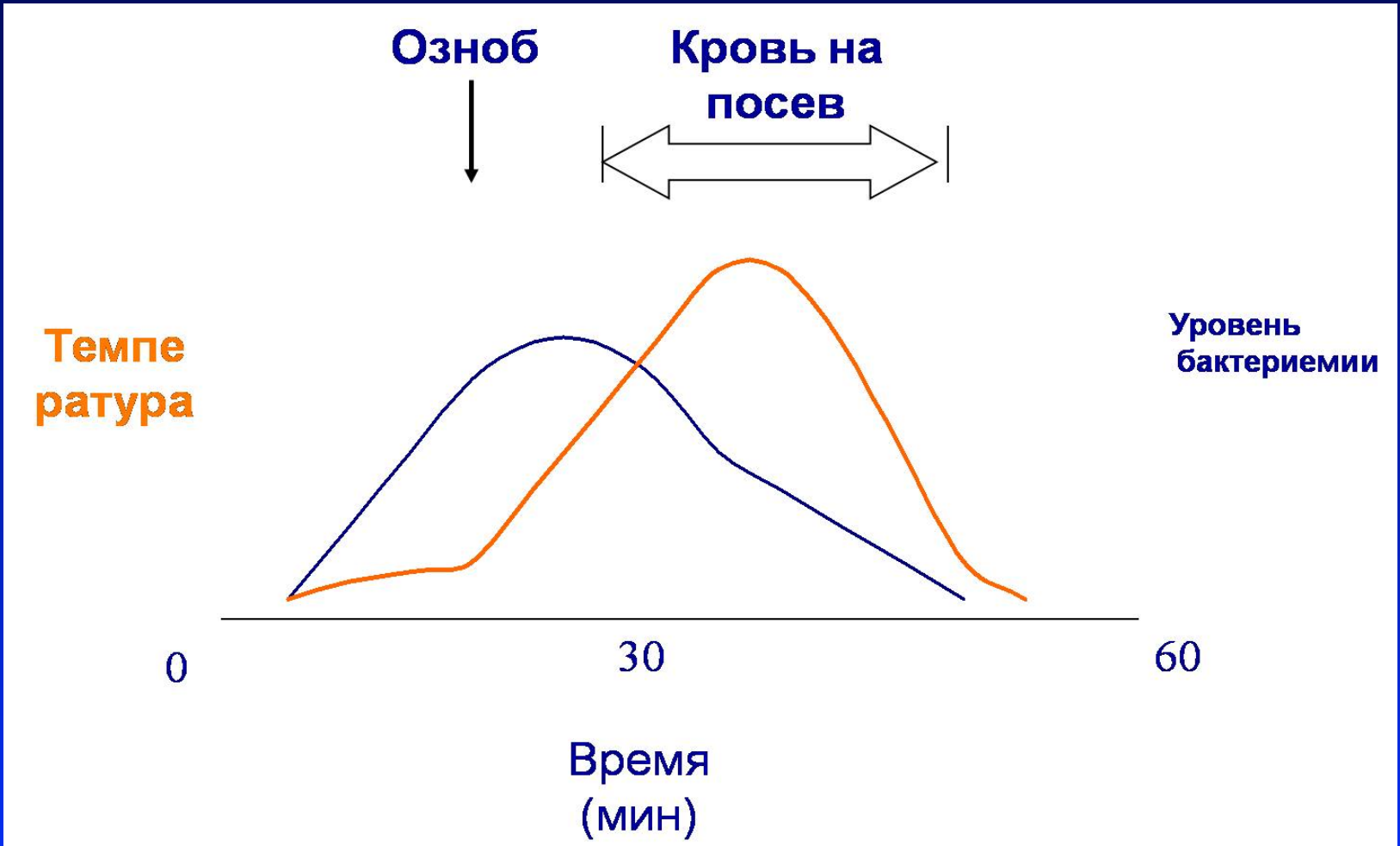
- Откуда появился этот микроорганизм?..т.е., где источник инфекции?...так “контроль источника” становится очень важным при лечении пациентов с сепсисом

Источники бактериемии и фунгемии

Источник	Число подтвержденных случаев: Посев	Число подтвержденных случаев: Клинические проявления	Общее число случаев	%
Внутривенный катетер	58	92	282	23
Мочеполовой тракт	115	22	143	12
Дыхательная система	53	35	97	8
Кости и суставы	39	9	51	4
Внутрибрюшной абсцесс	29	14	51	4
Кожа	15	31	51	4
Кишечник или брюшина	9	35	49	4
Желчный проток	9	37	50	4
Раневое отделяемое	28	9	37	3
Другое	30	20	51	4
Неизвестно	0	0	358	29
Всего	385	304	1225	100

Американский журнал медицины Сентябрь 2010

Оптимальное время посева крови на гемокультуру



Причины получения отрицательных результатов гемокультивирования у пациентов с сепсисом

- Локальная инфекция
  - ✓ Защитные силы организма удерживают инфекцию в одном месте
- Неправильное время взятия материала
  - ✓ Вероятность упустить интермиттирующую бактериемию
- Слишком маленький объем полученного материала
  - ✓ Частая проблема
- Прием антибиотиков пациентом
  - ✓ Все чаще встречающаяся причина

Дезинфекция Кожи

- Настойка йода и хлоргексидин для дезинфекции лучше, чем повидон-йод
- Настойка йода и хлоргексидин по действию приблизительно эквивалентны
- Хлоргексидин рекомендуется использовать для детей и взрослых пациентов

Принципы антибиотикотерапии

Карбопенемы

Цефалоспорины IV

Аминогликозиды

Цефалоспорины I -III

Фторхинолоны

Ампициллин/сульб

Эритромицин

Эмпирический эскалационный

Эмпирический де-эскалационный

Карбопенемы
+
Линезолид

ПО ЧУСТВИТЕЛЬНОСТИ

ИЛИ РАЦИОНАЛЬНО

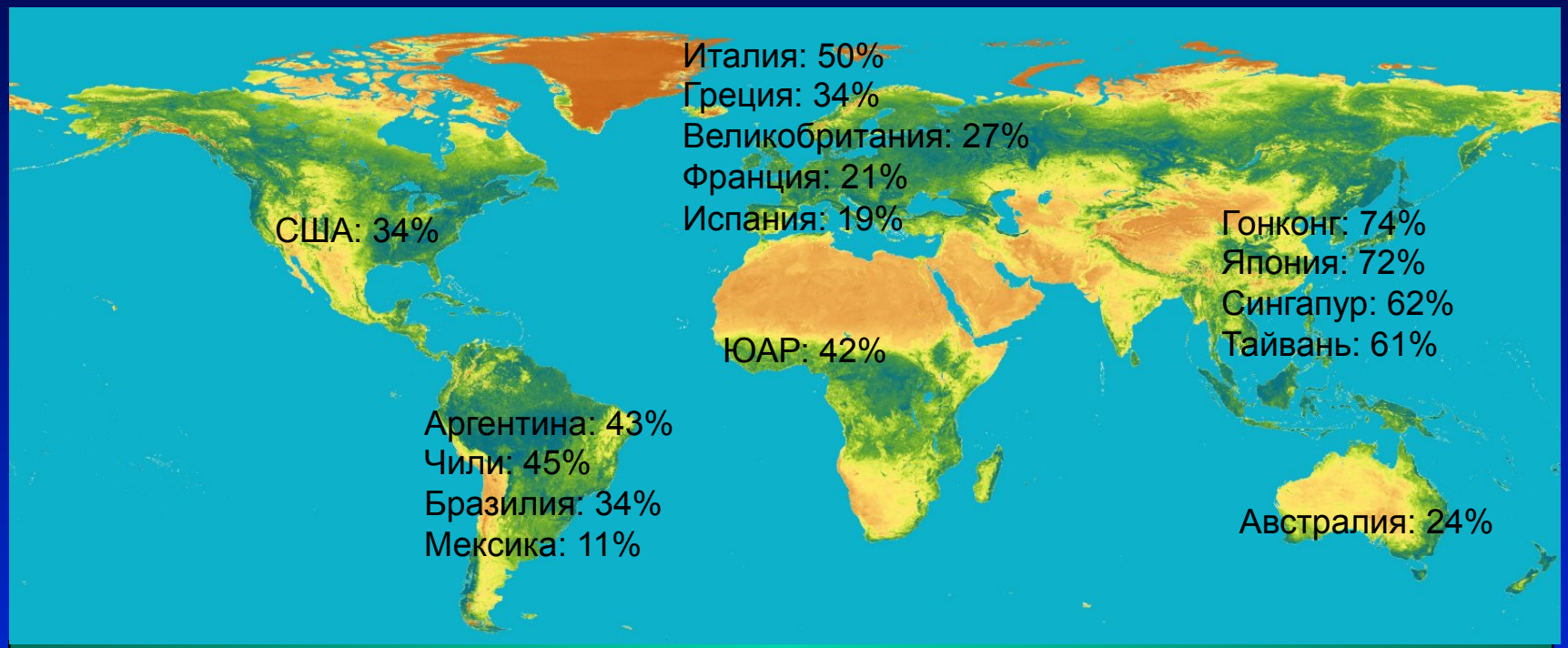
Цефалоспорины I- III

Аминогликозиды

Фторхинолоны

Ванкомицин

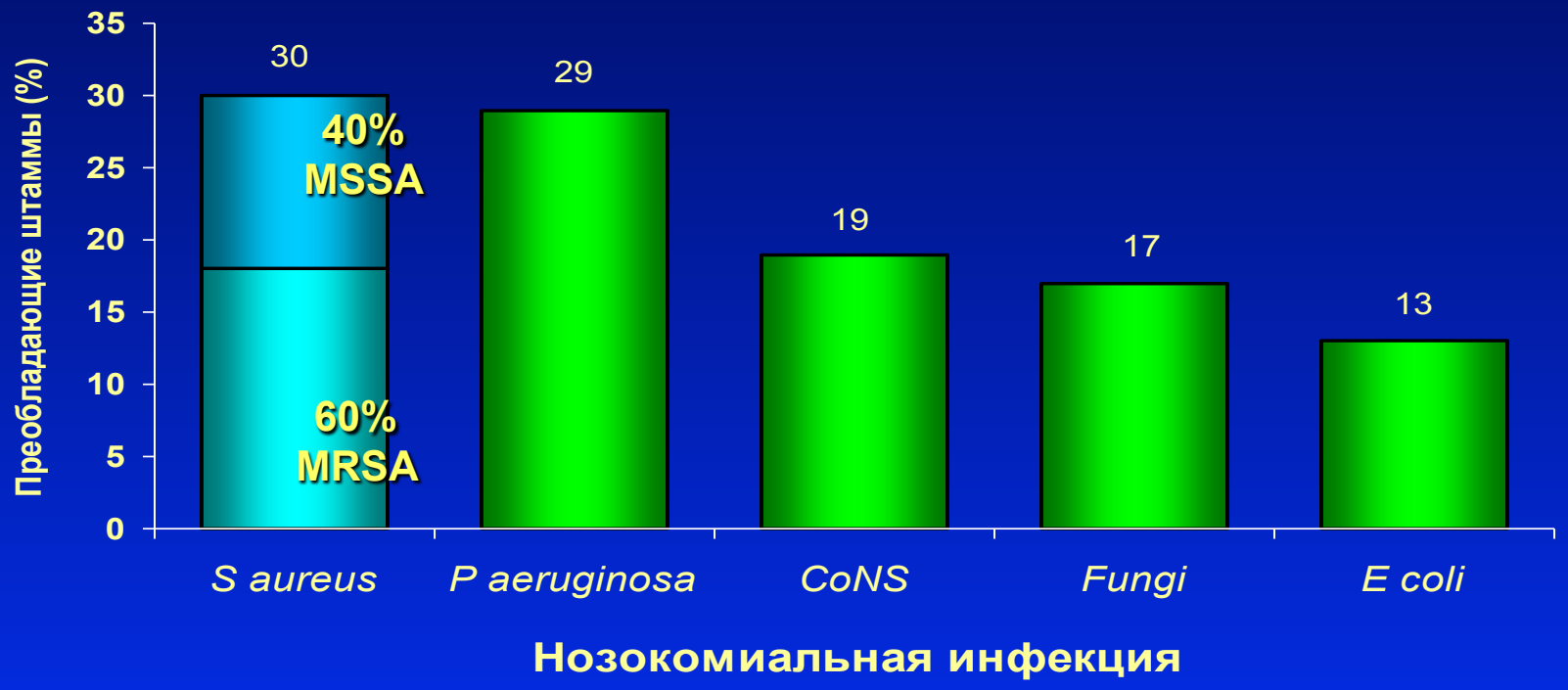
Высокий уровень MRSA в мире[1]



Глобальный рост уровня бактериемии, вызванной MRSA штаммами

[1]Diekema DJ, et al. *Clin Infect Dis*. 2001;32:S114-32.

5 самых распространенных нозокомиальных возбудителей в ОРИТ (%) в Европе[1]



CoNS- коагулазо-негативный стафилококк; MSSA- метициллин- чувствительный стафилококк

1

Антибиотики действующие на MRSA-флору в интенсивной терапии

Ванкомицин – 1г х 2р в/в

Тейкопланин – 400мг х 1р

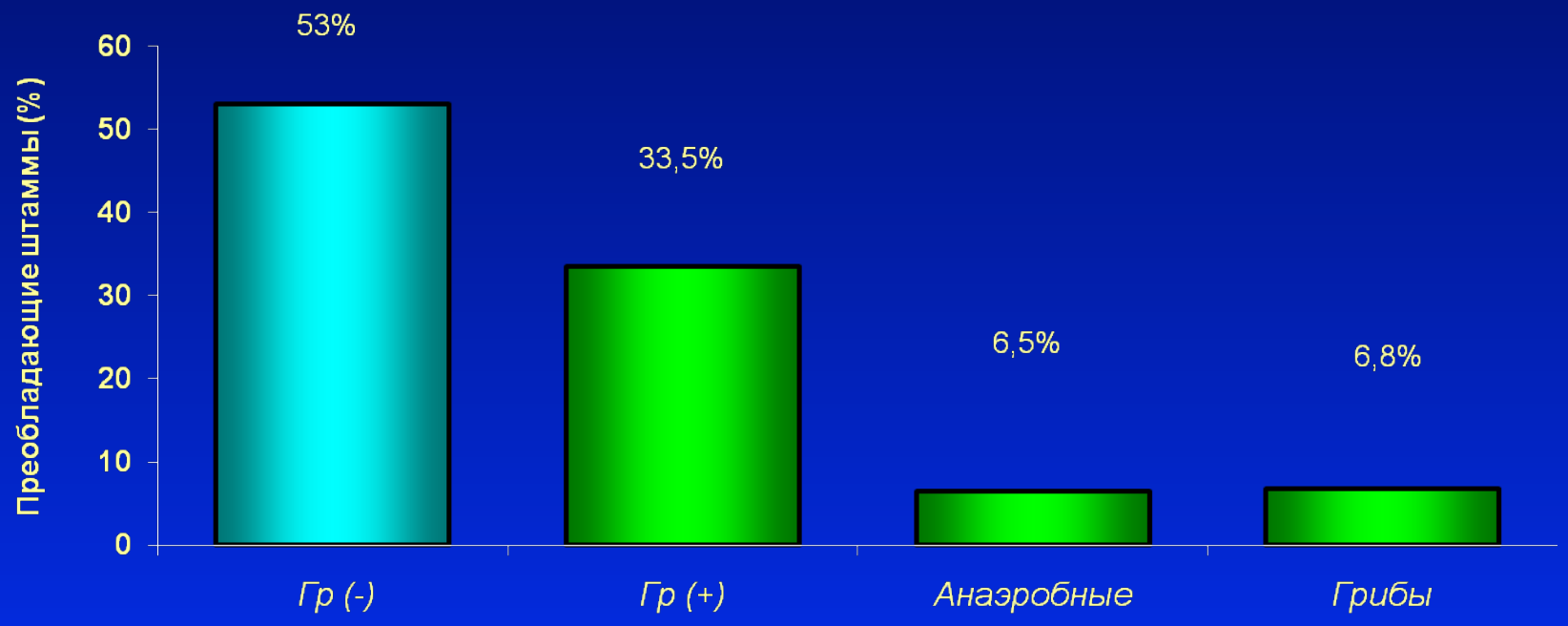
Но они нефротоксичны

Линезолид – 600мг х 2р/сут в/в или табл.

Тигециклин – 0,5 х 2р/сут

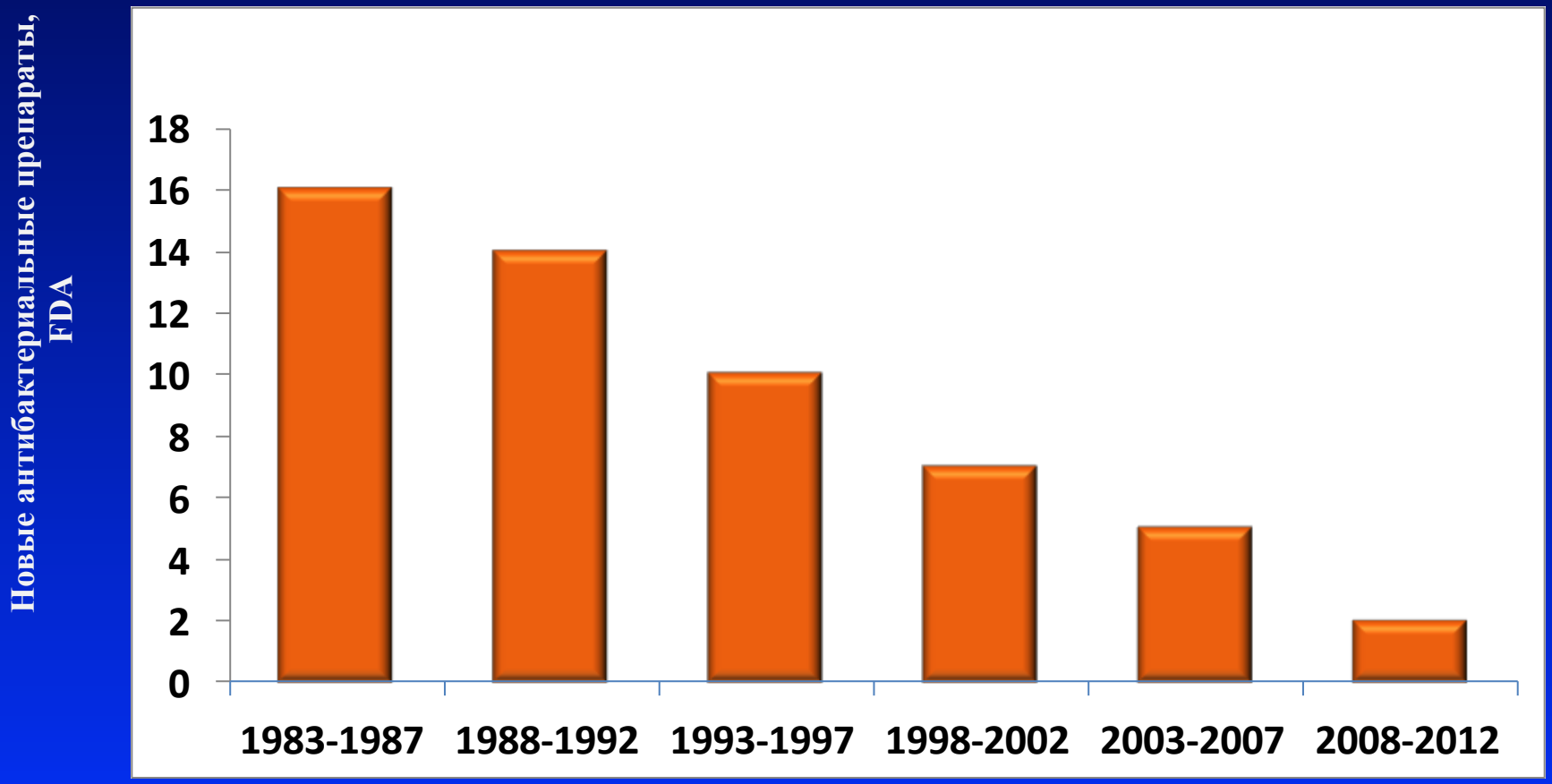
Даптомицин – 0,6 х 1р/сут

Соотношение возбудителей госпитальных инфекций 2011-2012г (анализ 10,076 изолятов)



Europian Centre for Disease Prevention and Control, 2013

Возможность выведения на рынок новых антибиотиков непрерывно снижается



IDSA Public Policy. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 5):S397-S428.

История карбапенемов

- Имипенем 1987
- Меропенем 1996
- Эртапенем 2001
- Дорипенем 2007

• 2007 Adis Data Information BV. All rights reserved. Drugs 2007; 67 (7)

НЕ ВСЕ КАРБАПЕНЕМЫ ОДИНАКОВЫЕ!

Имипенем

- Менее эффективен в отношении грам - чем меропенем
- Способен провоцировать клонические судороги
- Иннактивируется почечными дегидропептидазами (при совместном приеме с циластатином)

Меропенем

- Более эффективен в отношении грам– чем имипенем
- Менее эффективен в отношении грам+ чем имипенем

Эртапенем

- Низкая эффективность против неферментирующих грам - , в частности, *P. aeruginosa*
- Ограниченное применения для лечения госпитальных инфекций

Дорипенем

- Более эффективен в отношении грам -, чем имипенем
- Более эффективен в отношении грам + чем меропенем
- Самый эффективный карбапенем в отношении *P. Aeruginosa*[2]
- Низкий риск развития клонических судорог
- Более высокая стабильность раствора чем у меропенема или имипенема

1. Zhanel GG с соавт. *Drugs*.2007;67:1027-52; Nicolau DP. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:23-37; Bassetti M, с соавт. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12:22
2. Sahm D. *Clin Infect Dis*. 2009;49 Suppl 1:S11-6.

РАСТУЩАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ДЕЛАЕТ КАРБАПЕНЕМЫ ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Увеличение доли БЛРС-продуцирующих Enterobacteriaceae и других микроорганизмов с множественной резистентностью (в частности *P. aeruginosa*) диктует необходимость использования карбапенемов в терапии серьезных инфекций.

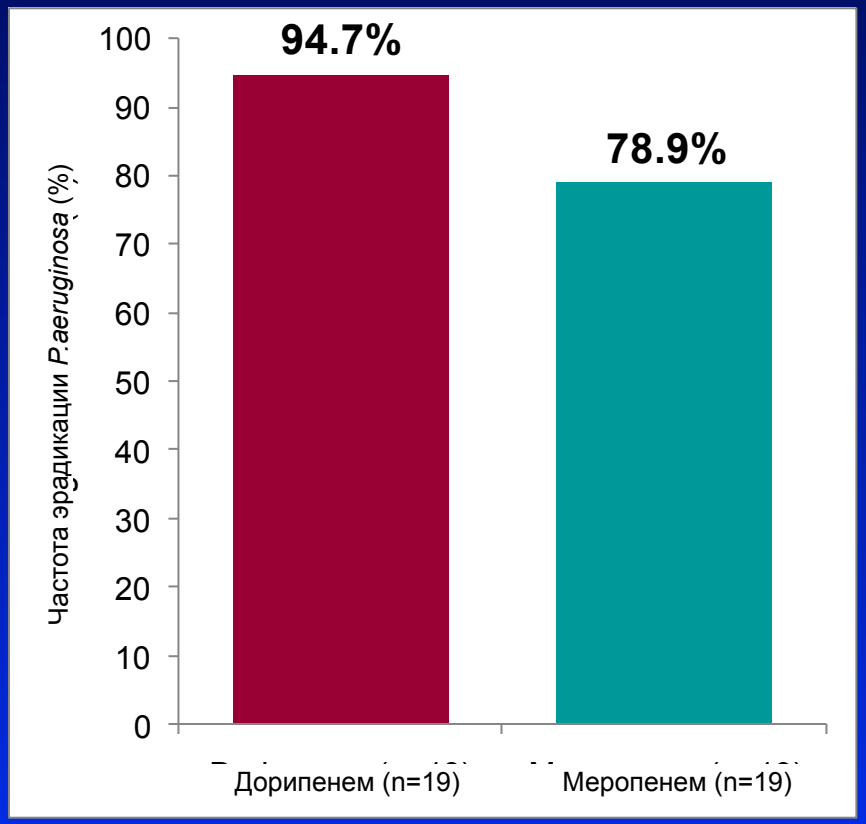
“Высокая частота резистентных штаммов *E. coli* и *K. Pneumoniae* к цефалоспоринам 3-го поколения, означает, что лечение вызванных этими бактериями серьезных инфекций в большинстве случаев возможно только карбапенемными антибиотиками”

Всемирная организация здравоохранения. Antimicrobial Resistance (Антибактериальная резистентность). Отчет международного наблюдения, 2014[2]

1.БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра
2.ВОЗ: Antimicrobial Resistance (Антибактериальная резистентность): отчет международного наблюдения; Nicolau DP. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:23-37.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОРИПЕНЕМА И ИМИПЕНЕМА В ЛЕЧЕНИИ ОИАИ[1], ВЫЗВАННОЙ *P. AERUGINOSA*

Микробиологическая эрадикация на момент визита ТОС в популяции МЕ: *P. aeruginosa*



Отличие лечений: 15.8%

“Высокая эффективность дорипенема к *P. aeruginosa* подтверждается и результатами исследований *in vitro*”[2]

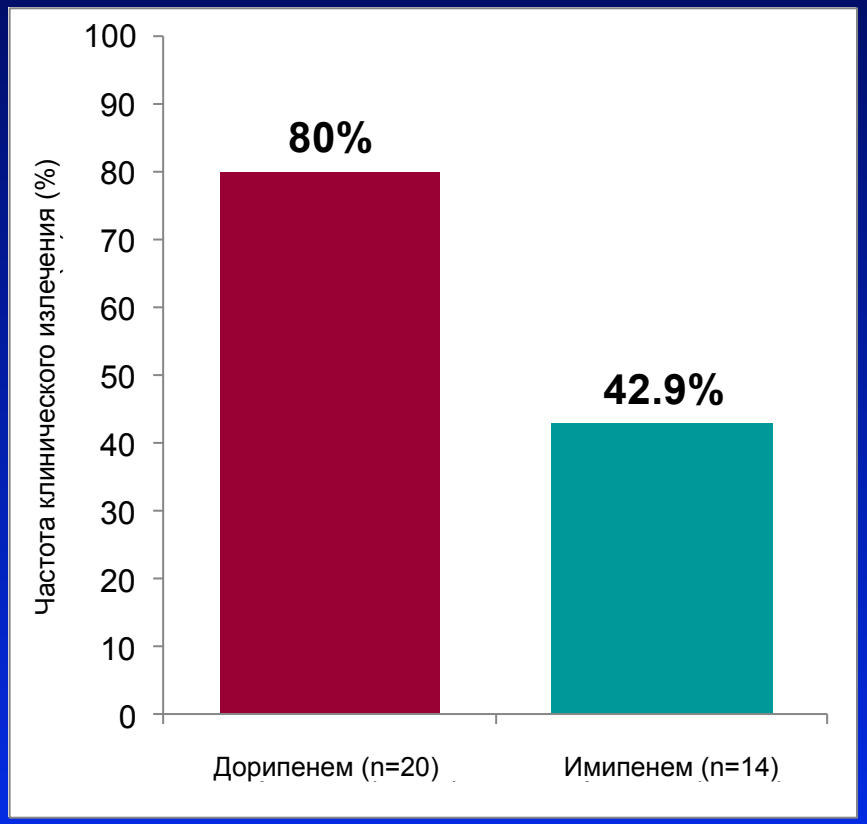
Lucasti C с соавт. *Clin Ther* 2008;30:868-83

1. ОИАИ – осложненная интраабдоминальная инфекция
2. Lucasti C с соавт. *Clin Ther* 2008;30:868-83

МЕ = пригодные для микробиологической оценки; ТОС = проверка излечения

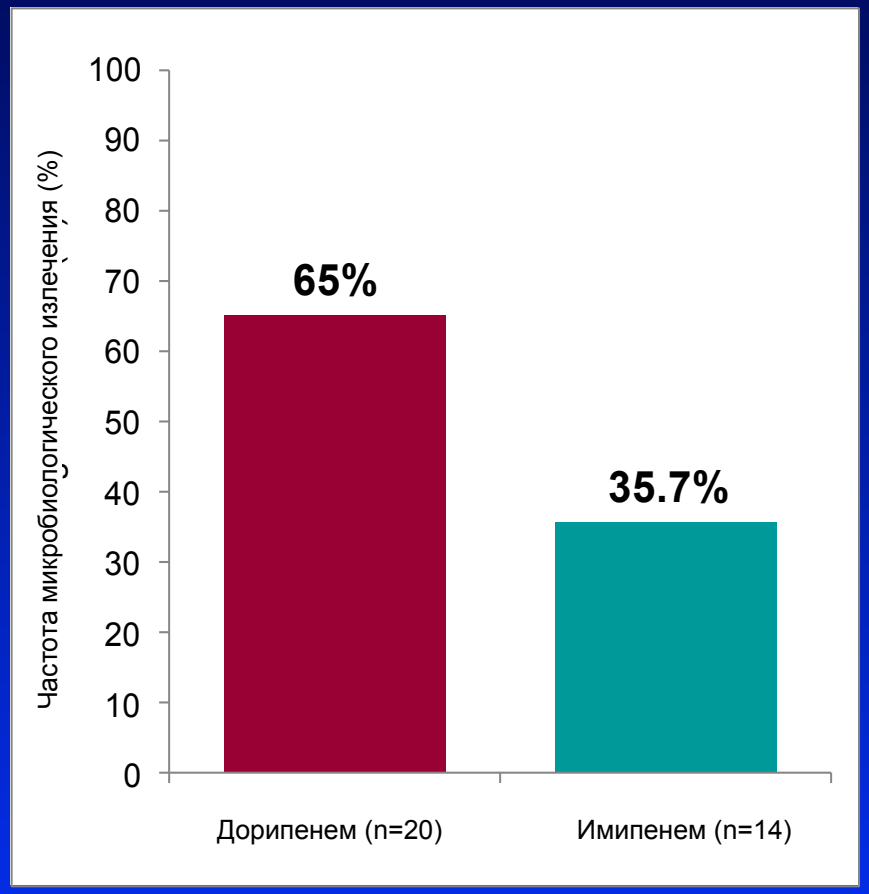
ДОРИПЕНЕМ ЭФФЕКТИВНЕЕ ИМИПЕНЕМА В ЛЕЧЕНИИ ВАП[1], ВЫЗВАННОЙ *P. AERUGINOSA*

Частота клинического излечения на момент визита ТОС в популяции МЕ



Отличие лечений: 37.1%

Частота микробиологического излечения в популяции МЕ

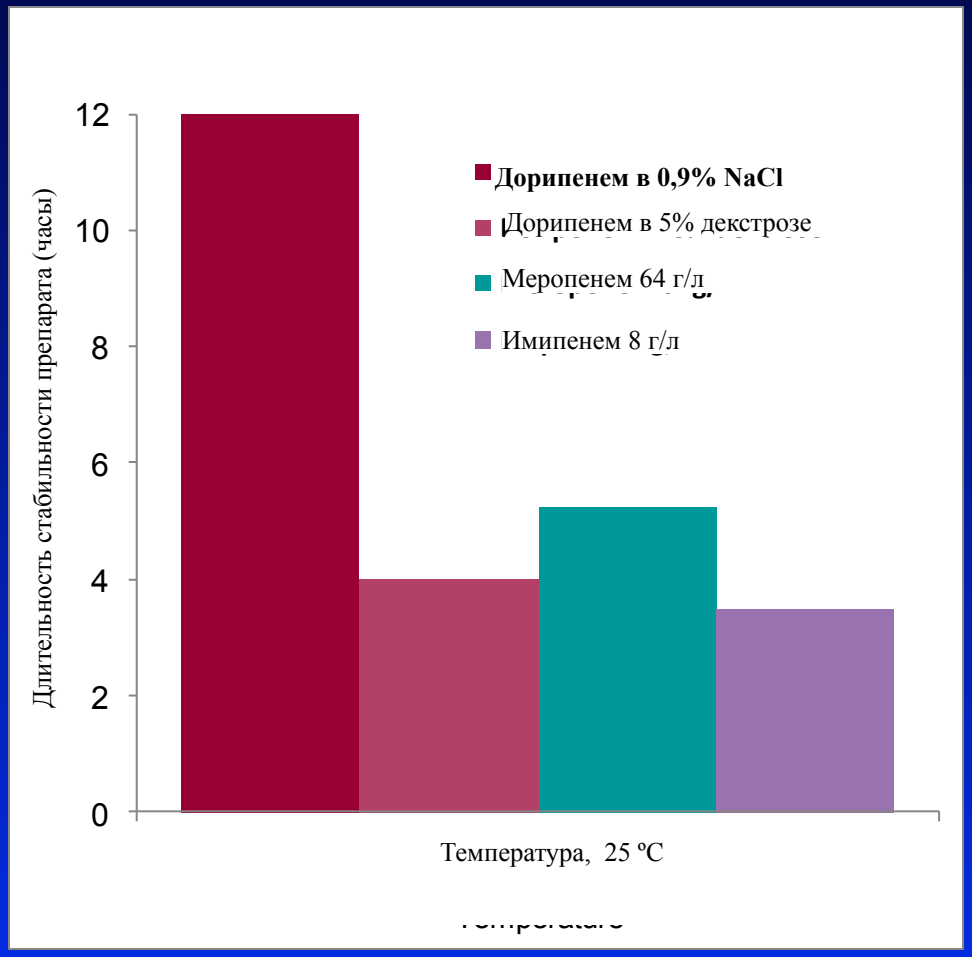


Отличие лечений: 29.3%

1. ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
2. Chastre J, с соавт. *Crit Care Med.* 2008;36:1089-96

МЕ = пригодные для микробиологической оценки; ТОС = проверка излечения

ПРИ КОМНАТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ (25°С) и 37°С СТАБИЛЬНОСТЬ РАСТВОРА ДОРИПЕНЕМА ВЫШЕ, ЧЕМ У ДРУГИХ КАРБОПЕНЕМОВ



- При 25°С дорипенем 5 г/л сохраняет стабильность на протяжении более 12 часов в физрастворе
- 10% раствора меропенема и имипенема подвергаются распаду в течение 3 и 5 часов, соответственно

«Высокая стабильность дорипенема позволяет применять его в схемах с непрерывными инфузиями , что дает возможность длительно поддерживать T>МИК”

Paterson DL & DePestel DD. *Clin Infect Dis* 2009;49:291-8

Дорипенем 0.5 г/л восстанавливался 10 мл воды и суспензия 5 г/л вливалась в инфузионные мешки, содержащие 0.9% раствор NaCl или 5% раствор декстрозы[1]. В другом исследовании меропенем и имипенем растворяли в стерильной воде и разводили до требуемых концентраций (максимальные клинически применимые дозы устанавливалась на основании официально утвержденных рекомендаций по лечению тяжелых инфекций в отделениях интенсивной терапии).[2]

[1]Psathas PA, с соавт. *Clin Ther*. 2008;30:2075-87; [2]Viaene E, с соавт. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46;2327-32.

ДОЗИРОВКА ДОРИПЕНЕМА

- 0,5г через 8 часов в/в

Заключение

- Микробы могут не быть достаточно сообразительными.

- Но на их стороне время и количество!

НЕТ
ХОРОШИХ
АНТИБИОТИКОВ

ЕСТЬ
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ
МИКРООРГАНИЗМЫ