

Варианты фармакокинетики ванкомицина у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией

М.В. Кушнарева, А.Ю. Герасимов, Г.М. Дементьева, Е.С. Кешишян, Э.Г. Щербакова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Родильный дом №15; Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Types of vancomycin pharmacokinetics in preterm neonatal infants with ventilator-associated pneumonia

M.V. Kushnareva, A.Yu. Gerasimov, G.M. Dementyeva, E.S. Keshishyan, E.G. Shcherbakova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Maternity Hospital Fifteen; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Исследовали особенности фармакокинетики ванкомицина в крови и дыхательных путях у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией. Определены два основных варианта (с высокой и низкой концентрацией ванкомицина в течение 8 ч после инфузии) и один промежуточный вариант фармакокинетики антибиотика в дыхательных путях.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, фармакокинетика ванкомицина.

The features of the pharmacokinetics of vancomycin in the blood and respiratory tract were studied in preterm neonatal infants with ventilator-associated pneumonia. There were two major types (high and low concentrations of vancomycin within 8 hours after infusion) and an intermediate one of pharmacokinetics of the antibiotic in the respiratory tract.

Key words: neonatal infants, pneumonia, vancomycin pharmacokinetics.

Антибиотик ванкомицин применяется у недоношенных новорожденных детей для лечения тяжелой инфекции, в том числе «вентиляторассоциированной» пневмонии, обусловленной грамположительными микроорганизмами [1–5]. Однако мы не всегда получаем хороший клинический и микробиологический эффект при лечении ванкомицином этого заболевания даже при высокой чувствительности возбудителя к данному антибиотику [1, 3, 5]. Это может быть связано с особенностью фармакокинетики ванкомицина: концентрация антибиотика в очаге воспаления (в дыхательных путях) существенно ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении возбудителей или высокая концентрация антибиотика, превышающая МИК в 5 раз и более, присутствует в инфекционном очаге непро-

должительное время (менее 3–4 ч). Незначительный уровень антибиотика или непродолжительное присутствие его в просвете дыхательных путей может быть результатом низкой биодоступности препарата, а также вымывания его при санации дыхательных путей у детей, находящихся на аппаратной искусственной вентиляции легких [1, 6].

Цель настоящей работы — исследование фармакокинетики ванкомицина у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией для оптимизации их лечения на основании изучения динамики концентрации антибиотика в сыворотке крови и дыхательных путях.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительно мы исследовали чувствительность к ванкомицину 52 штаммов грамположительных микроорганизмов — возбудителей пневмонии, которые были выделены из трахеобронхиальных аспиратов у 46 новорожденных детей. Результаты этого исследования представлены в табл. 1. Изучение фармакокинетики ванкомицина проводили только у детей при МИК возбудителя пневмонии ≤ 1 мкг/мл.

Фармакокинетику ванкомицина исследовали на 2-й неделе жизни у 12 недоношенных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией. Масса тела детей при рождении составляла от 1250 до 2250 г.

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 4 (1):33–36

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., гл.н.с. отдела физиологии и патологии новорожденных МНИИ педиатрии и детской хирургии

Дементьева Галина Михайловна — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отдела

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. того же отдела

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Герасимов Александр Юрьевич — зав. отд. реанимации и интенсивной терапии новорожденных роддома №15 Москвы

115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 3

Щербакова Элеонора Григорьевна — д.б.н., проф., рук. проблемной научной лаборатории медицинской цитологии Российской медицинской академии последипломного образования

125284 Москва, ул. Поликарпова, д. 16

Пневмония была обусловлена *Staphylococcus aureus* (у 2 детей), *St. epidermidis* с гемолизирующими свойствами (у 5), *St. haemolyticus* (у 1), *Enterococcus faecalis* (у 4). Концентрацию антибиотика определяли в сыворотке крови и трахеобронхиальных аспиратах через 30 мин, 1, 2, 3, 6, 8, 10 и 12 ч после внутривенной инфузии ванкомицина (производство фармацевтической компании «Тева») в дозе 20 мг/кг. Кровь у детей брали не более 3 раз с согласия родителей. Трахеобронхиальный аспират получали при санации дыхательных путей после введения в интубационную трубку 1 мл стерильного физиологического раствора.

Для определения концентрации ванкомицина был использован модифицированный нами луночный метод диффузии антибиотиков в агар [7]. Методика включала использование агара АГВ, pH 8,0, тест-штамма *Micrococcus lysodeikticus* 2665 с посевной дозой 50 млн микробных тел в 1 мл микробиологической среды. Результаты учитывали через сутки инкубации при 37°C агаровой пластинки с внесенным в лунки биологическим материалом (сыворотка крови, трахеобронхиальный аспират) и растворами стандарта антибиотика. Концентрацию антибиотика рассчитывали по калибровочной кривой [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты предварительного исследования чувствительности 52 грамположительных возбудителей пневмонии к ванкомицину представлены в табл. 1. Как видно, 3 из 4 штаммов *St. aureus* были чувствительны к антибиотику (МИК < 1,0 мкг/мл), а один штамм был устойчив к нему (МИК = 8,0 мкг/мл). Подавляющее большинство штаммов *St. epidermidis* (15 из 16) и штамм *St. haemolyticus* были чувствительны к ванкомицину (МИК ≤ 1,0 мкг/мл). Лишь один штамм *St. epidermidis* был устойчив (МИК = 4,0 мкг/мл). Штаммы *E. faecalis* также в своем большинстве (13 из 18) были чувствительны к ванкомицину, но 5 штаммов были устойчивы (МИК ≥ 8,0 мкг/мл). В противоположность этому большинство штаммов (9 из 14) другого вида энтерококков — *E. faecium* были устойчивы к ванкомицину (МИК ≥ 8 мкг/мл) и только

5 штаммов сохраняли чувствительность. Таким образом, активность ванкомицина вариабельна при различных видах грамположительных микроорганизмов и проявляется преимущественно в отношении большинства штаммов стафилококков и *E. faecalis* и только у 35% штаммов *E. faecium*.

Результаты исследования концентрации ванкомицина в сыворотке крови и трахеобронхиальных аспиратах представлены в табл. 2. В целом по группе обследованных новорожденных максимальная концентрация ванкомицина (от 120 до 164 мкг/мл) в сыворотке крови была через 30 мин после окончания инфузии с последующим снижением до минимальной (0,5–12 мкг/мл) через 12 ч. Период полувыведения составил от 1 до 3,8 ч ($M \pm m$ 2,47 ± 0,305 ч). Снижение концентрации в крови менее 10 мкг/мл имело место у большинства (у 11 из 12) детей через 8 ч и более после окончания инфузии. Только у одного ребенка снижение концентрации менее 10 мкг/мл произошло раньше — через 6 ч. Существенное превышение МИК в крови в течение 10 ч было у всех новорожденных, а в течение 12 ч — у 5 (42%) детей. В отличие от фармакокинетики ванкомицина в дыхательных путях изменение концентрации антибиотика в сыворотке крови в течение всего периода между введениями (12 ч) имело одинаковую направленность у всех детей.

В трахеобронхиальном аспирате ванкомицин был обнаружен через 30 мин после введения в широком диапазоне концентраций: от 1,5 до 30 мкг/мл. Незначительный рост уровня антибиотика — до 4–34 мкг/мл отмечен в течение 2 ч. Эти величины на плато удерживались до 3–7 ч после введения. Затем уровень ванкомицина постепенно снижался до 0,5–1,5 мкг/мл к 10–12 ч. У 3 детей через 12 ч антибиотик в трахеобронхиальном аспирате не был обнаружен. Превышение МИК в отношении возбудителя в 4 раза и более отмечалось у 5 детей в интервале от 30 мин до 8 ч, а у 7 детей — до 6 ч после введения антибиотика.

Индивидуальный анализ установил, что по показателям фармакокинетики ванкомицина в дыхательных путях можно выделить два варианта. Первый вариант (у 4 из 12 детей) характеризовался высокой

Таблица 1. Минимальная ингибирующая концентрация ванкомицина в отношении грамположительных возбудителей «вентилляторассоциированной» пневмонии у недоношенных новорожденных детей

Штамм	Концентрация ванкомицина				
	<1,0 мкг/мл	1,0 мкг/мл	4,0 мкг/мл	8,0 мкг/мл	≥16,0 мкг/мл
<i>St. aureus</i> (n=4)	3	0	0	1	0
<i>St. epidermidis</i> (n=16)	14	1	1	0	0
<i>St. haemolyticus</i>	1	0	0	0	0
<i>E. faecalis</i> (n=18)	13	0	0	3	2
<i>E. faecium</i> (n=14)	4	1	0	5	4

Примечание. Указано число штаммов.

Таблица 2. Концентрация ванкомицина в сыворотке крови и дыхательных путях у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией после однократной внутривенной инфузии 20 мг/кг ванкомицина

Материал	Концентрация ванкомицина (в мкг/мл; $M \pm m$) в различные периоды исследования							
	0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	6 ч	8 ч	10 ч	12 ч
Кровь	138±6,73 (n=5)	128±4,64 (n=6)	82,5±2,83 (n=4)	59,5±1,81 (n=4)	27,6±14,9 (n=5)	25,7±5,52 (n=5)	11,6±2,44 (n=4)	3,4±0,67 (n=4)
Трахеобронхиальный аспират	12,6±4,81 (n=5)	14,3±2,86 (n=8)	16,7±2,99 (n=6)	14,6±2,98 (n=9)	6,9±0,56 (n=9)	3,9±0,42 (n=7)	1,20±0,25 (n=8)	0,85±0,19 (n=10)
$C_1/C_2 \cdot 100\%$	9	11,2	20	24,5	25	15	10	25

Примечание. n — число обследованных детей; C_1 — концентрация ванкомицина в трахеобронхиальном аспирате; C_2 — концентрация ванкомицина в сыворотке крови.

концентрацией ванкомицина (от 20 до 34 мкг/мл) в трахеобронхиальном аспирате через 30–60 мин и быстрым ее снижением (до 15–17 мкг/мл) через 3,5–4 ч. В последующие часы концентрация также быстро снижалась. Через 6 ч она колебалась от 6 до 10 мкг/мл, через 8 ч — от 4 до 5 мкг/мл.

Второй вариант имел место у 7 из 12 детей. У этих детей концентрация ванкомицина в трахеобронхиальном аспирате через 30–60 мин после введения была невысокой — от 2 до 11 мкг/мл и сохраняла максимальную величину на плато от 4 до 7 ч с последующим плавным снижением. К 8 ч она была менее 4 мкг/мл (от 1 до 3,5 мкг/мл). Таким образом, у этих детей через 8 ч после введения уровень ванкомицина был равен или незначительно превышал МИК. В противоположность этому у всех детей с первым вариантом к этому времени уровень антибиотика превышал МИК в 5–10 раз. К 10–12 ч фармакокинетические графики при обоих вариантах практически сливались.

У одного новорожденного показатели фармакокинетики занимали промежуточное положение между первым и вторым вариантом. Так, у этого ребенка максимальная концентрация ванкомицина в трахеобронхиальном аспирате была 15 мкг/мл в интервале от 1 до 6 ч после введения. Затем она очень медленно снижалась: через 8 ч была равна 12 мкг/мл, через 10 ч — 7 мкг/мл, через 12 ч — 3 мкг/мл. У этого новорожденного уровень ванкомицина был самым высоким в интервале от 6 до 12 ч.

Анализ клинического состояния обследованных нами детей показал, что у новорожденных с первым вариантом фармакокинетики ванкомицина концентрация общего белка в крови была в пределах нормы, а также отсутствовал или был слабо выражен общий отечный синдром. В противоположность этому у большинства детей со вторым вариантом фармакокинетики ванкомицина уровень общего белка в крови был снижен, отмечалась более выраженная отечность тканей, и имело место нарастание признаков конъюгационной желтухи.

По данным литературы, широкая вариабельность фармакокинетических параметров ванкомицина

у недоношенных новорожденных детей с пневмонией может быть обусловлена многочисленными факторами: а именно, степенью связывания с белками плазмы крови, выделительной функцией почек, ферментосинтезирующей функцией печени, проницаемостью сосудов для антибиотика, отечностью тканей, интенсивностью воспалительного процесса, наличием и степенью инфекционного токсикоза, метаболизмом антибиотика, объемом инфузионной терапии и др. [2, 6, 7]. Среди них особое значение имеют гипоксия, ацидоз, метаболические расстройства, которые легко возникают у новорожденных, особенно недоношенных детей, при тяжелых инфекциях и способствуют кумуляции лекарственных препаратов. Важным фактором является также степень связывания антибиотика с белками плазмы крови, особенно с альбумином, что оказывает влияние на его транспорт в ткани и, в первую очередь, в очаг воспаления. Низкий уровень альбумина, характерный для недоношенных, существенно снижает эффективность антибиотиков.

На биодоступность антибиотиков влияет объем экстрацеллюлярной жидкости, который у новорожденных составляет 45%, т.е. почти половину массы тела. Этот объем увеличивается при отечном синдроме. При внутривенном введении антибиотик распределяется во внеклеточной жидкости всех органов в той или иной степени, и ее относительно большой объем влияет на время достижения максимальной концентрации препарата и продолжительность его присутствия в очаге воспаления.

Распределение антибиотиков в организме ребенка тесно связано со степенью морфофункциональной зрелости органов выделения — печени и почек. Нужно учитывать тот факт, что у новорожденных величина клубочковой фильтрации невелика — $1/20$ – $1/30$ от таковой у взрослых, достигая их уровня к 2–3-летнему возрасту, а становление тубулярной функции почек происходит еще более медленно, достигая уровня у взрослого человека к 5–7 годам. Поэтому возможно увеличение периода полувыведения антибиотиков, в том числе ванкомицина, имеющего клубочковый клиренс, что диктует необходимость контролировать

почечную функцию ребенка и вносить индивидуальные коррективы в дозы и кратность введения [6, 8, 9].

Исследование соотношения концентрации ванкомицина в трахеобронхиальном аспирате и сыворотке крови показало, что ванкомицин только частично проникает из крови в очаг воспаления. Его уровень в содержимом дыхательных путей при «вентиляторассоциированной» пневмонии у недоношенных новорожденных составляет от 9 до 25% от концентрации в сыворотке крови в интервале от 0,5 до 10 ч после инфузии (т.е. когда его концентрация $\geq 1,0$ мкг/мл). Таким образом, при выборе ванкомицина для лечения необходимо учитывать не только степень чувствительности возбудителя, но и невысокую его биодоступность для дыхательных путей.

Наши исследования также показали большое разнообразие фармакокинетики ванкомицина в дыхательных путях у новорожденных с пневмонией, особенно в первые 4 ч после его введения. Вместе с тем можно выделить некоторые закономерности его распределения в очаге воспаления, о чем было упомянуто выше. Это позволяет дать рекомендации эмпирического назначения антибиотика, так как на практике в большинстве случаев отсутствует возможность исследования его фармакокинетики и индивидуального расчета дозы и кратности введения.

Параметры фармакокинетики ванкомицина указывают на целесообразность его введения в дозе 20 мг/кг каждые 12 ч у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией со 2-й недели жизни при МИК ≤ 1 мкг/мл. В дальнейшем возможно обсуждение вопроса об увеличении дозы или кратности введения ванкомицина

у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией в отделениях реанимации и интенсивной терапии при МИК возбудителя пневмонии > 1 мкг/мл. Для этого необходимо проведение специального исследования с учетом клинической и микробиологической эффективности более высоких доз препарата и при условии контроля за развитием возможных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Большинство штаммов *E. faecalis*, *St. aureus*, *St. epidermidis*, *St. haemolyticus* (от 72 до 94%) — возбудителей пневмонии чувствительны к ванкомицину и имеют МИК ≤ 1 мкг/мл. Большинство штаммов *E. faecium* (65%) устойчивы к ванкомицину с МИК ≥ 8 мкг/мл.

2. Определены два варианта фармакокинетики ванкомицина в дыхательных путях у недоношенных новорожденных детей с пневмонией. Первый вариант характеризуется высокой концентрацией ванкомицина (от 20 до 34 мкг/мл) в трахеобронхиальном аспирате через 30–60 мин и быстрым ее снижением — до 15–17 мкг/мл через 3,5–4 ч и до 4–5 мкг/мл через 8 ч. При втором варианте концентрация ванкомицина в трахеобронхиальном аспирате через 30–60 мин составляет от 2 до 11 мкг/мл и сохраняет эту величину в течение 4–7 ч с последующим снижением к 8 ч менее 4 мкг/мл.

3. Параметры фармакокинетики ванкомицина указывают на целесообразность его внутривенного введения в дозе 20 мг/кг каждые 12 ч у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией со 2-й недели жизни при МИК ≤ 1 мкг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Г.М., Кушнарёва М.В., Фролова М.И. и др. Антибактериальное лечение госпитальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2006; 5: 38–42.
2. Кушнарёва М.В., Рюмина И.И., Мархулия Х.М. Антибактериальная терапия в периоде новорожденности. В кн. Фармакотерапия детских болезней. Под ред. А.Д. Царегородцева. М: Изд-во МИА 2010; 31–44.
3. Кушнарёва М.В., Дементьева Г.М. Пневмония у новорожденных, обусловленная грамположительными микроорганизмами и современные методы их лечения. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2008; 2: 46–50.
4. WHO Model formulary 2002. Eds: M.R. Couper, D.K. Mehta. World Health Organisation 2002.
5. Vancomycin injection. Prescribing information. Rev.02/2007. Available at www.Drugs.com/pro/vancomycin.html.
6. Шухов В.С., Володин Н.Н., Рюмина И.И. Антибактериальная терапия в неонатологии и педиатрии. М: Издание Центра по биотехнологии, медицине и фармации 2004: 6–14, 18, 75–76.
7. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М: Медицина 1982; 56–72.
8. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М: Литтерра 2003; 204.
9. Ключников С.О., Болдырев В.Б. Возможности применения макролидов в современных условиях. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2007; 3: 16–23.

Поступила 06.04.12