

УДК 615.33.035

Индивидуализация применения антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии (Лекция)*

Т. Маццеи

Отделение доклинической и клинической фармакологии, Университет Флоренции, Италия

Individualization of Usage of Antimicrobials in Intensive Care Units (Lecture)*

T. Mazzei

Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Italy

Антибактериальная терапия пациентов, находящихся в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), представляет сложную проблему. Это связано с тем, что от адекватности выбора антибиотиков при инфекциях в ОРИТ нередко зависит жизнь пациента. Убедительно показано, что неверный выбор антибактериального препарата ухудшает исход болезни и является наиболее значимым независимым фактором риска летального исхода у этих пациентов [1].

Однако у пациентов в ОРИТ адекватность выбора антибиотиков определяется не только *in vitro* чувствительностью к ним микроорганизма, вызвавшего инфекцию, но и во многом зависит от соотношения *фармакокинетических* (ФК) и *фармакодинамических* (ФД) параметров (рис. 1).

Фармакокинетика антимикробных препаратов, как и любых других лекарственных средств, складывается из таких процессов, как абсорбция, метаболизм, распределение в биологических жидкостях и тканях, выведение из организма. ФД параметры отражают зависимость между концентрацией антибиотика в плазме или тканях и его антимикробным эффектом.

Активность антибиотика определяется такими показателями, как *минимальная подавляющая концентрация* (МПК), *минимальная бактерицидная*

концентрация (МБК), а также скорость бактерицидного эффекта.

Антибиотики, достигающие высокой концентрации в тканях и сыворотке крови, обычно дают высокую эффективность. Однако даже при относительно невысокой концентрации некоторые классы антимикробных препаратов проявляют антимикробное действие, обеспечивающее достаточную эффективность. Это, в частности, связано с такими феноменами, как *постантибиотический эффект* (ПАБЭ), ПАБЭ субингибирующей концентрации препарата, а также ПАБЭ, потенцированный (индуцированный) иммунной системой.

Согласно современным представлениям, все антибиотики можно разделить на *две* основные группы:

- 1) концентрационно-зависимые;
- 2) времязависимые [2].

К *первой* группе, например, относятся аминогликозиды и фторхинолоны.

В *второй* группе включает почти все β -лактамы антибиотики, активность которых лишь до определенного уровня зависит от концентрации, достигаемой в сыворотке крови.

Эффективность препаратов второй группы определяется главным образом временем, в течение которого концентрация антибиотика превышает его МПК для определенного возбудителя. В то же

* Прочитана на V Международной конференции МАКМАХ «Антимикробная терапия» 4–6 июня 2002 г., Москва.
Presented on V IACMAC International conference «Antimicrobial therapy» 4–6 June 2002, Moscow.

время для препаратов первой группы бактерицидный эффект прямо пропорционален их концентрации, что нехарактерно для времязависимых антибиотиков.

В последние годы широко проводятся исследования, в которых на моделях инфекции *in vitro* и *in vivo* изучаются различные режимы дозирования антибиотиков. Их цель – установить, какие соотношения ФК и ФД показателей могут оказаться полезными для прогнозирования антимикробной активности различных классов препаратов.

В экспериментах на *in vitro* моделях инфекции установлено, что соотношение *время больше (выше)* МПК (время > МПК) является основным параметром, определяющим эффективность времязависимых антибиотиков, таких, как β -лактамы, гликопептиды и эритромицин.

В то же время такие ФК/ФД соотношения, как $C_{max}/MПК$, *площадь под фармакокинетической кривой/МПК* (ПФК/МПК), представляют наиболее важные параметры, позволяющие определить эффективность концентрационно-зависимых препаратов, к которым, в частности, относятся хинупристин/дальфопристин, новые препараты из группы кетолидов, полусинтетические макролиды, (klarитромицин, азитромицин).

Более того, в нескольких клинических исследованиях продемонстрировано, что ФК/ФД параметры являются важными прогностическими показателями (предикторами) исхода болезни – достижения эрадикации возбудителя или клинического выздоровления [2].

Не менее важно, что ФК/ФД параметры позволяют прогнозировать селекцию резистентности бактерий и находить пути к ее предотвращению. Последнее, в свою очередь, является одним из ос-

новных факторов, требующих внимания к пациентам, находящимся в ОРИТ.

В настоящее время нет идеального препарата для лечения тяжелых инфекций у пациентов, находящихся в ОРИТ. Среди антибиотиков, которые могут быть использованы в качестве первой линии антимикробной терапии у этой категории пациентов, предпочтение следует отдавать β -лактамам: карбапенемам, цефалоспорином III и IV поколений, комбинациям уреидопенициллинов с ингибиторами β -лактамаз. Для достижения максимальной эффективности и/или расширения спектра действия их можно сочетать с аминогликозидами, гликопептидами или фторхинолонами.

Концентрационно-зависимые препараты

Для выбора препаратов, обладающих максимальной эффективностью, важно учитывать их ФК/ФД профили.

Одним из первых исследований, продемонстрировавших влияние ФК/ФД параметров антибиотиков на их клиническую эффективность, стала опубликованная в 1987 г. оценка связи между значением отношения $C_{max}/MПК$ и частотой клинической эффективности терапии у 236 пациентов (с инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами), лечившихся различными аминогликозидами (гентамицином, тобрамицином, амикацином) [3].

Согласно полученным результатам, наибольшие возможности для получения удовлетворительного клинического ответа на терапию создаются при достижении соотношения $C_{max}/MПК$ более 8 для любого из перечисленных аминогликозидов. Поэтому для достижения максимального соотношения $C_{max}/MПК$ аминогликозиды лучше назначать один раз в сутки.

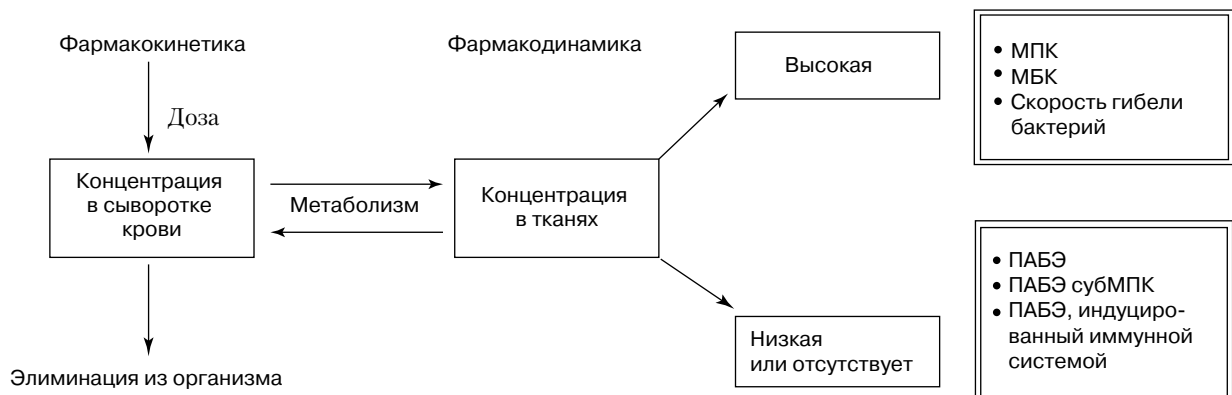


Рис. 1. Основные ФК/ФД параметры антибиотиков

В другом клиническом исследовании оценивалась зависимость между ПФК₂₄/МПК (ПФКИ – площадь под фармакокинетической кривой ингибирования) ципрофлоксацина и частотой эрадикации возбудителя у 74 пациентов с инфекциями дыхательных путей в ОРИТ. Наиболее высокая частота эрадикации возбудителя наблюдалась в том случае, если при лечении ципрофлоксацином удавалось достичь значения ПФК₂₄/МПК более 125. В противном случае вероятность микробиологического выздоровления составляла не более 30% [4].

Времязависимые препараты

В отношении времязависимых препаратов, к которым относятся β -лактамы, остается нерешенным вопрос о том, какой режим дозирования позволяет достичь максимальной эффективности: введение равных доз через короткие интервалы или постоянная инфузия. В целом это зависит от особенностей выбранного для лечения препарата.

Так, например, в нашем предыдущем исследовании наиболее эффективным режимом терапии цефтазидимом 8 пациентов с инфекцией в ОРИТ, позволявшим достичь максимально высоких значений время $>$ МПК, явилось введение в начале лечения нагрузочной дозы (1 г) с последующей длительной внутривенной инфузией 3 г препарата (общая суточная доза – 4 г) и длительной внутривенной инфузией 4 г препарата в последующие дни. Такой способ введения обеспечивает сохраняющиеся на протяжении всего курса терапии оптимальную концентрацию цефтазидима в сыворотке крови и высокое значение ПФК данного антибиотика.

Так, например, соотношение ПФК₂₄/МПК цефтазидима для *P. aeruginosa* в 1-й день терапии, когда используется нагрузочная доза, составляет 112,8 мг/(л \times ч). В то же время значение этого параметра снижается на 2-й и 3-й дни терапии, в связи с чем при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, целесообразно назначать цефтазидим в комбинации с аминогликозидом.

По нашим данным, лучшим аминогликозидом для этой цели является амикацин. Цефтазидим также можно сочетать с фторхинолонами – ципрофлоксацином и левофлоксацином.

Карбапенемы

Как правило, карбапенемы, к которым относятся имипенем и меропенем, описываются как времязависимые препараты. Однако при сравнении параметров, определяющих бактерицидную активность в отношении *P. aeruginosa*, обнаруживается выраженная зависимость эффекта от концентрации [5]. Для карбапенемов, как и для тикарциллина, характерно усиление антимикробной активности по мере увеличения концентрации препарата *in vitro*.

Оба препарата из группы карбапенемов обладают достаточно высоким ПАБЭ в отношении некоторых наиболее распространенных грамотрицательных возбудителей инфекций в ОРИТ: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [6–10].

В целом как для имипенема, так и для меропенема важным ФК/ФД соотношением, позволяющим оценить антимикробную активность по меньшей мере на животных моделях, является процент времени от длительности интервала дозирования, в течение которого концентрация препарата превышает его МПК для конкретного возбудителя.

Так, в экспериментах на модели инфекции мягких тканей у мышей максимальная бактерицидная активность имипенема достигалась в том случае, если время выше МПК составляло не менее 30–40% от длительности интервала дозирования [11].

ФК характеристики обоих карбапенемов обычно описываются как очень сходные. Как видно из данных табл. 1, период полувыведения имипенема и меропенема составляет около 1 ч. Оба препарата имеют достаточно большой объем распределения и очень сходную долю почечной экскреции.

Тем не менее недавно были опубликованы результаты как минимум 3 сравнительных исследований на здоровых добровольцах, в которых проде-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры имипенема и меропенема после однократной инфузии 1 г препарата здоровым добровольцам [11–13]

Параметр	Имипенем	Меропенем
C_{\max} , мг/л	61–70	52–62
ПФК, мг/(л \times ч)	94–96	70–77
Объем распределения, л	14–15	18–19
Период полувыведения, ч	1	1
Плазменный клиренс, мл/мин	175–183	208–240
Почечный клиренс, мл/мин	85–134	144–199
Доля препарата, экскретируемого с мочой, %	46–75	59–79

Таблица 2. Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров имипенема и меропенема, $\bar{x} \pm m_x$

Параметр	Имипенем (n=9)	Меропенем (n=8)	p
C_{\max} , мг/л	95,8±50,5	46,6±14,7	<0,01
$T_{1/2}$, ч	2,0±0,3	2,1±0,6	Не значимый
ПФК $_{0 \rightarrow \infty}$, мг/(л × ч)	226,4±85,3	99,5±23,9	<0,01
Объем распределения, л	16,4±3,6	25,0±4,1	<0,01
Общий клиренс, мл/мин	105,6±26,6	191±52,2	<0,01

монстрированы некоторые преимущества имипенема по сравнению с меропенемом [12–14]. Например, при использовании имипенема достигалась более высокая концентрация препарата в сыворотке крови. Более того, значение ПФК имипенема составило 94–96 мг/(л × ч), тогда как ПФК меропенема оказалась равной 70–77 мг/(л × ч). Для меропенема оказались более высокими плазменный и почечный клиренсы (табл. 1).

Так, в одном из этих исследований, в котором участвовали 12 здоровых добровольцев, у имипенема выявлены более высокие, чем у меропенема, показатели ПФК: 96,1±14,4 мг/(л × ч) против 70,5±10,3 мг/(л × ч) [13].

В связи с выявленными различиями ФК/ФД профилей имипенема и меропенема нами проведено сравнительное клиническое исследование различий ФК параметров обоих карбапенемов. В его ходе оценивалась концентрация, развивавшаяся в сыворотке крови и моче после однократного введения в виде 20-минутной внутривенной инфузии 1 г каждого антибиотика.

В исследование были включены 19 госпитализированных в ОРИТ пациентов старше 18 лет. Первая группа (n=9) получала имипенем, вторая (n=10) – меропенем. Все пациенты были сгруппированы по полу, возрасту и характеру

патологии и оценены по шкалам SAPS II и SOFA. По возрасту, массе тела, уровням в крови креатинина и общего белка, оценкам по шкалам SAPS II и SOFA больные обеих групп существенно не отличались.

Образцы мочи и венозной крови собирали в течение первых 8 ч после введения антибиотика. Сразу после получения пробы крови ее центрифугировали, сыворотку замораживали в жидком азоте и хранили при температуре минус 80°C до проведения исследования.

Концентрацию антибиотиков в сыворотке крови и моче исследовали трехкратно микробиологическим методом путем разведения в агаре. Для определения активности имипенема использовали агар ВНИ (Difco) и штамм *Bacillus subtilis* ATCC 6633, меропенема – Nutrient Agar (Difco) и штамм *Escherichia coli* NHIJ.

ФК параметры рассчитывали с использованием компьютерной программы Syphar 4.0 (SIMED). Для статистического анализа применяли метод наименьшей квадратической регрессии и открытую двухстороннюю математическую модель.

По полученным данным, средняя концентрация имипенема, развивавшаяся в сыворотке крови после внутривенной инфузии 1 г препарата, значительно превышала таковую у меропенема (рис. 2).

Выявлены статистически значимые различия между основными ФК параметрами обоих антибиотиков, такими, как максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (C_{\max}) и ПФК. При этом имипенем, как видно из данных табл. 2, имел более высокий, чем у меропенема, ФК/ФД профиль: C_{\max} составила 95,8±50,5 для имипенема и 46,6±14,7 – для меропенема ($p < 0,01$), ПФК $_{0 \rightarrow \infty}$ – 226,4±85,3 и 99,5±23,9 мг/(л × ч) для имипенема и меропенема соответственно ($p < 0,01$). Периоды полувыведения ($T_{1/2}$) обоих антибиотиков оказались сходными.

В другом исследовании, проведенном М. Palazzo и соавт. (служба реанимации и интенсивной терапии, госпиталь «Чэринг Кросс», Лондон, Великобритания; неопубликованные данные), оценивалась концентрация меропенема, развивавшаяся в сыворотке крови после внутривенного введения у паци-

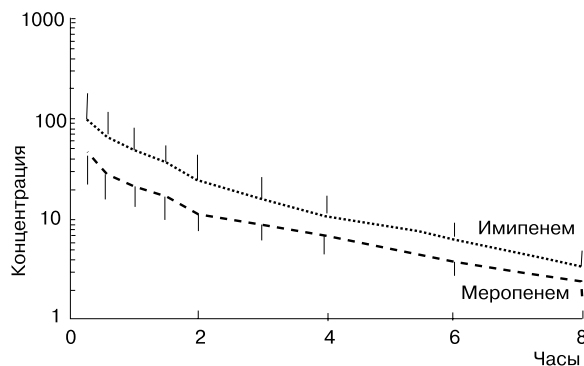


Рис. 2. Средняя концентрация имипенема и меропенема в сыворотке крови после внутривенной инфузии (1 г) у пациентов в ОРИТ, мг/л

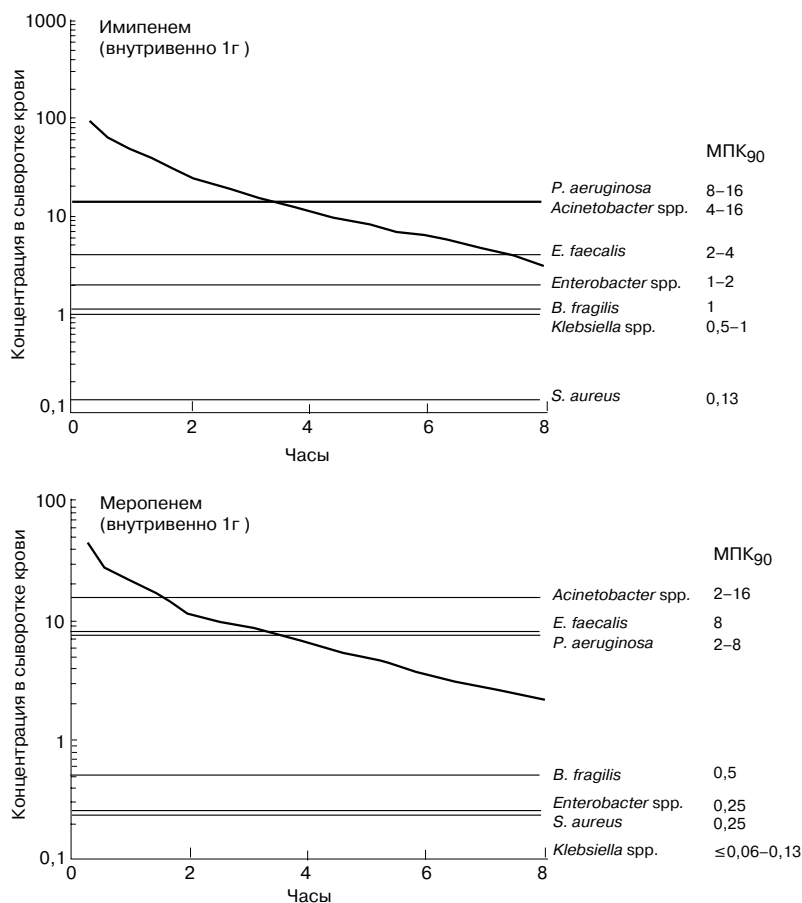


Рис. 3. Сравнительная характеристика соотношения C_{max}/MPC для различных возбудителей у меропенема и имипенема, мг/л

ентов, госпитализированных в ОРИТ. Использовались 2 различных режима терапии:

- 1) болюсное введение препарата в дозе 1 г 3 раза в сутки ($n = 6$);
- 2) введение нагрузочной дозы (1 г) с последующей постоянной инфузией 3 г препарата в течение 24 ч ($n = 8$).

Необходимо отметить, что сывороточная концентрация меропенема, достигавшаяся у пациентов в обеих группах, оказались значительно ниже, чем у имипенема, зарегистрированная в описанном исследовании. При этом ФК преимущества имипенема наблюдались при его сравнении как с первым, так и со вторым режимом введения меропенема.

Одно из наиболее вероятных объяснений различий ФК профилей карбапенемов в сыворотке крови – неодинаковая степень их проникновения в ткани и жидкости организма. Однако, согласно результатам нескольких исследований, имипенем и меропенем обладают очень сходной степенью проникновения в ткани [15]. Другими возможными причинами различий ФК профилей карбапенемов могут быть разные величины таких показателей, как общий и почечный

клиренсы препаратов, объем распределения и, вероятно, особенности тканевого метаболизма каждого.

Важные различия в характеристиках имипенема и меропенема могут быть выявлены при сравнении концентраций, развивающихся в сыворотке крови при внутривенном введении каждого препарата, с теоретическими МПК₉₀ для различных возбудителей, являющихся наиболее частыми причинами инфекций у пациентов в ОРИТ.

Так, по данным нашего исследования, при внутривенном введении 1 г имипенема в сыворотке крови достигается концентрация, превышающая 8 мг/л и являющаяся бактерицидной в отношении большинства возбудителей, имеющих МПК₉₀ ниже этого значения (рис. 3).

К таким патогенам относятся *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, некоторые штаммы *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*.

В противоположность имипенему сывороточная концентрация, развивающаяся при использовании меропенема, эффективна только в отношении возбудителей, имеющих

МПК данного препарата не более 4 мг/л (рис. 3). Этим объясняется более низкая активность меропенема в отношении большинства штаммов *P. aeruginosa*, *E. faecalis* и *Acinetobacter* spp.

Для того чтобы судить о преимуществах какого-либо карбапенема, необходимо сравнить их клиническую эффективность. Так, например, суммарные результаты нескольких рандомизированных открытых сравнительных клинических исследований эффективности имипенема и меропенема, использовавшихся в качестве эмпирической терапии пациентов с тяжелыми инфекциями ($n = 561$), продемонстрировали сходную частоту эрадикации возбудителя, составившую 67–94% для меропенема и 60–88% – для имипенема.

Не выявлено и существенных различий в частоте удовлетворительных клинических ответов на терапию, составившей 76–88 и 68–85% для меропенема и имипенема соответственно [16–18].

Заключение

Выбор оптимального антибиотика для лечения инфекций у пациентов в ОРИТ не может ограничиваться отдельными разработанными схе-

мами и является динамичным процессом. В первую очередь следует ориентироваться на ФК/ФД характеристики применяемых препаратов. Кроме того, необходимо учитывать данные мониторинга спектра возбудителей, наиболее распространенных в данном стационаре и ОРИТ, и их резистентности к антимикробным препаратам.

Исходя из современных представлений о фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков, можно сделать следующие выводы, касающиеся применения отдельных препаратов у пациентов с инфекцией в ОРИТ:

1) для достижения максимального значения C_{max} /МПК аминогликозиды должны назначаться 1 раз в сутки;

2) для поддержания стабильной сывороточной концентрации β -лактамовых антибиотиков, превышающих МПК для отдельных возбудителей, их

следует вводить через короткие интервалы времени или постоянно внутривенно;

3) на основании приведенных ФК характеристик карбапенемов наиболее эффективные значения время > МПК ($\geq 50\%$) достигаются при использовании имипенема в дозе 1 г 3 раза в сутки в отношении возбудителей, имеющих МПК ≤ 8 мг/л, и меропенема в отношении возбудителей, имеющих МПК ≤ 4 мг/л; только при лечении тяжелых инфекций, вызванных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. наиболее предпочтительными могут оказаться сокращение интервала дозирования и увеличение дозы вводимого препарата до 1 г каждые 6 ч;

4) особенности ФК/ФД профилей позволяют объяснить сходную клиническую эффективность обоих карбапенемов, несмотря на различия между ними в *in vitro* активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Литература

- Kollef M.N., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
- Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.
- Moore R.D., Lietman P.S., Smith C.R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155:93-9.
- Forrest A., Nix D.E., Ballou C.H., Goss T.F., Birmingham M.C., Schentag J.J. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073-81.
- Ferrara A., Grassi G., Grassi F.A., Piccioni P.D., Gialdroni Grassi G. Bactericidal activity of meropenem and interactions with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A):239-50.
- Martinez F.F., Caminero M.M., Izquierdo J.I., Gomez-Lus Centelles M.L., Prieto J.P. Postantibiotic sub-MIC effect of meropenem on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Chemother* 1995; 7 (Suppl. 4):12-4.
- Nadler H.L., Pitkin D.H., Sheikh W. The postantibiotic effect of meropenem and imipenem on selected bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A): 225-31.
- Majcherczyk P.A., Livermore D.M. Penicillin-binding protein (PBP) 2 and the post-antibiotic effect of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:593-4.
- Maggiolo F., Taras A., Frontespezi S., Legnani M.C., Silanos M.A., Pravettoni G., Suter F. Pharmacodynamic effects of subinhibitory concentrations of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1416-8.
- Bowker K.E., Holt H.A., Reeves D.S., MacGowan A.P. Bactericidal activity, post antibiotic effect and modified controlled effective regrowth time of meropenem at high concentrations. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:1055-60.
- Mouton R.W., Touzw D.J., Horrevorts A.M., Vinks A.A. Comparative pharmacokinetics of carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:185-201.
- Nilsson-Ehle I., Hutchison M., Haworth S.J., Norrby S.R. Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young, healthy males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:85-8.
- Dreetz M., Hamacher J., Eller J., Borner K., Koeppe P., Schaberg T., Lode H. Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:105-9.
- Norrby S. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995; 79:745-59.
- Wise R., Logan M., Cooper M., Ashby J.P., Andrews J.M. Meropenem pharmacokinetics and penetration into an inflammatory exudate. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1515-7.
- Colardyn F., Faulkner K.L. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. Meropenem Serious Infection Study Group. 1996; 38:523-37.
- Garau J., Blanquer J., Cobo L., et al. Prospective, randomized, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:789-96.
- Verwaest C., Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care units. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 6:294-302.