© Постников С.С., 2006

С.С. Постников

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АМИНОГЛИКОЗИДАМИ И β-ЛАКТАМАМИ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Неудачи антибиотикотерапии при лечении многих тяжелых инфекций заставляют врачей искать новые возможности для решения этой проблемы.

Пути достижения прогресса в лечении бактериальных (в частности, нозокомиальных) инфекций могут быть следующими:

1) мероприятия по контролю бактериальной резистентности;

2) создание новых антибиотиков (АБ) и ингибиторов β-лактамаз, а также поиск средств, препятствующих и другим механизмам резистентности;

3) рационализация применения уже известных АБ: а) ротация; б) учет фармакодинамических и фармакокинетических особенностей АБ.

Фармакодинамика (ФД) исследует отношение между концентрацией препарата и его эффектом, т. е. действие лекарства (ЛС) на микроорганизм. Фармакокинетика (ФК) описывает процессы абсорбции, распределения, элиминации (биотрансформация и экскреция) ЛС, т. е. описывает влияние организма на препарат. Основными ФД/ФК-параметрами АБ являются минимальная подавляющая концентрация (МПК) и постантибиотический эффект (ПАЭ), изменение концентрации во времени (площадь под фармакокинетической кривой – ПФК, максимальная концентрация – МК, время полуэлиминации ($T^1/_2$), концентрация в стационарной стадии (Css) МПК – наименьшая концентрация АБ, способная подавить видимый рост организма in vitro (измеряется в мкг/мл или мг/л). ПАЭ определяется как время, в течение которого бактериальный рост отсутствует, хотя концентрация препарата меньше МПК (измеряется в часах или минутах).

АБ, ингибирующие синтез белка и/или ДНК (аминогликозиды – АМГ, фторхинолоны – ФХ), обладают выраженным ПАЭ против грамотрицательной флоры. АБ, такие как β-лактамы, мишенью которых является стенка бактериальной клетки, проявляют максимальный (1–2 ч) ПАЭ против грамоположительной флоры и несущественный – против грамотрицательной. Исключение составляют карбапенемы, у которых выраженный ПАЭ против грамотрицательных микроорганизмов.

Важность этого показателя заключается в следующем:

1) в период ПАЭ бактерии становятся более чувствительными к фагоцитозу (феномен постантибиотической активации лейкоцитов);

2) субингибиторные концентрации АБ могут структурно изменить бактерии, уменьшать их адгезивные свойства, снижать экспрессию бактериальных энзимов;

3) влияние на режим дозирования: чем длительней ПАЭ, тем реже надо вводить АБ.

Возможный механизм ПАЭ аминогликозидов и β-лактамов – в нелетальном повреждении бактериальной клетки. Несколько факторов определяют наличие и продолжительность ПАЭ: 1) вид микроорганизма; 2) класс и концентрация АБ; 3) продолжительность антимикробной экспозиции; 4) комбинация АБ.

Существует два типа антимикробной активности – время-зависимый и концентрация-зависимый – и, соответственно, два вида отношений между способом введения АБ и его эффектом.

Концентрация-зависимый тип антимикробной активности характерен для АМГ, ФХ, азалидов, метронидазола. АБ этой группы обладают также длительным (до 3–4 ч) ПАЭ. Основными ФК/ФД-параметрами, определяющими эффективность АБ этого типа, являются соотношение между ПФК и МПК, а также между МК и МПК. Именно эта особенность АМГ послужила основанием в последующие годы для изменения режима их дозирования – переход с 3-кратного на однократное введение всей суточной дозы (30–60-минутная инфузия). При этом было показано, что более высокий показатель МК/МПК (>10) является достоверным предиктором благоприятного клинического и бактериологического эффекта. При традиционном дробном введении АМГ такие концентрации обычно не достигаются.

Известно, что АМГ плохо проникают в дыхательные пути, а их активность снижается в услови-

ях низкого pH (гнойная мокрота), и поэтому для успешного исхода терапии могут оказаться необходимыми адекватные дозировки для достижения высоких уровней максимальных концентраций [1].

Допускается также, что существует определенная корреляция между увеличением концентрации АМГ и большей продолжительностью ПАЭ, которая вместе с тем может варьировать (0,5–7,5 ч) в зависимости от типа бактерий [2].

D. Nicolau [3] предлагает для одноразового введения фиксированную дозу гентамицина или тобрамицина в 7 мг/кг с целью оптимизации показателя МК/МПК для большинства клинических ситуаций. Эта доза оказалась больше, чем у других исследователей (4,5 мг/кг), но автор исходил из того, что существуют большие межиндивидуальные колебания в ФК у госпитальных 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. Преимуществом выбранной дозы автор также считает и более длительный в этом случае (концентрация-зависимый) ПАЭ. Однако эта доза не менялась автором и в случае выделения и более чувствительных штаммов.

Однако достижение высокой МК при однократном введении АМГ может быть сопряжено с увеличением риска ото- и нефротоксичности, который может иметь время-зависимый характер.

K. Kruger et al. [4] провели сравнительное исследование риска ототоксичности при одно- и 3-кратном введении тобрамицина в дозе 10 мг/кг/день у 17 детей с муковисцидозом (средний возраст 11±4 года). Авторы не отметили увеличения риска ототоксичности при одноразовом введении, несмотря на то что МК тобрамицина была 23,5 мкг/мл, а минимальная – 0,3 мкг/мл (против соответственно 8,5 и 0,6 мкг/мл при 3-кратном введении).

В работе T.W. Schroeter et al. [5] исследовалась сравнительная нефротоксичность обоих режимов дозирования тобрамицина 10 мг/кг/день у 34 больных муковисцидозом. Оценивалась ранняя (через 2 недели) нефротоксичность, измеряемая по уровню энзим- и протеинурии (белка с высокой молекулярной массой). Авторами была отмечена одинаковая нефротоксичность обоих терапевтических режимов. 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. При этом авторами подчеркивается, что отдаленные (время-зависимые) последствия повторного применения АМГ требуют дальнейшего изучения.

J. Prins et al. [6] при проведении популяционного исследования, включавшего 1250 больных, показали, что нефротоксичность гентамицина в разы ниже при однократном введении, чем при традиционном 3-разовом.

D. Nicolau [3] оценивал эффективность и безопасность однократного введения всей суточной дозы гентамицина (7 мг/кг) у 2184 больных (включая детей старше 13 лет с различной инфекционной патологией). Авторы отметили наряду с хорошим клинико-бактериологическим эффектом снижение ото- и нефротоксичности (с 3–5% при дробном введении до 1,2% при однократном), а, кроме того, экономическое преимущество этого метода дозирования за счет снижения дозы препарата и участия обслуживающего персонала. Ежегодная экономия средств составила более 100 000 $. Ни у кого из больных не наблюдалась также и нервно-мышечная блокада (один из характерных побочных эффектов АМГ).

Есть и еще одна озабоченность при однократном введении АМГ – это так называемый возобновленный рост микроорганизмов вследствие низкой концентрации (или отсутствия таковой) АБ в конце интервала дозирования. Однако D. Nicolau [3] не наблюдал клинических проявлений оживления флоры (в том числе и у больных с нейтропенией) и связывает это с тем, что все больные получали комбинации АБ.

При новом режиме дозирования АМГ у большинства больных не требуется их мониторирование, однако оно может стать необходимым при снижении ренального клиренса или у тех больных, у которых лечение АМГ продолжается более 5 дней.

Главным предиктором эффективности β-лактамов (а также тетрациклинов, гликопектидов, котримоксазола, 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 грамотрицательной флоры, а против грамположительной он составляет 1–2 ч [7].

В эксперименте было показано, что антибактериальный эффект пенициллина g при стрептококковой инфекции был выше, если он вводился более часто малыми дозами, а в случае с тикарциллином более эффективным оказался режим дозирования с ежечасным 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 инфузии с 1 ч 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 пневмонии [8, 9].

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 %Т>МПК=50. По мнению других [10], %Т>МПК и соответственно продолжительность инфузии (3–6–23 ч) зависят от МПК возбудителя: 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 (грамотрицательная флора) Т>МПК должно составлять 90–100%, а при его наличии (грамположительная флора) – только 50–60%. При этом увеличение концентрации не ведет к усилению их эффекта и может оказать даже парадоксальное воздействие – уменьшение скорости гибели микроорганизмов [8].

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

Инвитровые исследования показали, что бактерицидный эффект β-лактамов максимален при большинстве инфекций, в том числе и вызываемых *P. aeruginosa*, если минимальная желаемая 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 muc*. (главным образом за счет индуцибильной цефалоспориназы).

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 МК, при которой не происходит селекции резистентных к АБ штаммов.

Решать эти проблемы можно несколькими путями:

1) увеличение частоты введения препарата, когда скорость поступления АБ равнялась бы времени его полуэлиминации. Например: для цефтазидима – это каждые 2 ч (Т $^1/_2$ цефтазима 1,7 ч);

2) увеличение разовой дозы и, соответственно, показателя Т>МПК, что опасно с точки зрения вероятности возникновения побочного эффекта.

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;

3) пролонгированная инфузия.

К решению вопроса о продолжительности инфузии (%Т>МПК) есть несколько подходов.

По мнению одних авторов, минимально эффективное время зависит от вида флоры: при грамотрицательной Т>МПК должно приближаться к 90–100%, а в случае грамположительной – достаточно, чтобы Т>МПК составляло 40–50%. По мнению других авторов, Т>МПК и, соответственно, продолжительность инфузии (3–6–23 ч) зависят от МПК возбудителя: чем МПК выше, тем длительней должна быть инфузия [10].

Длительность инфузии определяется также состоянием иммунитета: у иммунокомпрометированных больных нужно стремиться к тому, чтобы Т>%МПК сохранялось в течение всего интервала дозирования.

Второй аспект пролонгированной инфузии: какими должны быть при этом МК АБ в сыворотке крови, т. е. во сколько раз должны быть превышены МПК при непрерывной или удлиненной инфузии? В инвитровых исследованиях показано, что бактерицидный эффект β-лактамов максимален при большинстве инфекций, если минимальная концентрация в стационарной стадии в 4–5 раз превышает МПК, в том числе и для инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*.

Таким образом, если говорить о необходимости мониторинга концентрации β-лактамов при непрерывной инфузии, то достаточно определить их минимальную концентрацию и сравнить ее с МПК «виновного» патогена.

Говоря о преимуществах непрерывной инфузии β-лактамов, всеми авторами [11, 12] подчеркиваются прежде всего два обстоятельства: постоянная сывороточная концентрация в течение суток и ее уровень, во много раз (иногда в десятки) превышающий МПК значимого возбудителя. Кроме того, отмечается и экономическое преимущество этого метода введения β-лактамов за счет меньшего расхода АБ и меньшего числа подходов медсестры, а также возможности применения монотерапии не только в домашних условиях.

Вместе с тем существуют не всегда легко разрешимые проблемы, препятствующие активному внедрению постоянной инфузии в клиническую практику:

1) необходимость специального и часто дорогого оборудования – инфузионных насосов;

2) длительное использование венозного доступа, который бывает необходим и для других вмешательств;

3) 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 кинезотерапии [13];

4) ограничения в выборе β-лактамных АБ: так, растворы ампициллина, ампициллин/сульбактома, амоксициллин/клавуланата нестабиль-

ны при комнатной температуре и значительно теряют активность к концу инфузии [14, 15].

Другими β-лактамами, на которые может не распространяться правило постоянной инфузии, являются карбапенемы (имипенем и меропенем). МПК этих АБ для большинства бактерий все еще низок, к тому же они обладают, как уже говорилось, солидным ПАЭ как против грамположительной, так и против грамотрицательной флоры. Была показана успешность лечения синегнойной инфекции интермиттирующим введением имипенема через 6 ч внутривенно или каждые 12 ч внутримышечно [16]. Кроме того, водный раствор имипенем/циластатин теряет стабильность через 4 ч при комнатной температуре.

Была показана успешность лечения синегнойной инфекции интермиттирующим введением имипенема через 6 ч внутривенно и каждые 12 ч внутримышечно.

Однако возникающие в конце каждого интервала дозирования (при дробном введении) низкие концентрации препарата могут способствовать появлению резистентных штаммов *P. aeruginosa*. Этот серьезный недостаток интермиттирующего дозирования преодолевается более частым введением β-лактамов (имитирующим непрерывную инфузию) и их комбинированием с АМГ (высокая степень синергизма), тоже дробно вводимыми.

Но есть окна селекции и при постоянной инфузии – в начале и в конце введения (например, цефтазидим теряет до 10% своей первоначальной активности). Первое окно «закрывается» т. н. нагрузочной дозой – болюсным введением части суточной дозы перед началом непрерывной инфузии, второе – также комбинированием с АМГ.

Помимо карбапенемов есть и другие исключения из правил о необходимости непрерывной инфузии β-лактамов. Было показано, что 2-кратное введение цефотаксима оказывало вполне удовлетворительный эффект при грамотрицательном сепсисе. Это можно объяснить, вероятно, тем, что метаболизируясь в печени через ацетилирование, 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 метаболит имеет более продолжительный период полувыведения, чем цефотаксим, и его концентрация также выше [17]. Таким образом, действие цефотаксима может быть приравнено к эффекту пролонгированного АБ, например, цефтриаксона, который 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 грамположительных, так и грамотрицательных.

Однако следует учитывать целый ряд ФК-особенностей (в том числе и возрастных) этого АБ.

В отличие от других цефалоспоринов у цефтриаксона высокий уровень связи с плазменным белком. Поэтому если МПК возбудителя близка уровню достигаемой (фактической) несвязанной (активной) фракции цефтриаксона, связывание с белком большей части препарата может нивелировать эффект его длительного периода полуэлиминации и снизить тем самым антибактериальную активность. И, наоборот, в случае гипопротеинемии (болезни печени) или изменении структуры белка (болезни почек) антибактериальный эффект цефтриаксона может усилиться.

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 [18]. Важно отметить, что, хотя у больных муковисцидозом экскреция многих β–лактамов ускорена, на элиминацию цефтриаксона это заболевание не оказывает явного ФК-эффекта.

Таким образом, применение цефотаксима и цефтриаксона может в ряде случаев являться альтернативой непрерывной инфузии β-лактамных 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 клинико-бактериологическом отношении [8, 13, 19]. Так, Lagast et al., исследуя эффект цефоперазона у больных с грамотрицательной септицемией, не нашли разницы в исходе заболевания при непрерывном или интермиттирующем введении этого цефалоспорина. При этом не имели значения наличие преморбида, количество гранулоцитов, локализация инфекции или вид патогена.

А.А. Зайцев с соавт. [8], помимо клинического, сравнительно оценивали также бактериологический эффект обоих режимов дозирования цефтазидима у больных с ВАП-ассоциированной пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*. Динамический бактериологический анализ показал одинаковую эффективность интермиттирующего и непрерывного режимов антибиотикотерапии, а также одинаково хорошую их переносимость. Если непрерывная инфузия β-лактамов отвечает в полной мере их ФД/ФК-характеристике, то оставалась неясной клинико-бактериологическая сопоставимая эффективность непрерывного и дробного их введения.

Объяснение этому, казалось бы, парадоксальному феномену было найдено, на наш взгляд, в исследованиях J. Rappaz et al. [20], показавших,

что, хотя сывороточные концентрации цефтазидина у детей с муковисцидозом были существенно выше при непрерывной инфузии, чем при интермиттирующем введении, средние концентрации АБ в мокроте достоверно не различались при обоих режимах дозирования, подтвердив тем самым еще раз положение о том, что не существует полного соответствия между сывороточной концентрацией и концентрацией в очаге воспаления (мокрота – главное место пребывания основного патогена муковисцидоза *P. aeruginosa*). Отсутствие концентрационной разницы АБ в мокроте при обоих режимах дозирования авторы объясняют тем, что пиковые концентрации, возникающие во время коротких (20-минутных) инфузий цефтазидима, могут сопровождаться и более высокими концентрациями в интерстициальной жидкости и мокроте.

Таким образом, существует некое единодушие в отношении необходимости перехода к однократной инфузии АМГ не только при острой, но и 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 не-прерывная инфузия на длительность и стоимость лечения, продолжительность жизни и смертность, минимально эффективное время инфузии, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fish D. et al.* // Infection in medicine. – 1994. – Vol. 9, №1. – P. 2–10.
2. *Lacy M., Nicolau D., Nightingale C., Guantiliani P.* // Clin. Inf. Dis. – 1998. – Vol. 27. – P. 23–27.
3. *Nicolau D.* // Antimicrobial agents and Chemotherapy. – 1995. – P. 650–655.
4. *Kruger K. et al.* // 24th European CF Conference. – Vienna, 2001. – P. 191.
5. *Shroeter T. et al.* // 24th European CF Conference. – Vienna, 2001. – P. 190.
6. *Prins J.M., Buller H.P., Kuijper I.J.* // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 335–339.
7. *Джекобс М.* // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 22–31.
8. *Зайцев А.А., Карпов О.И., Суисси Р.* // Качественная клин. практика. – 2003. – №2. – С. 80–86.
9. *Reithmueller J. et al.* // 24th European Cystic Fibrosis Conference. – Vienna, 2001. – A 192.
10. *Bernard E. et al.* // Clin. Microbiol. Infect. – 2003. – Vol. 9. – P. 339–348.
11. *David T., Devlin J.* // Lancet. – 1989. – Vol. 1. – P. 1454–1455.
12. *Kuzemko J., Crawford C.* // Lancet. – 1989. – Vol. 2. – P. 385.
13. *Turnidge J.* // Clin. Inf. Dis. – 1998. – Vol. 27. – P. 10–22.
14. *Страчунский Л.С., Мягков А.Е.* // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 32–50.
15. *Servais H., Tulkens P.* // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2001. – P. 2643–2647.
16. *Hanberger H., Nilsson L.* // Antimicrob. Agents and Chemother. – 1994. – P. 159–161.
17. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М.* Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей. – М., 2001. – С. 104–105.
18. *Сорокина Е.В.* // ВОМИД. – 1987. – №10. – С. 39.
19. *Vondracek T.* // The Annals of Pharmakotherapy. – 1995. – Vol. 29. – P. 415–423.
20. *Rappaz J. et al.* // Eur. J. Pediat. – 2000. – Vol. 159. – P. 919–925.

© *Коллектив авторов, 2007*

В.А. Алешкин[1], С.С. Афанасьев[1], А.А. Калмыков[2], А.К. Денисов[3]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА КИПФЕРОН® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

[1] ФГУ Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
[2] ООО «Алфарм», [3] Ассоциация АПФ, Москва

В последние десятилетия бурное развитие фундаментальной и прикладной иммунологии превосходило по значимости полученные результаты множества других медицинских дисциплин. Было установлено, что иммунные нарушения лежат в основе таких распространенных заболеваний, как инфекционные, аллергические, аутоиммунные, онкологические, системные и др. В то же