«Паллиативная медицинская помощь и поддерживающая терапия в клинической практике»
г. Тюмень, 21 ноября 2019 г.

Как продолжить противоболевую и антибактериальную терапию в дневном стационаре: возможности и реалии



Доцент к.м.н. Д.В. Мартынов, ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ

Онкология в структуре паллиативной помощи

- В ЕС ежегодно от онкологических причин умирает более 1,6 млн человек
- Не менее 350 000 онкобольных одновременно нуждаются в паллиативной помощи

Gupta G.et al/ , 2012; 127: 679-695

• В России зарегистрировано более 2,4 млн. больных с ЗНО

• Больных с впервые установленным диагнозом выявлено 468 029, из них 23,3% имеют генерализованный онкологический процесс

Летальность в год в РФ - 33,2%

Состояние онкологической помощи населению и России в 2008 году» Под. ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: «ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 2009, 192с

Боль и инфекция – почему вместе?

- Вероятность возникновения рецидива рака зависит от баланса между антиметастатической иммунной активностью и пролиферативной способностью опухолевых клеток, а также интенсивностью опухолевого ангиогенеза
- Клинические исследования показали, что хирургическое вмешательство само по себе является фактором риска возникновения метастазов и способно стимулировать рост уже существующих микро-метастазов и способствовать образованию новых
- Низкий уровень активности NK-лимфоцитов в периоперационный период ассоциируется с увеличением частоты рецидивов рака и повышением летальности
- Приведет ли контаминация к клинически значимой инфекции также зависит от иммунного статуса пациента

Частота развития болевого синдрома в зависимости от стадии развития опухоли

- НАЧАЛЬНАЯ - 50%
- РАСПРОСТРАНЁННАЯ - 75-80%
- ТЕРМИНАЛЬНАЯ - 90-100%

Задачи анестезиолога-реаниматолога в онкологии

1. Ограничить выраженность хирургического стресс-ответа за счет повышения адекватности анестезии и послеоперационного обезболивания
2. Исключить во время проведения анестезии и анальгезии использование препаратов, вызывающих иммуносупрессию
3. Обеспечить преемственность противоболевой терапии на этапе выписки из стационара

Сочетание этих факторов позволит обеспечить периоперационную «консервацию» иммунного статуса

Как повысить качество противоболевой терапии в условиях постоянного сокращения сроков госпитализации?

- Минимизировать количество осложнений
- Использовать преабилитацию и раннюю реабилитацию
- Использовать стационарзамещающие технологии при необходимости «долечивания» пациентов

Трансформация острой боли в хроническую

- При некупированной острой послеоперационной боли вероятность ее хронизации составляет от 0,3% до 55%

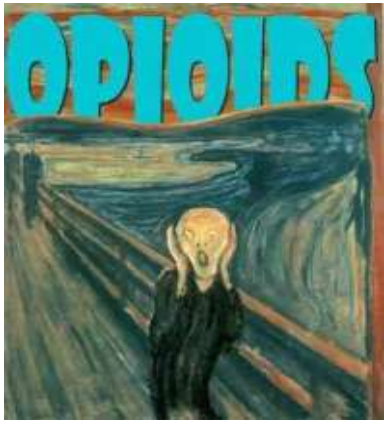
- Если у 30-летнего пациента боль стала хронической, то стоимость ее лечения к концу жизни может составить от 0,5 до 1 млн. долларов США

Cousins M. “Hightlights in Regional Anaesth. & Pain Therapy”-2002

Хронический послеоперационный болевой синдром

- Хроническая послеоперационная боль относится к разряду нейрогенных болевых синдромов, крайне тяжело поддающихся лечению
- Патофизиологической основой ее являются необратимые морфо-функциональные изменения спинальных и супраспинальных структур ноцицептивной системы
- Наиболее перспективный подход - ПРОФИЛАКТИКА

Опиоиды – высокоэффективные препараты для интра- и послеоперационного обезболивания, но…



- **морфин**

в эксперименте угнетает клеточное звено иммунитета, в т.ч. активность НКК. Показано снижение активности НКК и в клинике.

- **фентанил**

Снижает активность НКК в клинике

Иммунитет и фентанил

- Фентанил сам по себе не влияет на активность НКК, в то время как на фоне хирургического вмешательства он ее подавляет

- Высокие дозы фентанила усугубляют иммуносупрессию

- В системе паллиативной помощи была отмечена более высокая выживаемость пациентов, которым опиоидные анальгетики вводились интратекально - 54%, в сравнении с теми, кто получал системную опиоидную анальгезию - 37%

Smith T., Staats P., Deer. J.Clin.Oncol. 2002; 20: 4040-4049, Yeager M., DeLeo J., Arruda J. I Anesth. Analg. 2002; 94: 94-99

Есть ли связь между интраоперационной дозой опиоидов и выраженностью послеоперационного болевого синдрома?

Is there a dose-relationship to opioids and increased postoperative pain?

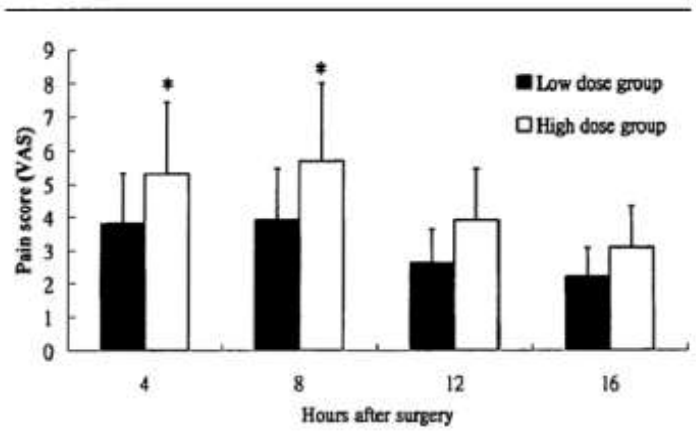


FIGURE 1 Postoperative visual analogue scores (VAS) (mean ± SD) during the first postoperative 16 hr. *: $P < 0.05$.

Chia Yuan. Can J Anesthesia 1999

60 patients, double-blind RCT

ASA I - II

Total Abdominal Hysterectomy

General anesthesia (halothane)

Intra-operative Fentanyl:

- High - 15 mcg/kg + 100 mcg/hr
- Low - 1 mcg/kg + no more

Postop:

- Fentanyl IV PCA

Оказывается ЕСТЬ!

Higher Dose Fentanyl Increases Postoperative Opioid Requirements



FIGURE 2 Postoperative accumulated fentanyl consumption (μg) (mean ± SD) during the first 16 hours after surgery. *: $P < 0.05$.

Chia Yuan. Can J Anesthesia 1999

Опиоидный парадокс

- Чем меньше используется опиоидов интраоперационно, тем меньше их требуется в послеоперационном периоде

J P Mulier, Opioid Free Anesthesia (OFA): A Paradigm Shift?, 2017

Препараты позитивно влияющие на периоперационный иммунный статус

Пропофол	Обладает иммунопротективным эффектом, снижает метастатический потенциал ряда раковых клеток, индуцирует процессы апоптоза, увеличивает синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10
Местные анестетики	Лидокаин подавляет активность рецепторов эндотелиального фактора роста и пролиферацию опухолевых клеток (in vitro). Ропивакаин подавляет рост раковых клеток (in vitro и in vivo)
НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2	В эксперименте показано негативное влияние на ангиогенез и опухолевый рост, индуцируют апоптоз, нивелируют негативное влияние морфина на иммунный статус

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

The Effect of Anesthetic Technique on Survival in Human Cancers: A Meta-Analysis of Retrospective and Prospective Studies

Wan-Kun Chen*, Chang-Hong Miao*

February 2013 | Volume 8 | Issue 2 | e56540

- Мета-анализ 14 КРИ
- Всего 47000 пациентов
- 35000 – «чистая» общая анестезия (ОА)
- 12000 – сочетанная анестезия с использованием ЭА

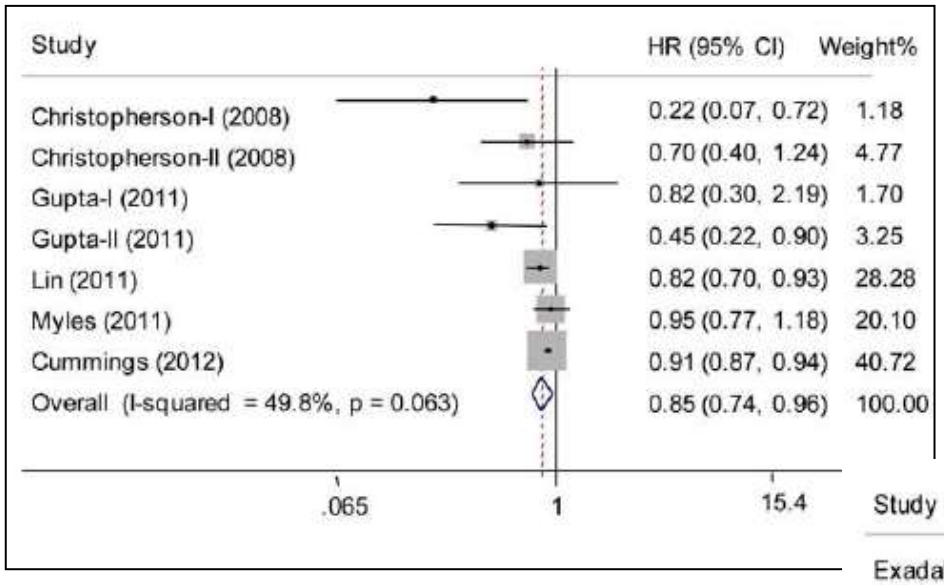
- Доказано позитивное влияние ЭА на выживаемость (особенно при колоректальном раке), в меньшей степени – на частоту рецидивов

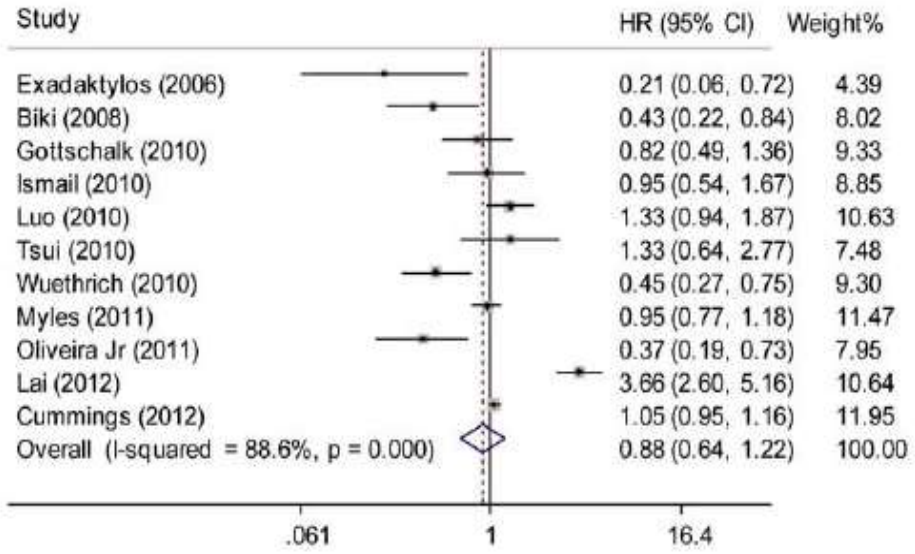
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

The Effect of Anesthetic Technique on Survival in Human Cancers: A Meta-Analysis of Retrospective and Prospective Studies

Wan-Kun Chen*, Chang-Hong Miao*





WJG 20th Anniversary Special Issues (14): Pancreatic cancer

Anaesthetic perioperative management of patients with pancreatic cancer

Lesley De Pietri, Roberto Montalti, Bruno Begliomini

- Исследованиями последних лет показано, что в ряде случаев **ГЭА** способна снижать частоту рецидивов рака

- Эта возможность делает сочетанную анестезию (общая + ГЭА) при онкологических операциях еще более привлекательной

Особенности проведения эпидуральной аналгезии

- Крайне важным моментом является продолжительность ЭА – не менее 48-72 часов послеоперационного периода
- При необходимости ЭА может быть продолжена на более длительный срок (при условии туннелирования катетера)
- Раннее прекращение ЭА минимизирует ее позитивное влияние

Механизмы позитивного эффекта ЭА:
Системное действие местных анестетиков

Лидокаин *in vitro* оказывает прямой угнетающий эффект на рецепторы эпидермального фактора роста, подавляя таким образом пролиферацию раковых клеток



Ропивакаин *in vitro, in vivo* подавляет рост раковых клеток



Механизмы позитивного эффекта ЭА:
Роль сенсорного и симпатического блока

- Регионарная анестезия и анальгезия (особенно эпидуральная) подавляет нейро-эндокринный стресс-ответ
- Регионарная анестезия ослабляет иммуносупрессивный эффект самого хирургического вмешательства
- При использовании в качестве компонента сочетанной анестезии регионарная анестезия снижает требуемые дозы ингаляционных анестетиков, обладающих иммуносупрессивным действием

Преимущества послеоперационной регионарной анальгезии в онкологии

- Послеоперационная регионарная анальгезия снижает потребность в опиоидных анальгетиках (или вообще исключает их применение), обладающих иммуносупрессивным действием

Как продлить адекватную противоболевую терапию?

- Ступенчатая терапия (переход на пероральные формы)
- Трансдермальные системы
- Периферические регионарные блоки
- Эпидуральная//паравертебральная блокада (туннелирование катетера)
- Интервенционные методы
- Интратекальные помпы (наружные и внутренние, включая эпидуральные имплантируемые устройства)
- Инфузия неопиоидных адьювантов

Условия продолжения противоболевой терапии

- Отказ от инъекций опиоидов (особенно в/м!)
- Максимальная селективность действия лекарственных препаратов
- Преемственность терапии с продолжением фонового назначения аналгетиков (по часам) и подбором препаратов для лечения «прорывной боли»
- Оценка боли и эффективности терапии
- Обеспечение должного комфорта в амбулаторных условиях

Контролируемая пациентом аналгезия





Одноразовые эластомерные помпы. Преимущества



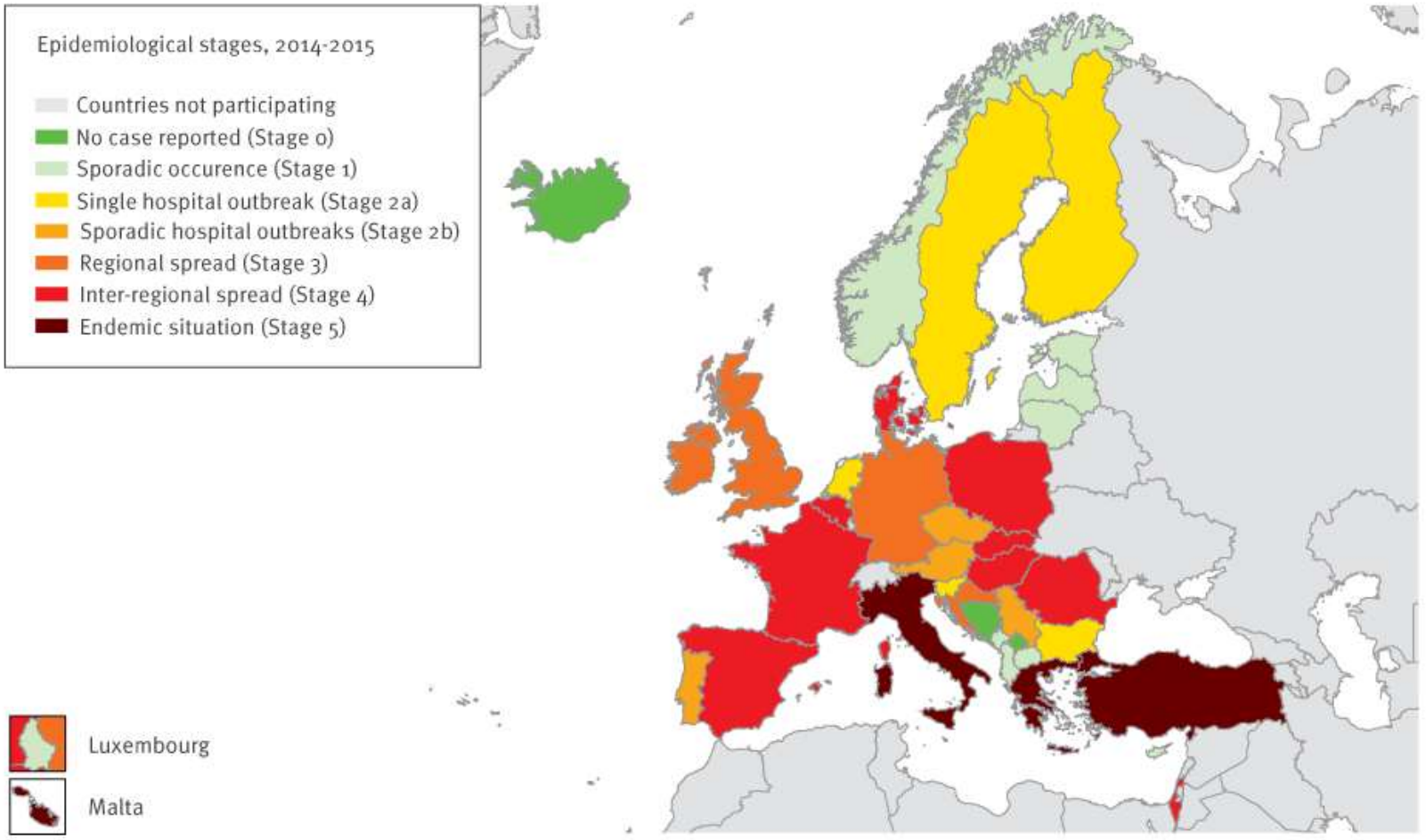
© www.baltmed.ru

- Компактность
- Мобильность
- Точность дозирования
- Возможность болюса
- Возможность использования для любого пути введения (подкожно, в\в, периневрально, эпидурально, интратекально)
- Безопасность!!!

Иммунный статус пациента и инфекционные осложнения

- Критический период, определяющий вероятность развития инфекции, ограничен интраоперационным этапом и несколькими часами раннего послеоперационного периода
- Вероятность прогрессии от наличия в крови раковых клеток до образования метастазов в значительной степени зависит от состояния иммунной защиты организма в ранний периоперационный период

Распространение карбапенемазо-продуцирующих Enterobacteriaceae в Европе



Euro Surveill. 2017



«Если мы не сможем никак на это повлиять,
то мы сталкиваемся с почти немыслимым сценарием,
в котором антибиотики перестают работать,
а мы возвращаемся в темные века медицины»

David Cameron, ex-UK Prime Minister

Современные задачи инфекционного контроля

- Рационализация антибактериальной терапии *«right drug, right dose, right time, right duration»*
- Снижение смертности пациентов в результате адекватной АМТ
- Сдерживание антибиотикорезистентности
- Сокращение экономических затрат
- Повышение качества медицинского обслуживания пациентов
- Снижение частоты развития инфекции
- Сокращение сроков госпитализации

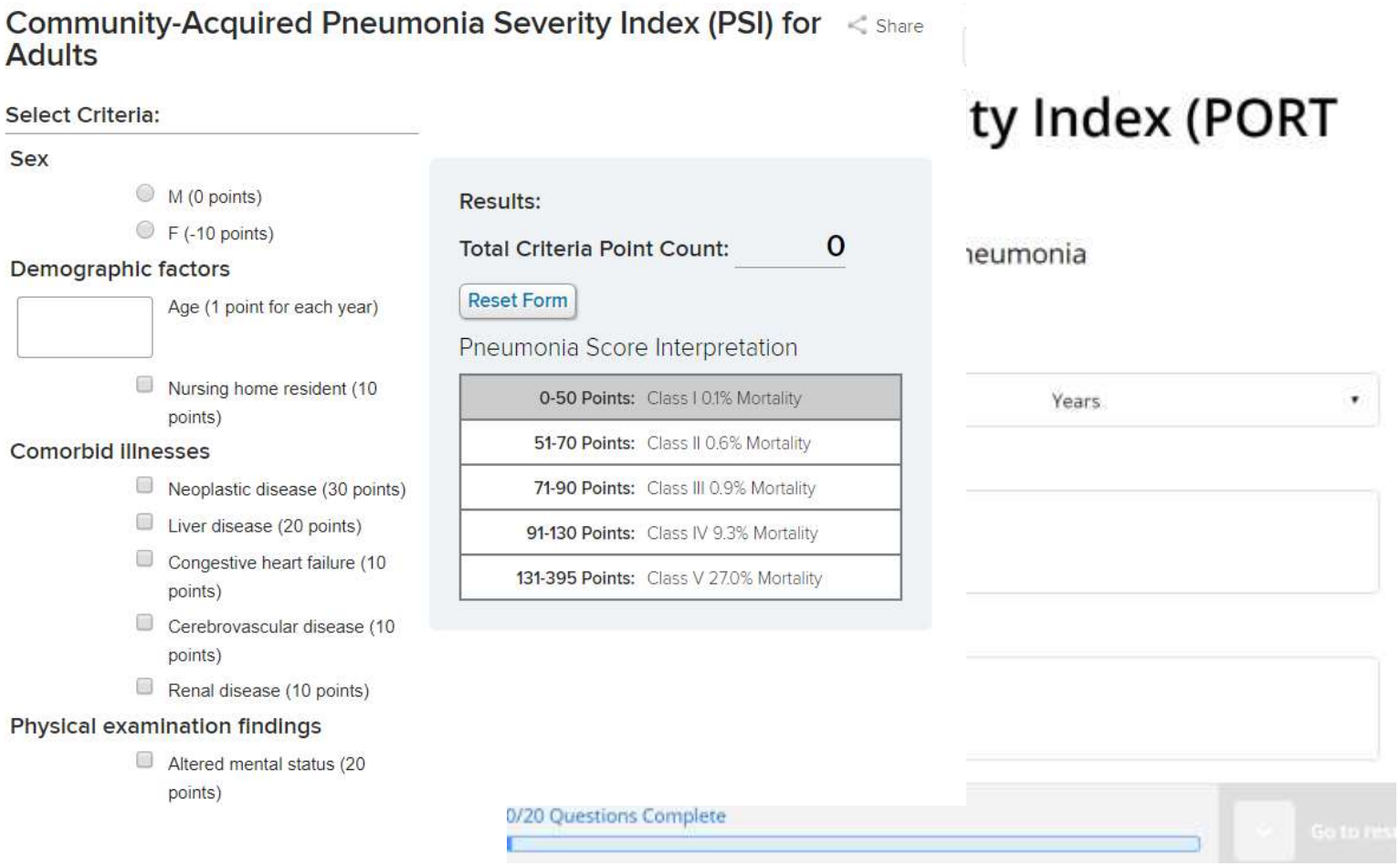
За счет чего можно снизить сроки госпитализации?

- Выполнение всех диагностических и подготовительных мероприятий на догоспитальном этапе
- Применение технологий ускоренного восстановления пациентов
- Ранняя выписка и использование стационарзамещающих технологий

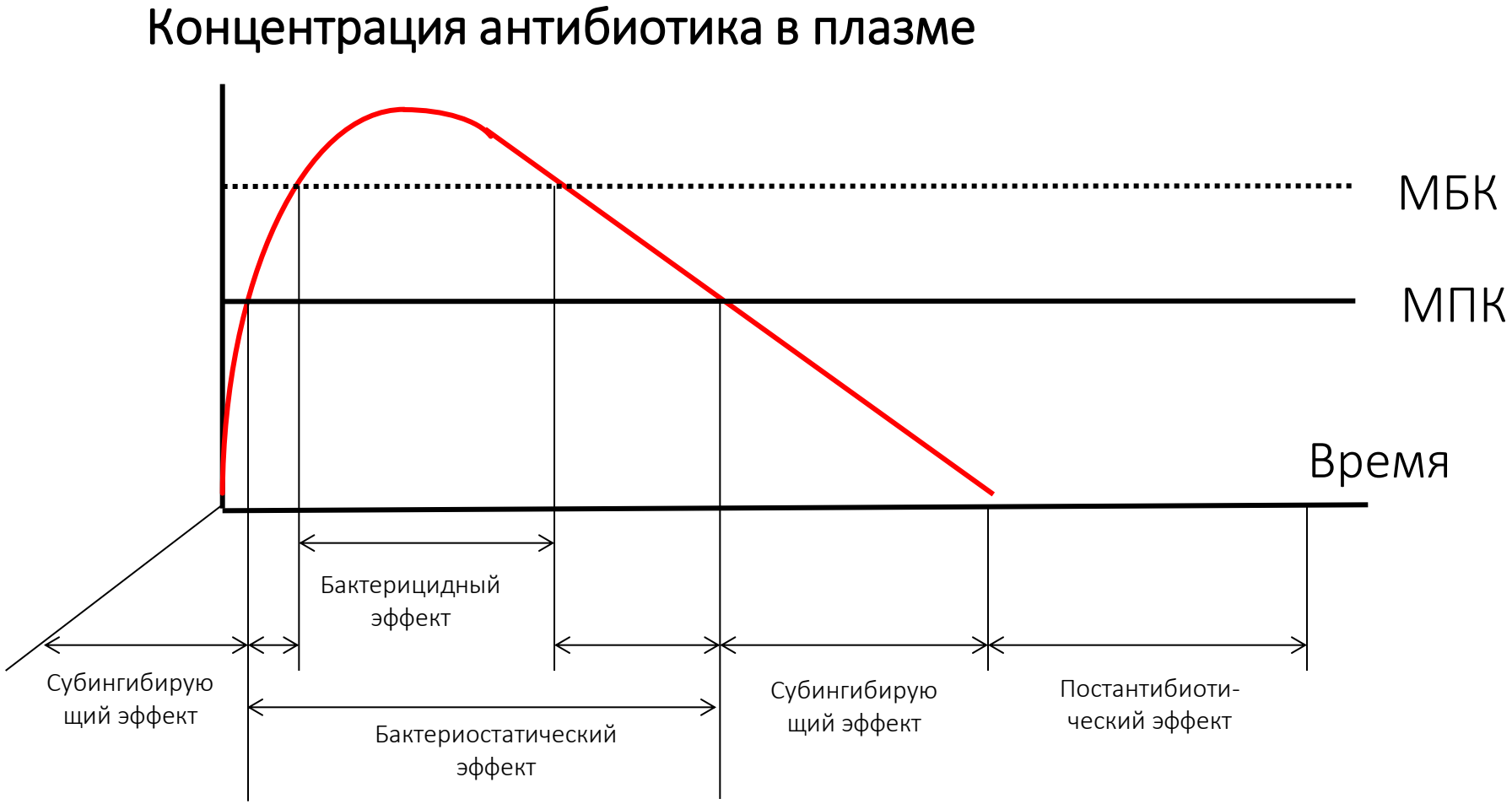
Формы оказания стационарозамещающей медицинской помощи

- Дневные стационары в амбулаторно-профилактических учреждениях
- Дневные стационары в больницах
- Дневные стационары на дому
- Редкие формы оказания стационарозамещающей медицинской помощи (вечерние и ночные стационары, стационары выходного дня, комплексы дневной стационар – пансионат)
- Центры амбулаторной онкологической помощи

Примеры ранжирования пациентов по возможности применения стационарзамещающих технологий



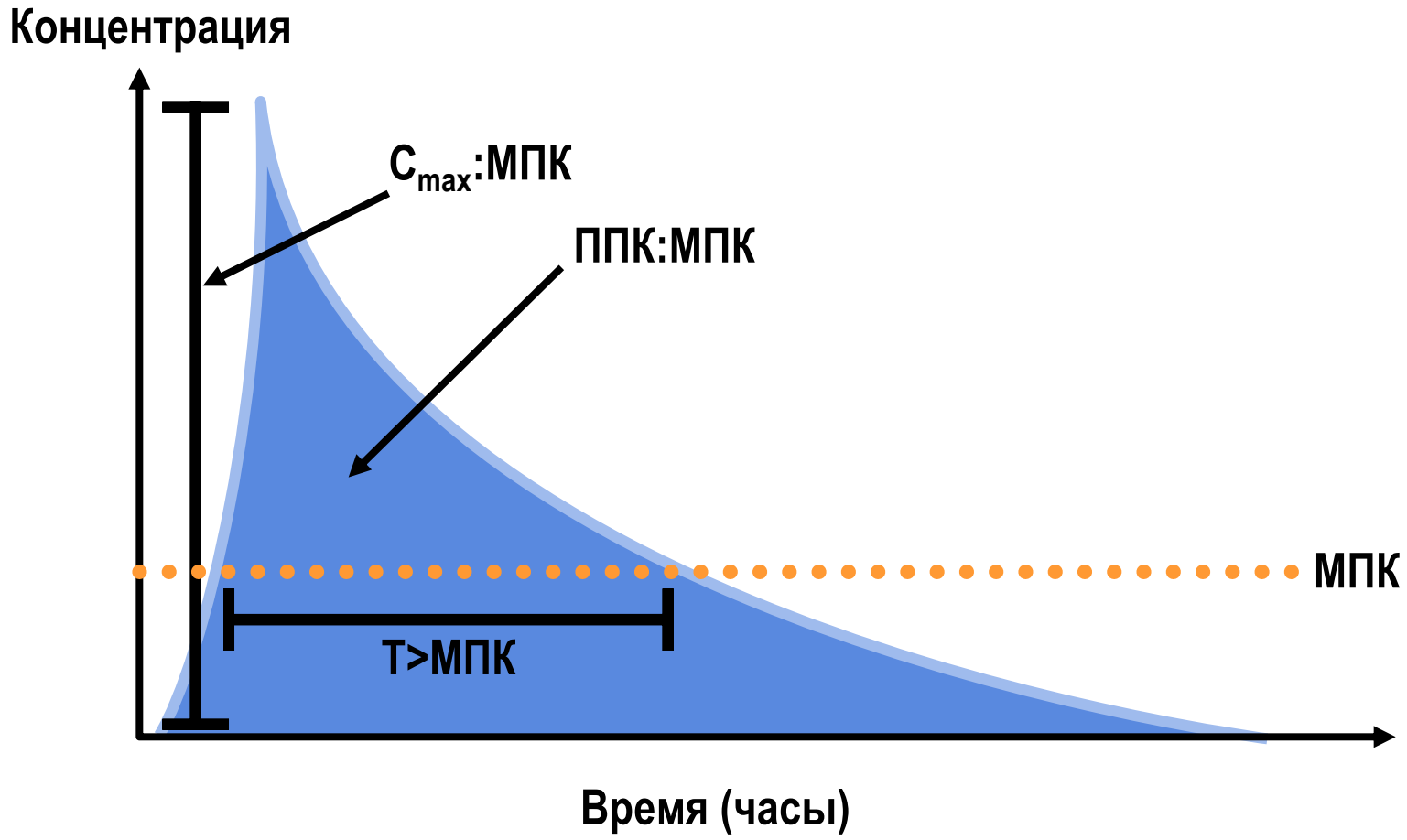
Динамика антибактериальных эффектов в процессе лечения



МБК - минимальная бактерицидная концентрация;
МПК - минимальная подавляющая концентрация

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, 2007.

Фармакодинамические параметры



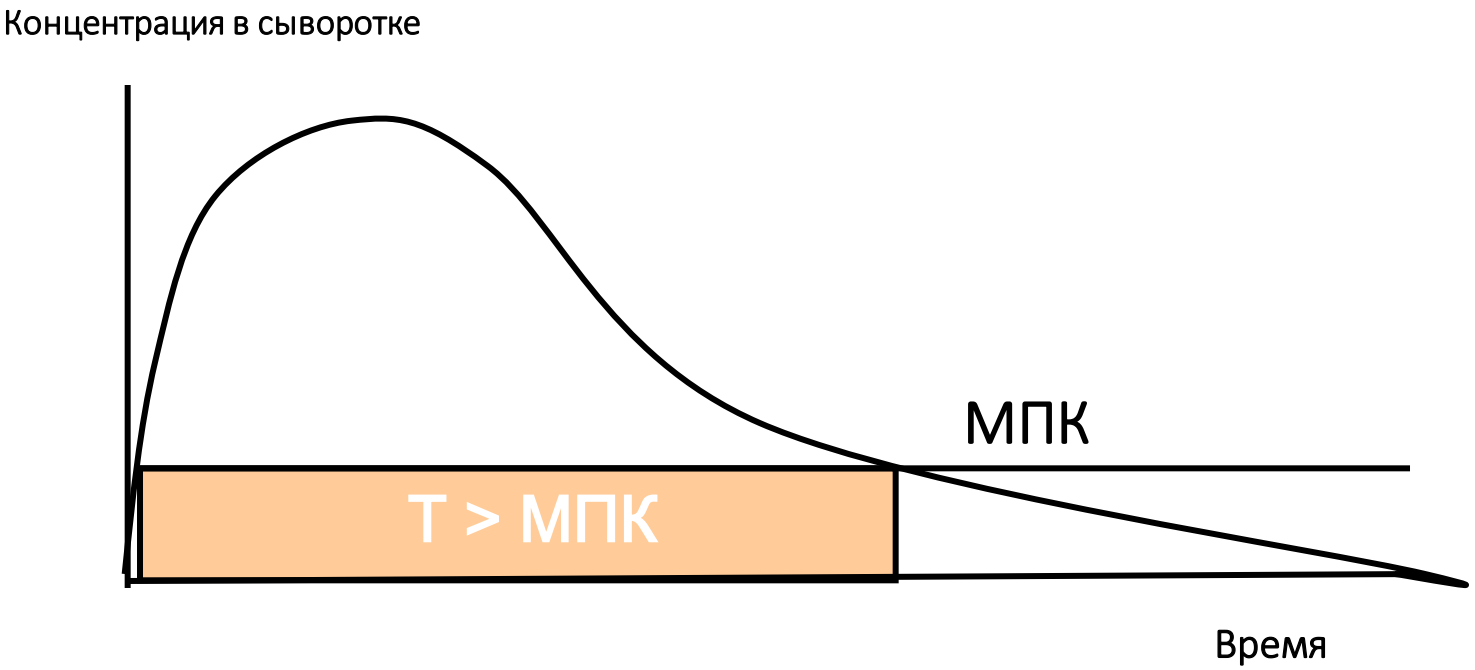
AUC = Площадь под кривой «концентрация-время»

C_{max} = Максимальные концентрации в плазме

Значение параметров ФК/ФД, определяющих эффективность антибиотиков

Препараты	Параметр ФК/ФД	Критерий эффективности
β-лактамы	T>МПК	40-50% интервала дозирования
Фторхинолоны	AUC_{24}/МПК	> 30 для *S. pneumoniae* > 100 для Грам (-) бактерий
Аминогликозиды	Cmax/МПК	> 10

Взаимосвязь концентрации и времени – критерий эффективности бета-лактамов



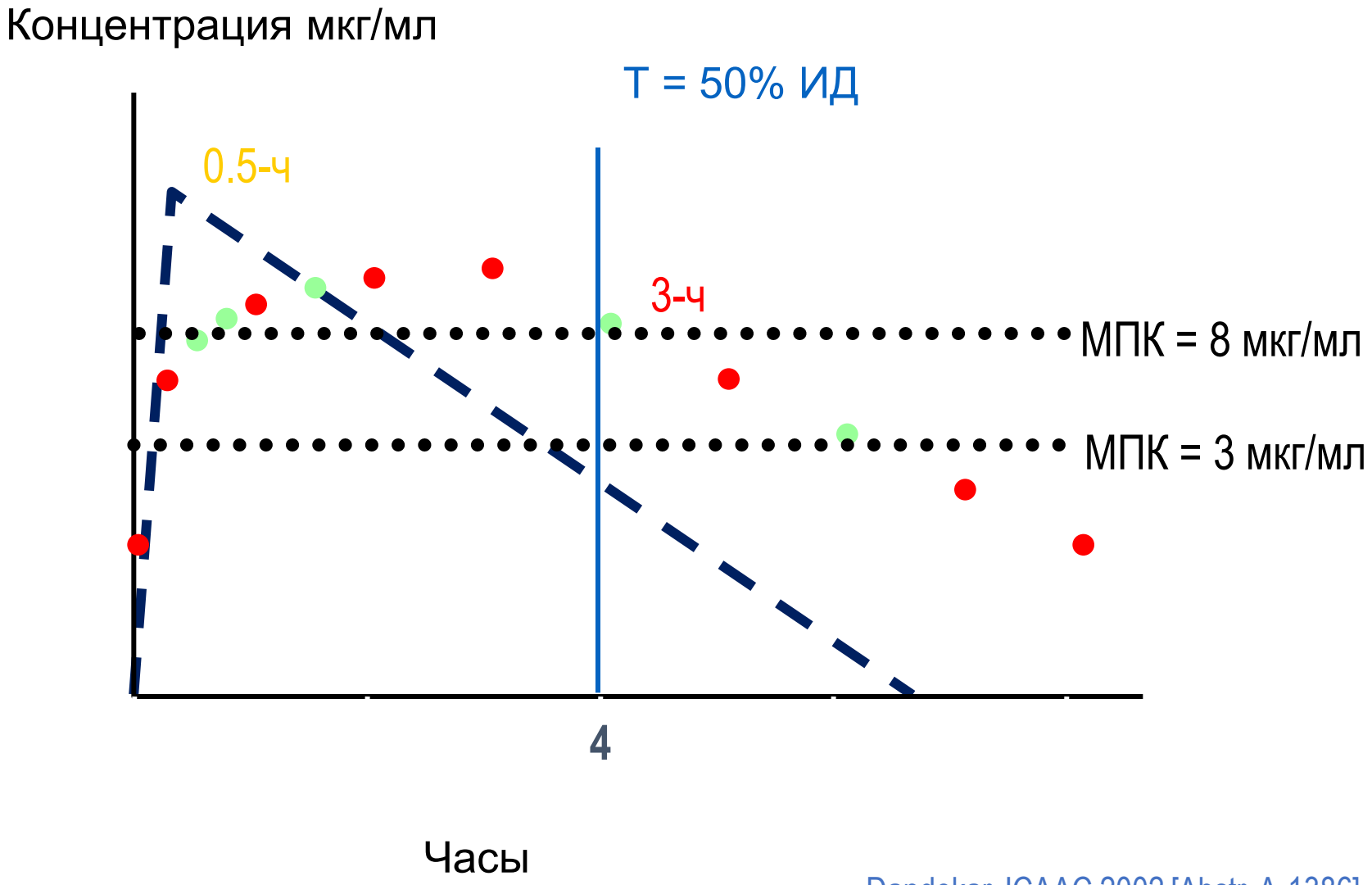
Для эрадикации возбудителя концентрация бета-лактама в крови должны превышать МПК для данного возбудителя в течение более 40% времени между введениями препарата (время поддержания концентрации выше МПК, T>МПК, T>40%)

MN Dudley, Griffith D. *In:* Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Practice, 2000

Определяющие факторы времени инфузии

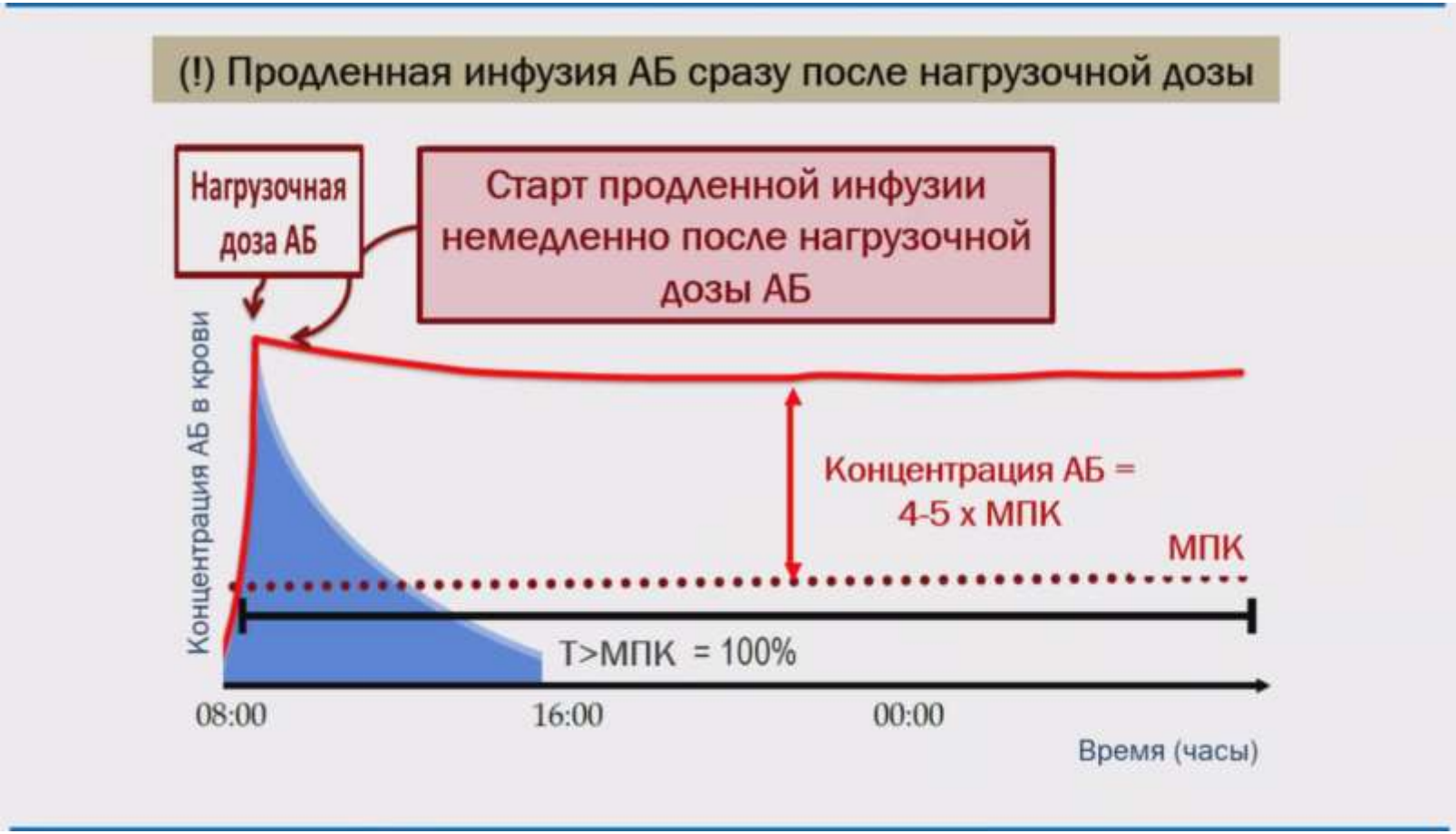
- **Стабильность АБ-препарата в растворе**
- **Фоточувствительность**
- **Стабильность в носителе**

Меропенем в виде 0,5-часовой и 3-часовой инфузии



Dandekar. ICAAC 2002 [Abstr. A-1386]

Продленная инфузия цефалоспоринов



Из слайда В.Г. Гусарова

Ошибки при назначении продленной инфузии



Ошибки при назначении продленной инфузии



Infection and Drug Resistance

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Optimal infusion rate in antimicrobial therapy: explosion of evidence in the last five years

Карбапенемы:

- Меропенем – преимущества при назначении в виде 3-4 часовой инфузии
- Дорипенем - преимущества при назначении в виде 4 часовой инфузии
- Имипенем - преимущества при назначении в виде 3 часовой инфузии
- Эртапенем – нет преимуществ
- Биапенем - преимущества при назначении в виде 3 часовой инфузии при лечении инфекций, вызванных P. aeruginosa и A. baumanii

L. Zhu, Q. Zhou, 2019

Infection and Drug Resistance

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Optimal infusion rate in antimicrobial therapy: explosion of evidence in the last five years

Пенициллины и цефалоспорины:

Цефтазидим – преимущества непрерывной (24 ч) инфузии с нагрузочной дозой 20 мг/кг с последующим введением 60 мг/кг/сут при лечении больных с ВАП, вызванных Гр- инфекцией (актуально и для цефтазидима/авибактама)

Цефепим – преимущества 4-часовой инфузии при лечении пациентов в ОРИТ с синегнойной инфекцией

Пиперациллин/тазобактам – преимущества непрерывной инфузии с нагрузочной дозой 2/0,25 в течение получаса, затем 8/1

Infection and Drug Resistance

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Optimal infusion rate in antimicrobial therapy: explosion of evidence in the last five years

Гликопептиды и оксазолидиноны:

Ванкомицин – преимущества непрерывной (24 ч) инфузии с нагрузочной дозой 1 г – более стабильные концентрации в плазме и меньше нефротоксичность

Линезолид – преимущества непрерывной (24 ч) инфузии

Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew E Falagas

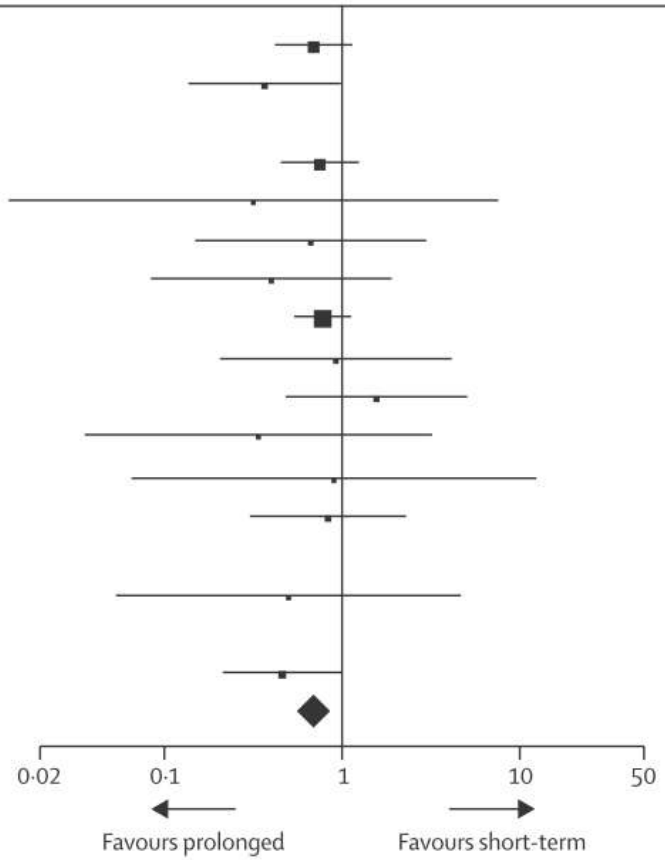
Lancet Infect Dis 2018; 18: 108–20
Published Online October 25, 2017

Summary

Background The findings of randomised controlled trials (RCT), observational studies, and meta-analyses vary regarding the effectiveness of prolonged β-lactam infusion. We aimed to identify the effectiveness of prolonged versus short-term infusion of antipseudomonal β-lactams in patients with sepsis.

	Prolonged		Short-term		Weight	Risk ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
Abdul-Aziz (2016)[15]	18	70	26	70	18·5%	0·69 (0·42–1·14)
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	4·8%	0·37 (0·14–0·98)
Bao (2016)[24]	0	25	0	25	..	Not estimable
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	18·1%	0·75 (0·45–1·24)
Cotrina-luque (2016)[26]	0	40	1	38	0·5%	0·32 (0·01–7·55)
Cousson (2005)[27]	2	8	3	8	2·1%	0·67 (0·15–2·98)
Dulhunty (2013)[17]	2	30	5	30	1·9%	0·40 (0·08–1·90)
Dulhunty (2015)[14]	39	212	52	220	33·9%	0·78 (0·54–1·13)
Georges (2005)[28]	3	26	3	24	2·1%	0·92 (0·21–4·14)
Lagast (1983)[30]	5	20	4	25	3·4%	1·56 (0·48–5·06)
Lau (2006)[31]	1	130	3	132	0·9%	0·34 (0·04–3·21)
Lips (2014)[32]	1	10	1	9	0·7%	0·90 (0·07–12·38)
Rafati (2006)[35]	5	20	6	20	4·5%	0·83 (0·30–2·29)
Roberts (2010)[36]	0	8	0	8	..	Not estimable
Sakka (2007)[37]	1	10	2	10	0·9%	0·50 (0·05–4·67)
Wang (2009)[38]	0	15	0	15	..	Not estimable
Wang (2014)[39]	7	38	16	40	7·8%	0·48 (0·21–0·99)
Total (95% CI)		**792**		**805**	**100·0%**	**0·70 (0·56–0·87)**
Total events	**108**		**159**			

Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=6·47, df=13 (p=0·93); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·25 (p=0·001)



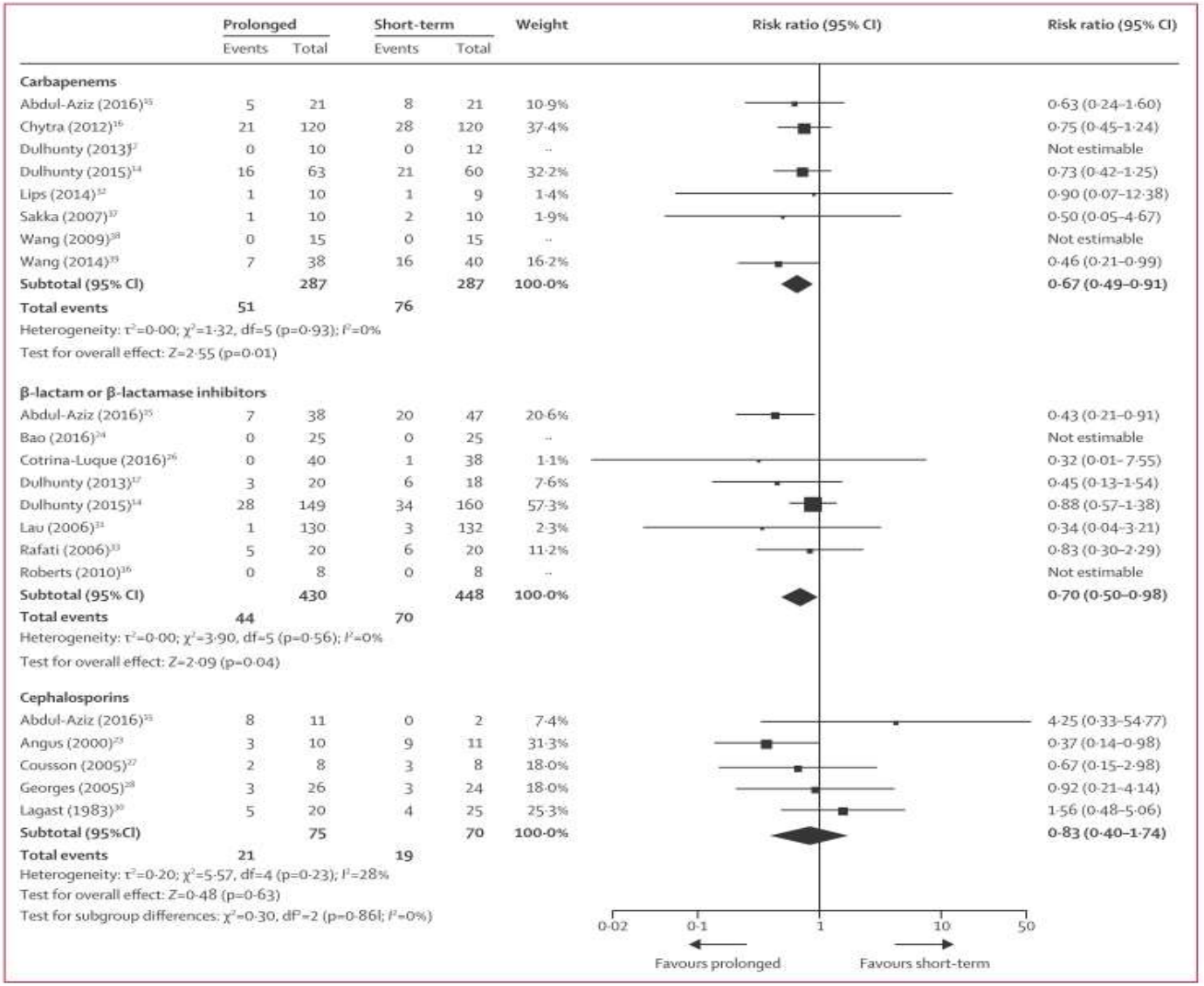
Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew E Falagas

Lancet Infect Dis 2018; 18: 108–20
Published Online October 25, 2017

Summary

Background The findings of randomised controlled trials (RCT), observational studies, and meta-analyses vary regarding the eff
versus short-term



Варианты антибиотикотерапии пациентов вне стационара

- Ступенчатая терапия (переход с парентеральных форм на таблетированные)
- Внутримышечные инъекции
- Продленные инфузии

Применение эластомерных помп для продленной инфузии антибиотиков

- Амбулаторная парентеральная антибактериальная терапия (OPAT) теперь является стандартом ухода за широким спектром инфекций. Амбулаторный подход к терапии позволяет пациентам быстрее вернуться домой, обеспечивая значительную экономию средств.

D. DeMayo, Infect Med. 2014; 21 (10)

Варианты амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии (АПАТ)

- Продолжение парентерального введения антибактериального ЛС после ранней выписки из стационара
- Проведение АПАТ на дому (стационар на дому)
- АПАТ в условиях поликлиники
- АПАТ в ЦАОПе?

Как безопасно и надежно вводить парентеральные антибиотики вне стационара?

НЕОБХОДИМЫЕ УСЛОВИЯ:

- Наличие хорошо фиксированного и защищенного венозного доступа (периферический катетер, PICC, имплантируемый порт)
- Обучение персонала, пациента и лиц, осуществляющих уход вне стационара
- Наличие удобных в использовании дозирующих устройств

Что использовать для дозированной инфузии?









Выбор – эластомерная помпа!



Определяющие факторы времени инфузии

- Стабильность АБ-препарата в растворе
- Фоточувствительность
- **Стабильность в носителе**



Стабильность антибиотиков в эластомерных помпах

Pharmacology & Pharmacy, 2013, 4, 57-62
doi:10.4236/pp.2013.41008 Published Online January 2013 (http://www.scirp.org/journal/pp)

Scientific Research

Stability of Nafcillin Sodium Solutions in the Accufuser® Elastomeric Infusion Device

Pharmacology & Pharmacy, 2012, 3, 462-467
http://dx.doi.org/10.4236/pp.2012.34063 Published Online October 2012 (http://www.SciRP.org/journal/pp)

Min-A Ka

Scientific Research

Stability Test of Ampicillin Sodium Solutions in the Accufi Metho

Pharmacology & Pharmacy, 2011, 2, 189-193
doi:10.4236/pp.2011.23027 Published Online July 2011 (http://www.scirp.org/journal/pp)

Scientific Research

Min-A. Ka

Intravenous Suitability Studies of Commonly Used Oxacillin Sodium Solutions in the Accufuser® Infusion Device

Min-Jeong Kim[1], Ga-Young Lee[2], Yoo-Sin Park[3], Shin-Hee Kim[3], Sang-Yeon Kim[3], Min-A. Kang[4], Min-Ji Kim[5], Ju-Seop Kang[3]

Комплаентность назначения препаратов



Преимущества эластомерных помп

- Компактность
- Независимость от источника энергии
- Простота в использовании
- Возможность транспортировки из стационара в заполненном состоянии
- Возможность свободного перемещения с ЭП



Экономический эффект АПАТ

- Экономия средств достигает 30-40% за счет отказа от госпитализации и снижения частоты случаев внутрибольничной инфекции, эффективность терапии – 88% (Durojaiye OC et al. Clinical efficacy, cost analysis and patient acceptability of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a decade of Sheffield (UK) OPAT service. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(1):26-32)

- В 3-х медицинских центрах в Испании была получена 80% экономия средств при внедрении АПАТ (Gonzalez Ramallo VJ et. al Rev Esp Quimiother 2017 Sep;30 Suppl 1:61-65)

Наш опыт продленной инфузии антибиотиков





Спасибо за внимание!

