

# РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАРБАПЕНЕМОВ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

*Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф., Кутовой А. Б., Закачурина Е. Е.*

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

*Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова*

В работе представлены бактериологическая и клиническая эффективность эртапенема (инванза, MSD) у пациентов с тяжелым сепсисом и дисфункцией-недостаточностью одной или более систем, вызванных внегоспитальной микрофлорой при среднем и высоком риске неблагоприятного исхода, а также имипенема (тиенама, MSD) у пациентов с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью с высоким и очень высоким риском летальности вследствие инфицирования нозокомиальными возбудителями, резистентными к имеющимся антибиотикам.

**Ключевые слова:** тяжелый сепсис, септический шок, эмпирическая антибактериальная химиотерапия, эртапенем (инванз, MSD), имипенем (тиенам, MSD), бактериологическая эффективность, клиническая эффективность.

В Соединенных Штатах Америки сепсис, как причина летальности, занимает 10 место. Из 16 948 482 умерших, 1 017 616 случаев ассоциировали с сепсисом, то есть 6% от общего числа умерших или 50,37 случаев на 100 000 населения. За указанный период сепсис – ассоциированная летальность повышалась на 0,67% ежегодно, в то время как летальность, связанная с возрастом, ежегодно снижалась на 0,18% ( $p < 0,01$ ) [1].

Структура патогенеза сепсиса, в которой летальность рассматривается как следствие неконтролируемого ответа на уровне таких процессов как воспаление – коагуляция – фибринолиз, была модифицирована. Эта парадигма упрощена и правдива лишь частично [2].

По современным данным септический ответ представляет собой комплекс экстремальных разветвленных явлений, включающих воспалительные и противовоспалительные процессы, гуморальные и клеточные реакции, циркуляторные нарушения [4, 5, 6, 7].

Узловыми моментами патогенетической терапии сепсиса, с целью снижения процента летальности, являются: «золотой час» – диагностика очагов и раннее начало лечения; «серебряный день» – агрессивная антибактериальная химиотерапия.

Диагностика инфекции при сепсисе осуществляется по следующим направлениям: бактериемия, инфекции, связанные с центральным венозным катетером, вентилятор-ассоциированная пневмония, острый бескаменный холецистит, хирургические инфекции и интраабдоминальный сепсис, синуситы.

В Европейских рекомендациях, как очаг ин-

фекции, добавлен бактериальный менингоэнцефалит.

Антибактериальную химиотерапию необходимо начинать внутривенным введением антибиотиков в первый час после распознавания тяжелого сепсиса и септического шока, использовать антибактериальные препараты широкого спектра: один или более препаратов, активных против вероятных бактериальных или грибковых патогенов и с хорошей пенетрацией в предполагаемые очаги. Следует оценивать режимы антибактериальной химиотерапии ежедневно для оптимизации эффективности, предупреждения резистентности, избегания токсичности и с учетом стоимости препаратов. Комбинированная антибактериальная химиотерапия должна продолжаться не более, чем 3–5 дней с последующей деэскалацией после оценки результатов бактериологических исследований. Продолжительность антибактериальной химиотерапии ограничивается 7–10 днями. Более длительная необходима если сохраняется воспалительный ответ, не дренирован очаг инфекции, существует иммунодефицит. Прекратить антимикробную терапию, если установлена неинфекционная причина заболевания [8]. В дополнение к обычным бактериологическим исследованиям возможно использование коммерческой мультиплексной полимеразной цепной реакции (PCR) в реальном времени для обнаружения инфекции в биологических материалах PCR демонстрирует улучшенное обнаружение патогенов. По сравнению с обычным бактериологическим исследованиями чувствительность (0,69) и специфичность PCR (0,81) значительно выше для крови и

соответственно 0,83 и 0,93 для других сред [9]. Возможна и стратегия антибактериальной химиотерапии управляемая по прокальцитонину: при уровне прокальцитонина <0,5 пд/мл мало вероятно наличие сепсис-ассоциированного процесса, уровень прокальцитонина от 30 пд/мл указывает на наличие сепсис-ассоциированного процесса, то есть исследование прокальцитонина рекомендуется для исключения/подтверждения диагноза «сепсис» [10].

Наиболее рациональным является включение в схему эмпирической стартовой антибактериальной химиотерапии карбапенемов. Карбапенемы относятся к классу β-лактамов антибиотиков с ультрашироким спектром активности, включающим грамм(+) и грамм(-) аэробы и анаэробы. В настоящее время карбапенемы делят на 3 группы: к препаратам первой группы относят эртапенем (инванз, MSD) – внебольничные инфекции средней тяжести и тяжелые; ко второй группе – имипенем (тиенам, MSD), меропенем (меронем, Astra Zeneca) и дорипенем (дорибакс, Janssen-Cilag) – внутрибольничные инфекции, активность против *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, к третьей группе – CS-023-ис-

следуется, активность против MRSA.

В связи с чем проблема рационального применения карбапенемов у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком представляется нам весьма актуальной.

**Цели и задачи исследования:** определить эффективность и безопасность антибактериальной химиотерапии эртапенемом (инванзом, MSD) у пациентов с тяжелым сепсисом и дисфункцией-недостаточностью одной или более систем, вызванных внегоспитальной микрофлорой при среднем и высоком риске неблагоприятного исхода (группа 1) и эффективность и безопасность антибактериальной химиотерапии имипенемом (тиенамом, MSD) у пациентов с тяжелым сепсисом и дисфункцией-недостаточностью при высоком и очень высоком риске летальности вследствие инфицирования нозокомиальными возбудителями, резистентными к имеющимся антибиотикам (группа 2).

#### Материалы и методы исследования

В группу 1 включены 15 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Таблица 1

Основные клинические и демографические характеристики пациентов (группа 1)

| Исследуемые показатели                                       | Результаты                       |
|--|----------------------------------|
| 1. Пол, м/ж  | 4/11                             |
| 2. Возраст, годы   | 45, 60                           |
| 3. Локализация септических очагов:                           |                                  |
| – кожа и подкожная клетчатка                                 | –                                |
| – лёгкие (нозокомиальная пневмония)                          | 3                                |
| – абдоминальный сепсис (в том числе панкреонекроз)           | 2                                |
| – урогенитальный сепсис                                      | 2                                |
| – множественная локализация (в том числе ЦНС)                | 7                                |
| – гайморит   | 1                                |
| 4. Коморбидные состояния                                     |                                  |
| – хронические заболевания почек (после трансплантации)       | 1                                |
| – сахарный диабет  | 1                                |
| – ожирение 3–4 ст.   | 1                                |
| – ИБС  | 3                                |
| – хронические заболевания печени                             | 1                                |
| – тромбоз глубоких вен                                       | 1                                |
| – по шкалам MEDS, баллы                                      | до 15                            |
| 5. Наличие 3-х и более признаков ССВО                        | 15 (100%)                        |
| 6. Наличие дисфункции 2 и более систем: SOFA, баллы          | 4,03 (от 3 до 8)                 |
| 7. Интегральная оценка тяжести по APACHE II, баллы           | 19,8 (от 18 до 25)               |
| 8. Пребывание в стационаре до включения в исследование, дни  | В 1-е 6 часов, кроме 2-х случаев |
| 9. Продолжительность предшествующей АБТ, часы                | 33 (от 24 до 48)                 |
| 10. Верификация бак. диагноза до включения в исследование, % | не было                          |
| 11. Отсутствие эффекта предшествующей терапии:               |                                  |
| – прогрессирование ССВО                                      | 15 (100%)                        |
| – прогрессирование СПОН                                      | 15 (100%)                        |
| – декомпенсация коморбидных состояний                        | 0                                |
| – СРБ, мг/л  | 78 (от 64 до 128)                |
| 12. Прогнозируемая вероятность неблагоприятного исхода       | 33%                              |

**Критерии включения в группу 1:**

1 – документированный очаг инфекции после радикальной хирургической санации; 2 – наличие 3 и более признаков ССВО (гипертермия > 38°C или < 36°C; тахикардия > 100 в мин; лейкоцитоз > 2 · 10<sup>9</sup>/л или < 4 · 10<sup>9</sup>/л; незрелых форм > 10%; СРБ > 64 г/л; 3 – проявление дисфункции 1 или более систем (SOFA более 4 баллов); 4 – интегральная оценка тяжести по АРАСНЕ II до 25 баллов; 5 – пребывание в стационаре до исследования < 48 часов;

6 – отсутствие или продолжительность предшествующей антибактериальной терапии < 48 часов; 7 – код PIRO: P<sub>1-2</sub> I<sub>1-2</sub> R<sub>1-2</sub> O<sub>1-3</sub>.

**Критерии исключения из группы 1:**

1 – выявление хронических неизлечимых заболеваний в стадии декомпенсации (онкозаболевания, заболевания крови, цирроз печени и др.);

2 – невозможность радикальной санации септических очагов; 3 – изменение диагноза (выявление ВИЧ – инфекции, туберкулёза и др.); 4 – интегральная оценка тяжести по АРАСНЕ II ≥ 25 баллов; 5 – SOFA ≥ 9 баллов; 6 – более высокие значения кода PIRO.

Основные клинические и демографические характеристики пациентов группы 1 представлены в таблице 1.

Интенсивная терапия тяжёлого сепсиса и септического шока осуществлялась в соответ-

ствии с Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [6, 8]. Эртрапенем (инванз, MSD) вводился внутривенно 1 раз в сутки в количестве 1000 мг на протяжении 30 мин.

Бактериологическую эффективность оценивали в конце лечения. На положительный бактериологический эффект указывали эрадикация и предполагаемая эрадикация возбудителя, об отсутствии эффекта свидетельствовали эрадикация с суперинфекцией, персистирование возбудителя или рецидив инфекции.

Клиническая эффективность также оценивалась в конце лечения. При этом положительная клиническая эффективность включает выздоровление и улучшение; другие критерии – свидетельство неэффективности терапии [11].

В группу 2 включены 15 пациентов с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью с высоким и очень высоким риском летальности.

**Критерии включения в группу 2:**

1 – документированный очаг инфекции после радикальной хирургической санации; 2 – наличие 3-х и более признаков ССВО (гипертермия > 38°C или < 36°C; тахикардия > 100 в мин; лейкоцитоз > 2 · 10<sup>9</sup>/л или < 4 · 10<sup>9</sup>/л; незрелых форм > 10%; СРБ > 240 г/л; 3 – проявление дисфункции 2 или более систем (SOFA более 9, менее 16 баллов); 4 – интегральная оценка тяжести по

**Таблица 2**

**Основные клинические и демографические характеристики пациентов (группа 2)**

| Характеристики больных (n = 15)   | Показатели                             |
|---|--|
| 1. Пол: м/ж   | 7/8                                    |
| 2. Возраст, годы  | 48,8                                   |
| 3. Локализация септических очагов:<br>– кожа и п/к клетчатка<br>– легкие (нозокомиальная пневмония)<br>– абдоминальный сепсис (в т.ч. панкреонекроз)<br>– множественная локализация (в том числе ЦНС) | 4<br>2<br>6<br>3                       |
| 4. Коморбидные состояния:<br>– хронические заболевания почек<br>– хронический гепатит «С», цирроз печени<br>– ИВС<br>– Сахарный диабет<br>– ХОЗЛ<br>– Кишечный наружный свищ                          | 1<br>3<br>4<br>4<br>1<br>1             |
| 5. Наличие 3-х и более признаков ССВО   | 15 (100%)                              |
| 6. Наличие дисфункции 2 и более систем: SOFA, баллы   | 6,44 (от 5 до 14)                      |
| 7. Интегральная оценка тяжести по АРАСНЕ II, баллы  | 24,3 (от 19 до 28)                     |
| 8. Пребывание в стационаре до включения в исследования, дни   | 6,8 (от 4 до 11)                       |
| 9. Продолжительность предшествующей АБХТ, дни   | 6,8 (от 4 до 11)                       |
| 10. Верификация бак. диагноза до включения в исследование, %  | 15 (100%)                              |
| 11. Отсутствие эффекта предшествующей терапии:<br>– прогрессирование ССВО<br>– прогрессирование СПОН<br>– СРБ   | 15 (100%)<br>15 (100%)<br>+ 0,88 (88%) |
| 12. Прогнозируемая вероятность неблагоприятного исхода, %   | 66,6%                                  |

APACHE II более 25 баллов; 5 – пребывание в стационаре до исследования > 48 часов;

6 – отсутствие эффекта от предшествующей антибактериальной терапии (прогрессирование ССВО, органных дисфункций) при адекватном контроле септических очагов, СРБ>+0,1; 7 – предшествующее бактериальное исследование с выявлением «проблемных» возбудителей, резистентным к имеющимся антибиотикам; 8 – код PIRO: P<sub>2</sub>I<sub>2-3</sub>R<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

Критерии исключения из группы 2:

1 – выявление хронических неизлечимых заболеваний в стадии декомпенсации (онкозаболевания, заболевания крови, цирроз печени и др.);

2 – невозможность радикальной санации сеп-

тических очагов; 3 – изменение диагноза (выявление ВИЧ – инфекции, туберкулёза и др.); 4 – интегральная оценка тяжести по APACHE II > 40 баллов; 5 – SOFA > 16 баллов.

Основные клинические и демографические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

### Результаты исследования и их обсуждение

Данные по контролю состояния септических очагов и их бактериологической характеристике в группе 1 представлены в таблице 3.

При эмпирическом выборе пациентов в группу 1 исследования, оказалось, что 50% из них

Таблица 3

#### Контроль состояния септических очагов и их бактериологическая характеристика (группа 1)

| Исследуемые показатели                                       | Результаты |
|--|------------|
| 1. Наличие 2-х и более очагов инфекции при поступлении в ОИТ | 12 (80%)   |
| 2. Возбудители инфекции:                                     |            |
| Staphylococcus haemolyticus                                  | 1          |
| Escherichia coli   | 3          |
| неустановленный возбудитель                                  | 2          |
| Streptococcus pneumoniae                                     | 2          |
| Staphylococcus aureus  | 4          |
| Corinebacterium spp.   | 1          |
| Acinetobacter spp.   | 1          |
| Staphylococcus capitis                                       | 1          |
| Proteus mirabilis  | 1          |
| Candida spp.   | 2 (12,5%)  |
| Монокультуры   | 13         |
| Микробные ассоциации   | 2          |
| 3. Всего возбудителей  | 16         |
| 4. Среднее количество возбудителей на 1 пациента             | 1,07       |
| Грам (+)   | 8 (50%)    |
| Грам (-)   | 6 (37,5%)  |
| Грибы  | 2 (12,5%)  |
| 5. Полирезистентные штаммы, %                                | 4 (25%)    |

Таблица 4

#### Предшествующая антибактериальная терапия (группа 1)

|   |           |
|---|-----------|
| 1. Амоксициллин – клавуланат                | 4         |
| 2. Кларитромицин                            | 3         |
| 3. Авелокс                                  | 2         |
| 4. Амикацин                                 | 2         |
| 5. Гатифлоксацин                            | 1         |
| 6. Ципрофлоксацин                           | 1         |
| 7. Цефотаксим                               | 1         |
| Всего: комбинации АБ                        | 14        |
| Комбинации АБ (2 и более)                   | 7 (46,7%) |
| Среднее количество препаратов на 1 пациента | 2         |

имеют Грам(+) флору и только 37,5% Грам(-) флору, что предопределяет снижение выраженности ССВО, органной дисфункции и концентрации СРБ. Отмеченное соответствует данным японских исследований R. Abbe et al. (2010).

Предшествующая антибактериальная терапия непосредственно перед её модификацией в ОИТ в группе 1 представлена в таблице 4.

Данные бактериологической и клинической эффективности эртапенема (инванза, MSD) представлены в таблицах 5, 6.

Применение эртапенема (инванза, MSD) у пациентов с тяжёлым сепсисом и полиорганной дисфункцией – недостаточностью, вызванными внегоспитальной микрофлорой, назначенного в первые 48 часов после поступления в стационар, обеспечивает бактериальную эффективность в 73,3% случаев, клиническую эффективность и выживаемость до 36 дня в 80% случаев. Прогнозируемая летальность составила 33,3%, истинная летальность 20%, то есть включением в качестве компонента эмпирической антибактериальной терапии эртапенема (инванза, MSD) мы достигли снижения летальности на 13,3% при  $p > 0,05$ .

При анализе причины недоверности полученного результата, установлено, что 2-х пациентов с летальным исходом мы включили в исследование с нарушением протокола: у первого пациента имело место изменение диагноза на этапах исследования – выявлена ВИЧ-инфекция; у второго пациента эртапенем (инванз, MSD) был назначен с профилактической целью при политравме, в итоге развилась суперинфекция штаммами, резистентными к карбапенемам 2-й группы. Без их учёта летальность составила 7,7%, что ниже прогнозируемой на 25,7% при  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что принципы антибиотикопрофилактики сформулированы в приказе МЗ Украины от 29.08.2008 года № 502 «Про затвердження клінічного протоколу з антибактеріальної профілактики в хірургії, травматології, акушерстві та гінекології» [12].

Чрезмерное или нерациональное профилак-

тическое применение антибиотиков приводит к росту развития полирезистентных штаммов, антибактериальная профилактика не должна превышать 24 часа после окончания операции. Назначение эртапенема (инванза, MSD) с профилактической целью показано только для профилактики хирургических инфекций, вызванных элективным колоректальным хирургическим вмешательством у взрослых. В этих случаях эртапенем (инванз, MSD) вводится внутривенно в дозе 1000 мг за 60 мин до оперативного вмешательства.

Дополнительно нами изучена возможность расширения спектра показаний для применения эртапенема (инванза, MSD), как антибиотика целенаправленного действия при инфекциях, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов.

Для решения данного вопроса проведено исследование 202 изолятов дисковым методом на чувствительность к эртапенему (инванзу, MSD). Данные чувствительности нозокомиальных микроорганизмов к эртапенему (инванзу, MSD) представлены в таблице 7.

Выявлена высокая чувствительность к эртапенему (инванзу, MSD):

*E. coli* – 95%, *Proteus spp.* – 84%, *Klebsiella pneumonia* – 78%, *Enterobacter spp.* – 68%.

50% и ниже выявлена чувствительность к эртапенем (инванзу, MSD) у *Citrobacter spp.* – 50%, *Pseudomonas aeruginosa* – 38%, *Acinetobacter spp.* – 19%.

Не подлежит объективному анализу чувствительность Грам(+) микрофлоры, поскольку определялись лишь 2 изолята *Staphylococcus spp.* И оба проявили чувствительность к эртапенему (инванзу, MSD), что требует дальнейшего накопления данных и их анализа.

Контроль септических очагов и их бактериологическая характеристика представлены в таблице 8.

Предшествующая антибактериальная терапия (непосредственно до назначения имипенема (тиенама, MSD) представлена в таблице 9.

Таблица 5

**Бактериологическая эффективность эртапенема (инванза, MSD)**

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| Эрадикация возбудителя           | 3          |
| Условная эрадикация              | 8          |
| Персистирование                  | 3          |
| Эрадикация с суперинфекцией      | 1          |
| Рецидив                          | 0          |
| Положительный результат          | 11 (73,3%) |
| Отрицательный результат          | 4 (26,7%)  |
| Бактериологическая эффективность | 73,3%      |

Таблица 6

**Клиническая эффективность эртапенема (инванза, MSD)**

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| Выздоровление              | 11                   |
| Улучшение                  | 1                    |
| Невозможность оценить      | 2                    |
| Положительный результат    | 12 (80%)             |
| Выживаемость до 36-го дня  | 12 (80%)             |
| Летальность                | 3 (20%)              |
| Прогнозируемая летальность | 5 (33,3%)            |
| Снижение летальности       | 13,3% ( $p > 0,05$ ) |

Данные бактериологической и клинической эффективности имипенема (тиенама, MSD) представлены в таблицах 10, 11.

На первый взгляд, бактериальную эффективность 53,3% можно считать низкой. Однако в результате длительности заболевания, длительности пребывания пациентов в среде «обогащенной» нозокомиальными штаммами, множественных этапных хирургических санаций сформировалась предрасположенность к формированию суперинфекции. Так, в 5 случаях диагностирован *Pseudomonas aeruginosa*, в 2 случаях – *Enterococcus fecalis*, в 1 случае – *Staphylococcus*

*epidermidis*.

Отсутствие клинического эффекта мы наблюдали в 1 случае (6,7%), когда в первые 48 часов не произошло регресса проявлений ССВО, регресса СПОН, положительной динамики со стороны септического очага. После уточнения этиологии – *Enterococcus fecalis* (устойчивого ко всем карбопенемам) в сочетании с *Candida albicans*, модификации антибактериальной и антимикотической химиотерапии [ ванкомицин (гликопептид) + вифенд], наметилась положительная динамика. В последующие 48 часов развилось повторное ухудшение с неблагоприятным исхо-

Таблица 7

**Чувствительность нозокомиальных возбудителей к эртапенему (инванзу, MSD)**

| Возбудитель                   | Общее кол-во | Чувствительные |     | Слабо-чувствительные |    | Устойчивые  |    |
|-------------------------------|--------------|----------------|-----|----------------------|----|-------------|----|
|                               |              | Абсол.число    | %   | Абсол.число          | %  | Абсол.число | %  |
| <i>Acinetobacter spp.</i>     | 42           | 8              | 19  | 9                    | 21 | 25          | 60 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 47           | 18             | 38  | 2                    | 4  | 27          | 58 |
| <i>Enterobacter spp.</i>      | 50           | 34             | 68  | 2                    | 4  | 14          | 28 |
| <i>Proteus spp.</i>           | 25           | 21             | 84  |                      |    | 4           | 16 |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>   | 9            | 7              | 78  |                      |    | 2           | 12 |
| <i>Citrobacter spp.</i>       | 4            | 2              | 50  |                      |    | 2           | 50 |
| <i>Escherichia coli</i>       | 21           | 20             | 95  |                      |    | 1           | 5  |
| <i>Morganella spp.</i>        | 2            |                |     | 1                    | 50 | 1           | 50 |
| <i>Staphylococcus spp.</i>    | 2            | 2              | 100 |                      |    |             |    |
| Всего:                        | 202          | 112            | 55  | 14                   | 7  | 76          | 38 |

Таблица 8

**Контроль состояния септических очагов и их бактериологическая характеристика (группа 2)**

| Клиническая и бактериологическая характеристика                                  | Показатели |
|--|------------|
| 1. Наличие 2-х и более очагов при поступлении в ОИТС                             | 3 (20%)    |
| 2. Появление новых септических очагов или прогрессирование имевшихся             | 5 (33%)    |
| 3. Возбудители инфекции:   |            |
| – <i>Staphylococcus aureus</i>   | 2          |
| – <i>Streptococcus spp.</i>  | 3          |
| – <i>Enterococcus fecalis</i>  | 2          |
| – <i>Corynebacter spp.</i>   | 1          |
| – <i>Acinetobacter spp.</i>  | 6          |
| – <i>Enterobacter spp.</i>   | 5          |
| – <i>Klebsiella pneumon.</i>   | 1          |
| – <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 5          |
| – <i>Proteus mirabilis</i>   | 1          |
| – <i>Escherichia coli</i>  | 3          |
| – <i>Candida spp.</i>  | 4          |
| – Монокультуры   | 0          |
| – Микробные ассоциации   | 4          |
| – Микомикробные ассоциации   | 4          |
| 4. Всего возбудителей  | 33         |
| 5. Среднее количество возбудителей на 1 больного:                                | 2,2        |
| – Грам (+)   | 7 (24,1%)  |
| – Грам (–)   | 22 (75,9%) |
| – Грибы  | 4 (12,1%)  |
| 6. Резистентность к имеющимся антибиотикам, используемым до назначения имипенема | 30 (90,9%) |

**Таблиця 9**

**Предшествующая антибактериальная терапия (непосредственно до назначения имипенема-тиенама, MSD)**

| Препарат                               | Количество случаев, % |
|--|-----------------------|
| Цефепим                                | 2                     |
| Меронем                                | 1                     |
| Дорипенем                              | 1                     |
| Амоксицилин                            | 3                     |
| Авелокс                                | 1                     |
| Амикацин                               | 6                     |
| Цефтриаксон                            | 4                     |
| Цефоперазон-сульбактам                 | 4                     |
| Гатифлоксацин                          | 4                     |
| Цефотаксим                             | 3                     |
| Цефтазидим                             | 3                     |
| Всего:                                 | 32                    |
| Комбинации АБП (2 и более)             | 15 (100%)             |
| Флуконазол                             | 10 (67%)              |
| Количество препаратов на 1-го пациента | 2,13                  |

**Таблиця 11**

**Клиническая эффективность имипенема (тиенама, MSD)**

| Критерии оценки            | Количественные характеристики |
|----------------------------|-------------------------------|
| Выздоровление              | 5 (33,3%)                     |
| Улучшение                  | 5 (33,3%)                     |
| Невозможно оценить         | 4 (26,7%)                     |
| Отсутствие эффекта         | 1 (6,7%)                      |
| Положительный результат    | 10 (66,6%)                    |
| Выживаемость до 36 дня     | 11 (73,3%)                    |
| Летальность                | 5 (33,3%)                     |
| Прогнозируемая летальность | 10 (66,6%)                    |
| Снижение летальности       | 33,3%                         |

дом, при этом был высеян *Acinetobacter spp.*

Клиническая эффективность. По критерию «невозможно оценить» наблюдалось 4 случая при декомпенсации коморбидной патологии

(ХПН терминальной стадии, цирроз печени), отсутствии перспектив хирургического устранения источника сепсиса (панкреонекроз со множественными обширными участками некроза и инфицирования, трахеопищеводный свищ больших размеров с постоянной аспирацией после неэффективной эндоскопической операции

**Таблиця 10**

**Бактериологическая эффективность имипенема (тиенама, MSD)**

| Критерии оценки                  | Количественные характеристики |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Эрадикация возбуждения           | 2 (13,3%)                     |
| Условная эрадикация              | 6 (40%)                       |
| Эрадикация с суперинфекцией      | 4 (26,7%)                     |
| Персистирование                  | 3 (20,7%)                     |
| Рецидив                          | 0                             |
| Положительный результат          | 8 (53,3%)                     |
| Отрицательный результат          | 7(46,7%)                      |
| Бактериологическая эффективность | 53,3%                         |

со стентированием пищевода дефекта). При этом определяли тяжесть состояния пациентов и прогноз заболевания в целом.

**Выводы**

1. Применение эртапенема (инванза, MSD) в качестве компонента эмпирической антибактериальной химиотерапии у пациентов тяжелым сепсисом и септическим шоком, вызванными внегоспитальной микрофлорой, назначенного в первые 48 часов после поступления в стационар, обеспечивает снижение истинной летальности по отношению к прогнозируемой на 25,7% ( $p < 0,05$ ).

2. Назначение эртапенема (инванза, MSD) с профилактической целью показано только для профилактики хирургических инфекций, вызванных элективным колоректальным оперативным вмешательством.

3. Включение эртапенема (инванза, MSD) в комплекс эмпирической антибактериальной химиотерапии, не сопровождается селекцией полирезистентных штаммов и не вызывает развития кросс-резистентности к карбапенемам 2-й группы.

4. У пациентов с тяжелым сепсисом и полиорганной дисфункцией-недостаточностью, вызванными нозокомиальными штаммами возбудителей, особенно характерных для отделений интенсивной терапии сепсиса, назначение имипенема (тиенама, MSD) обеспечивает бактериологическую эффективность в 53,3% случаев, клиническую эффективность в 66,6% случаев, выживаемость до 28 дня в 73,3% случаев.

5. При применении имипенема (тиенама, MSD) у пациентов с тяжелым сепсисом истинная летальность снизилась на 33,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с прогнозируемой – 66,6%.

## Литература

- Melamed A., Sorvillo F. J. The burden of sepsis – associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple – cause – of – death data // *Critical Care*. – 2009. – Vol. 13(2). – R. 28.
- Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., Abraham E. et. al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference// *Critical Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250–1256.
- Pierracos Ch., Vincent J. L., Sepsis biomarkers: A review// *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14(6). – R. 15.
- Marshall J. C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis// *Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 2290–2298.
- Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and endpoints: preferred definitions and conceptual framework// *Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 69. – P. 89–95.
- Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M., Bion J. et.al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock: 2008//*Crit Care Med.* – 2008. Vol. 36. P. 296–327.
- Opal S. M., La Rosa S. Jear in review 2008 : *Critical Care – sepsis*// *Critical Care*. – 2009. – Vol. 13(5). – R. 224.
- Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M., Bion J. et.al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock: 2008//*Crit Care Med.* – 2008. Vol. 36. P. 17–60.
- Lehmann L.E., Hunfeld KP, Steinbrucker M., Brade V., Book M., Seifert H., Bingold T., Hoeft A., Wissing H., Stuber F. Improved detection of blood stream pathogens by real-time PCR in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Jan; 36 (1): 49–56
- Schuetz P., Batchwaroff M., Dusemund F., Albrich V., Burgi U., Maurer M., Brutsche M., Huber A. R., Muller B. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 2010 Mar; 29 (3): 269–277.
- Мальцева Л. А., Усенко Л. В., Мосенцев Н. Ф., Мосенцев Н. Н., Волков А. О. (2004) Ключевые рекомендации по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока с вариантом клинико-статистической модели PIRO (Практическое руководство). Днепропетровск, 58 с.
- Приказ Министерства Здравоохранения Украины от 29.08.2008 года № 502 «Про затвердження клінічного протоколу з антибактеріальної профілактики в хірургії, травматології, акушерстві та гінекології».

## РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ КАРБАПЕНЕМІВ У ПАЦІЄНТІВ З СЕПТИЧНИМ ШОКОМ

*Мальцева Л. О., Мосенцев М. Ф., Закачуріна О. Є.*

*Дніпропетровська державна медична академія*

*Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова*

В роботі приведені бактеріологічна та клінічна ефективність ертапенему (інванзу, MSD) у пацієнтів з тяжким сепсисом і дисфункцією-недостатністю однієї або більше систем, викликаних внегоспітальною мікрофлорою при середньому і високому ризику небажаних наслідків, а також імпіпенему (тіенаму, MSD) у пацієнтів з тяжким сепсисом і поліорганною недостатністю з високим і дуже високим ризиком летальності внаслідок інфукування нозокоміальними збудниками, резистентними до наявних антибіотиків.

**Ключові слова:** тяжкий сепсис, септичний шок, емпірична антибактеріальна хіміотерапія, ертапенем (інванз, MSD), імпіпенем (тіенам MSD), бактеріологічна ефективність, клінічна ефективність.

## RATIONAL APPLICATION OF THE CARBAPENEMS AT PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

*Maltseva L. O., Mosentsev M. F., Zakachurina O. E.*

*Dniepropetrovsk state medical academy*

*Dniepropetrovsk regional clinic hospital name after Mechnikov*

The bacteriological and clinical efficiency of an ertapenem (invanz, MSD) were presented in work at patients with a heavy sepsis and dysfunction-insufficiency of one or more systems, caused by extrahospital microflora at average and high risk of a failure, and also imipenem (tienam, MSD) at patients with a heavy sepsis and poliorgannic insufficiency with high and very high risk of a lethality owing to an infection nosocomial activators resistant to available antibiotics.

**Keywords:** a heavy sepsis, septic shock, ertapenem (invanz, MSD), imipenem (tienam, MSD), empirical antibacterial chemotherapy, bacteriological efficiency, clinical efficiency.