

УДК 616.2-022.7-085.281

Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров

М. Джекобс

Университет Кейс Вестерн Резерв и Университетские госпитали Кливленда, Кливленд, США

Чтобы понять зависимость между дозой препарата и эффективностью терапии, следует в совокупности рассмотреть фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) параметры. Существует два типа антимикробной активности: время-зависимый и концентрация-зависимый. К препаратам с время-зависимой активностью относятся β -лактамы и некоторые макролиды. Основным ФК/ФД параметром, определяющим эффективность антибиотиков первого типа, является концентрация препарата в сыворотке крови, определяемая в течение 40–50% от длительности интервала дозирования; именно эта концентрация является пограничной для используемого режима терапии. Концентрация-зависимый тип антимикробной активности характерен для аминогликозидов, фторхинолонов, некоторых макролидов и азалидов. Основным ФК/ФД параметром, определяющим эффективность этих антибиотиков, является соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (ПФК₂₄) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК), значение которого

должно быть ≥ 25 для нетяжелых инфекций (≥ 100 для тяжелых инфекций или у пациентов с иммунодефицитными состояниями). Таким образом, ФК/ФД пограничные концентрации для концентрация-зависимых антибиотиков могут быть вычислены по формуле ПФК/25. Для антибиотиков, используемых при эмпирической терапии, МПК₉₀ в отношении наиболее распространенных возбудителей должны быть ниже ФК/ФД пограничных концентраций. Это особенно важно при проведении пероральной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей, когда требуется высокая активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, включая штаммы со сниженной чувствительностью. В данной статье продемонстрировано применение ФК/ФД принципов в отношении штаммов пневмококков и гемофильной палочки, выделенных в России.

Ключевые слова: антибиотики, фармакокинетика (ФК), фармакодинамика (ФД), инфекции дыхательных путей, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Контактный адрес:
Michael R. Jacobs
Department of Pathology, University Hospitals of Cleveland
11100 Euclid Ave, Cleveland, OH 44106, USA
Факс: 216 844 56 01
Эл. почта: mrj6@cwru.edu

New Approaches to the Optimization of Antimicrobial Therapy of Respiratory Tract Infections Using Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters

M. Jacobs

Case Western Reserve University and University Hospitals of Cleveland, Cleveland, USA

To understand the relationship between drug dose and efficacy, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) characteristics need to be integrated. There are two patterns of antimicrobial activity: time-dependent killing and concentration-dependent killing. Time-dependent killing is characteristic of β -lactams and some macrolides. The major PK/PD parameter correlating with efficacy of time-dependent antimicrobials is the serum concentration present for 40–50% of the dosing interval, and this concentration is the susceptibility limit or breakpoint for the dosing regimen used. Concentration-dependent killing is seen with aminoglycosides, quinolones, some macrolides and azalide. The major PK/PD parameter correlating with efficacy of these agents is the 24-hour area under the curve to MIC ratio, which should be ≥ 25 for less severe infections (≥ 100 in more severe infections

or in immunocompromised hosts). PK/PD breakpoints for concentration-dependent agents can therefore be calculated from the formula $AUC/25$. For an antimicrobial to be useful empirically the MIC_{90} of the agent against the common pathogens responsible for the disease being treated should be below the PK/PD breakpoint. This is particularly important for oral therapy of respiratory tract infections, where efficacy against predominant pathogens (*S. pneumoniae* and *H. influenzae*, including strains with emerging resistance) is required. PK/PD principles have been applied to recent Russian isolates of these species in this article.

Key words: antimicrobials, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), respiratory tract infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Введение

Имеет ли фармакокинетика (ФК) какое-нибудь отношение к лечению пациентов?

Безусловно, имеет. Изученная за последние 20–30 лет взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических (ФД) свойств лекарственных препаратов применяется для разработки оптимальных режимов терапии [1]. На режимы дозирования антибиотиков в значительной степени влияют как ФК, так и ФД характеристики. В течение двух последних десятилетий детально изучались ФК параметры антимикробных препаратов: процессы, происходящие с лекарством в организме, и его распределение в различных тканях и биологических жидкостях. В большинстве случаев эти процессы отображаются в виде кривой «время–концентрация» (профиль концентраций препарата в сыворотке крови). Особый интерес представляет также проникновение препарата в очаги инфекции.

Тем не менее лекарственные средства чаще всего назначаются исходя преимущественно из их ФД, которая характеризует действие лекарства на организм [1–10]. При этом чувствительность микроорганизма к антимикробному препарату, определяе-

мая путем измерения минимальной подавляющей концентрации (МПК), является основополагающей для суждения об эффективности препарата. Однако для того чтобы понять, каким образом эффективность препарата зависит от его дозы и использовать это на практике, необходимо в совокупности с ФД свойствами препарата рассматривать и его ФК характеристики.

Постоянное увеличение числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов значительно усложняет интегральное изучение ФК и ФД характеристик и оказывает влияние на эффективность существующих подходов к терапии инфекций дыхательных путей [11–25]. Очевидно, что с ростом резистентности возбудителей к антимикробным препаратам будет снижаться и эффективность стандартных режимов дозирования. Все это стимулирует разработку новых схем терапии и новых антибиотиков.

В данной статье особое внимание уделено вопросу о том, какие новые способы оценки чувствительности микроорганизмов и режимов дозирования антимикробных препаратов предоставляет изучение взаимосвязи между ФК и ФД показателями.

Типы антимикробной активности

Отсутствие четких ФК/ФД критериев (пограничных концентраций) определенное время было одной из основных проблем антимикробной терапии. Несмотря на многолетнюю историю исследований, в которых проводилось измерение сывороточных концентраций антибиотиков, клиническое значение полученных данных часто оставалось неясным. Во многих недавно проведенных исследованиях показано, что значения ФК/ФД параметров, определяющие эффективность антибиотика, сходны у различных видов животных и человека. Таким образом, результаты экспериментов на животных моделях позволяют предсказать эффективность антибиотиков и у человека. Эти результаты могут быть очень полезными при разработке режимов дозирования антимикробных препаратов в тех ситуациях, когда сложно собрать достаточное количество клинических данных. К таким случаям можно отнести, например, появление нового антибиотикорезистентного штамма, а также некоторые инфекции, характеризующиеся высокой частотой спонтанного разрешения без лечения, такие как острый средний отит и синусит.

Несмотря на существование многих классов антибактериальных препаратов, можно выделить всего два основных типа антимикробной активности: *время-зависимый* и *концентрация-зависимый*.

Время-зависимая активность

Время-зависимая бактерицидная активность характеризуется таким показателем, как время воздействия антибиотика, необходимое для гибели конкретного микроорганизма. Основная цель при разработке режимов дозирования время-зависимых антимикробных препаратов заключается в достижении оптимальной длительности воздействия антибиотика на патоген [1]. У препаратов с данным типом бактерицидной активности *постантибиотический эффект* (сохранение антимикробного действия после прекращения контакта с препаратом) практически отсутствует. Время-зависимая антимикробная активность характерна для β -лактамов (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) и некоторых макролидов. Основным ФК/ФД параметром, определяющим клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, является *время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает МПК для данного возбудителя («время > МПК», $T > МПК$)*.

В настоящее время β -лактамы антибиотики наиболее часто используются в клинической прак-

тике, особенно для лечения инфекций дыхательных путей. В экспериментах на животных моделях было установлено, что различные классы β -лактамов имеют различный показатель $T > МПК$, требуемый для достижения максимальной и поддержания «достаточной» бактерицидной концентрации. Как и предполагалось, $T > МПК$ зависит от вида возбудителя, локализации очага инфекции и особенностей антимикробного препарата, однако обычно составляет 40–50% длительности интервала дозирования. Такой же показатель $T > МПК$ требуется для достижения частоты эрадикации возбудителя, равной 80%, при лечении β -лактамами антибиотиками острого среднего отита и синусита, вызванных *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Сходные результаты были получены в экспериментах на животных моделях, в которых для изучения взаимосвязи между клинической эффективностью пенициллинов и цефалоспоринов и $T > МПК$ использовался такой критерий, как летальность на 4-й день терапии. Приведенные данные могут служить основанием для установления ФД корреляций между показателем $T > МПК$ и исходами лечения (микробиологической и клинической эффективностью).

Далее необходимо выяснить, позволяют ли существующие режимы дозирования достичь сывороточных концентраций антибиотиков, достаточно высоких для того, чтобы превышать МПК для данного возбудителя в течение 40–50% времени интервала дозирования. На основании этой информации, а также данных о *периоде полувыведения препарата* ($T_{1/2}$) можно предсказать, является ли данный режим дозирования адекватным. В табл. 1 и 2 представлены стандартные режимы дозирования парентеральных и пероральных антибиотиков, наиболее часто используемых у детей и взрослых, а также пограничные значения, рассчитанные на основании ФК/ФД параметров, которые указывают на концентрацию антибиотика, поддерживаемую в крови в течение 40–50% длительности интервала дозирования при данном режиме. Например, при приеме амоксицилина внутрь в дозе 0,5 г через каждые 8 часов $T_{1/2}$ этого антибиотика составляет 30–45 минут. При таком режиме дозирования концентрация препарата, равная 2 мг/л, поддерживается в крови в течение 3,3 ч каждого 8-часового интервала (или 9,9 ч в сутки), что составляет 41% длительности интервала дозирования. Следовательно, при назначении амоксицилина в этом режиме, сывороточная концентрация препарата, равная 2 мг/л, поддерживается в течение более чем 40% длительности интервала дозирования. Таким образом, амоксициллин должен быть активным в отношении

Таблица 1. **ФК/ФД пограничные концентрации для пероральных β -лактамов, наиболее часто используемых для лечения инфекций дыхательных путей (значения МПК₉₀ приведены для штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в России) [26]**

Антибиотик	Суточный режим дозирования		МПК ₉₀ , мг/л, для <i>S. pneumoniae</i> [27]	ФК/ФД пограничные концентрации, мг/л
	Взрослые	Дети		
Амоксициллин	По 500 мг 3 раза	По 40 мг/кг 3 раза	0,03	2
Амоксициллин	По 875 мг 2 раза	По 45 мг/кг/сут 2 раза	0,03	2
Амоксициллин/клавуланат*	По 500 мг 3 раза	По 40 мг/кг 3 раза	0,03	2
Амоксициллин/клавуланат*	По 875 мг 2 раза	По 45 мг/кг 2 раза	0,03	2
Цефаклор	По 500 мг 3 раза	По 40 мг/кг 3 раза	1	0,5
Цефуросксим	По 500 мг 2 раза	По 30 мг/кг 2 раза	0,12	1

Примечание. * – по амоксициллину.

Таблица 2. **ФК/ФД пограничные концентрации для парентеральных β -лактамов, наиболее часто используемых для лечения инфекций дыхательных путей (значения МПК₉₀ приведены для штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в России) [26]**

Антибиотик	Суточный режим дозирования	МПК ₉₀ , для <i>S. pneumoniae</i> , мг/л [27]	ФК/ФД пограничные концентрации, мг/л
Бензилпенициллин	По 2 млн ЕД 4 раза	0,06	4
Цефуросксим	По 0,75 г 3 раза	0,12	4
Цефотаксим	По 1,0 г 3 раза	0,06	2
Цефтриаксон*	По 1,0 г 1 раза	0,06	2
Цефепим	По 1,0 г 2 раза	0,06 [28]	4
Имипенем	По 0,5 г 4 раза	0,06 [28]	1

Примечание. * – рассчитано по сывороточной концентрации свободного (несвязанного) препарата.

микроорганизмов с МПК ≤ 2 мг/л. При назначении в дозе 875 мг каждые 12 часов концентрация амоксициллина в сыворотке крови превышает 2 мг/л в течение 4,5 ч каждого 12-часового интервала (или 9 ч в сутки). Следовательно, при таком режиме дозирования сывороточная концентрация препарата, равная 2 мг/л, поддерживается в течение около 40% длительности интервала дозирования. Таким образом, для обоих режимов дозирования амоксициллина пограничная концентрация, рассчитанная на основании ФК/ФД параметров, может быть определена как 2 мг/л.

Каким же образом эти данные могут оказывать помощь при принятии решения в конкретной клинической ситуации?

Зная режимы дозирования и принимая во внимание существование определенной зависимости между ФД параметрами и концентрацией, поддерживаемой в крови в течение 40–50% длительности интервала дозирования, можно вычислить ФК/ФД пограничные концентрации для режимов дозирования различных β -лактамовых антибиотиков

(см. табл. 1, 2). Затем эти пограничные концентрации можно сопоставить с известной МПК для конкретного возбудителя или группы штаммов. Это позволит решить, является ли МПК для данного штамма или МПК₉₀ для группы штаммов равной или меньше ФК/ФД пограничной концентрации (микроорганизм чувствителен к антибиотику) или выше ФК/ФД пограничной концентрации (микроорганизм резистентен к антибиотику). Для некоторых парентеральных β -лактамов, таких как бензилпенициллин, МПК₉₀ для штаммов *S. pneumoniae*, распространенных в настоящее время в США, находится ниже ФК/ФД пограничной концентрации, на основании чего можно предполагать клиническую и микробиологическую эффективность терапии этим антибиотиком. Для других препаратов, таких как цефуросксим и цефтазидим, МПК₉₀ для штаммов пневмококков, циркулирующих на территории США, выше ФК/ФД пограничной концентрации, что и определяет клиническую неэффективность этих антибиотиков при лечении инфекций, вызванных резистентными штаммами.

Необходимо отметить, что приведенные примеры касаются только тех инфекций, при которых концентрация антибиотика в пораженной ткани соответствует определяемой в сыворотке крови, и соответственно не могут быть применимы к ситуациям, когда проникновение препарата в очаг инфекции ограничено (например, инфекции центральной нервной системы). Следовательно, при выборе режима дозирования для лечения менингита должны использоваться более низкие значения ФК/ФД пограничных концентраций для данных антибиотиков.

Как можно использовать приведенные выше ФК/ФД пограничные концентрации против наиболее распространенных возбудителей инфекций?

В табл. 3 указан процент времени от длительности интервала дозирования, в течение которого сывороточные концентрации пероральных β -лактамов

макролидов (в не связанной с белками форме), превышающая МПК₉₀ для чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, поддерживается в течение минимум 50% длительности интервала дозирования (табл. 4). В то же время она не превышает МПК для *H. influenzae* или макролидорезистентных штаммов *S. pneumoniae*. Это может служить объяснением многих проблем, которые отмечаются при использовании макролидов в терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*.

Концентрация-зависимая активность

Основная цель при разработке режимов дозирования для концентрация-зависимых антимикробных препаратов заключается в достижении максимальной концентрации и создании предельно возможной концентрации в очаге инфекции. Препараты с данным механизмом бактерицидной активнос-

Таблица 3. **Время (в % от длительности интервала дозирования), в течение которого сывороточная концентрация пероральных β -лактамов превышает МПК₉₀ для некоторых возбудителей**

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
	пенициллино-чувствительные	умеренно-резистентные	пенициллино-резистентные		
Амоксициллин	100	59	46	0	0
Амоксициллин/клавуланат	100	59	46	41	70
Цефуроксим аксетил	75	35	0	33	33
Цефаклор	60	0	0	0	35

ных антибиотиков превышают значения МПК₉₀ для наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей. Расчеты сделаны для режимов дозирования, представленных в табл. 1. Из табл. 1 видно, что амоксициллин/клавуланат является единственным пероральным β -лактамом, концентрация в сыворотке крови которого превышает МПК₉₀ для всех трех возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) в течение $\geq 40\%$ длительности интервала дозирования. Несмотря на то, что цефалоспорины сохраняют высокую активность в отношении пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae*, однако они не действуют или обладают низкой активностью против пенициллинорезистентных штаммов пневмококка и штаммов с промежуточной устойчивостью. Некоторые из антибиотиков этой группы не обладают также достаточной активностью и в отношении *H. influenzae* и/или *M. catarrhalis*.

Показатель $T > \text{МПК}$ представляет собой важный параметр для определения эффективности некоторых макролидов. Сывороточная концентрация

ти часто характеризуются наличием длительного постантибиотического эффекта, сохраняющегося даже после снижения их концентрации ниже МПК. К концентрация-зависимым антимикробным препаратам относятся аминогликозиды, фторхинолоны, азалиды (азитромицин), кетолиды и ванкомицин. Основными ФК/ФД параметрами, определяющими клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, являются: соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (ПФК₂₄) и МПК – ПФК₂₄/МПК и соотношение между максимальной концентрацией препарата в сыворотке крови (C_{max}) и МПК – C_{max}/МПК. При этом для расчета данных показателей используются значения сывороточных концентраций свободного (не связанного) препарата. Таким образом, МПК при наличии корреляции с соответствующим показателем остается основным ФД критерием эффективности антибиотика.

О клинической и микробиологической эффективности препарата свидетельствуют следующие значения ФК/ФД параметров: соотношение

Таблица 4. **ФК/ФД пограничные концентрации для макролидов**

Антибиотик	Суточный режим дозирования	Пограничные концентрации, мг/л		
		ФК/ФД	по данным NCCLS*	
			<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Эритромицин	По 0,5 г 3 раза	0,25	0,25	С
Кларитромицин	По 0,25 г 2 раза	0,25	0,25	8
Азитромицин	По 0,5 г 1 раз	0,12	0,5	4

Примечание. * NCCLS – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США.

ПФК/МПК $\geq 25-30$ у пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и $\geq 100-125$ – у иммунокомпрометированных пациентов, а также соотношение $C_{max}/МПК \geq 10-12$ [1, 5, 17, 25]. ФК/ФД пограничные концентрации, таким образом, могут быть рассчитаны по формуле ПФК/25 для пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и по формуле ПФК/125 – для иммунокомпрометированных пациентов. Так, например, для азитромицина, ПФК которого равна 3 мг/(л×ч), ФК/ФД пограничная концентрация для пациентов с нормальным функционированием иммунной системы составляет 0,12 мг/л (3 разделить на 25), что позволяет предположить клиническую эффективность этого препарата при лечении инфекций, вызванных макролидочувствительными штаммами *S. pneumoniae* (МПК₉₀ 0,12 мг/л), но не *H. influenzae* (МПК₉₀ 1–2 мг/л) или макролидорезистентными штаммами *S. pneumoniae* (МПК₉₀ >8 мг/л) [6, 7]. Для антибиотиков из группы фторхинолонов соотношение ПФК/МПК, равное 25, также было использовано для определения ФК/ФД пограничных концентраций (табл. 5). Так, МПК₉₀ для *H. influenzae* оказалась значительно ниже пограничных concentra-

ций, рассчитанных для всех фторхинолонов. Однако МПК₉₀ для *S. pneumoniae* превышает ФК/ФД пограничные концентрации ципрофлоксацина и офлоксацина и в то же время находится ниже ФК/ФД пограничных концентраций новых фторхинолонов [1, 5, 25, 29].

Чувствительность наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей

Чувствительность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах значительно отличается. В то же время в большинстве стран штаммы пневмококков сохраняют чувствительность к β -лактамам, макролидам, доксициклину и триметоприму/сульфаметоксазолу [21, 23]. Тем не менее в настоящее время наблюдается рост резистентности среди штаммов *S. pneumoniae* к фторхинолонам, которая может принять значительные масштабы [23]. Штаммы *H. influenzae* имеют различия по степени чувствительности только к амоксициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу. В то же время практически отсутствуют географические различия в чувствительности к антибиотикам у *M. catarrhalis*.

Таблица 5. **Значения ПФК₂₄, ФК/ФД пограничных концентраций и соотношения ПФК₂₄/МПК₉₀ для некоторых фторхинолонов [26]**

Антибиотик	Суточный режим дозирования	ПФК ₂₄ , мг/(л×ч)	Связывание с белками, %	ФК/ФД пограничные концентрации, мг/л*	<i>S. pneumoniae</i>	
					МПК ₉₀ , мг/л*	ПФК ₂₄ /МПК ₉₀ **
Ципрофлоксацин	По 0,5 г 2 раза	23	30	1/0,5	2	12/8
Ципрофлоксацин	По 0,75 г 2 раза	40	30	1/1	2	20/14
Офлоксацин	По 0,4 г 2 раза	70	31	2/2	2	35/23
Левифлоксацин	По 0,5 г 1 раз	48	31	2/1	1	50/35
Моксифлоксацин	По 0,4 г 1 раз	48	50	2/1	0,25	192/96

Примечание. * – представленные значения рассчитаны для ПФК по общей/свободной сывороточной концентрации препарата с использованием ПФК=25 в качестве референтного значения по отношению к значению МПК;

** – представленные значения рассчитаны для ПФК по общей/свободной сывороточной концентрации препарата.

Использование ФК/ФД параметров для интерпретации данных по чувствительности микроорганизмов, выделенных в России

ФК/ФД параметры были использованы для интерпретации результатов исследования чувствительности штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных в 14 городах России (табл. 6).

В целом, наблюдался низкий уровень резистентности штаммов *S. pneumoniae* к пероральным и парентеральным β -лактамам антибиотикам, за исключением цефаклора, к которому были резистентны 8,1% штаммов пневмококков. Активность макролидов и азалидов была также высокой: частота резистентности варьировала от 2,6 до 6,2%. Не было выявлено штаммов, резистентных к новым фторхинолонам, таким как левофлоксацин и моксифлоксацин. Наиболее высокий уровень резистентности отмечался к доксициклину (33,5%) и ко-тримоксазолу (42,9%), что в значительной степени ограничивает использование этих препаратов в качестве эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Таблица 6. Чувствительность выделенных в России штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* на основании расчетных ФК/ФД пограничных концентраций [27, 30]

Антибиотик	% чувствительных штаммов	
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Бензилпенициллин	93,8-95,9	–
Амоксициллин/клавуланат	100	100
Амоксициллин	100	95,8
Цефаклор*	91,9	0,7
Цефуросим	98,8	83,2
Цефотаксим	100	100
Цефтриаксон	100	100
Эритромицин	93,8–97,4	0
Азитромицин	93,8–97,4	1,4
Кларитромицин	93,8–97,4	0
Клиндамицин*	96,9–98,9	–
Доксициклин	66,5	35
Офлоксацин	95,7	100
Левофлоксацин	100	100
Моксифлоксацин	100	100
Триметоприм/сульфаметоксазол*	57,1	80,4

Примечание. * – на основании пограничных концентраций, рекомендованных NCCLS.

В отношении *H. influenzae*, которая является важным возбудителем инфекций дыхательных путей, большинство β -лактамов обладали высокой активностью. Однако цефаклор, макролиды и доксициклин, учитывая их ФК/ФД пограничные концентрации, имели низкую активность против *H. influenzae*. Не было выявлено штаммов, резистентных как к старым, так и к новым фторхинолонам. К триметоприму/сульфаметоксазолу были чувствительны 80,4% штаммов.

Взаимосвязь между ФК/ФД параметрами и микробиологической и клинической эффективностью

Несмотря на ограниченное количество исследований у людей, при проведении которых определялась частота эрадикации возбудителя, результаты многих из них указывают на четкую взаимосвязь между микробиологической эффективностью препарата и его ФК/ФД профилем. В табл. 7 и 8 представлены результаты исследований у пациентов с острым средним отитом [6, 7] и обострением хронического бронхита [13, 31, 32], в которых была подтверждена такая корреляция.

Так, S. Preston и соавт. [25] провели исследование, включавшее 134 госпитализированных пациента с лабораторно подтвержденными инфекциями дыхательных путей, кожи или осложненными инфекциями мочевыводящих путей, которые получали левофлоксацин в/в в дозе 0,5 г/сут в течение 5–14 дней. Авторы исследования попытались установить корреляцию между клинической эффективностью терапии левофлоксацином и ФК/ФД параметрами на 3-и сутки лечения, с учетом значений МПК препарата для возбудителей, выделенных у соответствующих пациентов [25]. Оказалось, что у пациентов с соотношением ПФК/МПК >100 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} >12$ неудовлетворительный ответ на терапию был зарегистрирован в 1% случаев, в то время как у пациентов с соотношением ПФК/МПК, равным 25–100, или соотношением $C_{\max}/\text{МПК}$, равным 3–12, этот показатель составил 12%. У пациентов с соотношением ПФК/МПК <25 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} <3$ частота неэффективности тера-

Таблица 7. Микробиологическая эффективность различных режимов терапии острого среднего отита [6, 7]

Препараты	Суточный режим дозирования	Частота микробиологической неэффективности, %		
		<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>
		пенициллино-чувствительные	пенициллино-резистентные	
Плацебо	–	84	Нет данных	52
Цефаклор	40 мг/кг в 3 приема	10	62	40
Цефуросим аксетил	30 мг/кг в 2 приема	9	21	15
Амоксициллин	40–50 мг/кг в 2–3 приема	10	20	23/63*
Амоксициллин/клавуланат	45 мг/кг в 2 приема	10	0	23
Амоксициллин/клавуланат	90 мг/кг в 2 приема	0	9	4
Цефтриаксон (1 сут)	50 мг/кг в одно введение	0	53	0
Цефтриаксон (3 сут)	50 мг/кг в одно введение	0	9	0
Азитромицин	10 мг/кг в один прием в течение 3 дней, или 10 мг/кг в один прием в 1-й день, затем 5 мг/кг в один прием со 2-го по 5-й день	Азитромицино-чувствительные	Азитромицино-резистентные	57
		5	92	
Триметоприм/сульфаметоксазол	–	Триметоприм/сульфаметоксазоло-чувствительные	Триметоприм/сульфаметоксазоло-резистентные	0/50**
		0	79	

Примечание. * – для штаммов, не являющихся/являющихся продуцентами β-лактамаз;
 ** – для штаммов, чувствительных (резистентных) к триметоприму/сульфаметоксазолу.

Таблица 8. Микробиологическая эффективность различных режимов терапии обострения хронического бронхита

Ссылка	Антибиотик	Частота микробиологической неэффективности, %		
		<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	все возбудители
Beghi G., et al., 1995 [13]	Азитромицин	30	50	33
	Амоксициллин/клавуланат	0	0	1
Chodosh S.J., et al., 1998 [31]	Ципрофлоксацин	10	0	4
	Цефуросим аксетил	0	14	18
Chodosh S.J., et al., 1998 [32]	Ципрофлоксацин	17	0	8
	Кларитромицин	7	35	23

Примечание. * – p<0,01 для всех микроорганизмов во всех трех исследованиях.

пии левофлоксацином оказалась еще выше и достигала 43%.

Заключение

ФК и ФД параметры – важнейшие критерии, определяющие эффективность антимикробной терапии и являющиеся рациональной основой для ус-

тановления клинически значимых пограничных концентраций. В ранних исследованиях *in vitro* активность не была в достаточной степени связана с фармакокинетикой. В настоящее время ясно, что следует учитывать ФК/ФД характеристики, так как они позволяют использовать оптимальные режимы дозирования антибиотиков и определять

клинически значимые пограничные концентрации. При разработке адекватных режимов дозирования антибиотиков и выборе оптимальной эмпирической терапии следует предусматривать возможность сопоставления режимов дозирования антибиотиков с ФК/ФД параметрами, необходимыми для эффективной терапии инфекций, вызванных новыми антибиотикорезистентными штаммами. Определение пограничных концентраций на основании

ФК/ФД профиля препарата требует изменения многих пограничных концентраций, использующихся в настоящее время. Этот процесс начался еще в 2000 году в США с пересмотра пограничных концентраций для *S. pneumoniae* и пограничных концентраций пероральных β -лактамов. Более того, последние рекомендации по лечению инфекций дыхательных путей основаны главным образом на данных о ФК/ФД профилях препаратов.

Литература

- Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.
- Craig W.A. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:89-96.
- Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25:213-7.
- Craig W.A. Postantibiotic effects and dosing of macrolides, azalides, and streptogramins. In: Zinner S.H., Young L.S., Acar J.F., Neu H.C., editors. Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 27-38.
- Craig W.A., Dalhoff A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluoroquinolones in experimental animals. In: Kuhlman J., Dalhoff A., Zeiler H.J., editors. Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer Verlag; 1997.
- Dagan R., Leibovitz E., Leiberman A., Yagupsky D. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:S57-S65.
- Dagan R., Johnson C.E., McLinn S., et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:95-104.
- De Abate C.A., Henry D., Bensch G., et al. Sparfloxacin vs ofloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized, comparative study. Sparfloxacin Multicenter ABECB Study Group. *Chest* 1998; 114:120-30.
- Dowell S.F., Butler J.C., Geibink G.S., Jacobs M.R., Jernigen D., Musher D.M., Rakowsky A., Schwartz B., and the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1-9.
- Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother* 1997; 9(Suppl 3):38-44.
- Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Clin Ther* 1998; 20:885-900.
- Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
- Beghi G., Berni F., Carratu L., et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother* 1995; 7:146-52.
- Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol* 1996; 25:249-56.
- Campbell D.G. Overview of community acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *Med Clin North Am* 1994; 78:1035-48.
- Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996; 275:134-41.
- Forrest A.D., Nix E., Ballou C.H., et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073-81.
- Goldstein F., Bryskier A., Appelbaum P.C., et al. The etiology of respiratory tract infections and the antibacterial activity of fluoroquinolones and other oral antibacterial agents against respiratory pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 2):2S8-2S18.
- Goldstein F.W. Choice of an oral beta-lactam antibiotic for infections due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:255-7.
- Grossman R.F. How do we achieve cost-effective options in lower respiratory tract infection therapy? *Chest* 1998; 113 (Suppl 3):205-10.
- Grüneberg R.N., Felmingham D., and the Alexander Project Group. Results of the Alexander Project: a continuing, multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25:169-81.
- Hoberman A., Paradise J.L., Block S., et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanate for acute otitis media: relation to *Streptococcus pneumoniae* susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:955-62.
- Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Zilles A., et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on phar-

- macodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1901-8.
24. Marchant C.D., Carlin S.A., Johnson C.E., Shurin P.A. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the 'Polyanna phenomenon'. *J Pediatr* 1992; 120:72-7.
25. Preston S.L., Drusano G.L., Berman A.L., et al. Prospective development of pharmacodynamic relationships between measures of levofloxacin exposure and measures of patient outcome. *JAMA* 1998; 279:125-9.
26. Jacobs M.R. Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:589-96.
27. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:229-46.
28. Kozlov R.S., Kretchikova O.I., Sivaya O.V., et al. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Different Regions of Russia: Results of prospective Multicentre Study (phase A of project PeHAS-I). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Russian)* 2002; 3:267-77.
29. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123 (Suppl 1, Part 2):S1-S32.
30. Kozlov R.S., Bogdanovitch T.M., Appelbaum P.C., et al. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2963-8.
31. Chodosh S., McCarty J., Farkas S., et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:722-9.
32. Chodosh S., Schreurs A., Siami G., et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:730-8.