

Перспективы применения
цефепима/сульбактама в клинике.
Мнение микробиолога и клинического
фармаколога

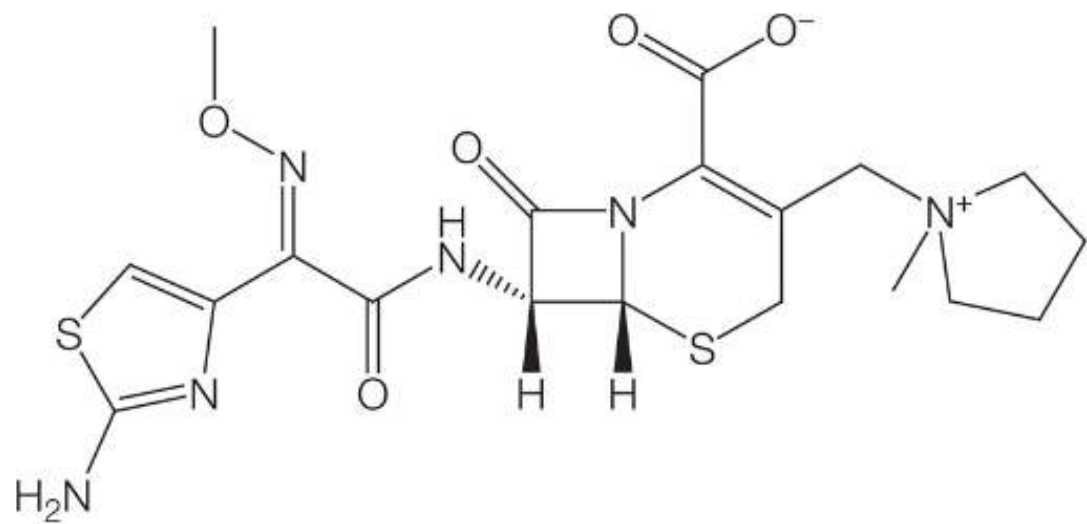
Сергей Сидоренко

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Кафедра медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург

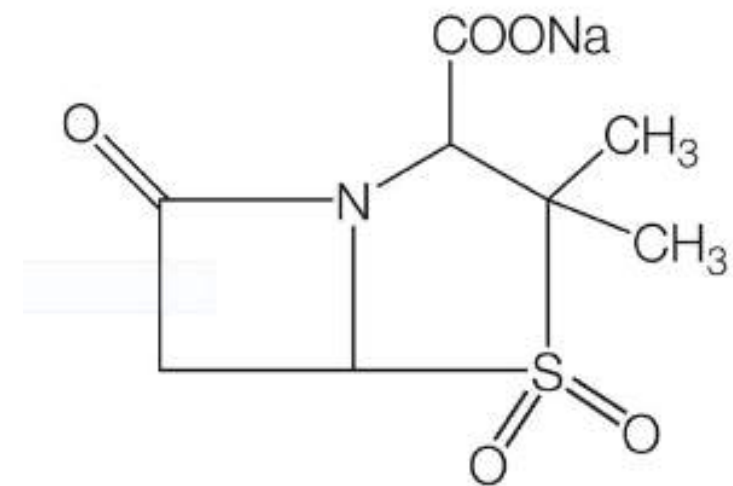
Идеология создания защищенных цефалоспоринов

Использовать лучший цефалоспорин в
сочетании с лучшим ингибитором

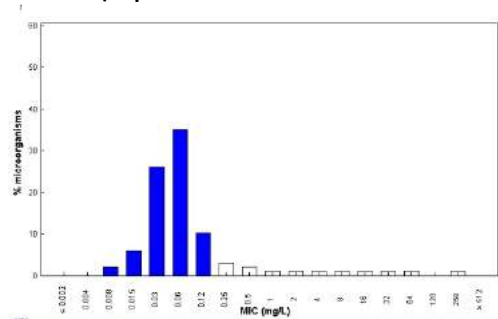
Цефепим



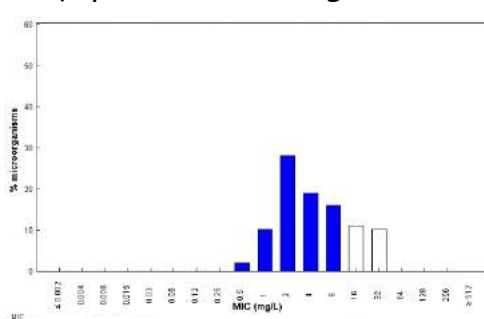
Сульбактам



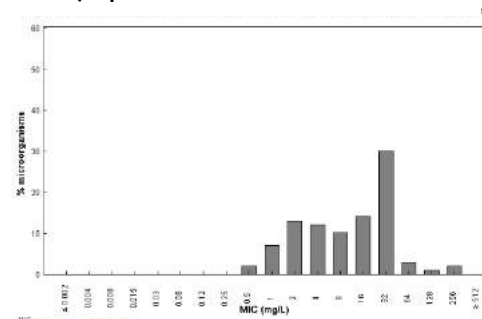
Цефепим – *E.coli*



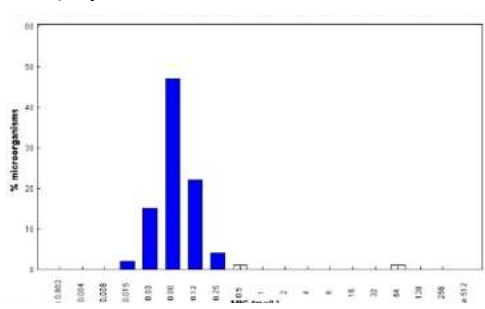
Цефепим – *P. aeruginosa*



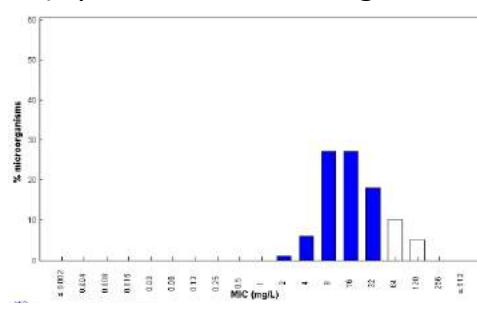
Цефепим – *A. baumannii*



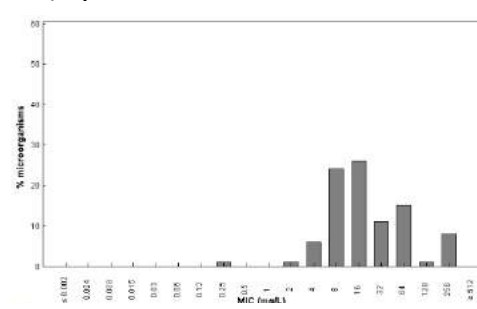
Цефотаксим – *E.coli*



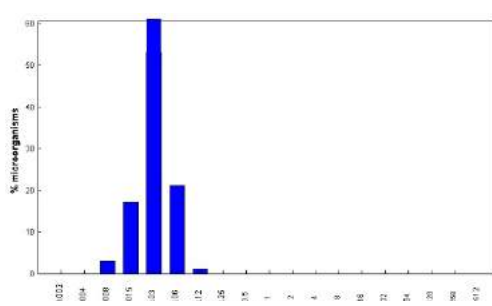
Цефотаксим – *P. aeruginosa*



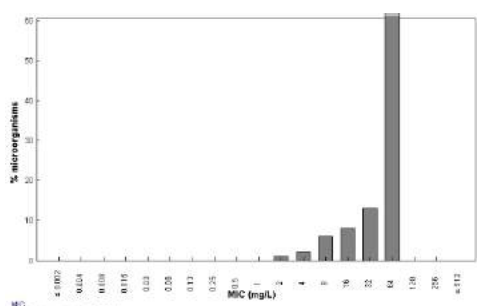
Цефотаксим – *A. baumannii*



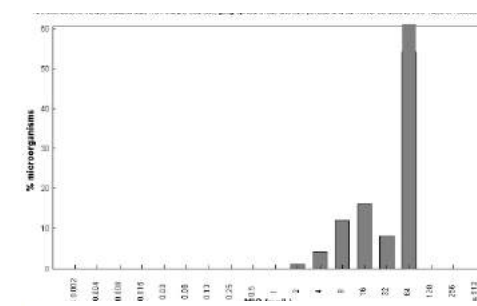
Цефтриаксон – *E.coli*



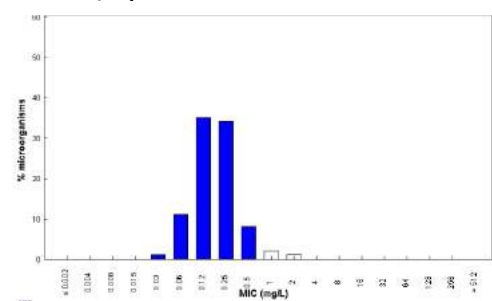
Цефтриаксон – *P. aeruginosa*



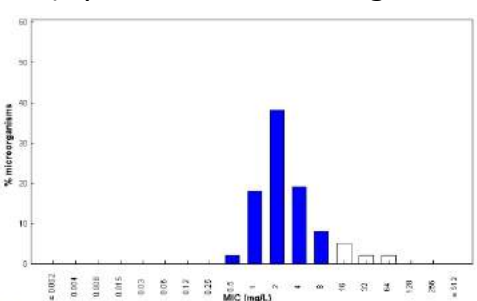
Цефтриаксон – *A. baumannii*



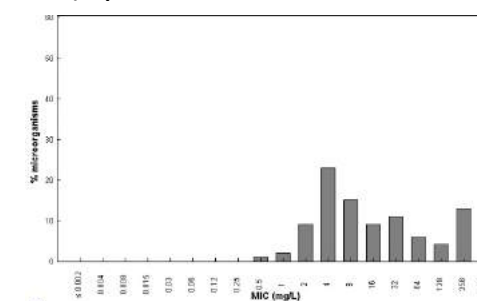
Цефтазидим – *E.coli*



Цефтазидим – *P. aeruginosa*



Цефтазидим – *A. baumannii*



Сравнительная природная активность основных цефалоспоринов в отношении Грам (-) бактерий

Распределение МПК

Спектр гидролитической активности основных бета-лактамаз и спектр активности ингибиторов

Клас с	Энзимы	Спектр гидролитической активности					Чувствительность к ингибиторам					
		Аминопе н	Цеф I	Цеф II	Цеф III	Цеф IV	Азтреона м	Карбапен емы	Клав	Сульб	Тазо	Авибак
C	AmpC	++	++	++	++	-	++	-	-	+/-	+/-	+
A	TEM, SHV, широкого спектра	++	+/-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	TEM, SHV, CTX, расширенного спектра	++	++	++	++	++	++	-	+/-	+/-	+/-	+
	KPC	++	++	-	++	++	+	++	+/-	+/-	+/-	+
D	OXA-48	++	++	+/-	+/-	+	-	+	-	-	-	+/-
	OXA-типы Acinetobacter spp.	++	++	+/-	+/-	+	-	++	-	-	-	+/-
B	IMP	++	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	VIM	++	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	NDM	++	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-

Сравнительная активность ингибиторов бета-лактамаз

Enzyme	IC ₅₀ (μM)		
	Clavulanic acid	Sulbactam	Tazobactam
Class A			
<i>S. aureus</i> PC1	0.03	0.08	0.03
TEM-1	0.09	0.9	0.1
TEM-2	0.02	2.4	0.02
TEM-9	0.009	0.27	0.08
TEM-10	0.005	0.94	0.09
SHV-1	0.012	12	0.15
Class C			
P99	>100	5.6	0.008
Class D			
OXA-1	1.8	4.7	1.4

Предложения EUCAST по клиническим критериям чувствительности

S – Чувствительный, стандартный режим дозирования: Микроорганизм характеризуется как чувствительный (стандартный режим дозирования), в случае высокой вероятности терапевтического эффекта при использовании стандартного режима дозирования

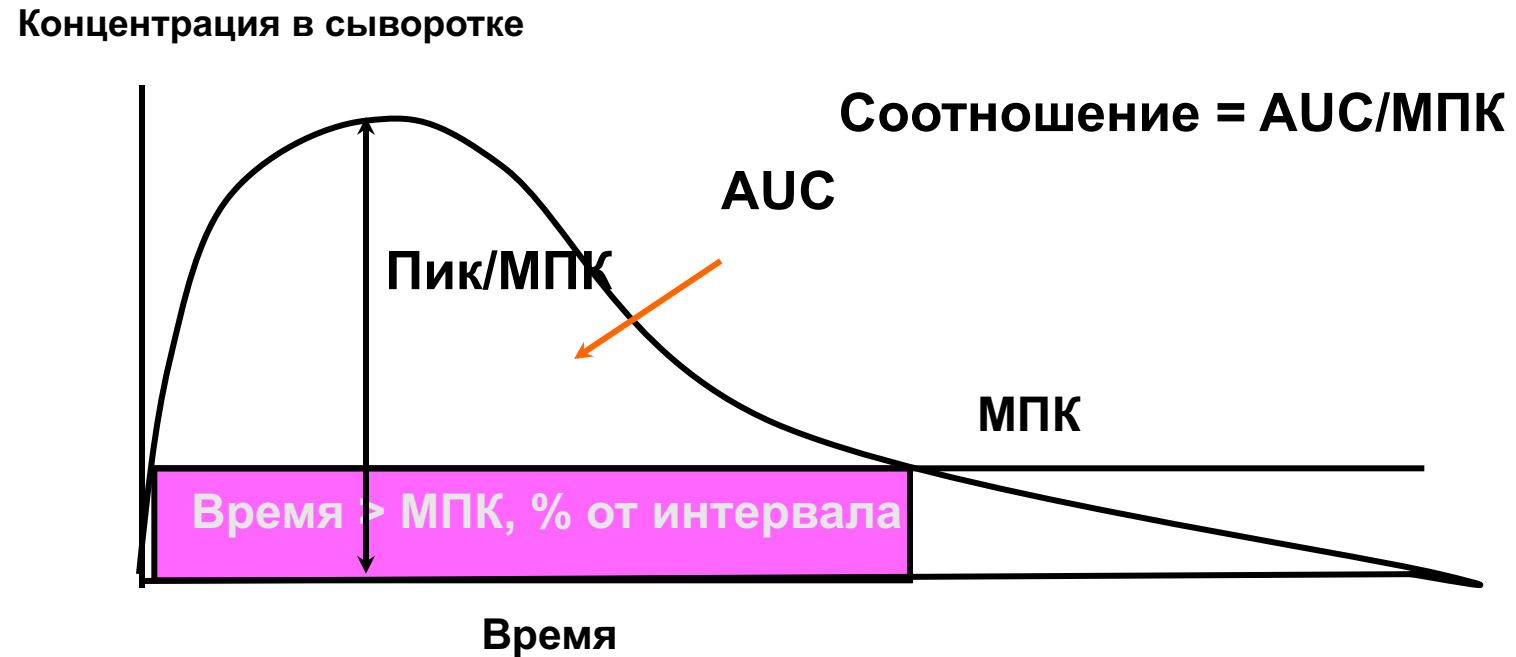
I – Чувствительный, усиленное воздействие*: Микроорганизм характеризуется как чувствительный (стандартный режим дозирования), в случае высокой вероятности терапевтического эффекта при усилении воздействия препарата в результате корректировки режима дозирования или концентрации препарата в очаге инфекции

R – Резистентный: Микроорганизм характеризуется как резистентный в случае высокой вероятности неудачи лечения даже при повышенном воздействии

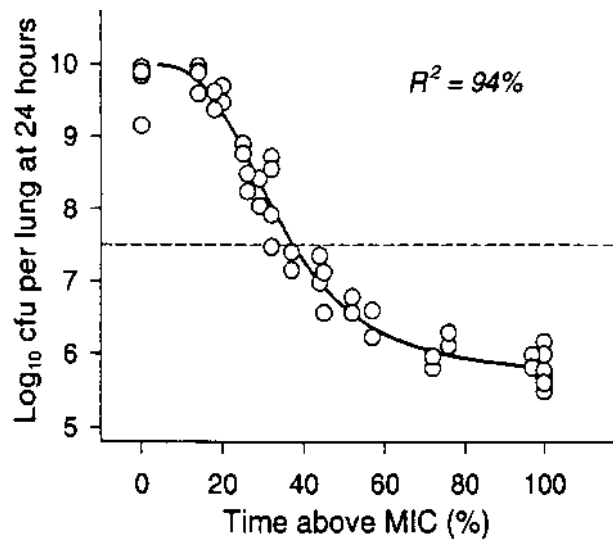
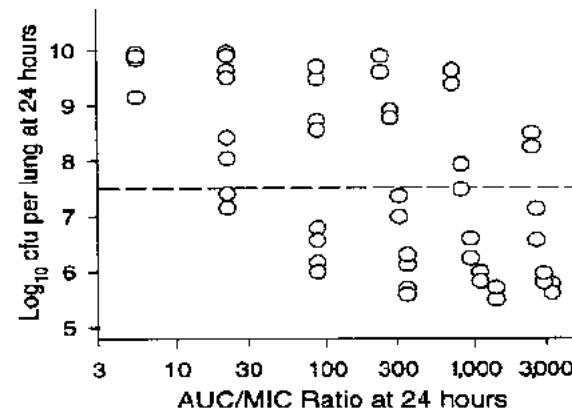
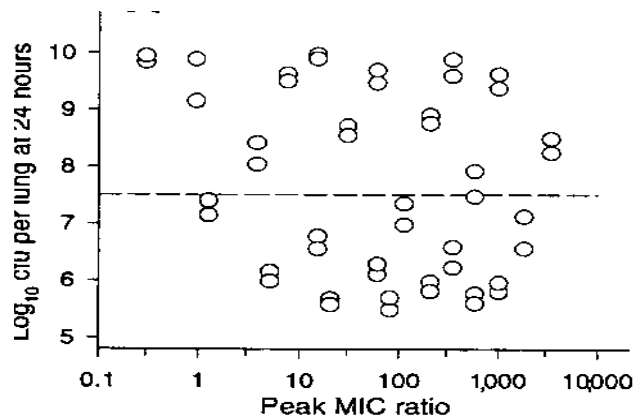
Примечание* Воздействие является функцией способа введения, дозы, интервала дозирования, длительности инфузии, на микроорганизм в очаге инфекции будет также влиять распределение и экскреция антимикробного агента

Взаимосвязь между фармакокинетикой и МПК

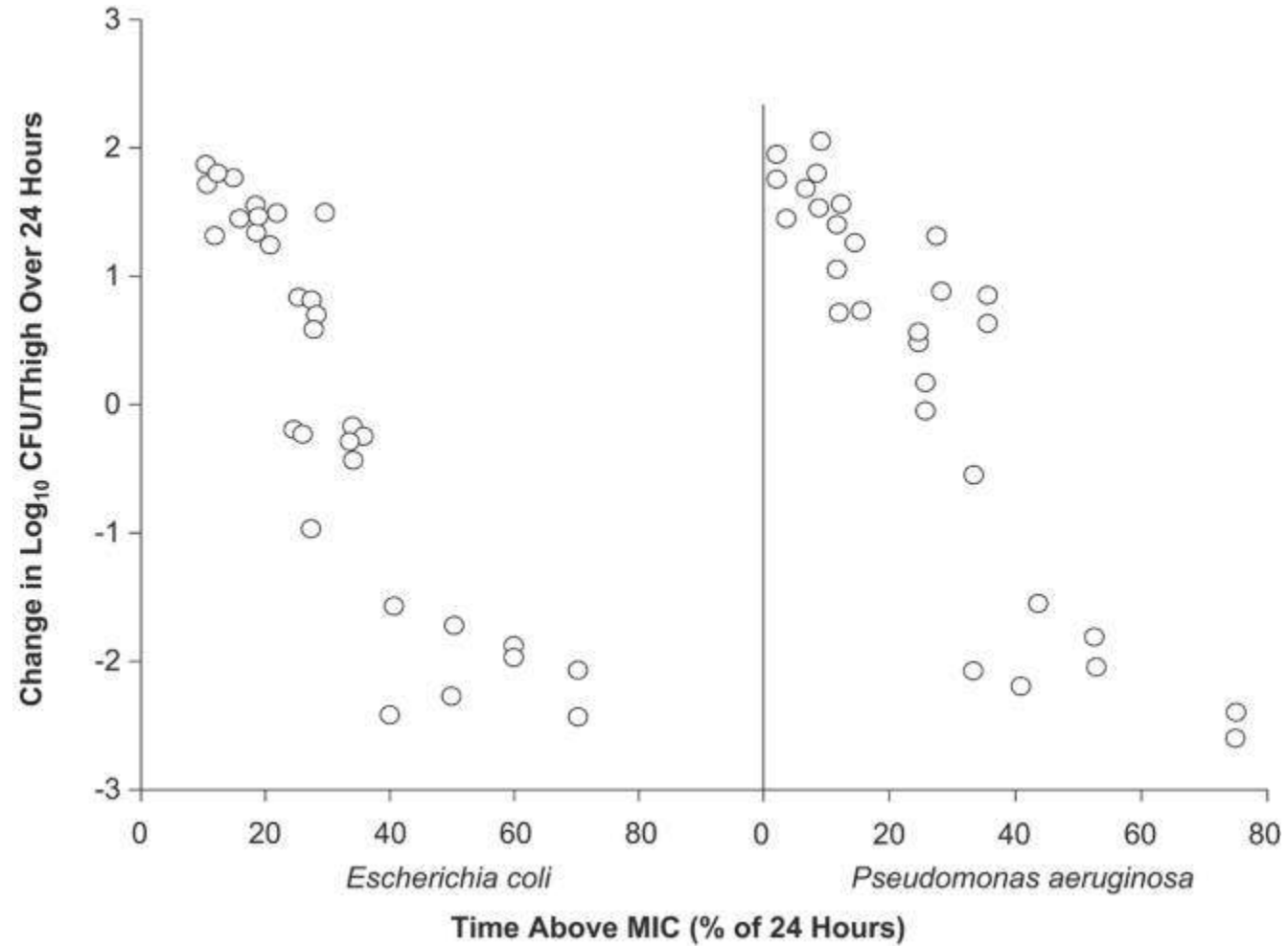
- Предикторы эффективности



Концентрация *K. pneumoniae* в легких мышей на фоне лечения цефотаксимом



Фармакодинамика меропенема в эксперименте



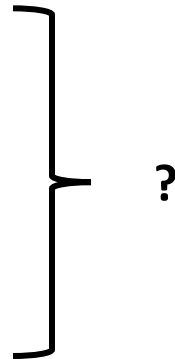
Предикторы эффективности бета-лактамов

Экспериментальные инфекции

- $f_{T>MIC} = 40\% - 70\%$

Клинические наблюдения

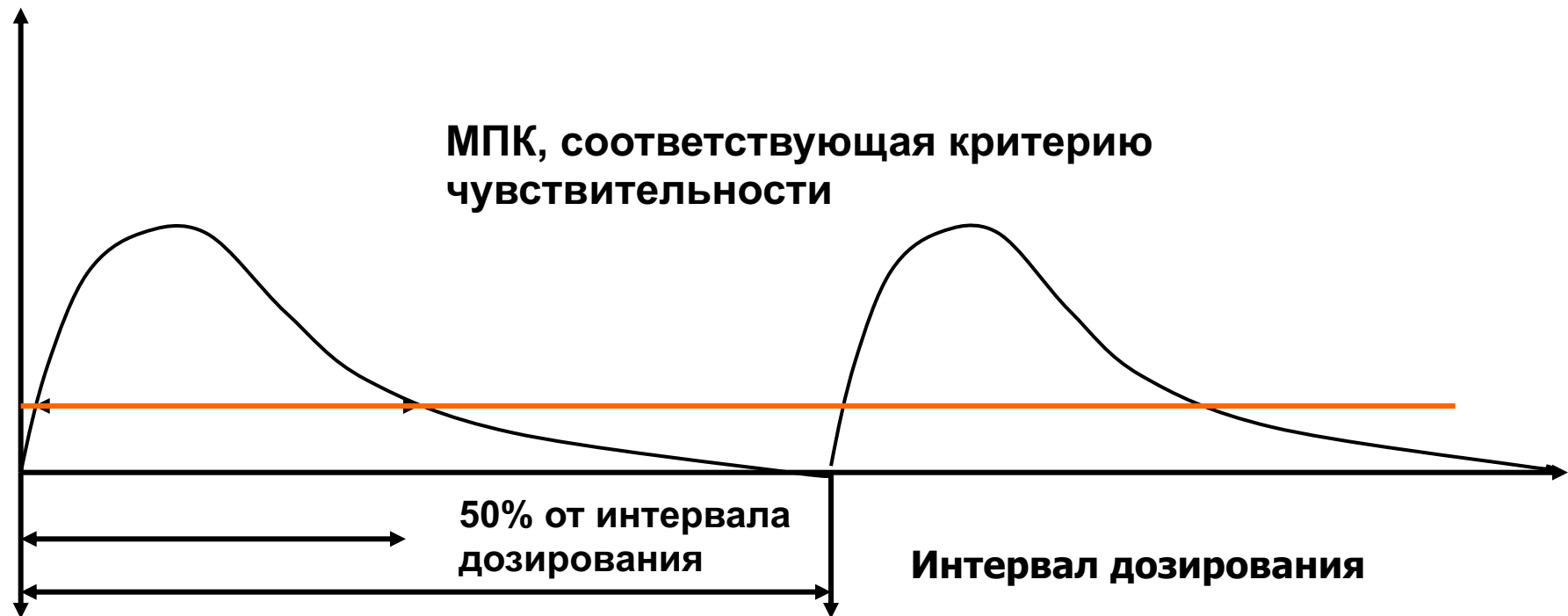
- $f_{T>MIC} = 100\%$
- $f_{T>4\times MIC} = 50\%$
- $f_{T>4\times MIC} = 100\%$



Фармакодинамическое обоснование критериев чувствительности Прогнозирование эффективности терапии

Бета-лактамы

- $(T > \text{МПК}) > 50\%$



Режимы дозирования в зависимости от заболевания в пересчете на цефепим

Инфекции мочевых путей, легкой и средней тяжести:	500 мг-1 г в/в или в/м	каждые 12 часов
--	-------------------------------	------------------------

Другие инфекции, легкой и средней тяжести:	1 г в/в или в/м	каждые 12 часов
---	------------------------	------------------------

Тяжелые инфекции:	2 г в/в	каждые 12 часов
--------------------------	----------------	------------------------

Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции:	2 г в/в	каждые 8 часов
---	----------------	-----------------------

Вероятность достижения целевых PK/PD индексов у пациентов в ОРИТ

Dosing and PK/PD Data	Antibiotic (No. of Patients)		
	Cefepime (n = 14)	Ceftriaxone (n = 33)	Meropenem (n = 89)
Dosage per 24 h ^b , g	6.0 (5.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	3.0 (3.0–4.0)
50% $fT_{>MIC}$ achieved	78.6%	97.0%	95.0%
50% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	50.0%	93.9%	68.8%
100% $fT_{>MIC}$ achieved	78.6%	93.9%	69.7%
100% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	71.4%	87.9%	41.6%

Моделирование фармакодинамики цефепима методом Монте Карло

МПК (мкг/мл)	T>MIC при 1 г каждые 12 ч			
	40%	50%	60%	70%
0.5	100	100	100	99.8
1	100	100	99.8	97.5
2	100	100	96.1	82.6
4	99.4	91.3	66.5	34.6
8	77.1	35.9	9.8	1.8
16	5.8	0.6	0	0
32	0	0	0	0

Моделирование фармакодинамики цефепима методом Монте Карло

МПК (мкг/мл)	T>MIC при 2 г каждые 12 ч			
	40%	50%	60%	70%
0.5	100	100	100	100
1	100	100	100	100
2	100	100	100	91.4
4	100	99.5	95.9	81.6
8	99.4	90.6	65.6	33.8
16	76.6	35.5	9.7	2.1
32	6.4	0.7	0.1	0

Моделирование фармакодинамики цефепима методом Монте Карло

МПК (мкг/мл)	T>MIC при 2 г каждые 8 ч			
	40%	50%	60%	70%
0.5	100	100	100	100
1	100	100	100	100
2	100	100	100	100
4	100	100	100	100
8	100	100	94.4	95.3
16	100	94.4	76.6	20.1
32	58.0	23.1	6.4	1.6

Оценка чувствительности

Цефепим, критерии EUCAST

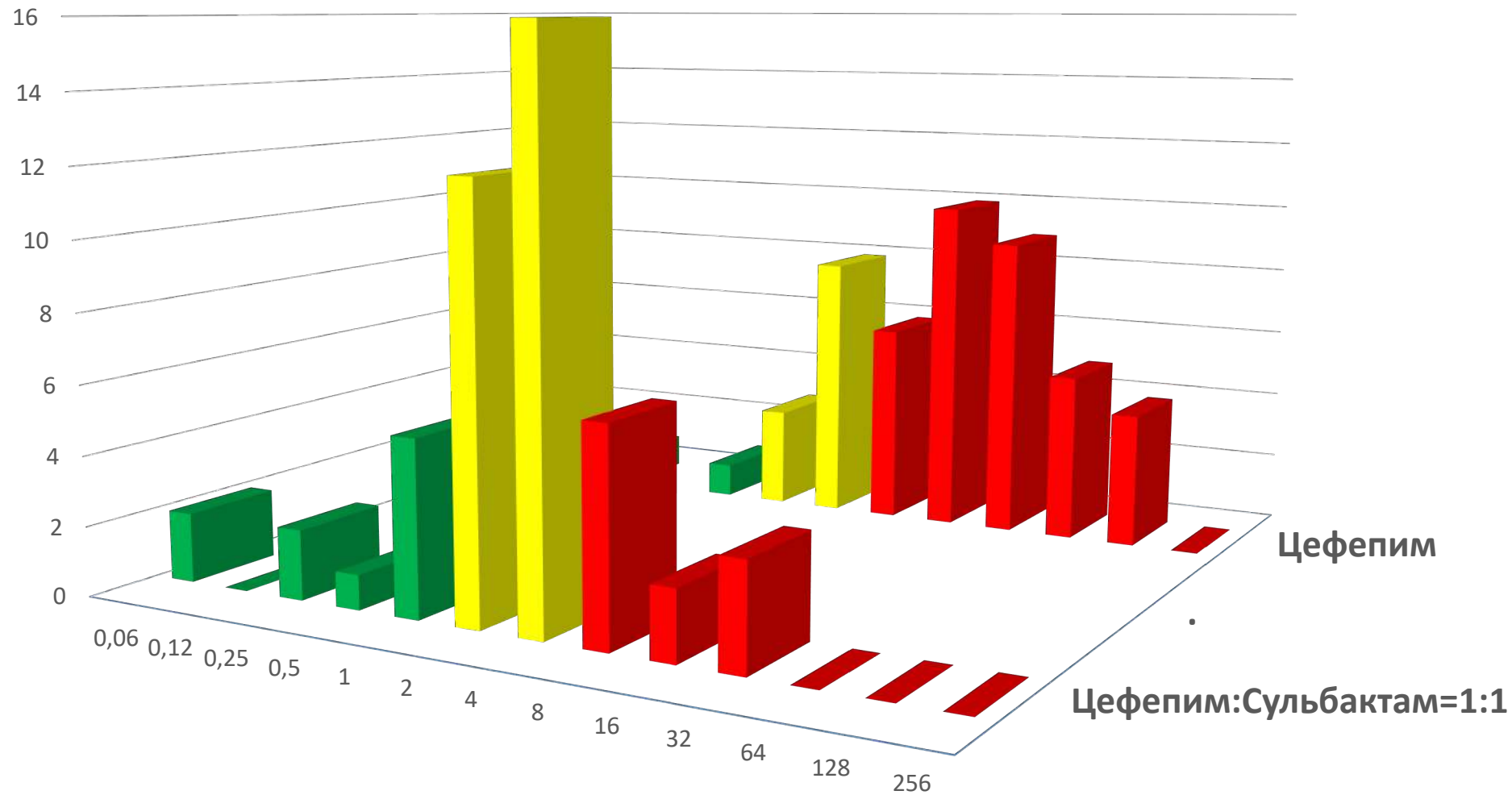
	S	R
МПК (мкг/мл):	≤ 1.0	> 4.0
Диаметр зоны при 30 мкг/диск (мм):	≥ 27	< 24

Цефепим/сульбактам

Использовать метод серийных разведений, в присутствии постоянной концентрации сульбактама = 4.0 мкг/мл

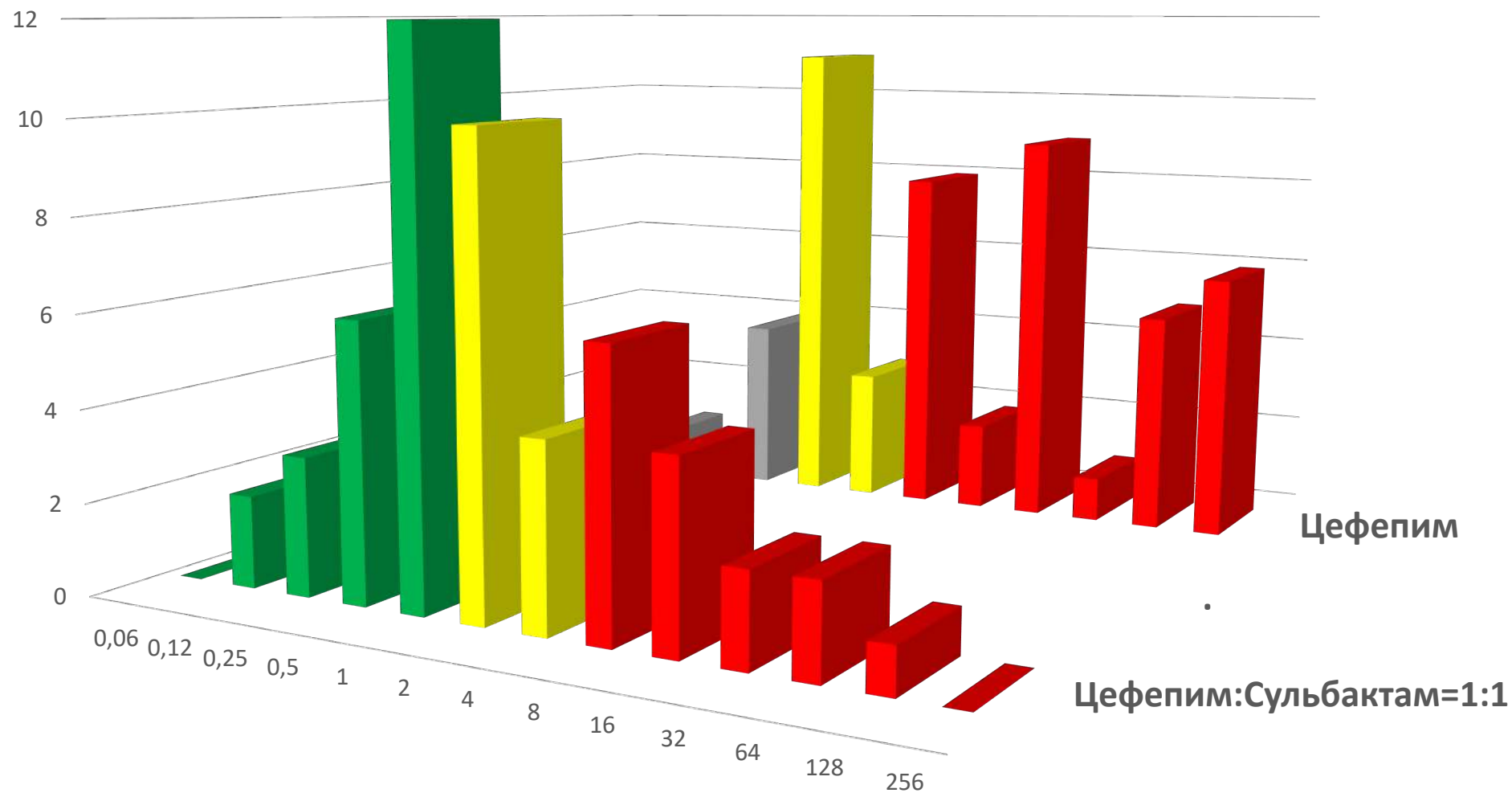
	S	R
МПК по цефепиму (мкг/мл):	≤ 1.0	> 4.0

Влияние сульбактама на МПК цефепима в отношении *E. coli*, продуцирующих БЛРС



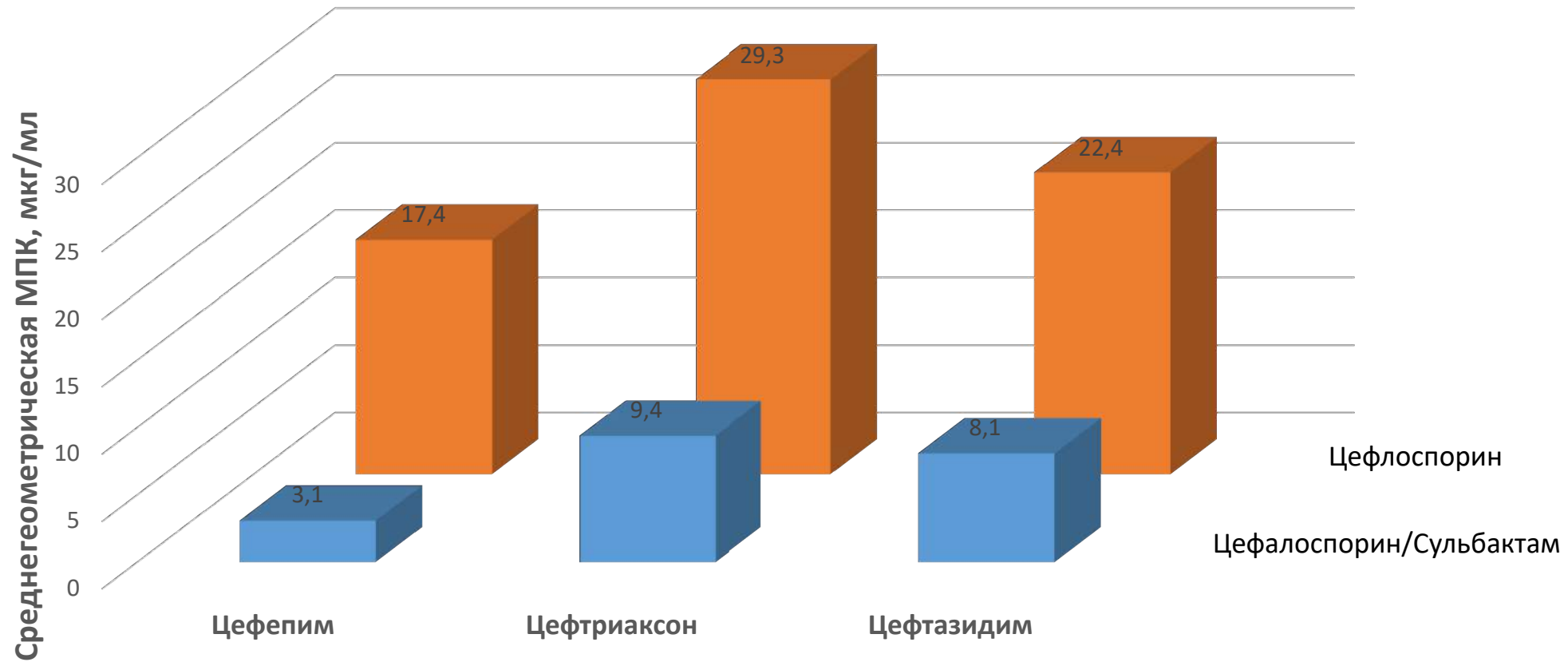
Собственные данные

Влияние сульбактама на МПК цефепима в отношении *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС

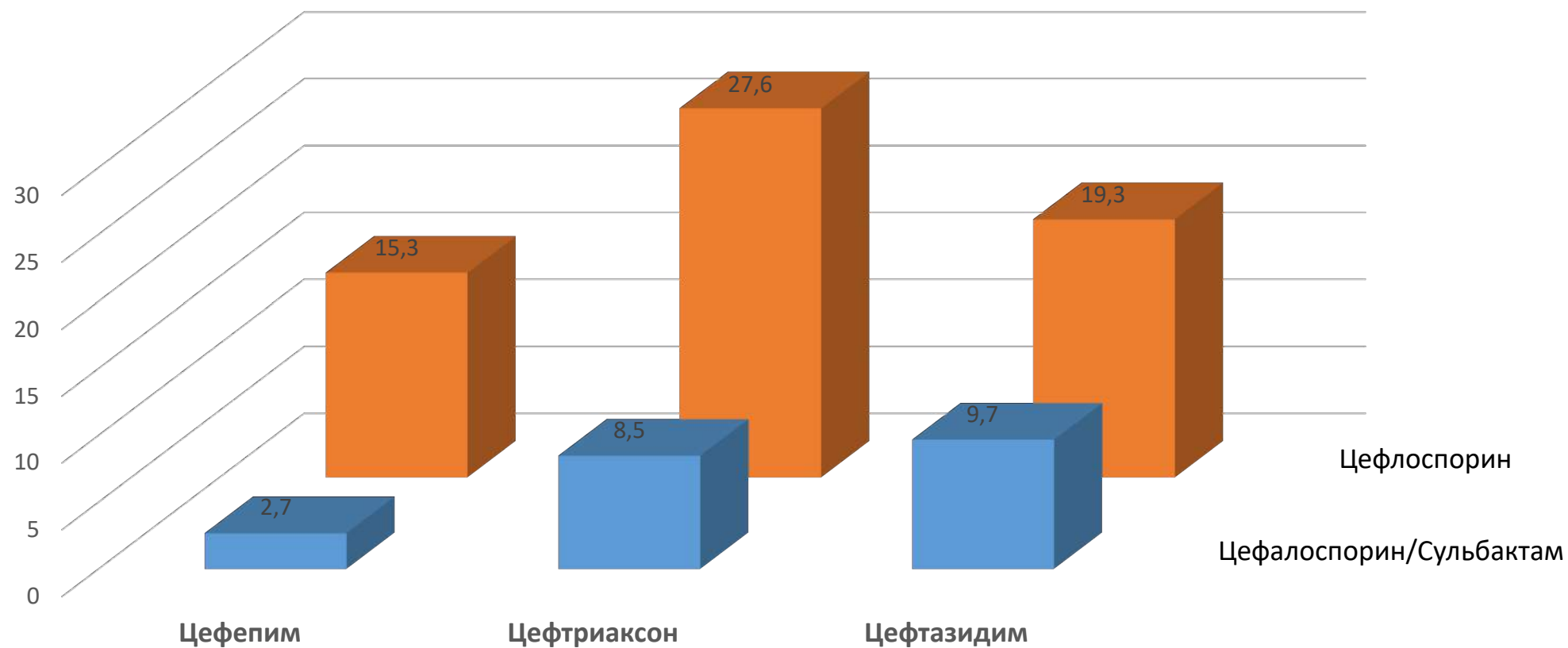


Собственные данные

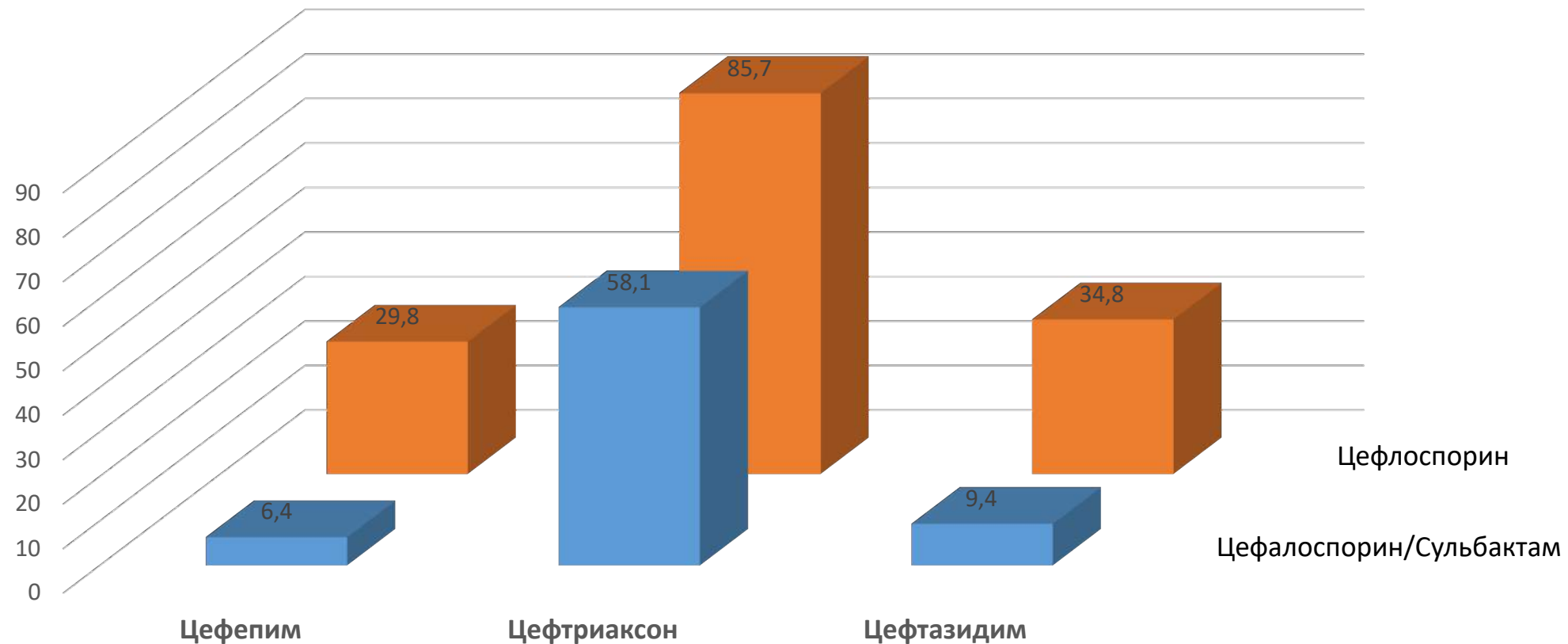
Среднегеометрические значения МПК цефалоспоринов и их комбинаций с сульбактамом в отношении *E. coli*, продуцирующих БЛРС



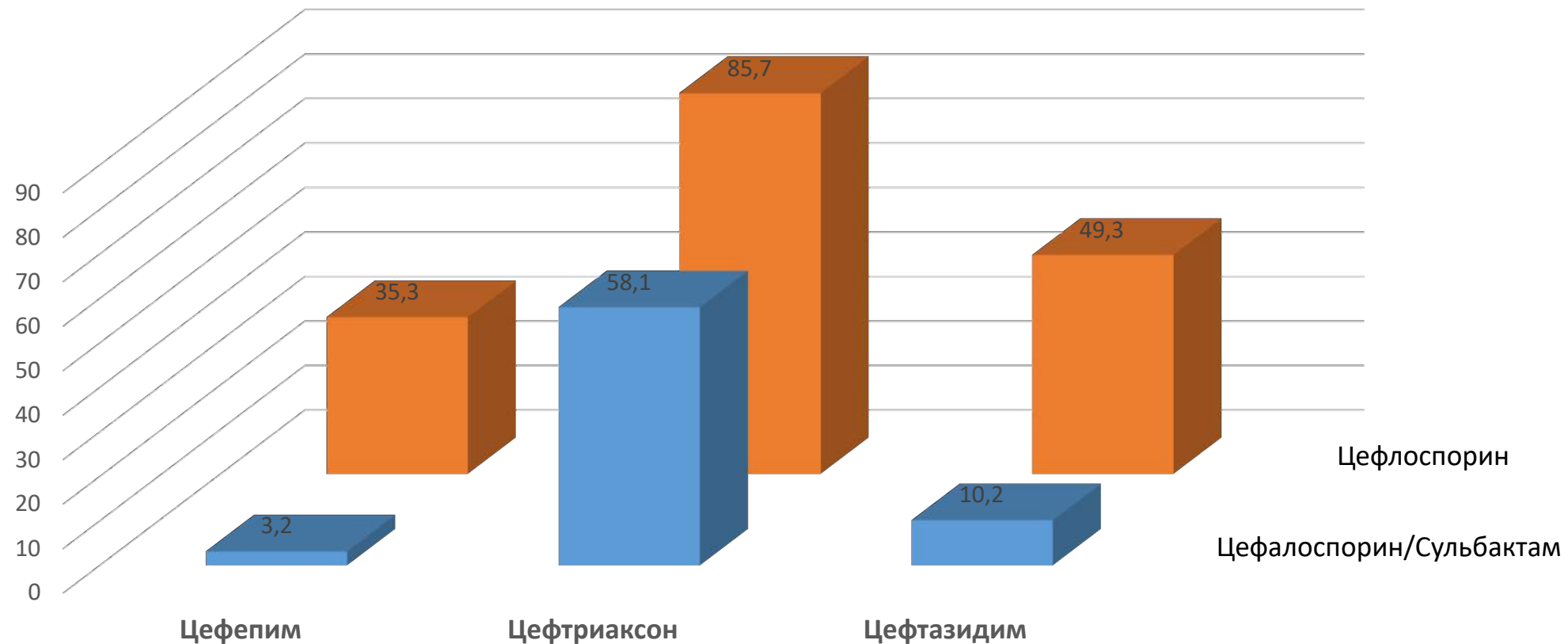
Среднегеометрические значения МПК цефалоспоринов и их комбинаций с сульбактамом в отношении *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС



Среднегеометрические значения МПК цефалоспоринов и их комбинаций с сульбактамом в отношении *P. aeruginosa*



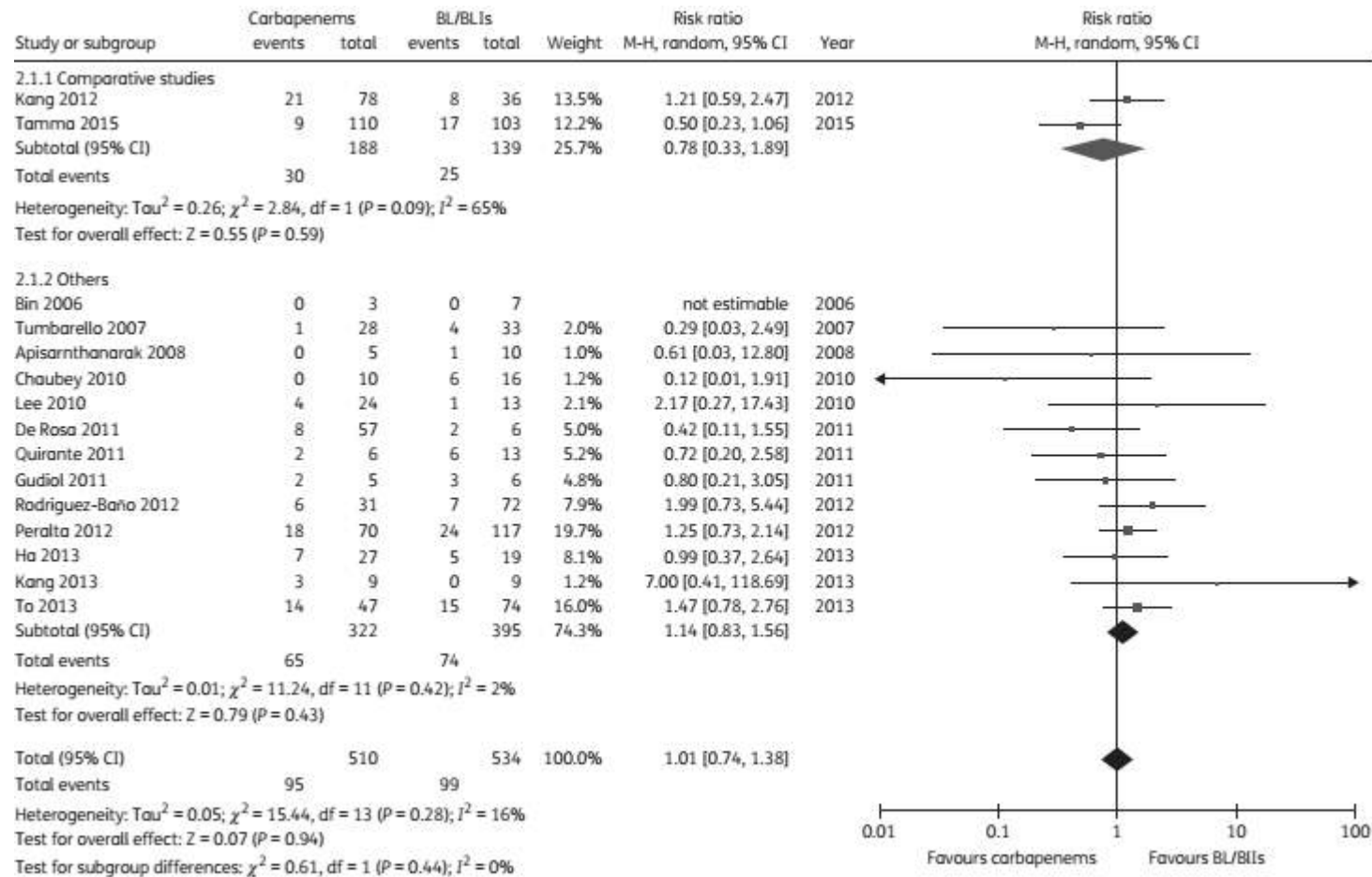
Среднегеометрические значения МПК цефалоспоринов и их комбинаций с сульбактамом в отношении *A. baumannii*



Экспериментальная фармакокинетика

Препарат/Доза	Максимальная концентрация в сыворотке крови, мкг/мл	Период полувыведения, ч	Площадь по фармакокинетической кривой, мкг/ч/мл
Цефепим 10 мг/кг	19.6	0.5	12.6
Сульбактам 10 мг/кг	16.5	0.4	11.4
Цефепим 20 мг/кг	25.4	0.6	23.4
Сульбактам 20 мг/кг	23.8	0.5	19.5
Цефепим 10/Сульбактам 10	18.7/15.9	0.5/0.5	13.7/12.6
Цефепим 20/Сульбактам 20	16.9/22.7	0.5/0.5	21.3/23.6

Защищенные бета-лактамы VS карбапенемы при бактериемии, вызванной Enterobacteriaceae



Пиперациллин/тазобактам VS меропенем при бактериемии

	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (-∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (-∞ to 12.8)	.76
Subgroup analyses ^b				P Value for Interaction
OECD country income				
Middle income	8/37 (21.6)	1/35 (2.9)	18.8 (-∞ to 35.0)	.31
High income	15/150 (10.0)	6/156 (3.9)	6.2 (-∞ to 12.5)	
Pitt score				
≥4	5/18 (27.8)	0/9	27.8 (-∞ to 51.3)	.99
<4	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)	6.8 (-∞ to 12.8)	
Infecting species				
<i>E coli</i>	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)	6.3 (-∞ to 12.6)	.99
<i>K pneumoniae</i>	6/26 (23.1)	0/25	23.1 (-∞ to 42.3)	
Infection				
HAI	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)	13.1 (-∞ to 21.8)	.26
Non-HAI	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)	2.7 (-∞ to 10.7)	
Appropriate empirical antibiotic therapy				
Appropriate	18/126 (14.3)	5/127 (3.9)	10.3 (-∞ to 18.0)	.70
Inappropriate	5/61 (8.2)	2/64 (3.1)	5.1 (-∞ to 15.2)	
UT vs non-UT source				
UT	7/102 (6.9)	4/128 (3.1)	3.7 (-∞ to 10.7)	.44
Non-UT	16/85 (18.8)	3/63 (4.8)	14.1 (-∞ to 24.5)	
Immune compromise ^c				
Present	10/51 (19.6)	1/40 (2.5)	17.1 (-∞ to 30.5)	.27
Absent	13/136 (9.6)	6/151 (4.0)	5.6 (-∞ to 12.2)	

Перспективы применения цефепима

- Включение в комбинацию сульбактама частичную ингибицию бета-лактамаз классов А (БЛРС) и С.
- Альтернатива карбапенемам при нетяжелых инфекциях, вызванных Грам (-) бактериями устойчивыми к цефалоспорином III поколения
 - Продуценты БЛРС
 - Гиперпродуценты AmpC
 - Преимущественная локализация – мочевыводящие пути