

# **Коррекция режимов антибиотикотерапии при гемодиализе, почечной и печёночной недостаточности: где взять адекватную информацию?**

С.К. Зырянов

профессор кафедры клинической фармакологии  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

г. Москва, 21.05.2015 г.

# Стадии ОПН

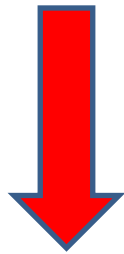
Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 × baseline or ≥0.3 mg/dl (≥26.5 mmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 h
2	2.0–2.9 × baseline	<0.5 ml/kg/h for >12 h
3	3.0 × baseline, or increase in serum creatinine ≥4.0 mg/dl (≥353.6 mmol/l), or initiation of RRT, or decrease in eGFR <35 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> for patients <18 years	<0.3 ml/kg/h for ≥24 h or anuria for ≥12 h

# Проблема ОПН у пациентов в критических состояниях

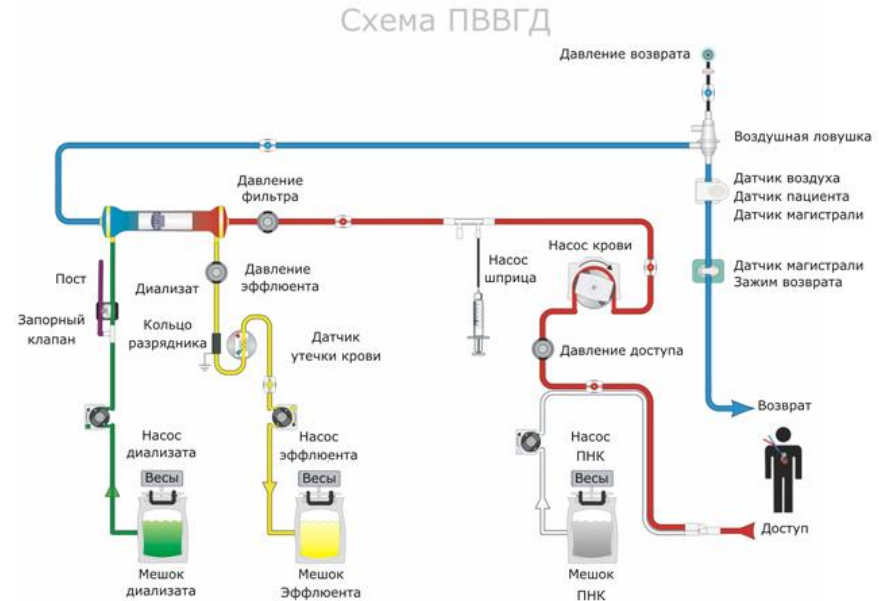
- Частота развития ОПН у пациентов в критических состояниях – 50-65%
- Частота развития ОПН, требующей ЗПТ– 5-6%
- Летальность пациентов с ОПН, требующей проведения ЗПТ – 60%

# CRRT, CVVH, CVVHD ...

- Новые заместительной технологии почечной терапии
- Увеличение скорости процесса
- Более гемодинамика стабильная



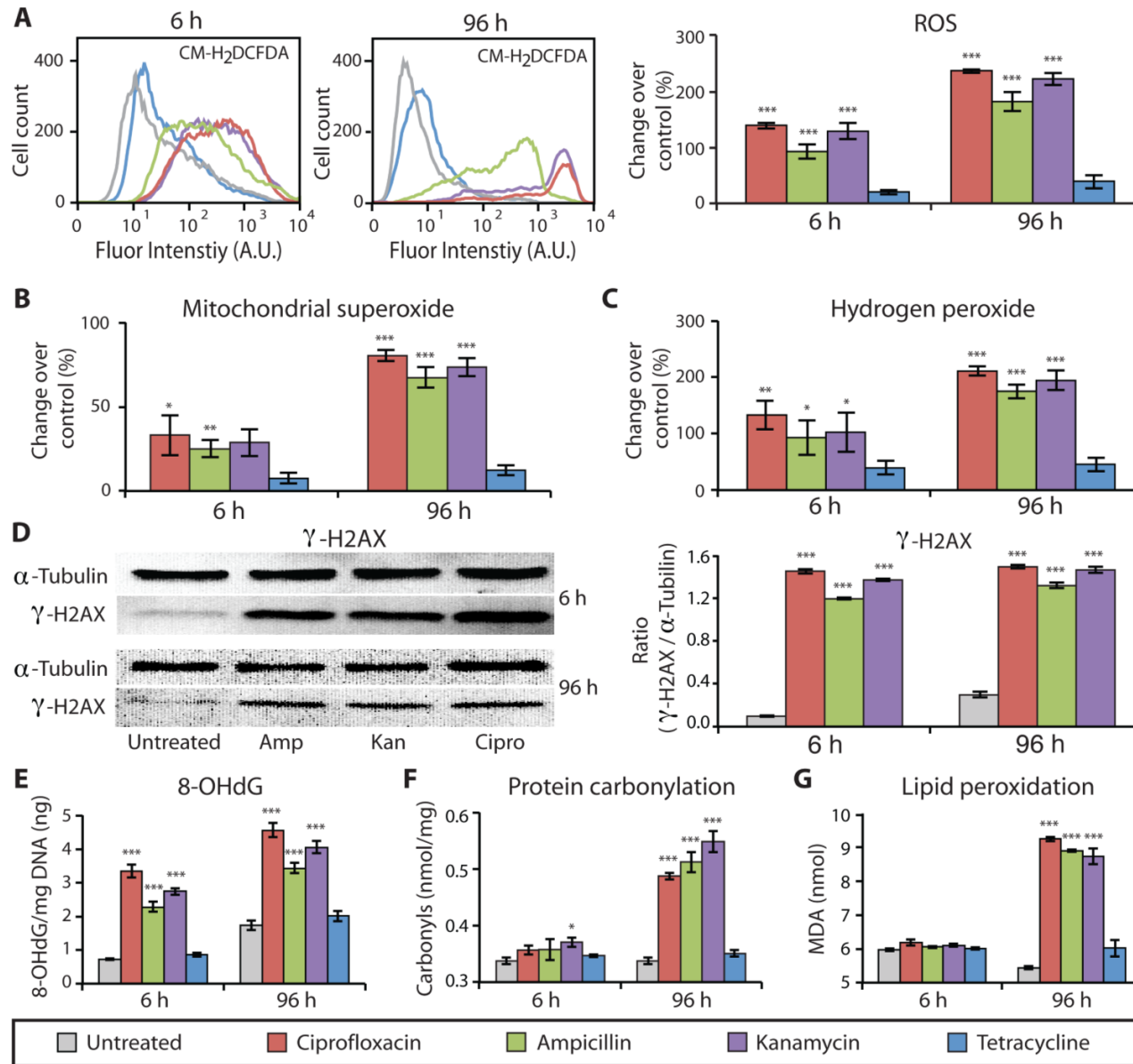
Отсутствие значимого изменения показателей летальности!!!



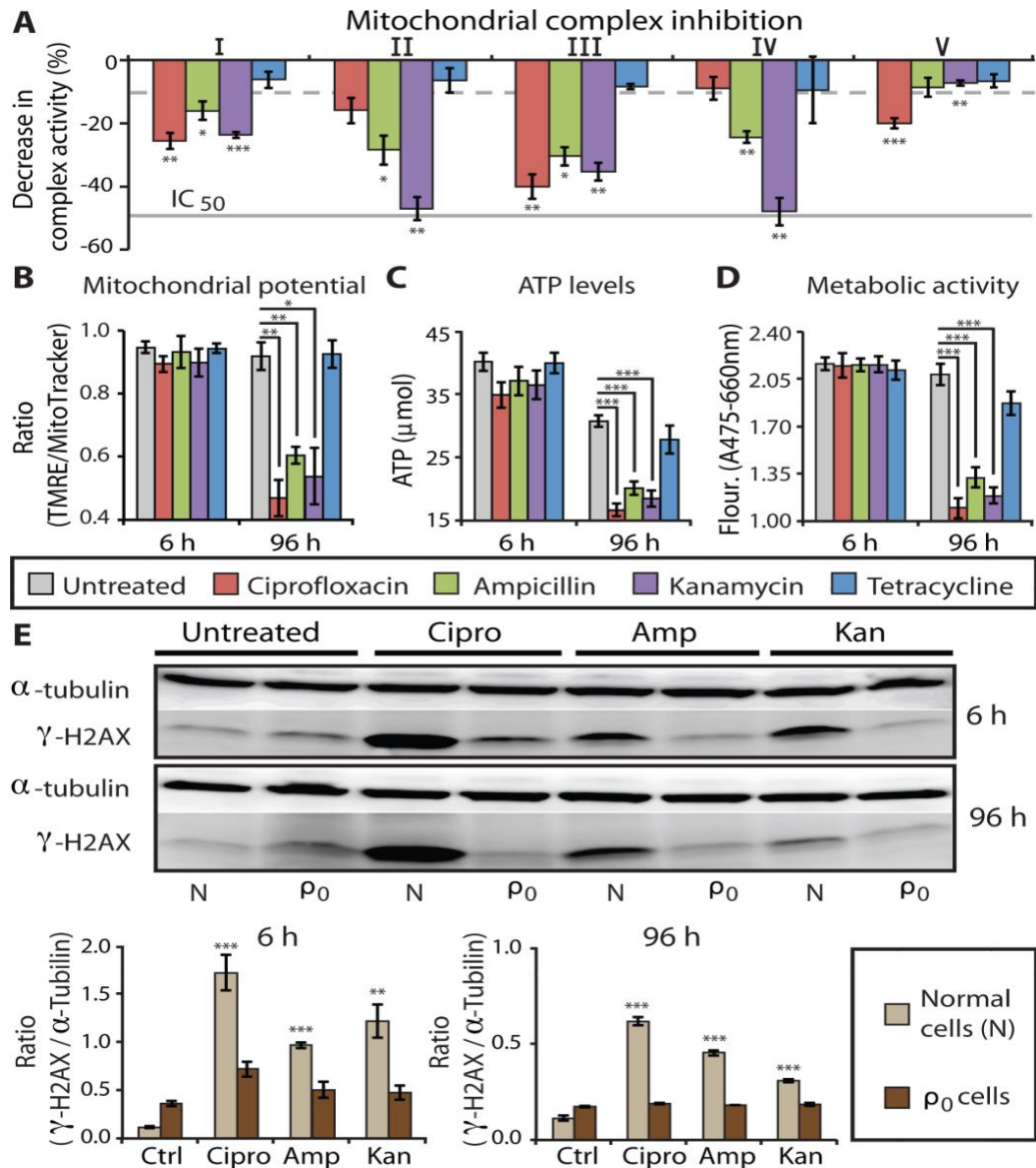
# CRRT принципиально меняет ФК многих лекарств

- Рекомендации по дозированию лекарств на сегодняшний день основаны на данных, полученных при проведении хронического гемодиализа, оценках *in vitro*, ФК исследованиях с низкопоточковыми методами CRRT (скорость потока крови 150 мл/мин, скорость потока диализата 1-2 л/час)
- Использование антибактериальных препаратов в низких дозах ухудшает прогноз

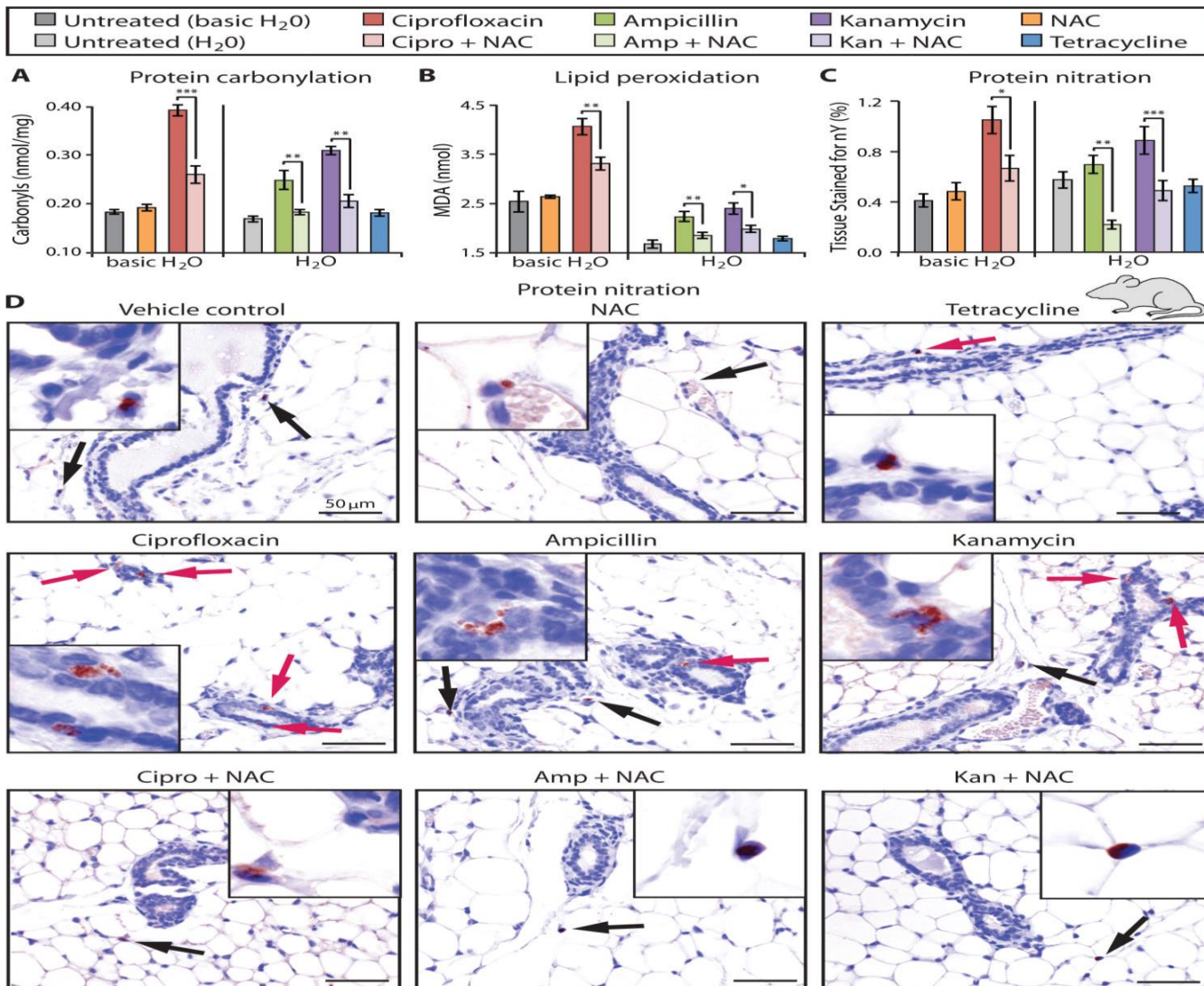
# Бактерицидные антибиотики индуцируют процесс ПОЛ



# Бактерицидные антибиотики вызывают митохондриальную дисфункцию



# N-ацетилцистеин как профилактика повреждения клеток

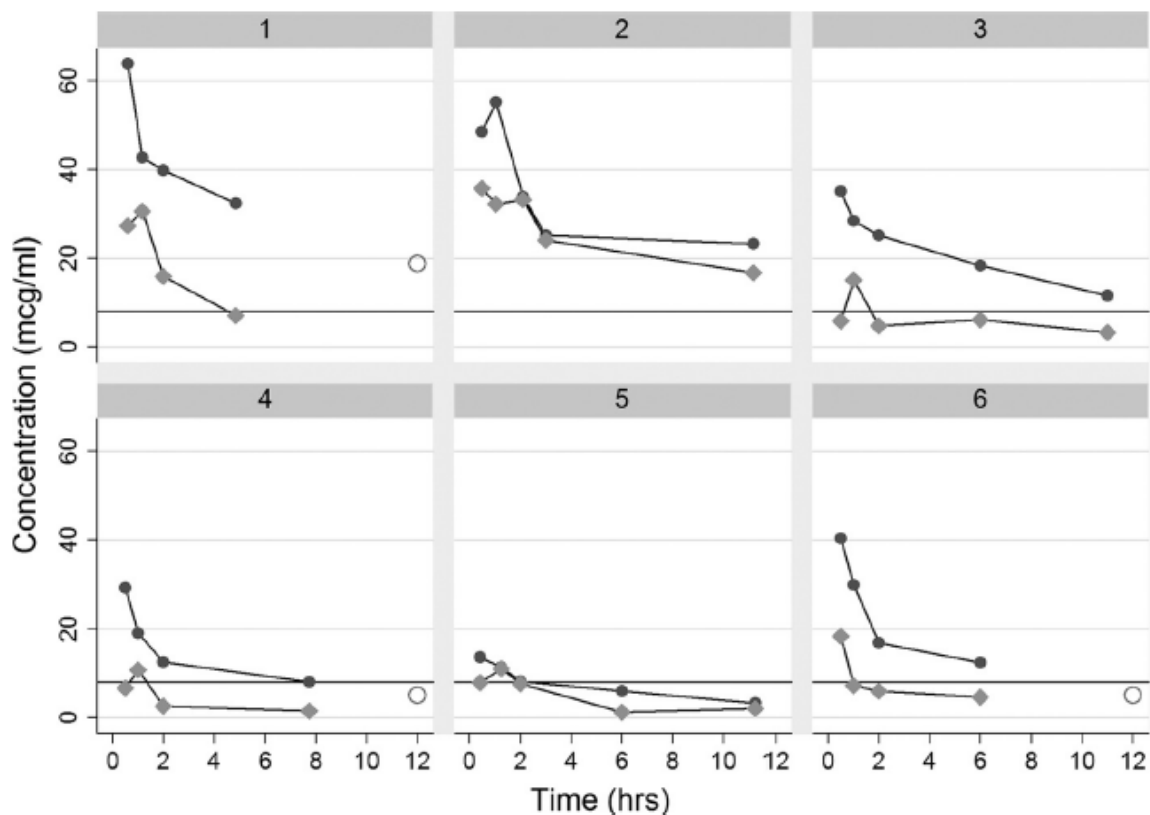






# Оценка ФК цефепима у пациентов с CVVHD

(терапевтическая концентрация 8 мкг/мл, период удерживания 60-70% времени интервала дозирования, цефепим 1-2 г 2 раза в день)



# Коррекция режима введения цефепима при CRRT

Cl креатинина, мл/мин	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
	Обычная доза, корректировки дозы не требуется			
>50	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	500 мг каждые 12 ч
30–50	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
11–29	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
10	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч

При гемодиализе за 3 ч удаляется из организма приблизительно 68% от дозы препарата. По завершении каждого сеанса диализа необходимо вводить повторную дозу, равную исходной дозе.

**Необходимо увеличение дозы цефепима (2,0 x 2 раза или 1,0 x 3 раза в день)**

# Адекватны ли дозы цефтазидима в инструкции при проведении CVVHD?

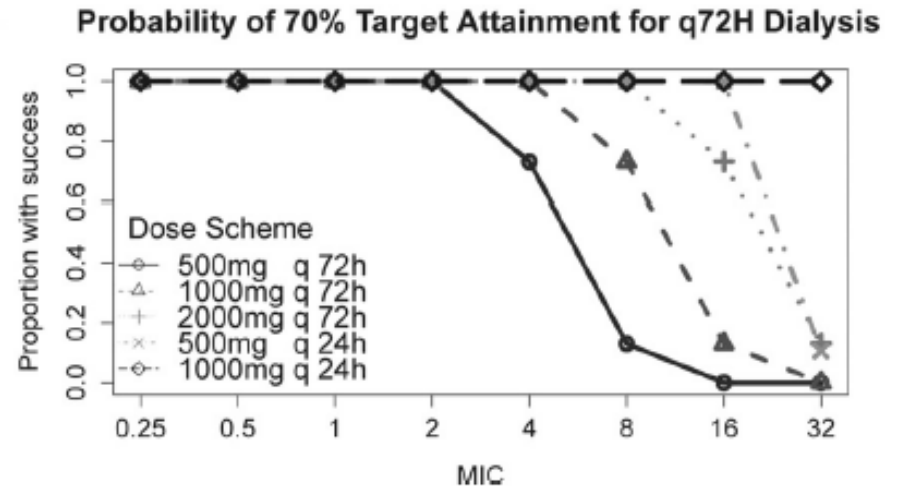
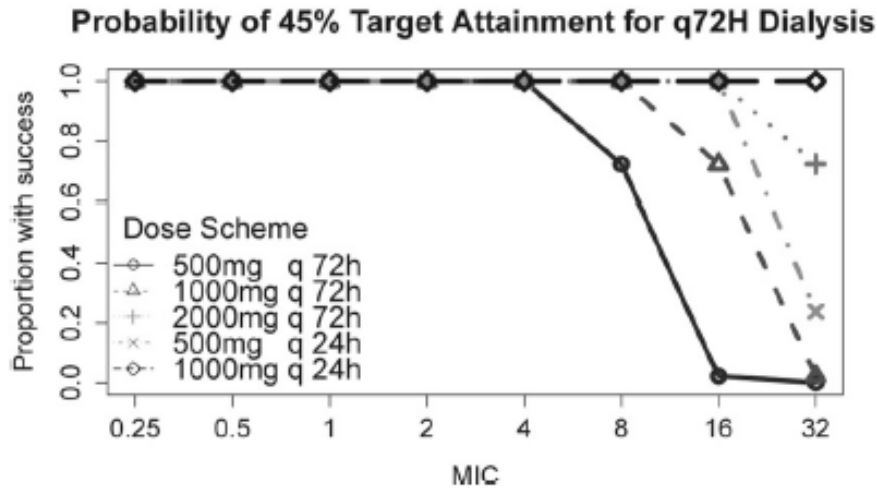
Дозы цефтазидима у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе с использованием вено-венозного шунта

Поддерживающая доза, мг (назначается каждые 12 ч) в

Сl креатинина, мл/мин	зависимости от скорости диализа					
	1,0 л/ч			2,0 л/ч		
	Скорость ультрафильтрации, л/ч					
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

При перитонеальном диализе — 500 мг каждые 24 ч; при непрерывном гемодиализе или высокоскоростной гемофильтрации — 1 г/сут ежедневно в 1 или несколько приемов.

# Необходимо увеличение дозы цефтазидима у пациентов на CVVHD



Необходимо увеличение дозы цефтазидима до 2,0 в конце каждого сеанса

Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F: Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011, 15:R137.

authors recommend not to reduce doses during the first 48 hours of treatment. Monitor pharmacokinetics thereafter. Monitor and evaluate the appropriateness of dosing in patients with acute renal failure and severe sepsis.

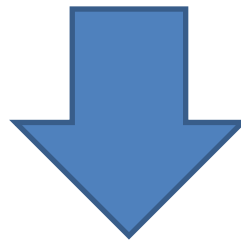
Авторы рекомендуют не редуцировать дозы бета-лактамов в течение первых 48 часов с последующим мониторингом фармакокинетики

# Продленная инфузия улучшает прогноз

- *Grant E.M. et al. Pharmacotherapy 2002, 22 (4): 471-83* Назначение пиперациллина/тазобактама в режиме продленной инфузии повышало вероятность благоприятного клинического исхода (98 пациентов, проспективное)
- *Lodise T.P., et al. Clin. Inf. Dis. 2007, 44(3): 357-63* Назначение пиперациллина/тазобактама в режиме продленной инфузии при инфекции *Ps. aeruginosa* статистически значимо снижало 14-дневную летальность и длительность пребывания в стационаре
- *Lorente L., et al. Int. J. Antimicrob. Agents 2009, 33 (5): 464-8* Назначение пиперациллина/тазобактама в режиме продленной инфузии у пациентов с ВАП, вызванной Гр – флорой с МПК > 8 мкг/мл, повышало вероятность благоприятного клинического исхода

# Проблемы ванкомицина

- VISA (4-8 мкг/мл)
- Сдвиг МПК для чувствительных штаммов



0.5 мкг/мл – микробиологическая эффективность 77%  
(13-дневный курс терапии)

2.0 мкг/мл – микробиологическая эффективность 21%  
(18-дневный курс терапии)



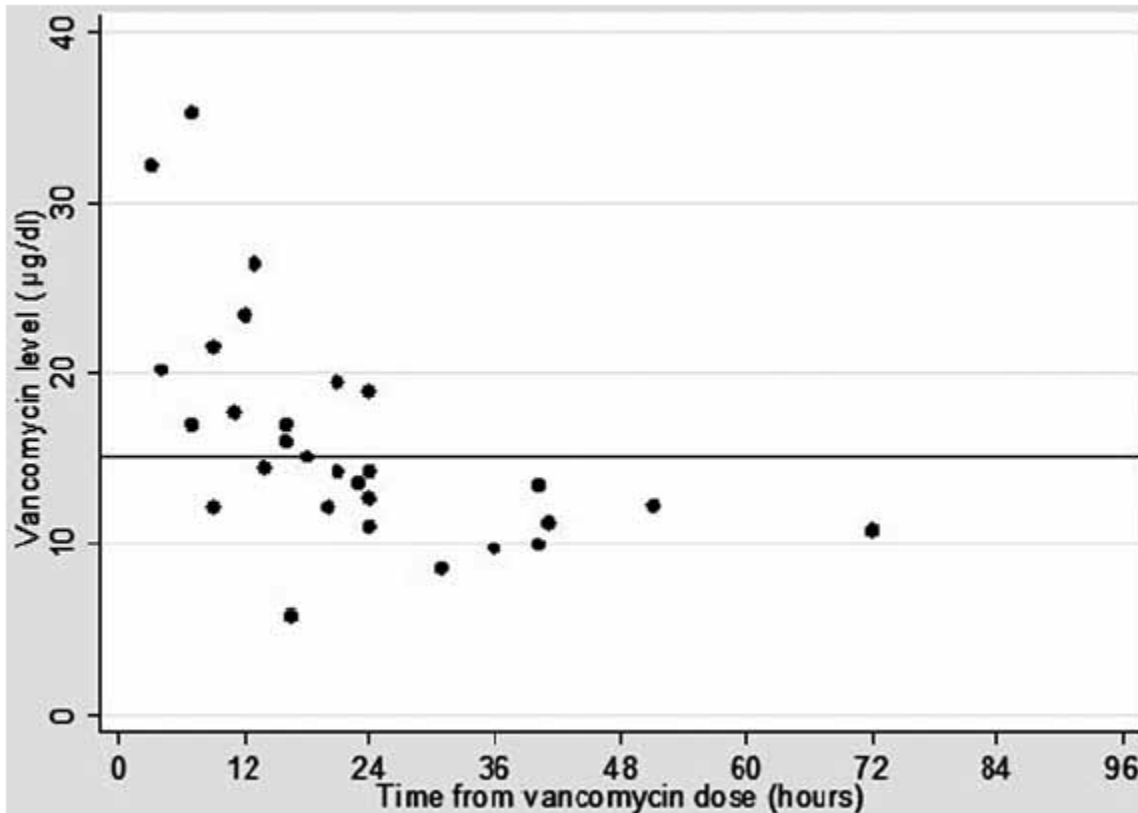
# Ванкомицин - особенности в лечении MRSA инфекций

- Данные *in vitro* не обязательно коррелируют с клиническими данными
- Высокие значения МПК ванкомицина (в пределах зоны чувствительности) достоверно связаны с **более высокой вероятностью летального исхода и клинической неудачей** при лечении MRSA инфекциях не зависимо от очага инфекции. <sup>1</sup>
- Данные исследования CERBERUS (Россия, 2008-2012)<sup>2</sup>
  - Чувствительность MRSA к ванкомицину – 99,5%
  - **Распределение МПК MRSA к ванкомицину в пределах зоны чувствительности :**
    - **18,3% - МПК = 2 мг/л**
    - **69,6% - МПК = 1 мг/л****88,2 %**
- **88,2 % штаммов MRSA в России имеют высокие значения МПК к ванкомицину, что является потенциальной клинической проблемой<sup>1</sup>**

1. S. J. van Hal. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(6):755–71

2. [Исследование CERBERUS \(2008-2012\) http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/Submission/View?id=2101](http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/Submission/View?id=2101) (дата обращения 12/2013)

# Оценка рекомендуемых режимов дозирования ванкомицина у пациентов на CVVHD



As defined, 44% of levels obtained in MICU patients and 49% of levels obtained in SICU patients were subtherapeutic.

we recommend an initial dose of 20 mg/kg of vancomycin, followed by 15 mg/kg every 24 h while a patient is on CVVHD at the Qb and Qd utilized, with monitoring of serum levels every 48 – 72 h;

# Современная классификация ХБП

Stage	Description	GFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Action*
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	Diagnosis and treatment. Treatment of comorbid conditions. Slowing progression. CVD risk reduction.
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89	Estimating progression.
3	Moderate ↓ GFR	30-59	Evaluating and treating complications.
4	Severe ↓ GFR	15-29	Preparation for kidney replacement therapy.
5	Kidney failure (ESRD)	<15 ( or dialysis)	Replacement (if uraemia present).

[http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm)

# У пациентов с ХБП изменяется ФК лекарственных препаратов

## Абсорбция

- **Увеличение внутрижелудочного pH** (выделение со слюной мочевины, использование фосфатбиндеров, антацидов, H<sub>2</sub>-блокаторов, ИПП):
  1. изменение биодоступности азолов, фуросемида
  2. Катион-содержащие препараты, гидроокись алюминия, препараты железа образуют хелатные соединения с другими лекарственными средствами (ФХ, тетрациклины)

# У пациентов с ХБП изменяется ФК лекарственных препаратов

## Распределение

- 1. Снижение возможности связывания с альбуминами (снижение содержания альбуминов в плазме, связь их с эндогенными метаболитами (3-карбокси-4-метил-5-про-пил-2-фуран-пропионовая кислота (CMPF), гиппуровая кислота) и другими лекарственными препаратами):**
  - Повышение свободной концентрации препаратов, связывающихся с альбуминами (пенициллины, цефалоспорины)
- 2. Повышение содержания неальбуминовых плазменных белков (альфа1 кислый гликопротеин):**
  - Снижение свободной концентрации ряда препаратов (ванкомицин)

# У пациентов с ХБП изменяется ФК лекарственных препаратов

## Выведение

### 1. Снижение клубочковой фильтрации

### 2. Снижение секреции

- Расчет СКФ – MDRD4
- Расчет клиренса креатинина – формула Кокрофта

If male:

$$eGFR = 186 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (age)^{-0.203}$$

(x 1.212 if the male is black)

If female:

$$eGFR = 186 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (age)^{-0.203} \times 0.742$$

(x 1.212 if the female is black)

If male:

$$\text{Creatinine Clearance } (Cl_{cr}) = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{72 \times S_{cr}}$$

If female:

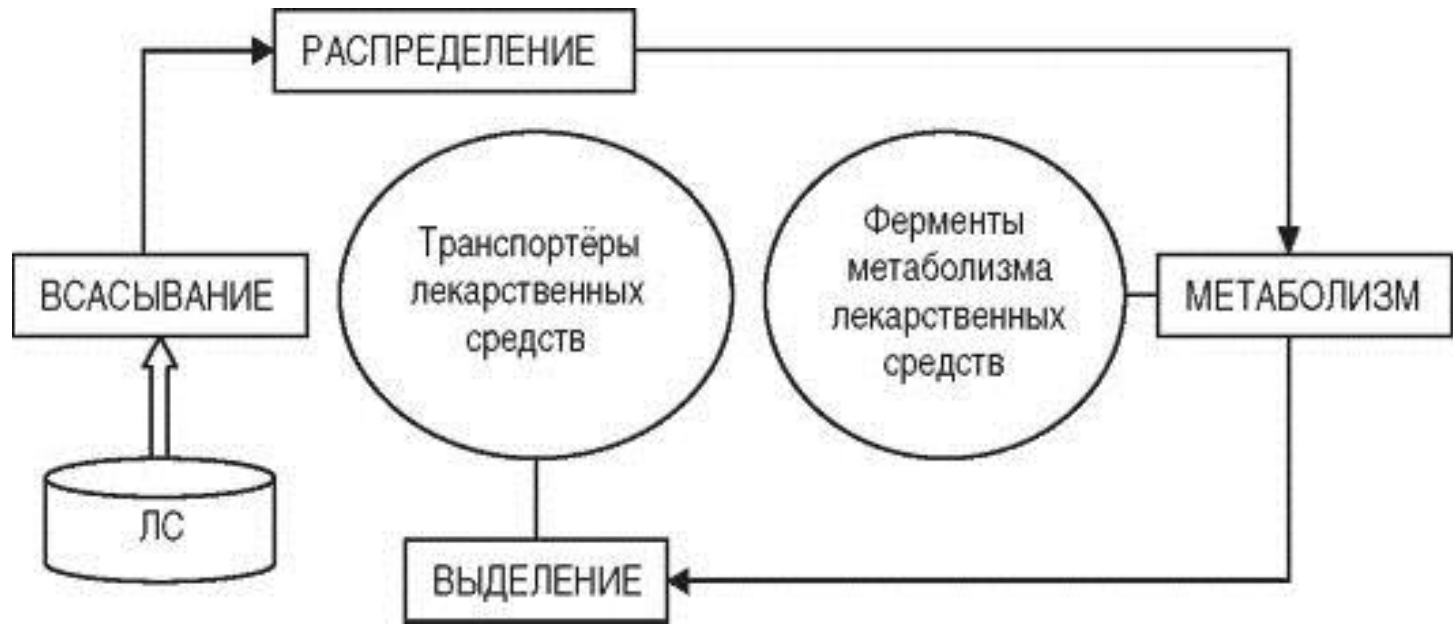
$$\text{Creatinine Clearance } (Cl_{cr}) = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{72 \times S_{cr}} \times 0.85$$

# **У пациентов с ХБП изменяется ФК лекарственных препаратов**

## **Метаболизм**

- 1. Снижение скорости реакции I фазы метаболизма (окисление, восстановление)**
- 2. Снижение скорости реакций II фазы метаболизма (ацетилирование, глюкуронирование, метилирование, сульфатирование)**
- 3. Изменение активности транспортеров**

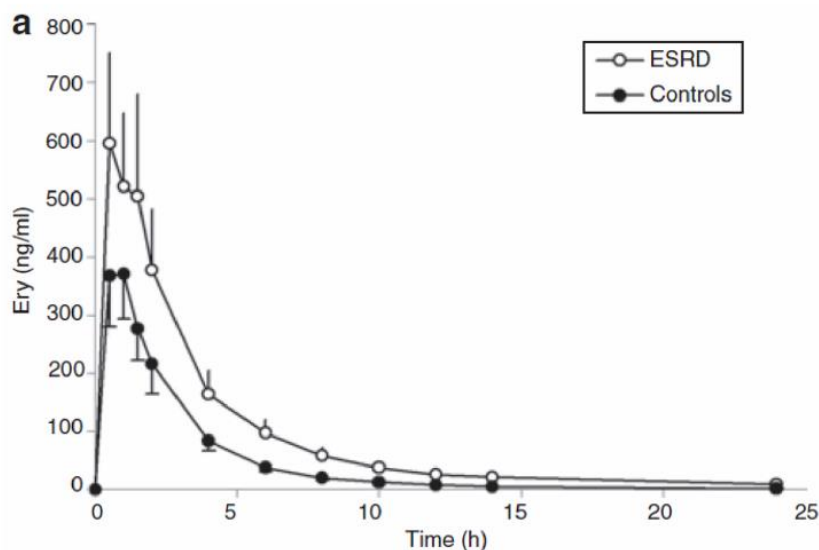
# Транспортеры лекарств



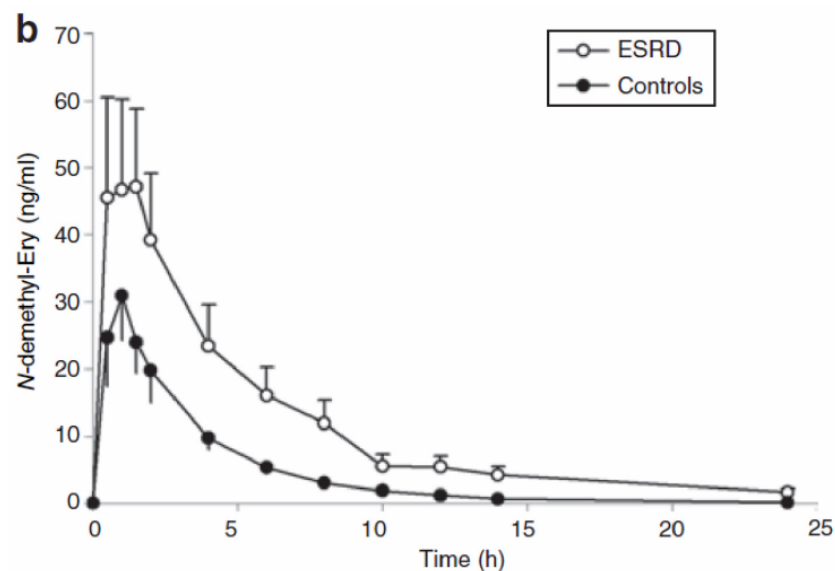
- **гликопротеин-P (P-gp)** - транспортный белок, основные функции которого: препятствие всасыванию ксенобиотиков и ЛС в кишечнике; при их попадании в организм - предотвращение проникновения через гистогематические барьеры, а также скорейшее выведение печенью в жёлчь и почками в мочу;
- **транспортёры органических анионов и катионов (OATP)**, отвечающие за выведение ксенобиотиков и ЛС печенью в жёлчь и почками в мочу.



# Печеночный клиренс эритромицина изменяется в терминальной стадии ХБП

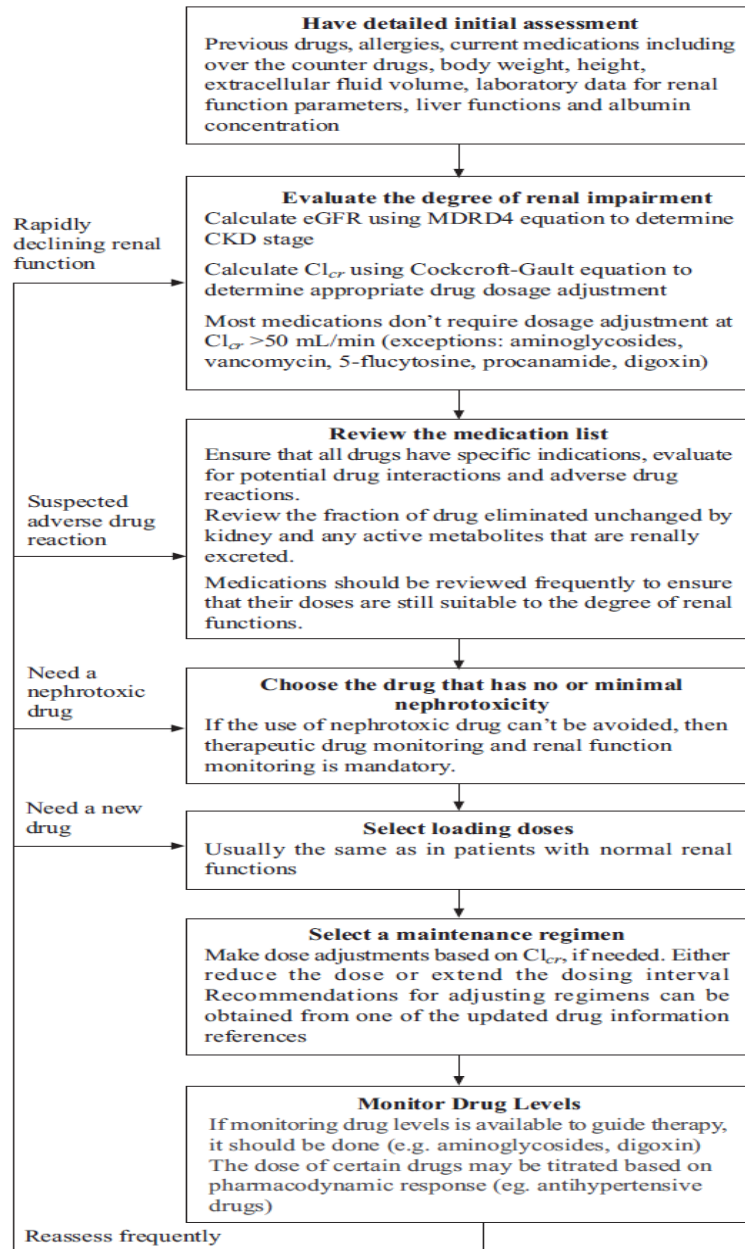


Эритромицин



N-деметил -эритромицин

Замедление печеночного клиренса эритромицина прямо коррелирует с уровнем уремических токсинов - 3-карбокси-4-метил-5-пропил-2-фуран-пропионовой кислоты (CMPF) и индоксил сульфата



## Алгоритм выбора и оценки эффективности и безопасности назначения препаратов при ХБП

Antibiotics: aminoglycosides, aztreonam, cephalosporins, fluoroquinolones, imipenem, meropenem, nitrofurantoin, penicillins, sulfonamides, vancomycin

Hassan Y. et al. *Annal Acad Med Singapore* 2009; 38: 1095-103

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**