

М.М. Пилипенко, к. мед. н., доцент, завідувач відділення інтенсивної терапії та анестезіології № 2
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Високі дозування карбапенемів у ВІТ: керуємося інструкцією чи фармакокінетикою/фармакодинамікою?

За матеріалами конференції



М.М. Пилипенко

Антибактеріальні препарати є одними з найбільш застосовуваних у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Водночас проблема антибіотикорезистентності вийшла за межі суто медичної й має велике соціально-економічне значення, адже захворювання, спричинені резистентними штамми патогенів, мають більш тяжкий перебіг, збільшують тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, потребують застосування комбінованої антибіотикотерапії з використанням резервних препаратів. Шляхи вирішення проблеми були розглянуті на Британо-Українському симпозиумі (БУС-15) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – сьогодні і перспективи розвитку» (до 100-річчя від дня народження А.І. Тріщинського), який відбувся у змішаному форматі 19-21 травня. Доповідь «Високі дозування карбапенемів у ВІТ: керуємося інструкцією чи фармакокінетикою/фармакодинамікою?» представив Максим Миколайович Пилипенко, кандидат медичних наук, доцент, завідувач відділення інтенсивної терапії та анестезіології № 2 ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Ключові слова: антибіотикотерапія, антибіотикорезистентність, мінімальна інгібуюча концентрація, карбапенем, меропенем, фармакокінетика, фармакодинаміка.

Антибіотикорезистентність – глобальна криза сучасності

Зважаючи на події в Україні, питання раціональної антибіотикотерапії та боротьби з антибіотикорезистентністю будуть актуальними як у теперішній час – надання медичної допомоги в зоні ведення бойових дій, так і в майбутньому – у боротьбі з наслідками тяжких травм і поранень. З року в рік Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наголошує на поширеності

антибіотикорезистентності на фоні неогрунтованого використання антибактеріальних препаратів.

Доповідач представив документ групи лідерів ВООЗ щодо резистентності до антимікробних засобів (The global leaders group host side event at UN General Assembly on Antimicrobial Resistance (AMR), World Health Organization, September 2022). Західні експерти провели обговорення та визначення основних кроків для вирішення проблеми

антибіотикорезистентності із главами урядів європейських країн та відповідними державними установами.

Як зазначили у ВООЗ, резистентність до антибактеріальних препаратів є глобальною загрозою, яка спричиняє майже 5 млн смертей на рік, водночас непропорційно впливаючи на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Антибіотикорезистентність визнана глобальною кризою, а запобігання та контроль інфекцій – ключовими засобами для її подолання. Основні принципи роботи державних медичних структур були визначені до 2024 року. Крім медичної сфери у програмі подолання антибіотикорезистентності беруть участь Продовольча та сільськогосподарська організація ООН (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO), Програма ООН із навколишнього середовища (United Nations Environment Program – UNEP), Всесвітня організація охорони здоров'я тварин (World Organization for Animal Health – WOAH). Глобальна група лідерів закликає всіх глав урядів та держав розвивати цей політичний імпульс і продовжувати терміново й невідкладно займатися боротьбою з антибіотикорезистентністю в усіх секторах.

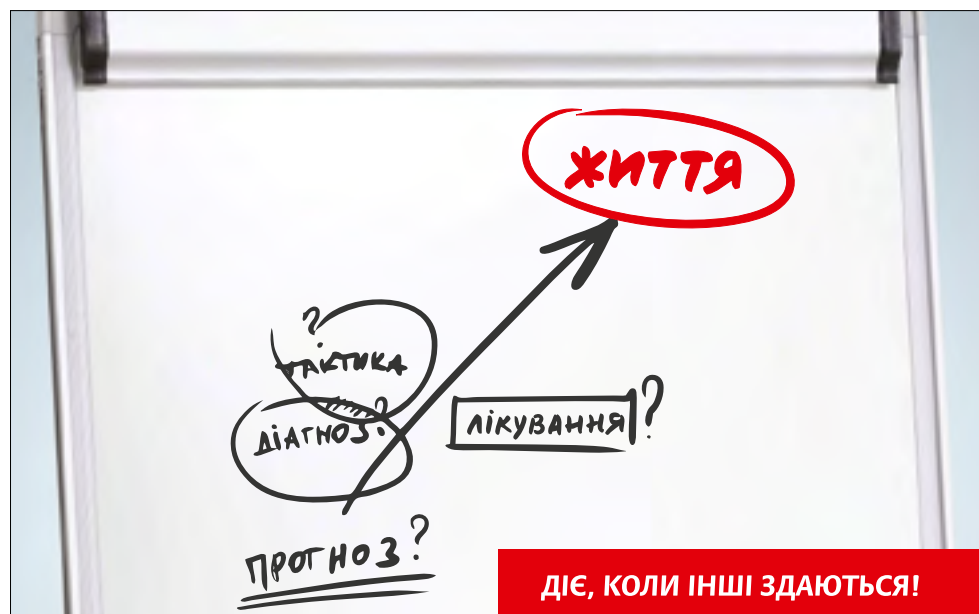
Даний приклад демонструє лише один механізм набуття стійкості мікроорганізмами, проте подібні мутації синтезу ліпиду А переносяться плазмідами й здатні сприяти розповсюдженню цієї властивості серед бактерій. Плазмідні гени викликають значний інтерес у науковців, оскільки сприяють поширенню резистентності до колістину в інших патогенних бактерій (Firdoos A.G. et al., 2021).

Доповідач навів алгоритм дій клініцистів при виявленні у ВІТ резистентного мікроорганізму на прикладі *Pseudomonas aeruginosa*. Ця бактерія є умовно-патогенною й уражає пацієнтів з ослабленим імунітетом, вона є головною причиною захворюваності та смертності у пацієнтів із муковісцидозом і один із найбільш поширених представників нозокоміальних інфекцій. Захворювання, спричинені штамми *P. aeruginosa*, можуть бути небезпечними для життя людини, адже ця бактерія має низку механізмів адаптації, виживання та стійкості до багатьох класів антибіотиків. Тому у провідних закордонних лікарнях, за появи у відділенні антибіотикорезистентної *P. aeruginosa*, її властивості визначають максимально точно: тип антибіотикорезистентності за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, вид β-лактамаз, наявність ефлюксних насосів (efflux pumps), які дозволяють мікроорганізмам регулювати своє внутрішнє середовище, видаляючи токсичні речовини, включаючи антибактеріальні препарати, метаболіти та сигнальні молекули, або інших мутацій та переважання певного типу резистентності в межах одного виду бактерій. Це значно допомагає підвищити ефективність роботи клініцистів та ефективність терапії (Moradali M.F. et al., 2017).

Карбапенемі – порятунком у критичних ситуаціях

Серед антибактеріальних препаратів найбільш застосовуваним при лікуванні резистентних грамнегативних бактеріальних інфекцій у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, є карбапенемі, зокрема меропенем, представлений на фармацевтичному ринку препаратом Мепенем компанії «Артеріум», який володіє високим профілем ефективності й безпеки. Утім як зберегти ефективність меропенему щодо інфекцій, спричинених резистентними грамнегативними бактеріями у ВІТ?

Доповідач зазначив, що на сьогодні мікроорганізми з проміжним патерном резистентності зустрічаються все менше, натомість зростає мульти- і полірезистентність. Меропенем у комбінації з іншими антибактеріальними препаратами показав значущу ефективність



ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ
MERPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г.

Лікарська форма: Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ:

- Мепенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:
 - пневмоній, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмоній;
 - бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
 - ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
 - ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
 - інфекцій під час полозів і післяпологових інфекцій;
 - ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
 - гострого бактеріального менингіту.
- Мепенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ:

Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамового антибактеріального засобу (наприклад, пеницилінів або цефалоспоринів).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:

Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; діарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбоцитопенія; біль у місці ін'єкції та ін.

Увага! Нова форма та нові можливості застосування!

Препарат Мепенем у дозуванні 0,5 г доцільно використовувати:

- Одноразова доза для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг* для введення кожні 8 годин
- Інфекції
- Пневмонія негоспітальна та госпітальна 0,5-1 г
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів 0,5-1 г
- Ускладнені інтраабдомінальні інфекції 0,5-1 г
- Інфекції під час полозів та післяпологові інфекції 0,5-1 г
- Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин 0,5-1 г

*Доза і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенем, порошок для розчину для ін'єкцій. Інформація викладена для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: АТ «Біофармапрепарати» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакагацького, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.06.2023 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Біофармапрепарати» та АТ «Галичфарм»

Ближче до людей

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

ARTERIUM

у лікуванні інфекцій, спричинених резистентними штамми *Klebsiella pneumoniae* у трьох вагомих клінічних дослідженнях (Lee G.C. et al., 2012; Daikos G.L. et al., 2014; Tzouveleki L.S. et al., 2014). При порівнянні ефективності цефтазидиму/авібактаму та меропенему в лікуванні резистентних грамнегативних бактерій у критично тяжких пацієнтів було отримано рівнозначні результати (Kollef M.H. et al., 2022).

Спікер зазначив, що у своїй клінічній практиці майже відмовився від призначення фторхінолонів, посиляючись на результати дослідження E.I. Kritsotakis et al. (2012), які показали, що тривале лікування β-лактамами і фторхінолонами підвищує ризик селекції *K. pneumoniae*, що продукує карбапенемази широкого спектра ESBL-CRKP, підвищуючи стійкість мікроорганізмів. Вибір на користь карбапенемів зумовлений результатами клінічно значущих оглядів: 30-денна летальність була суттєво нижчою при застосуванні меропенему порівняно з піперациліном/тазобактамом при лікуванні інфекцій, спричинених цефтріаксон-резистентними *Escherichia coli* і *K. pneumoniae* (Patrick N. et al., 2017).

Керуємося інструкцією чи фармакокінетикою/фармакодинамікою?

Спікер наголосив, що вагомою причиною неефективності терапії, розвитку резистентності до карбапенемів у ВІТ є недостатнє дозування препарату. Клінічні дослідження високих доз карбапенемів у критично тяжких пацієнтів із сепсисом та септичним шоком показали, що при середньому ступені тяжкості можна використовувати рекомендовані дози препарату, а у випадку септичного шоку – високі дози меропенему продемонстрували ефективність та дієвість за наявності резистентної флори (Lertwattanachai T. et al., 2020).

Таким чином, призначаючи антибактеріальні засоби, слід орієнтуватися на фармакокінетику й фармакодинаміку препарату. У значній кількості критично тяжких пацієнтів відмічається недостатнє дозування меропенему. Для покращення ефективності терапії та вибору оптимальних доз необхідно визначити мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК, найменша концентрація антибактеріального препарату, що запобігає росту мікроорганізмів) та функцію нирок (рівень креатиніну й розрахунок його кліренсу), а також використовувати спеціальні калькулятори. Було показано, що різниця між піковою (наприкінці 30-хвилинної інфузії) і мінімальною (через 8 год) концентраціями є 5–100 кратною у передусім залежить від кліренсу креатиніну. При 30-хвилинній інфузії МІК >50% було досягнуто лише у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю і не досягнуто за помірної та нормальної функції нирок. МІК 100% було досягнуто лише у половини пацієнтів із нирковою недостатністю середньої тяжкості й не досягнуто за помірної та нормальної функції нирок (Ehmann L. et al., 2017). **Отже, 30-хвилинна інфузія меропенему виявляється недостатньою і призводить до швидкого зниження піку дії препарату з наступною селекцією резистентних штамів. Тому для цього антибіотика, стабільність дії якого досягає 4 год, безперервна інфузія протягом 2 год є оптимальною.**

Зниження концентрації альбуміну у крові також призводить до зниження активності препарату та його зв'язування.

Проблема антибіотикорезистентності є надзвичайно актуальною також при лікуванні гнійно-септичних ускладнень внаслідок вогнепальних уражень, зокрема при черепно-мозкових пораненнях (ЧМП), про що Максим Миколайович доповідав під час попередніх науково-практичних семінарів («Хірургія. Травматологія. Ортопедія. Інтенсивна терапія», № 4, 2022). Лікування таких ускладнень характеризується певними особливостями (Сірко А.Г. та співавт., 2019), основними з яких є: безперервний (щоденний або кожні 2–3 доби) бактеріологічний моніторинг (Мальцева Л.О., 2012–2014), призначення комбінованої антибіотикотерапії (поєднання препаратів із різними механізмами дії) з урахуванням рівня прокальцитоніну – рівень <0,5 нг/мл є сигналом для припинення антибіотикотерапії (Carr J., 2015). Також вкрай важливо враховувати наявність підвищеного кліренсу антибактеріального препарату, зумовленого гіперволемією, гіпергідратацією, збільшенням ниркового кровотоку. У такому випадку антибіотик слід призначати у максимальних рекомендованих дозах шляхом подовженої інфузії.

Доповідач зазначив, що усунення збудника інфекції нерідко супроводжується виникненням суперінфекції за рахунок ESKAPE-флори (Karam G., 2016). Оскільки більшість ESKAPE-патогенів є грамнегативними, перевагу слід віддавати потужним антибіотикам, що діють на цей тип флори. Зокрема, для системної антибіотикотерапії післяопераційних нейрохірургічних ускладнень застосовують меропенем 1 г в/в, протягом 2 год, 6 разів на добу.

Призначення конкретної схеми лікування інфекційних ускладнень ЧМП має ґрунтуватися на виборі антибіотиків, найбільш доцільних як за спектром дії, так і за здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що у ряді випадків досягається збільшенням їх дозування. Так, відповідно до результатів дослідження R. Nau et al. (2010), найкращу проникність через ГЕБ має лінезолід. Це антибактеріальний препарат класу оксазолідинонів, активний проти резистентних грампозитивних бактерій, який легко проникає у спинномозкову рідину із співвідношенням AUC_{CSF}/AUC_S, близьким до 1, що є максимальним значенням порівняно з рядом інших антибіотиків, які застосовувалися при інфекціях центральної нервової системи (Beer R. et al., 2007). До того лінезолід ефективний стосовно більшості ванкомицин-резистентних грампозитивних бактеріальних інфекцій.

Показаннями до призначення лінезоліду є інфекції, викликані грампозитивними бактеріями, у т. ч. метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* й бактеріями роду *Enterococcus*. Незважаючи на високу проникність лінезоліду через ГЕБ, у дуже тяжких пацієнтів його дозу можна підвищувати (Luque S. et al., 2014). Меропенем також проникає через ГЕБ (у достатній кількості, якщо ГЕБ не пошкоджений, й у значній кількості – якщо ГЕБ пошкоджений), не викликаючи при цьому неврологічних ускладнень. Доза меропенему при менінгіті становить не менше 6 г/добу.

Спікер зазначив, що у сучасних працях акцент робиться на тому, що в майбутньому при виборі антибактеріальних препаратів до уваги братимуть вираженість запального процесу в кожного пацієнта, МІК препарату, особливості

функціонування видільної системи, які об'єднують у певну систему й будуть визначати необхідні дози антибіотиків в індивідуальному порядку.

У разі коли немає описаної взаємодії ліків, для кожного антибіотика існує власна зона затримки росту мікроорганізмів. Знаючи ці зони, можна обчислити три МІК препарату, визначити об'єм перерозподілу в пацієнта й на основі цих даних розрахувати дозу й кратність інфузії.

Серед важливих шляхів поліпшення антибіотикотерапії резистентних грамнегативних бактеріальних інфекцій у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, визначають впровадження спеціальності й посади клінічного мікробіолога, а також проведення практичних тренінгів за відповідними темами:

- визначення та інтерпретації МІК;
- перерахунок МІК у зоні затримки росту;
- визначення об'єму перерозподілу антибіотикотерапії;
- визначення кліренсу антибіотиків відповідно до стану функції нирок (рівень креатиніну та розрахунок його кліренсу);
- оцінка стану печінки;
- розрахунок доз і тривалості антибіотикотерапії.

Крім того, вкрай важливою є вчасна деескалація антибіотикотерапії.

Автор доповіді також розкрив питання доцільності монотерапії колістином у критично хворих пацієнтів при інфекціях, викликаних грамнегативними мультирезистентними збудниками, чутливими лише до колістину. Ситуація із забезпеченням медичними препаратами під час воєнних

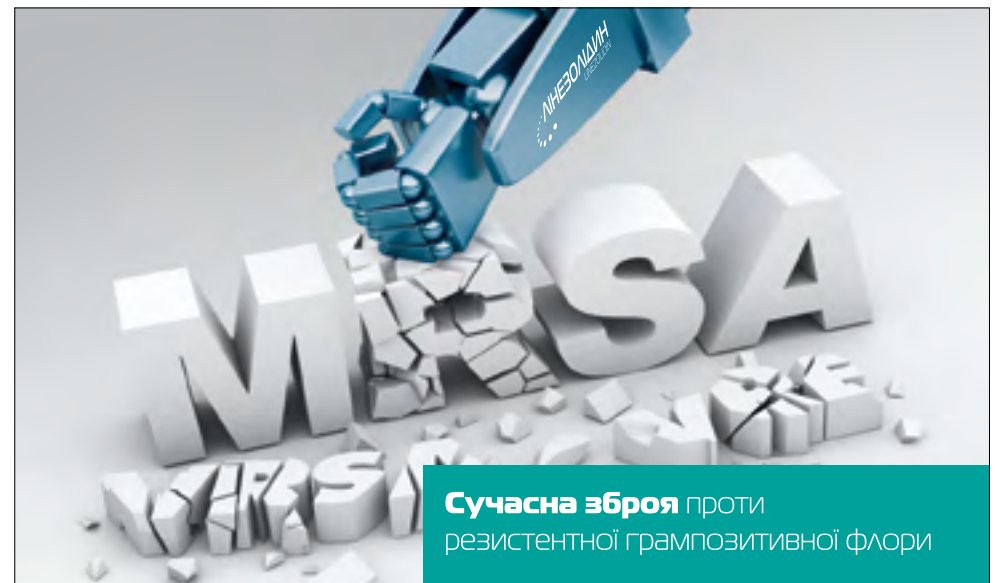
дій, отримання колістину у вигляді допомоги іноземних партнерів на фоні численних випадків вищезазначених інфекцій призвели до його надмірно широкого використання. Натомість виснаження запасів препарату супроводжувалося його раптовою відміною у багатьох хворих. Серія клінічних досліджень показала, що довготривала монотерапія колістином рідко призводила до мікробіологічної ерадикації збудника. А от власний клінічний досвід продемонстрував, що раптова відміна колістину не призводила до суттєвого погіршення стану в більшості пацієнтів і значного прогресування симптомів нозокоміальних інфекцій. За висновками досліджень, колістин показав позитивні результати лише у критично тяжких хворих й у високих дозах (Jacob I. et al., 2020).

Отже, у більшості пацієнтів, що перебувають у критичному стані, збільшується як об'єм перерозподілу антибіотиків, так і їхній нирковий кліренс. При використанні карбапенемів у таких пацієнтів необхідне:

- застосування початкової навантажувальної дози препарату, особливо при септичному шоці;
- проведення постійної інфузії з урахуванням стабільності препарату (меропенем – 2 год);
- збільшення добової дози згідно з показниками фармакокінетики.

У більшості пацієнтів, які мають проміжну чутливість до карбапенемів (МІК 4–8 мг/л), добову дозу препарату слід збільшувати з урахуванням маси тіла та фармакокінетики, що може поліпшити результати терапії.

Підготувала Катерина Пашинська



Сучасна зброя проти резистентної грампозитивної флори

- Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE¹
- Високий профіль тканинної penetрації²
- Високий профіль безпеки³



Діюча речовина: лінезолід; 1 мл розчину містить лінезолід 2 мг; 1 таблетка містить лінезолід у перерахуванні на 100% речовину 600 мг.
Лікарські форми: розчин для інфузії; таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X08.
Клінічні характеристики. Показання: Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна (госпітальна) пневмонія; нетипічна пневмонія; ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структури; інфекції, спричинені ентерококками, включаючи резистентні до ванкомицину штамми *Enterococcus faecium* та *faecalis*.
Протипоказання: Відомо гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолід не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелін, ізонарбонд, селегілін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.
Побічні реакції: Кандидоз або грибові інфекції головної біли, перерості слизової порожньої порожнини, блювання та ін.
¹ Wunderink RG et al. Clin Ther. 2003; 25: 980–992. Рандомізоване, подвійне сліпе, мультицентрове, мультинаціональне дослідження (нозокоміальна пневмонія, 623 пацієнта, включено ВАП).
² Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KM, Swanson RN. Linzolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004; 188: 760–766. Клінічна ефективність лінезоліду vs ванкомицину при інфекції шкіри і м'яких тканин нижньої кінцівки.
³ Gee T et al. AAC 2001; 45: 1843–6. Gopal Rao G et al. JAC 2001; 48: 931–2. Perry SM & Jarvis B. Drugs 2001; 61: 525–51; Conte J. e.a. AAC 2002; 46(5): 1475–80; Lamer C. e.a. AAC 1993; 37(2): 281–6.
Див. Інструкції для мед. застосування лікарських засобів Лінезолід, розчин для інфузії та Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Лінезолід, розчин для інфузії та Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Відлук СКАЕВ СІ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Випуск лікарських засобів відбувається у складі СМР на замовлення обласних АТ «Біомедпрепарат» Україна, 01032 м. Київ, вул. Сакаганського 139 та АТ «Галічфарм» Україна, 79024 м. Львів, вул. Опришківська 6/8. П. № UA/11948/01/01 необмежений з 15.12.2016 р.; № UA/14297/01/01 не обмежений з 11.12.2019 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.06.2023 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галічфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM