АО «Медицинский Университет Астаны»

ТЕМА: Антибиотикотерапия в реанимации и интенсивной терапии

Выполнила: Сейткасым Шолпан 6/110 гр ВБ
Проверил: Сыздыкбаев М.К

- Антибактериальная терапия пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), представляет сложную проблему.
- Это связано с тем, что от адекватности выбора антибиотиков при инфекциях в ОРИТ нередко зависит жизнь пациента. Убедительно показано, что неверный выбор антибактериального препарата ухудшает исход болезни и является наиболее значимым
- независимым фактором риска летального исхода у этих пациентов [1].
- Однако у пациентов в ОРИТ адекватность выбора антибиотиков определяется не только
- in vitro чувствительностью к ним микроорганизма,
- вызвавшего инфекцию, но и во многом зависит от соотношения фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) параметров (рис. 1).
- Фармакокинетика антимикробных препаратов,
- как и любых других лекарственных средств, складывается из таких процессов, как абсорбция, метаболизм, распределение в биологических жидкостях и тканях, выведение из организма. ФД параметры
- отражают зависимость между концентрацией антибиотика в плазме или тканях и его антимикробным эффектом.
- Активность антибиотика определяется такими показателями, как минимальная подавляющая концентрация (МПК), минимальная бактерицидная

- концентрация (МБК), а также скорость бактерицидного эффекта.
- Антибиотики, достигающие высокой концентрации в тканях и сыворотке крови, обычно дают высокую эффективность. Однако даже при относительно
- невысокой концентрации некоторые классы антимикробных препаратов проявляют антимикробное действие, обеспечивающее достаточную эффективность. Это, в частности, связано с такими феноменами, как постантибиотический эффект (ПАБЭ),
- ПАБЭ субингибирующей концентрации препарата, а также ПАБЭ, потенциированный (индуцированный) иммунной системой.
- Согласно современным представлениям, все антибиотики можно разделить на две основные группы:
- 1) концентрационноозависимые;
- 2) времязависимые [2].
- К первой группе, например, относятся аминогликозиды и фторхинолоны.
- Вторая группа включаетпочти все β лактамные антибиотики, активность которых лишь до определенного уровня зависитотконцентрации, достигаемой в сыворотке крови.
- Эффективность препаратов второй группы
- определяется главным образом временем, в течение
- которого концентрация антибиотика превышает его МПК для определенного возбудителя. В то же

- время для препаратов первой группы бактерицидный эффектпрямо пропорционален их концентрации, что нехарактерно для времязависимых антибиотиков.
- В последние годы широко проводятся исследования, в которых на моделях инфекции in vitro и in vivo изучаются различные режимы дозирования
- антибиотиков.
- Их цель – установить, какие соотношения ФК и ФД показателей могут оказаться полезными для прогнозирования антимикробной активности различных классов препаратов.
- В экспериментах на in vitro моделях инфекции установлено, что соотношение время больше (выше) МПК (время > МПК) является основным параметром, определяющим эффективность времязависимых антибиотиков, таких, как β лактамы, гликопептиды и эритромицин.
- В то же время такие ФК/ФД соотношения, как Cmax/МПК, площадь под фармакокинетической кривой/МПК (ПФК/МПК), представляют наиболее
- важные параметры, позволяющие определить эффективность концентрационноозависимых препаратов, к которым, в частности, относятся хинупристин/дальфопристин, новые препараты из
- группы кетолидов, полусинтетические макролиды,(кларитромицин, азитромицин).

- Более того, в нескольких клинических исследованиях продемонстрировано, что ФК/ФД параметры являются важными прогностическими показателями (предикторами) исхода болезни – достижения эрадикации возбудителя или клинического выздоровления [2].
- Не менее важно, что ФК/ФД параметры позволяют прогнозировать селекцию резистентности бактерий и находить пути к ее предотвращению.
- Последнее, в свою очередь, является одним из

основных факторов, требующих внимания к пациентам, находящихся в ОРИТ.

- В настоящее время нет идеального препарата
- для лечения тяжелых инфекций у пациентов, находящихся в ОРИТ. Среди антибиотиков, которые
- могут быть использованы в качестве первой линии
- антимикробной терапии у этой категории пациентов, предпочтение следует отдавать β лактамам:
- карбапенемам, цефалоспоринам III и IV поколений, комбинациям уреидопенициллинов с ингибиторами β лактамаз. Для достижения максимальной
- эффективности и/или расширения спектра действия их можно сочетать с аминогликозидами, гликопептидами или фторхинолонами.

- Концентрационноозависимые препараты
- Для выбора препаратов, обладающих максимальной эффективностью, важно учитывать их ФК/ФД профили.
- Одним из первых исследований, продемонстрировавших влияние ФК/ФД параметров антибиотиков на их клиническую эффективность, стала опубликованная в 1987 г. оценка связи между значением
- отношения Cmax/ МПК и частотой клинической эффективности терапии у 236 пациентов (с инфекцией,
- вызванной грамотрицательными микроорганизмами), лечившихся различными аминогликозидами
- (гентамицином, тобрамицином, амикацином) [3].
- Согласно полученным результатам, наибольшие
- возможности для получения удовлетворительного
- клинического ответа на терапию создаются при достижении соотношения Cmax/ МПК более 8 для любого из перечисленных аминогликозидов. Поэтому
- для достижения максимального соотношения
- Cmax/МПК аминогликозиды лучше назначать один
- раз в сутки.

Фармакокинетика
Доза
Концентрация в сыворотке крови
Метаболизм
Элиминация из организма
Фармакодинамика
Концентрация в тканях
Высокая
Низкая или отсутствует
• МПК
• МБК
• Скорость гибели бактерий
• ПАБЭ
• ПАБЭ субМПК
• ПАБЭ, индуцированный иммунной системой

- В другом клиническом исследовании оценивалась зависимость между ПФК24/МПК (ПФКИ –
- площадь под фармакокинетической кривой ингибирования) ципрофлоксацина и частотой эрадикации
- возбудителя у 74 пациентов с инфекциями дыхательных путей в ОРИТ. Наиболее высокая частота
- эрадикации возбудителя наблюдалась в том случае, если при лечении ципрофлоксацином удавалось достичь значения ПФК24/ МПК более 125. В противном случае вероятность микробиологического
- выздоровления составляла не более 30% [4].

- Времязависимые препараты
- В отношении времязависимых препаратов, к которым относятся β掀 лактамы, остается нерешенным
- вопрос о том, какой режим дозирования позволяет
- достичь максимальной эффективности: введение
- равных доз через короткие интервалы или постоянная инфузия. В целом это зависитотособенностей выбранного для лечения препарата.
- Так, например, в нашем предыдущем исследовании наиболее эффективным режимом терапии цефтазидимом 8 пациентов с инфекцией в ОРИТ, позволявшим достичь максимально высоких значений время > МПК, явилось введение в начале лечения
- нагрузочной дозы (1 г) с последующей длительной
- внутривенной инфузией 3 г препарата (общая суточная доза–4г) и длительной внутривенной инфузией 4 г препарата в последующие дни. Такой
- способ введения обеспечиваетсохраняющиеся на
- протяжении всего курса терапии оптимальную концентрацию цефтазидима в сыворотке крови и высокое значение ПФК данного антибиотика.
-

- Так, например, соотношение ПФК24/ МПК цефтазидима для P. aeruginosa в 11й день терапии, когда используется нагрузочная доза, составляет
- 112,8 мг/(л Ч ч). В то же время значение этого параметра снижается на 22й и 33й дни терапии, в связи с чем при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, целесообразно назначать цефтазидим в комбинации с аминогликозидом.
- По нашим данным, лучшим аминогликозидом
- для этой цели является амикацин. Цефтазидим
- также можно сочетать с фторхинолонами – ципрофлоксацином и левофлоксацином.

- **Карбапенемы**
- Как правило, карбапенемы, к которым относятся имипенем и меропенем, описываются как времяя
- зависимые препараты. Однако при сравнении
- параметров, определяющих бактерицидную активность в отношении P. aeruginosa, обнаруживается
- выраженная зависимость эффекта от концентрации
- [5]. Для карбапенемов, как и для тикарциллина, характерно усиление антимикробной активности по мере увеличения концентрации препарата in vitro.
- Оба препарата из группы карбапенемов обладают
- достаточно высоким ПАБЭ в отношении некоторых
- наиболее распространенных грамотрицательных
- возбудителей инфекций в ОРИТ: Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus [6-10].
- В целом как для имипенема, так и для меропенема важным ФК/ФД соотношением, позволяющим
- оценить антимикробную активность по меньшей
- мере на животных моделях, является процент времени от длительности интервала дозирования, в
- течение которого концентрация препарата превышает его МПК для конкретного возбудителя

- Так, в экспериментах на модели инфекции мягких тканей у мышей максимальная бактерицидная
- активность имипенема достигалась в том случае, если время выше МПК составляло не менее 30–40%
- от длительности интервала дозирования [11].
- ФК характеристики обоих карбапенемов обычно описываются как очень сходные. Как видно из
- данных табл. 1, период полувыведения и мипенема
- и меропенема составляет около 1 ч. Оба препарата
- имеют достаточно большой объем распределения и
- очень сходную долю почечной экскреции.

  Тем не менее недавно были опубликованы
- результаты как минимум 3 сравнительных исследований на здоровых добровольцах, в которых

Таблица 1. **Фармакокинетические параметры имипенема и меропенема после однократной инфузии 1 г препарата здоровым добровольцам [11–13]**

Параметр	Имипенем	Меропенем
C_{max}, мг/л	61–70	52–62
ПФК, мг/(л × ч)	94–96	70–77
Объем распределения, л	14–15	18–19
Период полувыведения, ч	1	1
Плазменный клиренс, мл/мин	175–183	208–240
Почечный клиренс, мл/мин	85–134	144–199
Доля препарата, экскретируемого с мочой, %	46–75	59–79

Таблица 2. **Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров имипенема и меропенема, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$**

Параметр	Имипенем (n=9)	Меропенем (n=8)	p
C_{max}, мг/л	95,8±50,5	46,6±14,7	<0,01
$T_{1/2}$, ч	2,0±0,3	2,1±0,6	Не значимый
$ПФК_{0\to\infty}$, мг/(л × ч)	226,4±85,3	99,5±23,9	<0,01
Объем распределения, л	16,4±3,6	25,0±4,1	<0,01
Общий клиренс, мл/мин	105,6±26,6	191±52,2	<0,01

- продемонстрированы некоторые преимущества имипенема по сравнению с меропенемом [12–14]. Например, при использовании имипенема достигалась более высокая концентрация препарата в сыворотке крови. Более того, значение ПФК имипенема составило 94–96 мг/(л Ч ч), тогда как ПФК меропенема оказалась равной 70–77 мг/(л Ч ч). Для меропенема оказались более высокими плазменный и почечный клиренсы (табл. 1).
- Так, в одном из этих исследований, в котором
- участвовали 12 здоровых добровольцев, у имипенема выявлены более высокие, чем у меропенема,
- показатели ПФК: 96,1±14,4 мг/(л Ч ч) против
- 70,5±10,3 мг/(л Ч ч) [13].

- В связи с выявленными различиями ФК/ФД
- профилей имипенема и меропенема нами проведено сравнительное клиническое исследование различий ФК параметров обоих карбапенемов. В его
- ходе оценивалась концентрация, развивавшаяся в
- сыворотке крови и моче после однократного введения в виде 200минутной внутривенной инфузии 1 г каждого антибиотика.
- В исследование были включены 19 госпитализированных в ОРИТ пациентов старше 18 лет.
- Первая группа (n=9) получала имипенем,
- вторая (n=10) – меропенем. Все пациенты были сгруппированы по полу, возрасту и характеру

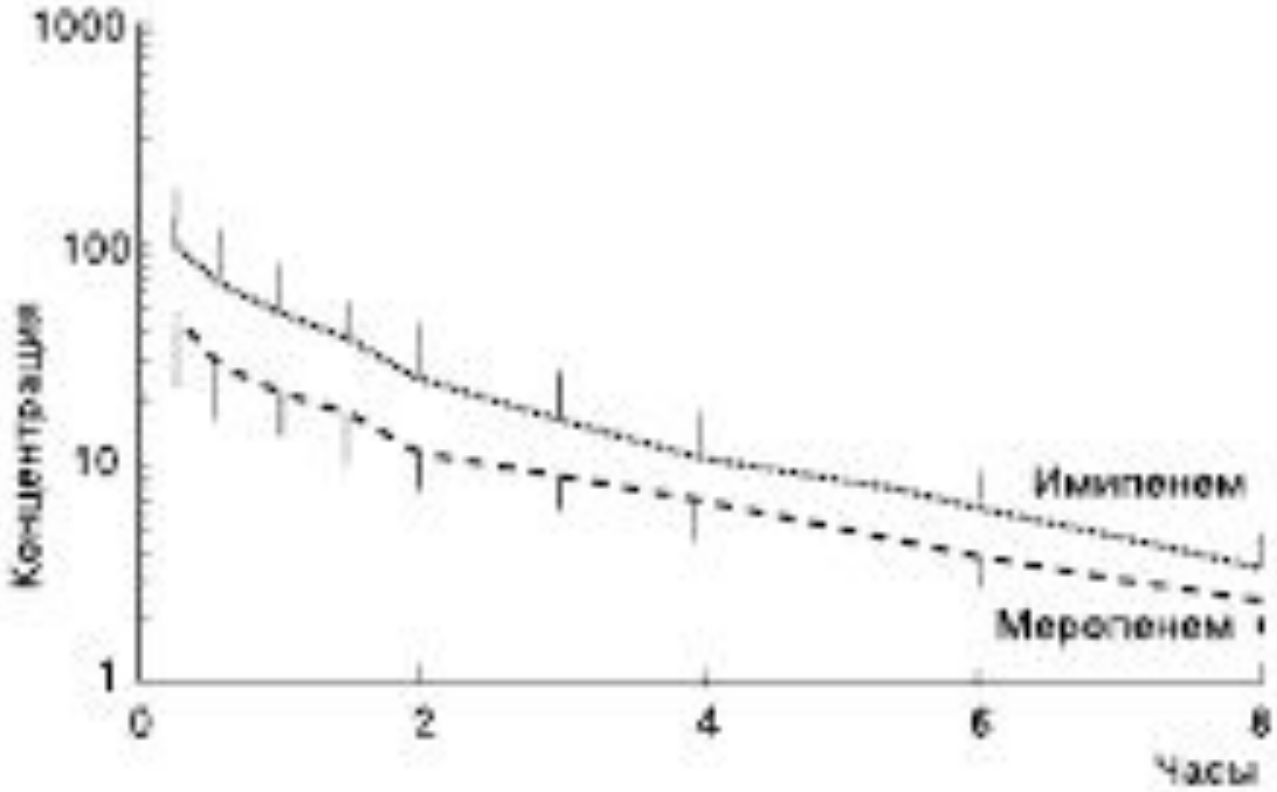
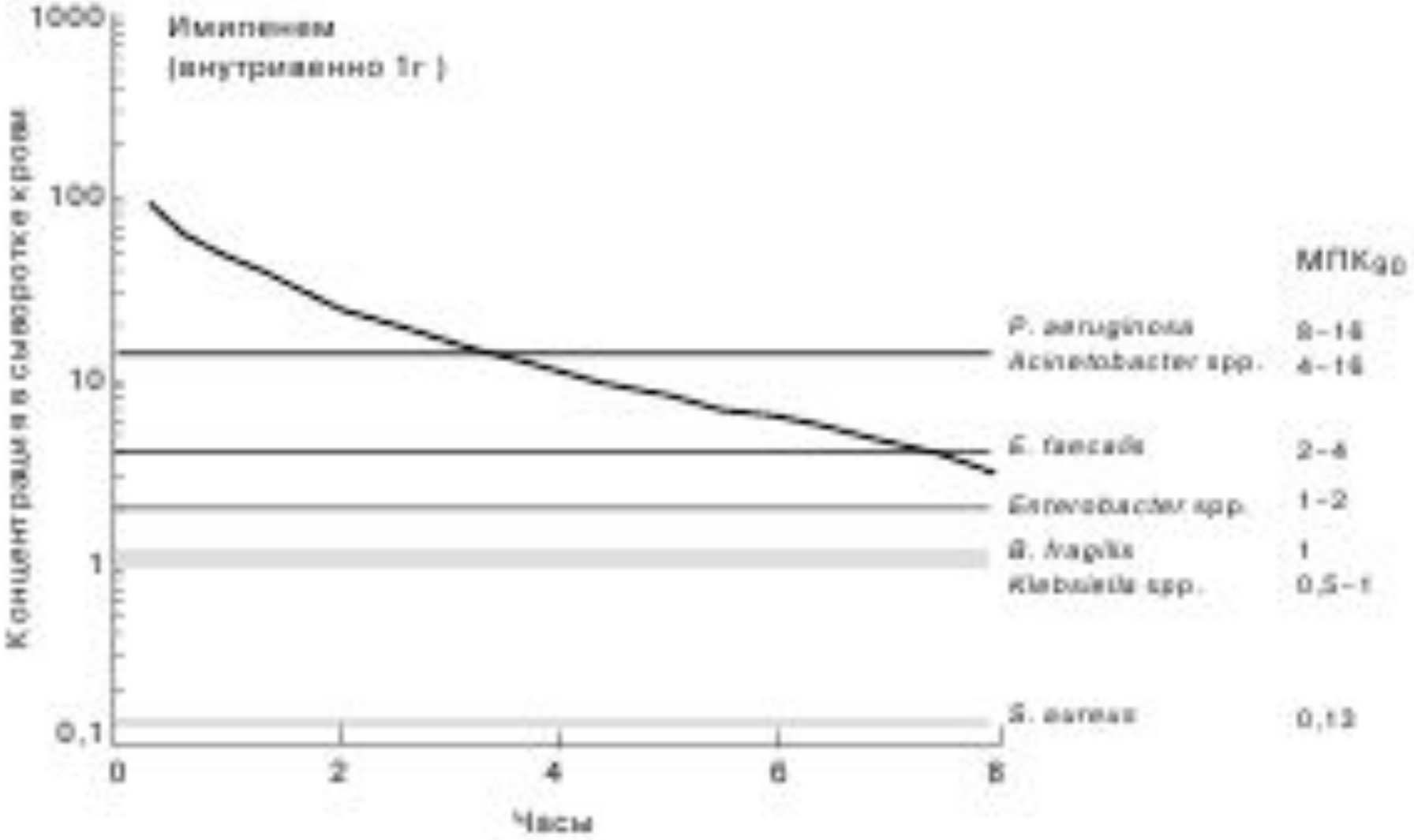


Рис. 2. Средняя концентрация имипенема и меропенема в сыворотке крови после внутривенной инфузии (1 г) у пациентов в ОРИТ, мг/л

- патологии и оценены по шкалам SAPS II и SOFA.
- По возрасту, массе тела, уровням в крови креатинина и общего белка, оценкам по шкалам SAPS II
- и SOFA больные обеих групп существенно не отличались.
- Образцы мочи и венозной крови собирали в течение первых 8 ч после введения антибиотика. Сразу после получения пробы крови ее центрифугировали, сыворотку замораживали в жидком азоте и
- хранили при температуре минус 80˚С до проведения исследования.
- Концентрацию антибиотиков в сыворотке крови
- и моче исследовали трехкратно микробиологическим методом путем разведения в агаре. Для определения активности имипенема использовали агар
- BHI (Difco) и штамм Bacillus subtilis ATCC 6633,
- меропенема – Nutrient Agar (Difco) и штамм
- Escherichia coli NHIJ

- ФК параметры рассчитывали с использованием
- компьютерной программы Syphar 4.0 (SIMED).
- Для статистического анализа применяли метод наименьшей квадратической регрессии и открытую
- двухстороннюю математическую модель.
- По полученным данным, средняя концентрация
- имипенема, развивавшаяся в сыворотке крови после внутривенной инфузии 1 г препарата, значительно превышала таковую у меропенема (рис. 2).
- Выявлены статистически значимые различия
- между основными ФК параметрами обоих антибиотиков, такими, как максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (Cmax) и ПФК. При этом
- имипенем, как видно из данных табл. 2, имел более
- высокий, чем у меропенема, ФК/ФД профиль: Cmax
- составила 95,8±50,5 для имипенема и 46,6±14,7 – для
- меропенема ($p<0,01$), ПФК0→∞ – 226,4±85,3 и
- 99,5±23,9 мг/(лЧч) для имипенема и меропенема соо
- ответственно ($p<0,01$). Периоды полувыведения
- (T1/2) обоих антибиотиков оказались сходными

- В другом исследовании, проведенном M. Palazzo
- и соавт. (служба реанимации и интенсивной терапии, госпиталь «Чэринг Кросс», Лондон, Великобритания; неопубликованные данные), оценивалась
- концентрация меропенема, развивавшаяся в сыворотке крови после внутривенного введения у


Имипенем
(внутривенно 1г)
Концентрация в сыворотке крови
1000
100
10
1
0,1
0
2
4
6
8
Часы
МПК90
P. aeruginosa 8-16
Acinetobacter spp. 4-16
E. faecalis 2-4
Enterobacter spp. 1-2
B. fragilis 1
Klebsiella spp. 0,5-1
S. aureus 0,13

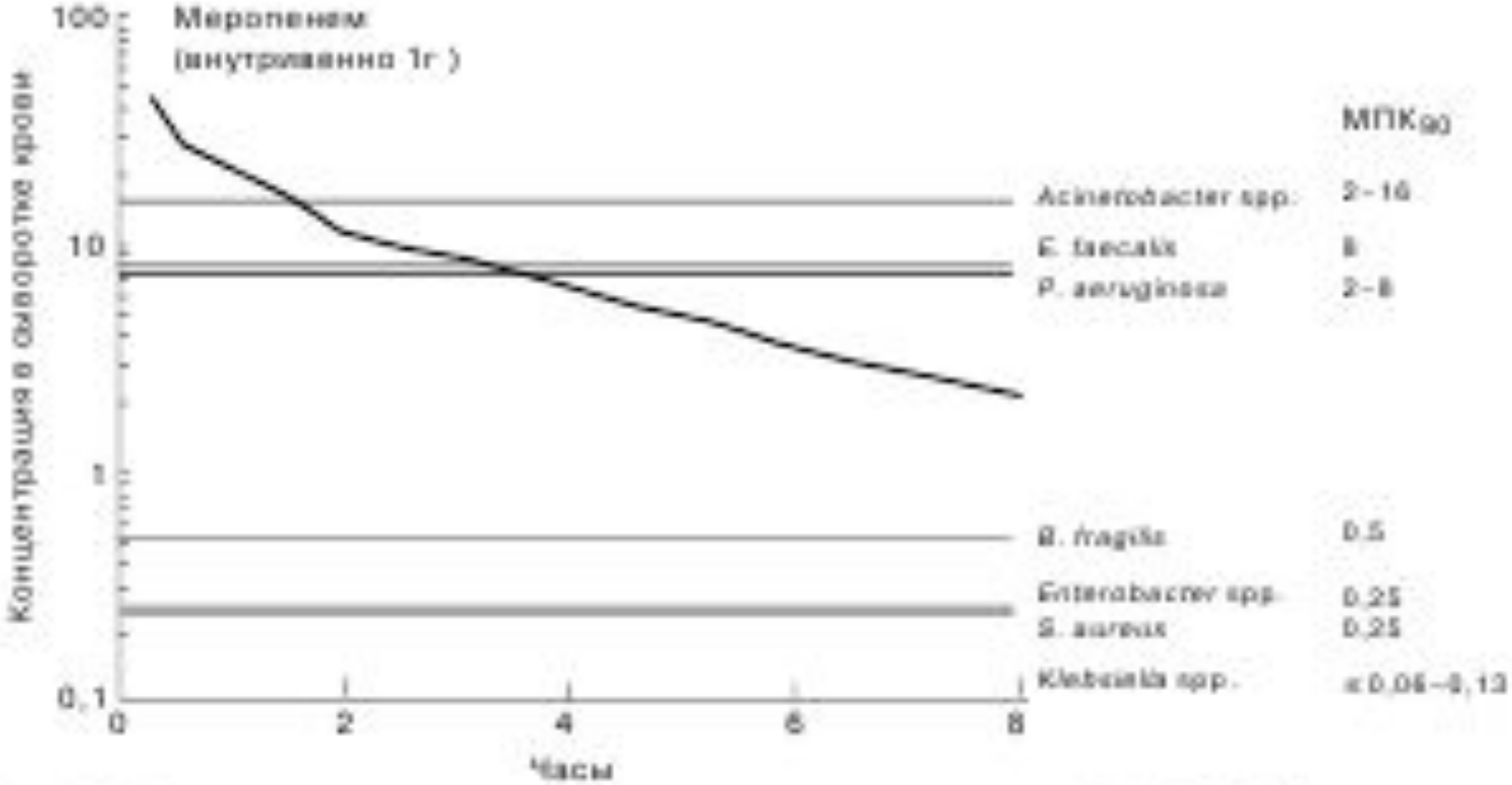


Рис. 3. Сравнительная характеристика соотношения C_{max}/МПК для различных возбудителей у меропенема и имипенема, мг/л

- пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Использовались 2 различных режима терапии:
- 1) болюсное введение препарата в дозе1г3раза
- в сутки (n = 6);
- 2) введение нагрузочной дозы (1 г) с последующей постоянной инфузией 3 г препарата в течение
- 24ч(n = 8).
- Необходимо отметить, что сывороточная концентрация меропенема, достигавшаяся у пациентов в обеих группах, оказались значительно ниже, чем у
- имипенема, зарегистрированная в описанном исследовании. При этом ФК преимущества имипенема наблюдались при его сравнении как с первым,
- так и со вторым режимом введения меропенема.

- Одно из наиболее вероятных объяснений различий ФК профилей карбапенемов в сыворотке крови
- – неодинаковая степень их проникновения в ткани и жидкости организма. Однако, согласно результатам нескольких исследований, имипенем и меропенем
- обладаюточень сходной степенью проникновения в ткани [15]. Другими возможными причинами различий ФК профилей карбапенемов могут быть разные
- величины таких показателей, как общий и почечный

- клиренсы препаратов, объем распределения и, вероятно, особенности тканевого метаболизма каждого.
- Важные различия в характеристиках имипенема и меропенема могут быть выявлены при сравнении
- концентраций, развивающихся в сыворотке крови при внутривенном введении каждого препарата, с теоретическими МПК90 для различных
- возбудителей, являющихся наиболее частыми причинами инфекций у пациентов в ОРИТ.
- Так, по данным нашего исследования, при внутривенном введении 1 г
- имипенема в сыворотке крови достигается концентрация, превышающая
- 8 мг/л и являющаяся бактерицидной в отношении большинства возбудителей, имеющих МПК90 ниже этого
- значения (рис. 3)

- К таким патогенам относятся
- S. aureus, Klebsiella spp., Bacteroides fragilis, Enterobacter spp., Enterococcus faecalis, некоторые штаммы Acinetoo bacter spp. и P. aeruginosa.
- В противоположность имипенему сывороточная концентрация, развивающаяся при использовании
- меропенема, эффективна только в
- отношении возбудителей, имеющих
- МПК данного препарата не более 4 мг/л (рис. 3).
- Этим объясняется более низкая активность меропенема в отношении большинства штаммов P. Aerugii nosa, E. faecalis и Acinetobacter spp.
- Для того чтобы судить о преимуществах какого либо карбапенема, необходимо сравнить их клиническую эффективность

- Так, например, суммарные результаты нескольких рандомизированных открытых сравнительных клинических исследований эффективности имипенема и меропенема, использовавшихся в
- качестве эмпирической терапии пациентов с тяжелы ми инфекциями (n = 561), продемонстрировали сходную частоту эрадикации возбудителя, составившую
- 67-94% для меропенема и 60-88% - для имипенема.
- Не выявлено и существенных различий в частоте удовлетворительных клинических ответов на терапию, составившей 76-88 и 68-85% для меропенема и имипенема соответственно [16-18]

- Исходя из современных представлений о фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков,

можно сделать следующие выводы, касающиеся

- применения отдельных препаратов у пациентов с
- инфекцией в ОРИТ:
- 1) для достижения максимального значения
- Cmax/ МПК аминогликозиды должны назначаться1 раз в сутки;
- 2) для поддержания стабильной сывороточной
- концентрации β蝟лактамных антибиотиков, превышающих МПК для отдельных возбудителей, их

- следует вводить через короткие интервалы времени или постоянно внутривенно;
- 3) на основании приведенных ФК характеристик карбапенемов наиболее эффективные значения
- время > МПК (≥50%) достигаются при использовании имипенема в дозе1г 3раза в сутки в отношении возбудителей, имеющих МПК ≤8мг/л, меропенема в отношении возбудителей, имеющих МПК
- ≤4 мг/л; только при лечении тяжелых инфекций,
- вызванных P. aeruginosa и Acinetobacter spp. наиболее предпочтительными могут оказаться сокращение интервала дозирования и увеличение дозы вводимого препарата до 1 г каждые 6 ч;

- 4) особенности ФК/ФД профилей позволяют
- объяснить сходную клиническую эффективность
- обоих карбапенемов, несмотря на различия между
- ними в in vitro активности в отношении грамполоо
- жительных и грамотрицательных бактерий.