

Использование фармакодинамических и фармакокинетических параметров аминогликозидов и β -лактамов для оптимизации антимикробной терапии

С.С. Постников

Неудачи антибиотикотерапии при лечении многих тяжелых инфекций заставляют искать новые возможности для решения этой проблемы. Прогрессу в лечении бактериальных (в частности, нозокомиальных) инфекций способствуют мероприятия по контролю бактериальной резистентности, создание новых антибиотиков (АБ) и ингибиторов β -лактамаз, поиск средств, препятствующих другим механизмам резистентности, рационализация применения уже известных АБ (их ротация и учет фармакодинамических и фармакокинетических особенностей).

Фармакодинамика исследует соотношение между концентрацией препарата и его эффектом, т.е. действие лекарства на организм (или микроорганизм). Фармакокинетика описывает процессы абсорбции, распределения, элиминации (биотрансформация и экскреция) препарата, т.е. описывает влияние организма на препарат. **Основными фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами АБ** являются минимальная подавляющая концентрация (МПК – наименьшая концентрация АБ, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*), постантибиотический эффект (ПАЭ – время, в течение которого бактериальный рост отсутствует, хотя концентрация препарата меньше МПК), а также изменение concentra-

ции во времени: площадь под фармакокинетической кривой (ПФК), максимальная концентрация (МК), время полуэлиминации ($T_{1/2}$), концентрация в стационарной стадии.

Важность ПАЭ заключается в следующем:

- в период ПАЭ бактерии становятся более чувствительными к фагоцитозу (феномен постантибиотической активации лейкоцитов);
- субингибиторные концентрации АБ могут структурно изменять бактерии, уменьшать их адгезивные свойства и экспрессию энзимов;
- влияние на режим дозирования (чем длительней ПАЭ, тем реже надо вводить АБ).

АБ, ингибирующие синтез белка и/или ДНК (аминогликозиды, фторхинолоны), обладают выраженным ПАЭ против грамотрицательной (Гр–) флоры. β -лактамы, мишенью которых служит стенка бактериальной клетки, проявляют максимальный (1–2 ч) ПАЭ против грамположительной (Гр+) флоры и незначительный – против Гр– (исключение составляют карбапенемы, оказывающие выраженный ПАЭ против Гр– микроорганизмов).

Аминогликозиды

Существует два типа антимикробной активности: времязависимый и концентрациязависимый и, соответственно, два вида отношений между способом введения АБ и его эффектом.

Концентрациязависимый тип антимикробной активности характерен для аминогликозидов (АГ), фторхино-

лонов, азалидов, метронидазола. Эти АБ обладают длительным (до 3–4 ч) ПАЭ. Основными фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, определяющими эффективность таких АБ, являются соотношение между ПФК и МПК, а также между МК и МПК. Именно эта особенность АГ послужила основанием для изменения режима их дозирования – **переход с введения 3 раза в сутки на однократное введение всей суточной дозы** (30–60-минутная инфузия). При этом было показано, что более высокое (>10) отношение МК/МПК служит достоверным предиктором благоприятного клинического и бактериологического эффекта. При традиционном дробном введении АГ такие концентрации обычно не достигаются.

Существует мнение о необходимости перехода к однократному введению всей суточной дозы аминогликозидов.

Известно, что АГ плохо проникают в дыхательные пути, а их активность снижается в условиях низкого pH (гнойная мокрота), поэтому для успешного исхода терапии могут оказаться необходимыми адекватные дозировки для достижения высоких МК [1].

Для однократного введения предлагается фиксированная доза гентамицина или тобрамицина (7 мг/кг) с целью оптимизации показателя МК/МПК для большинства клинических ситуаций [2]. Эта доза оказалась

Сергей Сергеевич Постников – канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии РГМУ.

больше, чем у других исследователей (4,5 мг/кг), но автор исходил из того, что существуют большие межиндивидуальные колебания фармакокинетических параметров у госпитализированных больных. Используя эту дозу, можно максимально увеличить количество больных, у которых МК будет достигнута. Это особенно важно для больных, инфицированных *P. aeruginosa*, у которой МПК очень высока, однако эта доза не менялась и в случае выделения более чувствительных штаммов. Преимуществом выбранной дозы автор считает и более длительный в этом случае (концентрациязависимый) ПАЭ.

Однако достижение высокой МК при однократном введении АГ может быть сопряжено с увеличением риска ото- и нефротоксичности, который может иметь времязависимый характер. В сравнительном исследовании риска ототоксичности [3] при введении тобрамицина 10 мг/кг/сут 3 или 1 раз/сут у 17 детей с муковисцидозом (средний возраст 11 ± 4 года) не было отмечено увеличения риска ототоксичности при одноразовом введении, хотя МК тобрамицина составила 23,5 мкг/мл, а минимальная – 0,3 мкг/мл (при трехкратном введении – 8,5 и 0,6 мкг/мл).

В сходной по дизайну работе [4] исследовалась сравнительная нефротоксичность таких же режимов дозирования тобрамицина у 34 больных муковисцидозом. Оценивалась ранняя (через 2 нед) нефротоксичность, измеряемая по уровню энзимии и протеинурии (белка с высоким молекулярным весом). Терапевтические режимы характеризовались одинаковой нефротоксичностью, однако экспрессия высокомолекулярных белков, указывающих на повреждение клубочков, была менее выражена у больных при однократном введении тобрамицина. Все проявления нефротоксичности исчезли к 35-му дню наблюдения. Автором подчеркивается, что отдаленные (времязависимые) последствия повторного применения АГ требуют дальнейшего изучения.

В популяционном исследовании, включавшем 1250 больных, было по-

казано, что нефротоксичность гентамицина в разы ниже при однократном введении в сутки, чем при традиционном 3-разовом [5].

Эффективность и безопасность однократного введения всей суточной дозы гентамицина (7 мг/кг) оценивали у 2184 больных (включая детей в возрасте от 13 лет) с различной инфекционной патологией [2]. Наряду с хорошим клинико-бактериологическим эффектом отмечено снижение ото- и нефротоксичности, а также экономическое преимущество этого метода дозирования за счет снижения дозы препарата и участия медперсонала. Ни у кого из больных не наблюдалась нервно-мышечная блокада (один из характерных побочных эффектов АГ).

Есть и еще одна возможная проблема при однократном введении АГ – так называемый возобновленный рост микроорганизмов вследствие низкой концентрации АБ в конце интервала дозирования. Однако в упоминавшемся исследовании [2] не наблюдалось клинических проявлений оживления флоры (в том числе и у больных с нейтропенией). Автор связывает это с тем, что все больные получали комбинации АБ.

При новом режиме дозирования АГ у большинства больных не требуется мониторингирования их концентрации, однако оно может стать необходимым при снижении ренального клиренса или при длительности лечения АГ более 5 дней.

β-лактамы

Главным предиктором эффективности β-лактамов (а также тетрациклинов, гликопептидов, ко-тримоксазола, линезолида, клиндамицина) является время, в течение которого концентрация АБ превышает МПК в очаге инфекции ($T_{>МПК}$). Связано это с тем, что у β-лактамов киллинговый эффект развивается медленно, кроме того, у них (кроме карбапенемов) отсутствует ПАЭ против Гр– флоры, а против Гр+ флоры он составляет 1–2 ч [6].

В эксперименте было показано, что антибактериальный эффект пенициллина G при стрептококковой ин-

фекции был выше, если он вводился более часто малыми дозами, а для тикарциллина более эффективным оказался режим дозирования с ежедневным введением препарата в сравнении с 3-разовым.

С помощью математического моделирования было показано, что эффективность подавления устойчивых штаммов *P. aeruginosa* может быть повышена не столько путем увеличения дозы, сколько продолжительности введения АБ: вероятная степень подавления роста бактерий увеличивалась с 87 до 96% при увеличении длительности инфузии с 1 до 3 ч.

Экспериментальные и расчетные данные были позднее многократно подтверждены в клинике, когда была показана эффективность непрерывной (в течение 23–24 ч) инфузии цефтазидима при лечении больных муковисцидозом и нозокомиальной пневмонией [7, 8].

Однако в вопросе о длительности инфузии нет единства взглядов. Некоторые авторы [1] считают, что она должна продолжаться столько времени, чтобы МПК была превышена в течение полуинтервала дозирования ($T_{>МПК} = 50\%$). По мнению других [9], $T_{>МПК}$ и соответственно продолжительность инфузии (3–6–23 ч) зависит от МПК: чем выше МПК, тем длительней должна быть инфузия. Кроме того, из экспериментальных данных известно, что продолжительность инфузии β-лактамов может определяться ПАЭ: при его отсутствии (Гр– флора) $T_{>МПК}$ должно составлять 90–100%, а при его наличии (Гр+ флора) – только 50–60%. При этом увеличение концентрации β-лактамов не ведет к усилению эффекта и даже может оказать парадоксальное воздействие – уменьшить скорость гибели микроорганизмов [7]. Длительность инфузии определяется также состоянием иммунитета: у иммунокомпрометированных больных нужно стремиться к тому, чтобы $T_{>МПК}$ приближалось к 100%.

Есть еще один аспект непрерывной инфузии β-лактамов: каковы должны быть минимальные сыровоточные концентрации АБ при постоянной инфузии?

Исследования *in vitro* показали, что бактерицидный эффект β -лактамов максимален при большинстве инфекций, в том числе и вызываемых *P. aeruginosa*, если минимальная концентрация АБ в стационарной стадии в 4–5 раз превышает МПК. Однако штаммы *P. aeruginosa*, выделенные у больных муковисцидозом, требовали такой концентрации, которая бы в 10 раз превышала МПК в случае *P. aeruginosa* sm. и в 50 раз – при наличии *P. aeruginosa* тис. (главным образом, из-за индукцибельной цефалоспорины).

Помимо этого, при интермиттирующем введении в конце каждого интервала дозирования возникают так называемые окна селекции – время, в течение которого концентрация АБ превышает его МПК в отношении возбудителя, но ниже концентрации, при которой не происходит селекции резистентных к АБ штаммов.

Решать эти проблемы можно несколькими путями. Во-первых, увеличением частоты введения препарата, когда скорость поступления АБ равнялась бы времени его полуэлиминации: например, для цефтазидима – каждые 2 ч ($T_{1/2}$ 1,7 ч). Во-вторых, увеличением разовой дозы и, соответственно, $T_{>МПК}$, что чревато возникновением побочных эффектов. Кроме того, простое увеличение дозы β -лактамов не сопровождается усилением их антибактериального эффекта, и более того, может приводить к замедлению гибели микроорганизмов – парадоксальный эффект β -лактамов. И наконец, путем пролонгированной инфузии.

Среди преимуществ **непрерывной инфузии β -лактамов** подчеркиваются прежде всего два обстоятельства [10, 11]: постоянная сывороточная концентрация в течение суток и ее уровень, значительно (иногда в десятки раз) превышающий МПК возбудителя. Кроме того, отмечается и экономическое преимущество этого метода за счет меньшего расхода АБ и меньшей нагрузки на медперсонал, а также возможности применения монотерапии не только в домашних условиях.

Вместе с тем существуют не всегда легко разрешимые проблемы,

препятствующие активному внедрению постоянной инфузии β -лактамов в клиническую практику:

- необходимость специального дорогостоящего оборудования – инфузионных насосов;
- длительное использование венозного доступа, который бывает необходим и для других вмешательств;
- ограничение мобильности пациентов, особенно учитывая рекомендации не прерывать инфузию при инфекциях, вызванных микроорганизмами с высокими значениями МПК; ограничение активности особенно нежелательно у больных муковисцидозом, постоянно нуждающихся в кинезитерапии [12];
- ограничения в выборе β -лактамов: растворы ампициллина, ампициллина/сульбактама, амоксициллина/клавуланата нестабильны при комнатной температуре и значительно теряют активность к концу инфузии [13, 14].

Непрерывная инфузия β -лактамов обладает рядом преимуществ перед их интермиттирующим введением.

Другими β -лактамами, на которые может не распространяться правило постоянной инфузии, являются **карбапенемы (имипенем и меропенем)**. МПК этих АБ для большинства бактерий остается низкой, к тому же они обладают выраженным ПАЭ как против Гр+, так и Гр– флоры. Кроме того, водный раствор имипенема/циластатина теряет стабильность через 4 ч при комнатной температуре.

Интермиттирующее введение имипенема через 6 ч внутривенно или каждые 12 ч внутримышечно с успехом может применяться при лечении сингнойной инфекции [15]. Однако возникающие при дробном введении в конце каждого интервала дозирования низкие концентрации препарата могут способствовать появлению резистентных штаммов *P. aeruginosa*. Этот серьезный недостаток преодолевается более частым введением β -лактамов (имитирующим непрерывную инфу-

зию) и их комбинированием с АГ (высокая степень синергизма), вводимыми тоже дробно.

Но есть окна селекции и при постоянной инфузии – в начале и в конце инфузии (например, цефтазидим теряет до 10% своей первоначальной активности). Первое окно “закрывается” болюсным введением части суточной дозы перед началом непрерывной инфузии, второе – также комбинированием с АГ.

Помимо карбапенемов, есть и другие исключения из правила о необходимости непрерывной инфузии β -лактамов. Так, 2-кратное введение в сутки **цефотаксима** оказывало вполне удовлетворительный эффект при Гр–сепсисе. Подвергаясь в печени ацетилированию, цефотаксим образует активный метаболит дезацетилцефотаксим, который обладает более высокой антибактериальной активностью и устойчивостью к действию β -лактамаз, чем его предшественник. Между цефотаксимом и его метаболитом наблюдается синергидный тип взаимодействия, к тому же дезацетилцефотаксим имеет более продолжительный период полувыведения, чем цефотаксим, и его концентрация также выше [16]. Таким образом, действие цефотаксима может быть приравнено к эффекту пролонгированного АБ, например цефтриаксона.

Цефтриаксон в силу длительного периода полуэлиминации (8–9 ч) вводится обычно 1 раз в сутки. При этом даже и через 24 ч после однократного внутримышечного введения его концентрация в легких во много раз превышает МПК для основных патогенов как Гр+, так и Гр–. Однако следует учитывать целый ряд фармакокинетических особенностей (в том числе и возрастных) этого АБ. В отличие от других цефалоспоринов у цефтриаксона высокий уровень связи с белками плазмы. Поэтому если МПК возбудителя близка к уровню фактической несвязанной (активной) фракции цефтриаксона, то связывание с белком большей части препарата может нивелировать эффект его длительного $T_{1/2}$ и снизить тем самым антибактериаль-

ную активность. И наоборот, в случае гипопроотеинемии (болезни печени) или изменения структуры белка (болезни почек) антибактериальный эффект цефтриаксона может усиливаться.

При применении у детей раннего возраста (до 3 лет) однократное введение цефтриаксона сопровождается низкой его концентрацией в конце интервала дозирования почти у половины больных. При 2-кратном введении цефтриаксона у всех больных минимальные концентрации сохранялись на уровне 12–30 мкг/мл. Важно отметить, что хотя у больных муковисцидозом экскреция многих β -лактамов ускорена, на элиминацию цефтриаксона это заболевание не оказывает явного фармакокинетического эффекта.

Таким образом, применение цефотаксима и цефтриаксона может в ряде случаев быть альтернативой непрерывной инфузии β -лактамов АБ.

Возражения против непрерывной инфузии β -лактамов сводятся к тому, что, порождая технические и психофизические неудобства, она не имеет решающих преимуществ перед интермиттирующим способом введения в клиничко-бактериологическом отношении [7, 12, 17]. Например, при исследовании эффекта цефоперазона у больных с Гр– септицемией не было обнаружено различий в исходе заболевания при непрерывном или интермиттирующем введении; при этом не имели значения наличие преморбидных заболеваний, количество гранулоцитов, локализация инфекции и вид патогена.

Клиничко-бактериологический эффект интермиттирующего и непрерывного режимов дозирования цефтазидима оценивался у больных с вентилятор-ассоциированной пневмони-

ей, вызванной *P. aeruginosa* [7]. При анализе показана одинаковая бактериологическая эффективность обоих режимов антибиотикотерапии, а также одинаково хорошая их переносимость. Если непрерывная инфузия β -лактамов отвечает в полной мере их фармакокинетической и фармакодинамической характеристике, то причины сопоставимой эффективности непрерывного и дробного режимов их введения остаются неясными.

Объяснением этому парадоксальному феномену могут служить данные исследования [18]: хотя сывороточные концентрации цефтазидима у детей с муковисцидозом были существенно выше при непрерывной инфузии, чем при интермиттирующем введении, но средние концентрации АБ в мокроте достоверно не различались. Тем самым еще раз подтверждено положение о том, что не существует полного соответствия между сывороточной концентрацией АБ и концентрацией его в очаге воспаления. Отсутствие различий по концентрации цефтазидима в мокроте при обоих режимах дозирования автор объясняет тем, что пиковые сывороточные концентрации, возникающие во время коротких (20-минутных) инфузий цефтазидима, могут сопровождаться и более высокими концентрациями в интерстициальной жидкости и мокроте.

Заключение

Таким образом, существует некое единодушие в отношении необходимости перехода к однократной инфузии аминогликозидов не только при острой, но и при хронической инфекции.

При сравнительном изучении интермиттирующего и непрерывного введения β -лактамов пока не получено

убедительных данных в пользу последнего, хотя он и обладает целым рядом преимуществ. Нет также ясности и в том, как влияет непрерывная инфузия на длительность и стоимость лечения, продолжительность жизни и смертность, что требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Fish D. et al. // Highlights from: Infection in Medicine. 1994. V. 9. № 1. P. 2.
2. Nicolau D. // Antimicrob. Agents and Chemother. 1995. № 3. P. 650.
3. Kruger K. et al. // Abstracts of the 24th European CF Conference. Vienna, 2001. P. 191.
4. Shroeter T. et al. // Abstracts of the 24th European CF Conference. Vienna, 2001. P. 190.
5. Prins J.M. et al. // Lancet. 1993. V. 341. P. 335.
6. Джекобс М. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. № 1. С. 22.
7. Зайцев А.А. и др. // Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 80.
8. Reithmueller J. et al. // Abstracts of the 24th European CF Conference. Vienna, 2001. P. 192.
9. Bernard E. et al. // Clin. Microbiol. Infect. 2003. № 9. P. 339.
10. David T., Devlin J. // Lancet. 1989. V. 1. P. 1454.
11. Kuzemko J., Crawford C. // Lancet. 1989. V. 2. P. 385.
12. Turnidge J. // Clin. Inf. Dis. 1998. V. 27. P. 10.
13. Страчунский Л.С., Мягков А.Е. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. № 1. С. 32.
14. Servais H., Tulkens P. // Antimicrob. Agents and Chemother. 2001. № 9. P. 2643.
15. Hanberger H., Nilsson L. // Antimicrob. Agents and Chemother. 1994. № 1. P. 159.
16. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия: Справочное руководство для врачей. М., 2001. С. 104.
17. Vondracek T. // Ann. Pharmacother. 1995. V. 29. P. 415.
18. Rappaz J. et al. // Eur. J. Pediatr. 2000. V. 159. P. 919.

Книги издательства “АТМОСФЕРА”



Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах (автор С.Н. Авдеев). 24 с.

В сжатой форме излагаются основные сведения о ХОБЛ и принципах ее диагностики, профилактики и лечения.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.