

УДК [615.33:577.182.99].032.13

## Постоянная инфузия $\beta$ -лактамов как альтернатива традиционным методам введения

Л.С. Страчунский, А.Е. Мягков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Исследования *in vitro* и эксперименты на животных показали, что клиническая эффективность  $\beta$ -лактамовых антибиотиков зависит от времени (Т), в течение которого концентрация препарата превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) его в отношении данного возбудителя ( $T > \text{МПК}$ ). В среднем считается, что поддержание  $T > \text{МПК}$  в течение примерно 50% интервала дозирования позволяет получить удовлетворительные результаты терапии. Эти данные были подтверждены в клинических исследованиях. Для пациентов с иммунодефицитными состояниями необходимо стремиться к более высоким показателям:  $T \geq 5\text{МПК}$  в течение всего интервала дозирования. Постоянная инфузия (ПИ) позволяет поддерживать необходимую концентрацию антибиотика в крови на протяжении всей инфузии. Клинические иссле-

дования у пациентов с муковисцидозом, грамположительными инфекциями, нейтропенической лихорадкой и грамотрицательным сепсисом продемонстрировали, по крайней мере, сходную эффективность этого режима терапии и традиционного интермиттирующего введения (ИВ), а также возможность снижения суточной дозы препарата при одинаковых исходах лечения без увеличения числа нежелательных лекарственных реакций. ПИ имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед ИВ. Однако для получения окончательных выводов необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -лактамы, антибиотики, постоянная инфузия, интермиттирующее введение.

## Continuous Infusion of $\beta$ -Lactam Antibiotics as an Alternative to Conventional Methods of Administration

L.S. Stratchounski, A.E. Myagkov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

*In vitro* studies and animal models have shown that clinical efficacy of  $\beta$ -lactams depends on the duration of time plasma drug concentration needed to exceed the minimal inhibitory concentration for causative microorganism (time above MIC). In general, time above MIC for about 50% of the dosing interval is strongly associated

with successful treatment outcomes. Several clinical trials have also confirmed these data. This PK-PD parameter should be more strict for immunocompromised patients – time above 5MIC for 100% of the dosing interval. Continuous infusion of  $\beta$ -lactams provides adequate plasma drug concentration for 100% of the dosing interval. Clinical studies of patients with cystic fibrosis, gram-positive infections, febrile neutropenia, and gram-negative sepsis have shown that continuous infusion is at least as effective as conventional intermittent bolus infusion. Continuous infusion also permits daily dose of drug to be

Контактный адрес:  
Леонид Соломонович Страчунский  
Факс: 0812-611294  
Эл. почта: les@antibiotic.ru

reduced without deterioration of treatment outcomes and increase in adverse drug reactions rate. Continuous infusion appears to have some pharmacokinetic, economic and clinical advantages compared to intermittent admin-

istration. However, benefits of this approach require further clinical investigations to be conducted.

**Key words:**  $\beta$ -lactams, continuous infusion, intermittent bolus infusion.

## Введение

По мере внедрения антибиотиков в клиническую практику менялись взгляды врачей относительно доз антибактериальных препаратов, кратности и способов их введения, а также продолжительности курсов. Так, в течение первого десятилетия использования пенициллина режимы его дозирования менялись от 15 000–25 000 ЕД 8 раз в сутки до 200 000–300 000 ЕД 2–3 раза в течение дня. Иногда суточная доза доводилась до 60 млн и даже 90–100 млн ЕД [1], что в наши дни считается неприемлемым. В подавляющем большинстве случаев в настоящее время антибиотики назначают не более 3–4 раз в сутки. Альтернативным вариантом введения антимикробных препаратов (АМП) является *постоянная инфузия (ПИ)*, которая проводится на протяжении нескольких суток. В последние годы интерес к этому методу существенно возрос, что объясняется появлением новых данных, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях.

## Стратегия поиска и критерии отбора исследований

Проведен поиск публикаций в базе данных PubMed по ключевым словам «continuous infusion of beta-lactam antibiotics», «continuous infusion of penicillins», «continuous infusion of cephalosporins» и в пристатейных списках литературы по соответствующей тематике.

## Особенности фармакодинамики разных классов антибиотиков

Клиническая эффективность любого препарата неразрывно связана с его фармакокинетикой и фармакодинамикой. Фармакокинетика включает в себя абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию антибиотика. Именно эти процессы определяют концентрацию АМП в крови и тканях, включая очаг инфекции. Для АМП под фармакодинамикой понимают воздействие препарата на возбудителя в очаге инфекции и зависимость антимикробного эффекта от концентрации и времени действия.

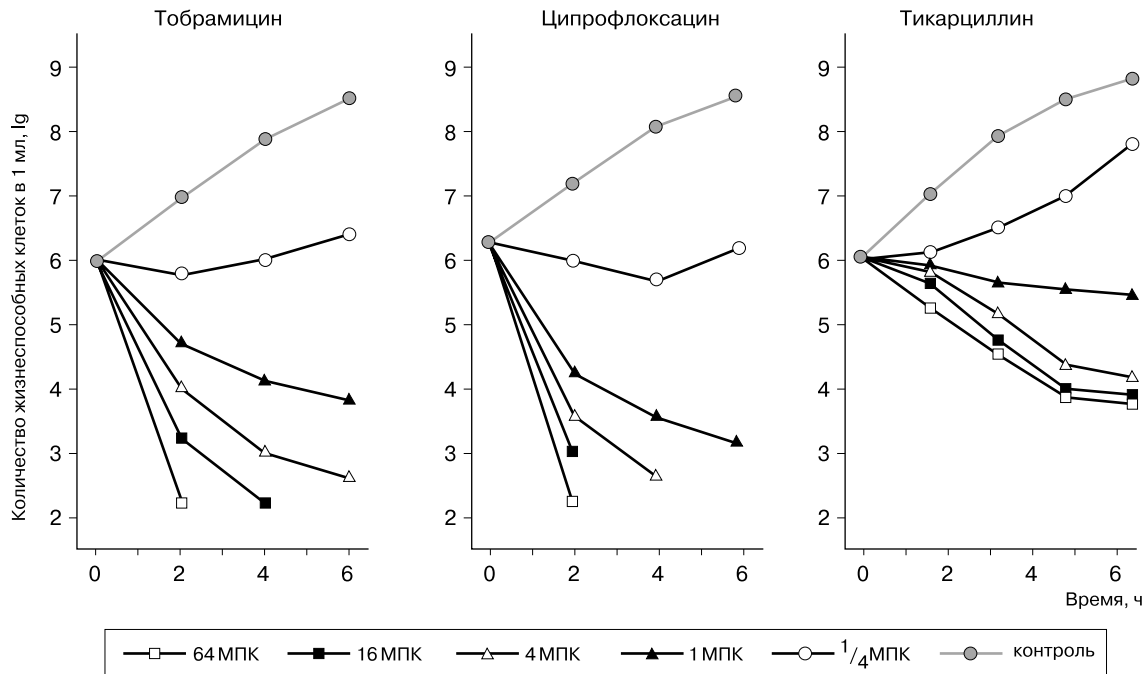
Согласно исследованиям, проведенным в течение последних десятилетий, антибактериальные препараты на основании их фармакодинамики могут быть разделены на две группы [2]:

1. **Препараты с концентрация-дозозависимым эффектом.** Представителями этой группы являются

аминогликозиды, фторхинолоны, кетолиды и метронидазол. Для них характерна корреляция между эффективностью и величиной отношения максимальной концентрации препарата ( $C_{\max}$  в сыворотке крови) к его *минимальной подавляющей концентрации* (МПК), т. е.  $C_{\max}/\text{МПК}$ , или величины отношения *площади под фармакокинетической кривой* (ПФК) к МПК, т. е. ПФК/МПК (рис. 1) [2–4]. Кроме того, эти антибиотики обладают *постантибиотическим эффектом* (ПАЭ) – способностью предотвращать размножение микроорганизмов в течение еще некоторого времени после удаления препарата из среды, в которой растут микроорганизмы [5].

2. **Препараты с время-зависимым эффектом.** К ним относятся  $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы), гликопептиды, тетрациклины, ко-тримоксазол, линезолид, клиндамицин, многие макролиды (кроме азитромицина). Для этих АМП важнейший фармакодинамический параметр – это время (Т), в течение которого концентрация препарата превышает МПК ( $T > \text{МПК}$ ) [2–4, 6]. В опытах *in vitro* и на животных было показано, что  $\beta$ -лактамы обладают максимальной антимикробной активностью при концентрации, в 4–5 раз превышающей МПК возбудителя (рис. 1) [3, 7, 8]. Дальнейшее повышение концентрации  $\beta$ -лактамов не ведет к увеличению их антимикробной активности. Эти данные убедительно опровергают довольно распространенную точку зрения о том, что для получения гарантированного клинического эффекта следует применять АМП в максимальных дозах.

Вторым широко распространенным убеждением является представление о том, что при тяжелых инфекциях антибиотики необходимо вводить по возможности более часто. Однако эта точка зрения, исходящая больше из житейского здравого смысла, не находит подтверждения в научных исследованиях. В опытах на животных продемонстрирована зависимость между эффективностью  $\beta$ -лактамов и временем, в течение которого концентрация препарата превышала его МПК в отношении возбудителя инфекции [9]. При лечении цефотаксимом пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* у мышей с нейтропенией, минимальный бактериостатический эффект достигался при  $T > \text{МПК}$ , составляющем 30–40% от интервала между введениями антибиотика. Максимальное действие антибиотика наблю-



**Рис. 1.** Влияние увеличения концентрации тобрамицина, ципрофлоксацина и тикарциллина (от 1/4 МПК до 64 МПК) на их бактерицидную активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa in vitro* [3].

далось при  $T > \text{МПК}$ , составляющем 60–70% интервала дозирования [10]. Подобные результаты показаны и для животных с пневмококковой инфекцией при лечении разными цефалоспоридами (рис. 2) [11]. Таким образом, многочисленные опыты на животных подтвердили, что  $T > \text{МПК}$ , в среднем равное 50%, позволяет получить удовлетворительные результаты терапии [6, 12].

Минимальная величина  $T > \text{МПК}$  зависит непосредственно от двух участников комбинации:  $\beta$ -лактама – возбудителя [13]. Для разных групп  $\beta$ -лактамов этот показатель отличается из-за наличия или отсутствия у антибиотика ПАЭ в отношении конкретного микроорганизма. Пенициллины и цефалоспорины не обладают ПАЭ в отношении грамотрицательных бактерий, но проявляют его *in vivo* в отношении стафилококков [5, 14]. Пенициллин и цефалоспорины оказывают умеренный ПАЭ в отношении *S. pneumoniae in vitro*, но не *in vivo* [14–16]. Из всех  $\beta$ -лактамных антибиотиков только карбапенемы демонстрируют продолжительный ПАЭ, проявляющийся в отношении и грамотрицательных, и грамположительных микроорганизмов [17–19]. Таким образом, минимальный интервал, когда  $T > \text{МПК}$ , для пенициллинов и карбапенемов меньше (30–40% и 20–30% соответственно), чем для цефалоспоринов (40–50%) [20–22]. Интервал  $T > \text{МПК}$  также может быть уменьшен при терапии

стафилококковой инфекции по сравнению с инфекциями, вызванными грамотрицательными микроорганизмами и стрептококками [21]. Однако, когда используются  $\beta$ -лактамные антибиотики, не проявляющие ПАЭ в отношении возбудителя, для получения максимального эффекта  $T > \text{МПК}$  должно приближаться к 100% [9].

Сходные данные, несмотря на сложность их получения, были продемонстрированы и в клинических исследованиях. Например, у детей с острым средним отитом эрадикация *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* из жидкости среднего уха отмечалась в 80–85% случаях при  $T > \text{МПК}$  для возбудителей, равном 40–50% (рис. 3) [23]. Поддержание концентрации  $\beta$ -лактамов в течение такого интервала дозирования подходит для пациентов с нормально функционирующей иммунной системой [13]. У пациентов с иммунодефицитом для достижения клинического эффекта необходимо стремиться к более высоким параметрам:  $T > 5\text{МПК}$  в течение 100% интервала дозирования [6].

Таким образом, эффективность  $\beta$ -лактамных антибиотиков, бактерицидное действие которых носит зависимый от времени характер, достигается при относительно низких концентрациях [24]. Поддерживать такие концентрации можно или путем более частых инъекций, или при постоянной инфузии антибиотика. При этом во многих клинических

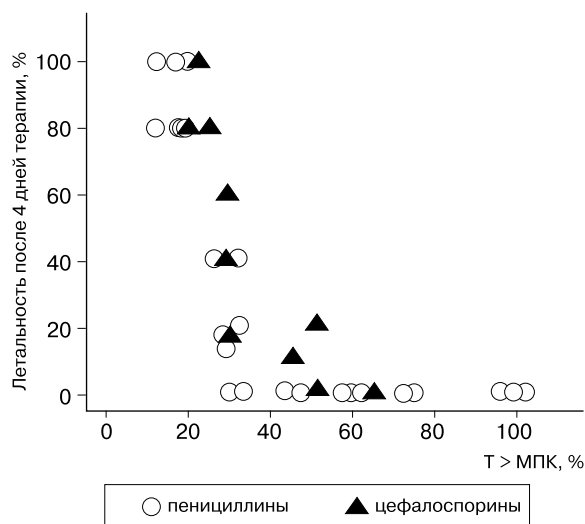


Рис. 2. Зависимость между временем, в течение которого концентрация пенициллинов и цефалоспоринов превышала МПК для *Streptococcus pneumoniae* ( $T > \text{МПК}$ ), и выживаемостью животных. Усредненные данные, полученные для нескольких  $\beta$ -лактамов [11].

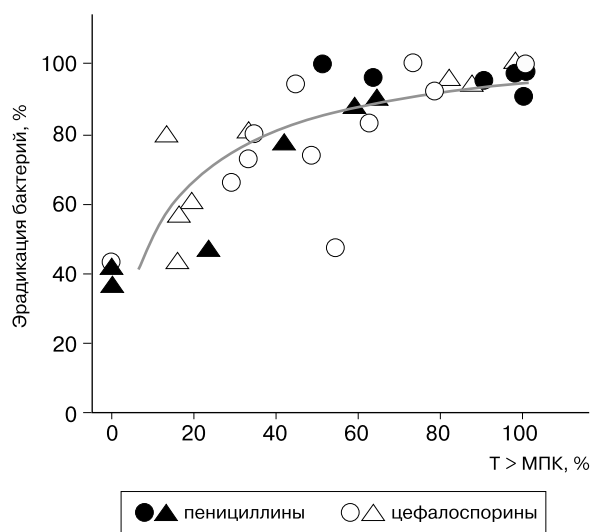


Рис. 3. Зависимость между  $T > \text{МПК}$  и эрадикацией *S. pneumoniae* (○) и *H. influenzae* (△) для разных  $\beta$ -лактамов у детей с острым средним отитом [11]. Усредненные данные, полученные для 10  $\beta$ -лактамов.

ситуациях совсем не обязательно стремиться к показателю  $T > \text{МПК}$ , равному 100%, т. е. возможны перерывы в инфузии. Для интермиттирующего введения (ИВ) характерны пиковые подъемы концентрации, значительно превышающие МПК в отношении возбудителя (при этом бактерицидная активность  $\beta$ -лактамов значительно не возрастает), и падение концентрации в крови между инъекциями

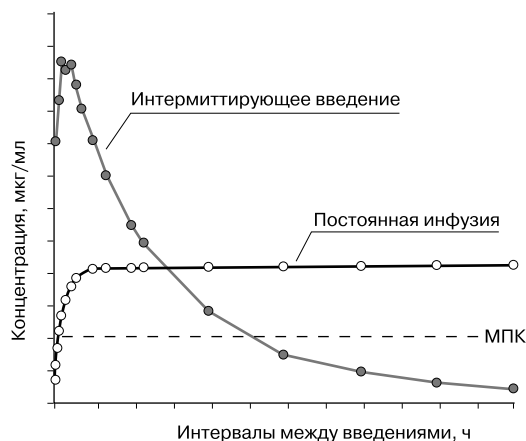


Рис. 4. Изменение концентрации  $\beta$ -лактама в крови при ПИ с нагрузочной дозой и при ИВ [28].

ниже МПК (рис. 4), что может привести к возобновлению размножения бактерий. Полагают, что непрерывная инфузия  $\beta$ -лактамов позволяет достичь максимального бактерицидного эффекта и улучшить исходы терапии [25–27].

### Исследования фармакокинетики при ПИ *in vitro* с использованием динамических моделей

Исследования *in vitro* на фармакодинамических моделях имитируют фармакокинетические параметры АМП в живом организме. Разработано несколько различных моделей, некоторые из которых применялись для сравнения ПИ и ИВ  $\beta$ -лактамов.

В двух работах показана более высокая эффективность ПИ цефтазида и цефепима в сравнении со стандартным методом введения этих антибиотиков [7, 29], в то же время в исследовании D.M. Carpelletty и соавт. разницы между режимами дозирования не найдено [30] (табл. 1).

### Исследования эффективности ПИ на лабораторных животных

Исследования на животных показали, что ПИ  $\beta$ -лактамов имеет оптимальный фармакокинетический профиль: более продолжительное время, в течение которого концентрация антибиотика остаётся выше МПК [31]. Для быстрого достижения бактерицидной концентрации предложено введение нагрузочной болюсной дозы (НД) [24, 31, 32].

Опыты проводились на различных животных моделях с разными сочетаниями «инфекция –  $\beta$ -лактамы». В подавляющем большинстве исследований продемонстрировано преимущество ПИ  $\beta$ -лактамов перед ИВ по следующим показателям:

Таблица 1. Сравнительные исследования эффективности постоянной инфузии и интермиттирующего введения  $\beta$ -лактамов *in vitro* (на фармакодинамических моделях)

Антибиотик	Режим дозирования	Эффективность	Ссылка
Цефтазидим	ПИ: 300 мг/л ИВ: 100 мг 3 р/сут	ПИ=ИВ для <i>P. aeruginosa</i> с МПК=16 мг/л ПИ>ИВ для <i>P. aeruginosa</i> с МПК=1 и 4 мг/л	[7]
Цефепим	ПИ: НД 1 г, ПД 2 г/сут. ИВ: 1 г 2 р/сут $\pm$ тобрамицин	ПИ>ИВ для <i>P. aeruginosa</i>	[29]
Цефтазидим	ПИ: НД 2 г, ПД 5, 10 и 20 мг/л. ИВ: 2 г 2 и 3 р/сут $\pm$ амикацин 15 мг/кг/сут	ПИ (10 и 20 мг/л)=ИВ (8 и 12 ч интервалы) для <i>P. aeruginosa</i>	[30]

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–7: ПИ – постоянная инфузия. ИВ – интермиттирующее введение. НД – нагрузочная доза. ПД – поддерживающая доза. ПИ=ИВ – одинаковая эффективность режимов; ПИ>ИВ – более выраженный бактерицидный эффект постоянной инфузии.

уменьшение суточной дозы препарата при одинаковых исходах лечения, лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции, снижение летальности [33–39] (табл. 2). Только в работе W.C. Hellinger и соавт. не выявлено преимуществ ПИ при лечении ампициллином экспериментального эндокардита у кроликов, вызванного чувствительными и резистентными к аминогликозидам штаммами *Enterococcus faecalis* [40].

Показано, что животные с иммунодефицитом нуждаются в более высоких дозах АМП, а также в поддержании  $T > \text{МПК}$  в течение всего интервала дозирования. ПИ  $\beta$ -лактамов в таких случаях наиболее привлекательный метод введения, позволяющий уменьшить дозу антибиотика в несколько раз [34, 35]. В то же время увеличение дозы ампициллина при ПИ у крыс с энтерококковым эндокардитом не повышало эффективность лечения, что подтверждает время-зависимый характер действия  $\beta$ -лактамов и возможность использования их в относительно низких дозах [36].

### Исследования эффективности ПИ на добровольцах

Несмотря на довольно оптимистичные результаты, полученные на животных, прямой перенос их на человека полностью не возможен. Прежде всего, имеются различия в фармакокинетике препаратов. Так, у мышей период полувыведения большинства  $\beta$ -лактамов гораздо короче (около 20 мин), и плазменная концентрация падает ниже МПК уже через 1–2 ч после инъекции [25].

Изучение фармакокинетики на здоровых добровольцах практически всегда предшествует исследованиям у больных людей, так как в этом случае можно получить идеальную фармакокинетическую картину, не искаженную патологическими процессами. Из последних наибольшее значение имеют нарушения функции органов экскреции, прежде

всего почек. Например, у пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями клиренс цефтазидима и объем его распределения больше, чем у добровольцев [41].

Исследования на добровольцах показали, что ПИ обычной суточной дозы  $\beta$ -лактамов позволяет поддерживать концентрацию выше МПК (для некоторых штаммов микроорганизмов  $>4\text{МПК}$ ) в течение всего интервала дозирования [42–44] (табл. 3). Для получения одинаковых концентраций в плазме при ПИ используется меньшая доза  $\beta$ -лактамов, чем при ИВ [45, 46]. Так, при использовании цефтазидима суточная доза может быть уменьшена в 2 раза с сохранением бактерицидной активности плазмы [45].

Сходные данные получены и для ингибиторозащищенных  $\beta$ -лактамов. Бактерицидная активность плазмы при интермиттирующем введении пиперацилина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата в обычных суточных дозировках проявляется в пределах менее 50% интервала дозирования в отношении *P. aeruginosa*. Такие же данные получены и для ампициллина/сульбактама в отношении *E. faecalis* [47]. Авторы предполагают, что ПИ улучшит бактерицидный профиль этих антибиотиков для микроорганизмов с высоким значением МПК. В исследовании K.Q. Vui и соавт. [48] продемонстрирована возможность снижения суточной дозы тикарциллина/клавуланата, назначенного в инфузионном режиме, на 30% по сравнению с ИВ, при этом без снижения бактерицидной активности плазмы.

Учитывая, что именно концентрация АМП в очаге инфекции определяет его бактерицидные свойства, представляет интерес исследование U. Hollenstein и соавт. [49], в котором показано, что ПИ цефпинома позволяет получить более высокие концентрации антибиотика в мышечной ткани и подкожножировой клетчатке по сравнению с ИВ такой же дозы.

Таблица 2. Сравнительные исследования эффективности постоянной инфузии и интермиттирующего введения  $\beta$ -лактамов на животных

Антибиотик	Режим дозирования	Животная модель, инфекция, возбудитель	Результаты исследований	Ссылка
Меропенем Цефпиром	ПИ: 250 мг в течение 8 ч. ИВ: 250 мг за 30 мин. ПИ: 500 мг за 6 ч. ИВ: 1 г	Свиньи	При ИВ концентрации препаратов <МПК для <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> между введениями. При ПИ Т > МПК составляет 100% при использовании НД для этих микроорганизмов	[31]
Цефтазидим	Н.у.	Крысы, пневмония, <i>K. pneumoniae</i>	ПИ 0,36 мг/кг= ИВ 1,42 мг/кг для крыс без иммунодефицита. ПИ 1,52 мг/кг= ИВ 24,37 мг/кг для крыс с иммунодефицитом	[33, 34]
Пенициллин	ПИ: 3,5 мг/кг ИВ: 2 мг/кг 2 р/сут в/м; 100–102 мг/сут 2–3 р/сут в/м	Крысы, пневмония, <i>S. pneumoniae</i>	ПИ=ИВ 4 мг/сут для нормальных крыс. ПИ=ИВ 100–102 мг/сут для крыс с иммунодефицитом	[35]
Ампициллин	ПИ <sub>1</sub> : 450 мг/кг; ПИ <sub>2</sub> : 4,5 г/кг. ИВ: 150 мг/кг 3 р/сут в/м	Крысы, эндокардит, <i>E. faecalis</i>	ПИ <sub>1</sub> >ИВ в снижении уровня летальности, количестве бактериемий, большей частоте стерилизации сердечных вегетаций. ПИ <sub>1</sub> =ПИ <sub>2</sub>	[36]
Цефазолин	ПИ <sub>1</sub> : 90 мг/кг; ПИ <sub>2</sub> : 180 мг/кг и/п. ИВ <sub>1</sub> : 30 мг/кг 3 р/сут и/п; ИВ <sub>2</sub> : 60 мг/кг 3 р/сут и/п	Крысы, подкожный абсцесс, <i>S. aureus</i>	ПИ>ИВ в снижении числа абсцес-сов, в уменьшении их диаметра, луч-шем проникновении антибиотика в ткани	[37]
Цефтазидим	ПИ <sub>1</sub> : 4 г/сут; ПИ <sub>2</sub> : 6 г/сут; ПИ <sub>3</sub> : 8 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут + ами- кацин 15 мг/кг/сут	Кролики, эндокардит, <i>P. aeruginosa</i>	ПИ <sub>1</sub> =ИВ для чувствительных штам- мов с МПК 1 мг/л; ПИ <sub>2</sub> =ИВ для продуцентов оксацил- линазы с МПК 8 мг/л; ПИ <sub>3</sub> >ИВ для продуцентов TEM-2 с МПК 4 мг/л. При ПИ концентрация в очаге ин- фекции >МПК в течение всего времени введения	[38]
Цефазолин	ПИ: 180 мг/кг и/п. ИВ: 60 мг/кг 3 р/сут и/п	Мыши, инфекция мягких тканей, <i>K. pneumoniae</i>	ПИ>ИВ в снижении уровня леталь- ности (19 и 80% соответственно)	[39]
Ампициллин	Н.у.	Кролики, эндокар- дит, аминоглико- зидорезистентные и аминогликозидо- чувствительные штаммы <i>E. faecalis</i>	ПИ=ИВ	[40]

**Примечание.** Н.у. – нет указаний; и/п – интраперитонеально.

ПИ=ИВ – одинаковая клиническая эффективность двух методов;

ПИ>ИВ – преимущество постоянной инфузии, более высокая клиническая эффективность ПИ.

## Исследования ПИ на пациентах

### Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры  $\beta$ -лактамов, назначенных в виде ПИ у разных групп пациентов

имеют свои особенности (табл. 4). Наибольшее число исследований посвящено изучению цефтазидима [50–54]. В большинстве работ отмечается преимущество ПИ в достижении максимального показателя Т > МПК [50, 52] или Т > 4МПК [53, 54]. Если оба режима характеризовались одинаковыми

Таблица 3. Сравнительные фармакодинамические исследования, проведенные на добровольцах, при ПИ и ИВ  $\beta$ -лактамов

Антибиотик	Режим дозирования	Дизайн исследования	Количество добровольцев ПИ/ИВ	Результаты исследования	Источник
Цефтазидим	ПИ: НД 0,5 г, ПД: 3 г/сут	О	12	$T > \text{МПК} = 100\%$ для <i>P. aeruginosa</i> с МПК 1 мг/л	[42]
Азтреонам	ПИ: 6 г/сут	О	8	$T \geq 4\text{МПК}$ для <i>Escherichia coli</i> и <i>P. aeruginosa</i>	[43]
Цефтазидим	ПИ <sub>1</sub> : 2 г/сут; ПИ <sub>2</sub> : 3 г/сут; ИВ <sub>1</sub> : 1 г 2 р/сут; ИВ <sub>2</sub> : 1 г 3 р/сут	О, Ср, Р	12/12	$T > \text{МПК} = 100\%$ в отношении <i>E. coli</i> для всех 4 режимов дозирования. При ИВ <sub>1</sub> $T > \text{МПК}$ для <i>P. aeruginosa</i> – 52%, при ИВ <sub>2</sub> – 82%, при ПИ – 100%	[44]
Цефтазидим	ПИ: 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Ср	6/6	ПИ=ИВ по бактерицидной активности плазмы для <i>P. aeruginosa</i>	[45]
Цефепим	ПИ <sub>1</sub> : 3 г/сут; ПИ <sub>2</sub> : 4 г/сут. ИВ: 2 г 2 р/сут	О, Ср, ИВ→ПИ	12/12	В отличие от ИВ при ПИ $T > \text{МПК}$ для <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. cloacae</i> и <i>S. aureus</i> . При ПИ <sub>2</sub> – $T > 4\text{МПК}$ для штаммов с МПК 4 мг/л	[46]
Тикарциллин/ клавуланат	ПИ: НД 3 г, ПД 12 г/сут (по тикарциллину). ИВ: 3 г 6 р/сут	О, Ср,	9/12	ПИ=ИВ	[48]
Цефпиром	ПИ: 2 г за 8 ч. ИВ: 2 г болюсное введение	О, Ср, Р	12/12	При ПИ концентрация цефпинома в мышцах и подкожной жировой клетчатке выше, чем при ИВ	[49]

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4, 6: О – открытое, Ср – сравнительное, Р – рандомизированное исследование. ИВ→ПИ – пациенты сначала получали антибиотик в интермиттирующем режиме, а затем этим же пациентам препарат назначался в виде постоянной инфузии; ПИ=ИВ – одинаковая бактерицидная активность плазмы.

показателями  $T > \text{МПК}$ , то для инфузионного введения использовалась меньшая суточная доза  $\beta$ -лактама [50, 51, 55].

В нескольких исследованиях оценивалось проникновение антибиотиков при ПИ в очаг инфекции. Так, ПИ цефтазидима у пациентов с тяжёлыми интраабдоминальными инфекциями обеспечивает поддержание оптимальных концентраций препарата ( $>4\text{МПК}$ ) в перитонеальной жидкости на протяжении практически всего интервала дозирования, в отличие от ИВ равной суточной дозы [54]. В двух других исследованиях сравнивались концентрации антибиотиков в плазме и в жидкости, выстилающей альвеолы, у пациентов с тяжёлыми нозокомиальными пневмониями. Было показано, что при ПИ цефепима и цефтазидима концентрация в жидкости, выстилающей альвеолы, составляет 87,7 и 20,6% от плазменной соответственно [56, 57]. Такие концентрации превышают МПК для большинства чувствительных микроорганизмов. Для бактерий с высоким значением МПК, например *P. aeruginosa*, необходимо назначение более высоких доз цефтазидима.

В нескольких работах применялось компьютерное моделирование для расчетов фармакокинетических параметров ПИ  $\beta$ -лактамов в разных клинических ситуациях. В исследовании E. Castagnola [58] была показана возможность применения ПИ цефтазидима у пациентов с нейтропенической лихорадкой. Несмотря на двухчасовые перерывы в инфузии (через каждые 22, 10 или 6 ч), плазменная концентрация антибиотика поддерживалась на уровне, превышающем 5МПК для чувствительных микроорганизмов в течение 65–80% всего курса терапии. Такой режим позволяет транспортировать пациентов в другие отделения для выполнения диагностических процедур.

В работе J.L. Kutí и соавт. [59] оценивалась возможность использования ПИ стандартных доз пиперацилина/тазобактама (от 9 до 13,5 г/сут) для лечения синегнойной инфекции. Было подсчитано, что  $T > \text{МПК}$  для *P. aeruginosa* составляет 97%, а  $T > 5\text{МПК}$  – 81%.

По данным J. Liptan и соавт. [60], также выявлены фармакокинетические преимущества ПИ це-

фепима – увеличение остаточной концентрации в плазме у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

### **Несравнительные клинические исследования**

Количество клинических работ по изучению эффективности ПИ  $\beta$ -актамных антибиотиков ограничено. В обзор включены 14 исследований, из них несравнительных – 6. Во всех неконтролируемых исследованиях показана хорошая клиническая эффективность  $\beta$ -лактамов, назначенных для ПИ (табл. 5). Большая часть работ также посвящена ПИ цефтазида. Доказана его хорошая эффективность у такой трудной для терапии категории больных, как пациенты с нейтропенией. Клиническое выздоровление отмечено у 50–68%, а улучшение у 95% больных [61–63]. В недавно проведенном исследовании показана возможность применения ПИ цефтазида у детей с нейтропенической лихорадкой после химиотерапии [64]. Сходные данные получены и у пациентов с муковисцидозом: ремиссия наблюдалась в более чем 90% случаев [65, 66].

В двух исследованиях изучалась ПИ антистафилококкового пенициллина флуклосациллина при инфекциях, вызванных метициллиночувствительным *S. aureus* [67, 68]. Инфузионное назначение препарата позволило добиться клинического излечения в 82–96% случаев

В 5 работах пациенты получали ПИ цефтазида или флуклосациллина амбулаторно [63–68]. Они не меняли свой обычный образ жизни и предпочитали такой вид терапии на дому госпитализации.

В исследовании S.E. Pass и соавт. [69] ПИ цефуроксима использовалась для профилактики раневой инфекции после коронарного шунтирования. Не было отмечено ни одного случая инфекционного осложнения.

### **Сравнительные клинические исследования**

В настоящее время сравнительные клинические исследования ПИ проводятся в основном для ответа на два вопроса:

- позволит ли ПИ снизить суточную дозу антибиотика по сравнению с ИВ;
- повысится ли эффективность антибактериальной терапии при лечении заболеваний, вызванных микроорганизмами со сниженной чувствительностью [6].

Все найденные в литературе сравнительные исследования были открытыми, из них цефтазидиму посвящены 4 зарубежных [41, 70–72] (табл. 6) и 1 отечественное исследование [73]. В рандомизиро-

ванном исследовании S.D. Hanes и соавт. [41] у травматологических пациентов с нозокомиальной пневмонией для ПИ использовалась в 2 раза меньшая суточная доза цефтазида. Не было получено статистически значимой разницы в исходах лечения, в длительности искусственной вентилизации легких (ИВЛ), продолжительности пребывания в ОРИТ и в стационаре. Автор отмечает, что экстраполяция этих результатов на больных с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter calcoaceticus* – микроорганизмов с большой величиной МПК – вряд ли возможна. При ИВ, в отличие от ПИ, концентрация антибиотика в плазме будет меньше МПК для этих микроорганизмов в течение значительного интервала времени, что может привести к возобновлению роста бактерий и клинической неэффективности.

Похожая работа была выполнена D.P. Nicolau и соавт. [70]. У пациентов в ОРИТ с нозокомиальными пневмониями суточная доза цефтазида также была в 2 раза меньше, при этом клиническая эффективность составила 94% при ПИ и 83% – для ИВ, однако статистические различия незначимы. Не выявлено различий и в длительности госпитализации.

В открытом сравнительном исследовании ПИ цефтазида применялась у детей с муковисцидозом [71]. За 4–9 месяцев до этого все они получили курс цефтазида в обычном интермиттирующем режиме, но в 2 раза более высокой суточной дозе. Дополнительно в обеих группах применялся амикацин. Из 11 клинических и лабораторных параметров статистически значимые различия получены только для изменения преальбумина, уровень которого был больше в группе ПИ, что, по мнению авторов, говорит о преимуществе ПИ. Концентрация цефтазида в мокроте была сравнима при обоих методах введения.

В недавно опубликованном проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивалась клиническая эффективность цефтазида у пациентов ОРИТ с вентилятор-ассоциированной пневмонией [72]. Для ПИ использовалась на одну треть меньшая суточная доза препарата. Статистически значимых отличий между группами не найдено, тем не менее авторы считают, что такой дозы цефтазида, применяемой для ПИ, может оказаться недостаточно при инфекциях, вызванных возбудителями с МПК > 4 мг/л.

Найденное в отечественной литературе одно проспективное рандомизированное исследование эффективности различных режимов терапии цефтазидимом включало 40 пациентов с подтвержденной нозокомиальной пневмонией, вызванной



Таблица 4. Исследования фармакокинетики β-лактамов, вводимых постоянной инфузией, у различных категорий пациентов

Антибиотик	Заболевание	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число пациентов	Результаты исследования	Ссылка
Цефтазидим	Тяжелые грам-отрицательные инфекции	ПИ: НД 2 г, ПД 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Ср, Р	12	Т > МПК для <i>P. aeruginosa</i> – 92 и 100% для ИВ и ПИ соответственно. По фармакокинетическим параметрам ИВ 6 г = ПИ 3 г.	[50]
Цефтазидим	Инфекции в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 4 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	Ср, Р, П	34	Т > МПК для <i>P. aeruginosa</i> – 100% для ПИ. По фармакокинетическим параметрам ПИ 4 г = ИВ 6 г.	[51]
Цефтазидим	Инфекции в ОРИТ	ПИ: НД 12 мг/кг, ПД 6 г/сут. ИВ: НД 12 мг/кг, ПД 2 г 3 р/сут	О, Ср, Р	18	При ПИ концентрация >40 мг/л в течение всего интервала дозирования у всех пациентов. ИВ достигала таких же цифр только у 20–30% пациентов	[52]
Цефтазидим	Мелиоидоз	ПИ: НД 12 мг/кг, ПД 4 мг/кг/ч. ИВ: 40 мг/кг 3 р/сут	О, Ср, Р	34	При ИВ концентрация падает ниже 4МПК для <i>B. pseudomallei</i> между введениями. При ПИ концентрация >4МПК	[53]
Цефтазидим	Тяжелые интра-абдоминальные инфекции	ПИ: НД 1,5 г, ПД 4,5 г/сут. ИВ: 1,5 г 3 р/сут	О, Ср, Р, П	18	При ПИ Т > 4МПК в плазме и перитонеальной жидкости для умеренно-резистентных возбудителей – 90%. При ИВ – 44%	[54]
Цефтазидим	Нозокомиальные пневмонии в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 4 г/сут	Н.у.	15	Концентрация в жидкости, выстилающей альвеолы, составляет 20,6% от плазменной	[57]
Меропенем	Инфекции в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Ср, Р, П	15	В обеих группах концентрация > МПК для большинства микроорганизмов	[55]
Цефепим	Нозокомиальные пневмонии в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 4 г/сут	Н.у.	28	Концентрация в жидкости, выстилающей альвеолы, составляет 87,7% от плазменной	[56]

**Примечание.** Здесь и в табл. 6 и 7: П – проспективное исследование; Н.у. – не указано.

*P. aeruginosa* [73]. Пациенты первой группы получали цефтазидим в дозе 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно капельно (ИВ); во второй группе – в первые сутки внутривенно струйно в дозе 2,0 г, затем путем ПИ (3,0 г за 24 ч), в последующие дни путем ПИ в том же режиме. Клиническая эффективность терапии оценивалась и сравнивалась по динамике показателя степени тяжести состояния по шкале SAPS. Статистически значимых различий показателя SAPS в обеих группах при оценке через 72 ч, на 6-е и 10-е сутки от начала терапии цефтазидимом в этом исследовании не получено, что, вероятно, связано с недостаточным количеством пациентов.

В одном из первых исследований, проведенном в 1979 году, G.P. Vodey и соавт. [74], сравнивали эффективность ПИ и ИВ цефамандола в сочетании

с карбенициллином у онкологических пациентов с нейтропенической лихорадкой. Частота излечения была одинакова в обеих группах, однако дополнительный анализ показал преимущества ПИ цефамандола у пациентов с тяжелой нейтропенией <100 нейтрофилов/мм<sup>3</sup> (65 и 21%, *p*=0,03) и при инфекциях, вызванных чувствительными к цефамандолу микроорганизмами (92 и 63%, *p*=0,04).

Н. Lagast и соавт. [75] сравнивали эффективность цефоперазона, назначенного ПИ и ИВ в одинаковой суточной дозе, при лечении грам-отрицательного сепсиса. Не было получено статистически значимой разницы.

Одна работа посвящена применению цефалоспоринов IV поколения цефепима [76]. В открытом рандомизированном исследовании участвовали

Таблица 5. Несравнимые исследования эффективности постоянной инфузии β-лактамов у различных категорий пациентов

Антибиотик	Диагноз	Режим дозирования*	Число пациентов (курсов) и категория	Результаты исследования	Ссылка
Цефтазидим	Муковисцидоз	100 мг/кг/сут (21)	23 (37), амбулаторные	Клиническая эффективность – 95 %	[65]
Цефтазидим	Муковисцидоз	НД 15 мг/кг, ПД 100 мг/кг/сут (14–24)	17 (33), амбулаторные	Клиническая эффективность – 91 %	[66]
Цефтазидим	Нейтропеническая лихорадка	НД 0,5 г, ПД 100 мг/кг/сут ± ванкомицин 1 г/сут	12	Клиническая эффективность – 50 %	[61]
Цефтазидим	Нейтропения с низким риском развития лихорадки	НД 1 г, ПД 2 г/сут (2–20)	135 (180)	Клиническая эффективность – 68 %. В 95% случаев состояние больных улучшилось	[62]
Цефтазидим	Нейтропеническая лихорадка	НД 65 мг/кг, ПД 200 мг/кг/сут + амикацин 25 мг/кг/сут + ванкомицин 50 мг/кг/сут	23, дети	Н.у.	[64]
Цефтазидим	Нейтропеническая лихорадка	НД 2 г, ПД 4 г/сут ± ванкомицин 1 г 2 р/сут или тейкопланин 400 мг/сут	87, амбулаторные	Клиническая эффективность – 63 %. Еще у 24 % – после добавления гликопептидного антибиотика	[63]
Флуклоксациллин	Сепсис, вызванный MSSA	8–12 г/сут (4–60)	17, амбулаторные**	Клиническая и микробиологическая эффективность – 82 %	[67]
Флуклоксациллин	MSSA инфекции и целлюлит	4–8 г/сут (2–13), у 5 пациентов + рифампицин	62, амбулаторные	Клиническая эффективность – 96 и 92 % для стафилококковых инфекций и целлюлита соответственно.	[68]
Цефуроксим	Профилактика раневой инфекции после коронарного шунтирования	НД 1,5 г, ПД 3 г/сут (1–13)	53	Не было инфекционных осложнений	[69]

**Примечание.** MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*; \* – в скобках указано число дней приема; \*\* – пациенты сначала получали флуклоксациллин путем ИВ в стационаре в течение 5–56 сут, а затем в виде ПИ – амбулаторно.

14 пациентов с тяжёлыми пневмониями и 4 – с бактериемией, вызванными грамотрицательными микроорганизмами. Суточная доза антибиотика, клинические исходы, длительность ИВЛ и госпитализации были сходны при обоих режимах.

В проспективном контролируемом исследовании Е.М. Grant и соавт. [77] изучали клинические, микробиологические и фармакоэкономические исходы терапии пиперациллином/тазобактамом. В первой группе пациентов антибиотик сначала назначался в интермиттирующем режиме, а затем при ПИ, во второй группе использовалось только ИВ. Доза подбиралась в соответствии с видом инфекции и функцией почек. Хотя клиническая и микробиологическая эффективность была выше при ис-

пользовании ПИ, статистически значимой разницы не получено. Однако при ПИ быстрее наступает нормализация температуры тела (соответственно на  $1,2 \pm 0,8$  и  $2,4 \pm 1,5$  сутки,  $p=0,012$ ).

Таким образом, во всех проведенных исследованиях не отмечено статистически значимой разницы в клинической и бактериологической эффективности между ПИ и ИВ (за исключением исследования G.P. Vodey [74], проведенном на малом числе пациентов). Однако сходные результаты достигались при ПИ цефтазидима в меньшей на  $1/3-1/2$  суточной дозе, чем при ИВ. Близкие данные получены в отношении продолжительности ИВЛ, длительности нахождения в ОРИТ, госпитализации. Для получения более достоверных

Таблица 6. Сравнительные клинические исследования постоянной инфузии и интермиттирующего введения β-лактамов

Антибиотик	Диагноз	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число пациентов (эпизодов инфекций) ПИ/ИВ	Результаты исследования	Ссылка
Цефтазидим	Нозокомиальная пневмония у пациентов с тяжелыми травмами	ПИ: НД 2 г, ПД 60 мг/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Р	15/16	ПИ=ИВ (56 и 71%). Одинаковая продолжительность ИВЛ, длительность нахождения в ОРИТ и госпитализации	[41]
Цефтазидим	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ	ПИ: НД 1 г, ПД 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут + тобрамицин 7 мг/кг/сут	О, Р, П	17/18	ПИ=ИВ (94 и 83%). Одинаковая микробиологическая эффективность, длительность госпитализации	[70]
Цефтазидим	Муковисцидоз (дети)	ПИ: 100 мг/кг/сут. ИВ: 200 мг/кг 3 р/сут + амикацин 20 мг/кг/сут (14 сут)	О, ИВ→ПИ	14/14	ПИ=ИВ. Изменение концентрации преальбумина было статистически выше при ПИ. Концентрация цефтазида в мокроте одинакова при обоих методах. При ИВ Т > МПК для <i>P. aeruginosa</i> – 68%, при ПИ – 100%.	[71]
Цефтазидим	Вентилятор-ассоциированные пневмонии в ОРИТ	ПИ: 4 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут + амикацин 15 мг/кг/сут	О, Р, П	25/25	ПИ=ИВ (60 и 48%). Выздоровление – 20 и 28%, улучшение – 40 и 20%, неэффективность – 12 и 20%, летальный исход – 12 и 8%.	[72]
Цефамандол	Инфекции у онкопациентов	ПИ: НД 3 г, ПД 12 г/сут. ИВ: 3 г 4 р/сут + карбенициллин 5 г 6 р/сут	О, Р, П	(74/92)	ПИ=ИВ (65 и 57%). ПИ>ИВ в снижении уровня летальности у пациентов с тяжелой нейтропенией; инфекциями, вызванными чувствительными к цефамандолу микроорганизмами	[74]
Цефоперазон	Грамотрицательный сепсис	ПИ: НД 1 г, ПД 4 г/сут. ИВ: 2 г 2 р/сут	О, Р	20/25	ПИ=ИВ (70 и 80%)	[75]
Цефепим	Грамотрицательные инфекции в ОРИТ	ПИ: 4 г/сут. ИВ: 2 г 2 р/сут + амикацин 15 мг/кг/сут	О, Р, П	9/9	ПИ=ИВ Одинаковая продолжительность ИВЛ и длительность госпитализации. При ПИ Т > МПК выше.	[76]
Пиперацillin/тазобактам	Инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями	ПИ: НД 2 г по пиперациллину, ПД 8 г/сут; 12 г/сут при <i>P. aeruginosa</i> . ИВ: 3 г 4 р/сут или 4 г 3 р/сут	О, П	47/51	ПИ=ИВ (94 и 82%). Микробиологическая эффективность 89 и 73%. Время до нормализации температуры тела и стоимость терапии меньше при ПИ	[77]

**Примечание.** ИВ→ПИ – пациенты сначала получали антибиотик в интермиттирующем режиме, а затем этим же пациентам препарат назначался в виде постоянной инфузии;  
 ПИ=ИВ – одинаковая клиническая эффективность двух методов;  
 ПИ>ИВ – преимущество постоянной инфузии.

Таблица 7. Сравнение стоимости терапии при постоянной инфузии и интермиттирующем введении β-лактамов

Антибиотик	Категория пациентов	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число пациентов ПИ/ИВ	Разница в стоимости терапии на 1 пациента между ПИ и ИВ	Ссылка
Цефтазидим	Больные с нозокомиальными пневмониями (в ОРИТ)	ПИ: НД 1 г, ПД 3 г/сут + тобрамицин 7 мг/кг/сут ИВ: 2 г 3 р/сут + тобрамицин 7 мг/кг/сут	О, Ср, Р, П	17/18	I уровень –45% II уровень –38% III уровень +14%	[83]
Пиперацillin/тазобактам	Больные с инфекциями, вызванными чувствительными к препарату микроорганизмами	ПИ: НД 2 г по пиперацillinу, ПД 8 г/сут или 12 г/сут при <i>P. aeruginosa</i> ИВ: 3 г 4 р/сут или 4 г 3 р/сут	О, Ср, П,	47/49	I уровень –21% II уровень –24%	[77]
Тикарциллин/клавуланат	Добровольцы*	ПИ: НД 3 г, ПД 12 г/сут по тикарциллину ИВ <sub>1</sub> : 3 г 4 р/сут ИВ <sub>2</sub> : 3 г 6 р/сут	О, Ср	9/12	Стоимость антибиотиков, расходных материалов, приготовления и выполнения назначений –10% (для ИВ <sub>1</sub> ) и – 40% (для ИВ <sub>2</sub> )	[48]
Пенициллин	Н.у.	ПИ: 12 млн. ЕД за 12 ч ИВ: 3 млн. ЕД каждые 3 ч	Н.у.	Н.у.	Стоимость расходных материалов, приготовления и выполнения назначений – 60–75%	[86]

Примечание. \* – предполагаемая стоимость терапии при замене ИВ тикарциллина/клавуланата на ПИ.

результатов необходимы дополнительные исследования и увеличение численности изучаемых популяций.

ПИ предполагает использование специального насоса. Тем не менее ни в одной работе нет указаний на появление технических проблем, так же как и на увеличение нежелательных лекарственных реакций (НЛР), связанных с ПИ. Более того, флебит в месте постановки венозного катетера развивается при ИВ раньше, чем при ПИ [78].

### Влияние постоянной инфузии на развитие резистентности

Известно, что существует определенный уровень концентрации антимикробного препарата в очаге инфекции, при достижении которого не происходит селекции резистентных к нему штаммов [79, 80]. Время, в течение которого концентрация антибиотика превышает его МПК в отношении возбудителя, но ниже вышеупомянутого уровня, называется «окном селекции» [81].

Е. Bernard и соавт. [20], суммируя данные, полученные *in vitro*, пришли к заключению, что при ИВ цефепима в дозе 1 или 2 г, вводимой каждые 8 или 12 ч, между инъекциями появляется окно селекции для чувствительных микроорганизмов на период до

6 ч [20]. Авторы предлагают использовать ПИ цефепима как стратегию, направленную на предотвращение размножения резистентных штаммов. Действительно, при ПИ будет только 2 окна селекции – в начале инфузии, пока концентрация АМП не достигнет необходимого уровня, и в конце введения. Однако использование нагрузочной дозы позволит быстро достичь высокой концентрации антибиотика и избежать начального периода размножения микроорганизмов с более высокими значениями МПК.

G.L. Drusano [82] приводит аналогичные расчеты для карбапенемов. Он считает, что их назначение в относительно больших дозах путем непрерывной инфузии позволит снизить вероятность появления резистентных штаммов *P. aeruginosa*.

Клинических исследований, подтверждающих эту точку зрения, пока недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы. В работе А.А. Vinks и соавт. [66] не отмечено увеличения числа резистентных штаммов в процессе лечения муковисцидоза в домашних условиях. В сравнительном рандомизированном исследовании ПИ и ИВ цефтазида у пациентов ОРИТ с нозокомиальной пневмонией не было разницы между группами по частоте выделения резистентных микроорганизмов,

хотя для ПИ использовали в 2 раза меньшую дозу  $\beta$ -лактама [83].

### Фармакоэкономические аспекты постоянной инфузии

Снижение стоимости антибактериальной терапии может привести к значительной экономии средств в связи с тем, что расходы на антибиотики составляют до 50% бюджета лечебного учреждения, затрачиваемого на лекарственные препараты [84].

Известно, что для проведения фармакоэкономического анализа используют 3 уровня оценки стоимости лечения [85]:

I уровень – стоимость непосредственно АМП;

II уровень – стоимость антибиотика плюс затраты на подготовку препарата к введению, само введение исследуемого препарата, а также стоимость лекарств, назначенных в случае неадекватности терапии или для лечения НЛР;

III уровень – стоимость стационарного лечения, связанного с назначением исследуемого препарата, и дополнительной терапией при его неэффективности или НЛР.

Очевидно, что стоимость терапии I уровня для ПИ будет меньше, что обусловлено более низкой суточной дозой  $\beta$ -лактама в сравнении с ИВ.

Более важной является разница в уменьшении стоимости терапии ПИ  $\beta$ -лактамов при оценке II уровня, что объясняется сокращением времени занятости медицинского персонала, необходимого для приготовления растворов, выполнения инъекций, снижением затрат на дополнительную терапию в случае НЛР или неэффективности лечения [77, 83] (табл. 7).

Хотя в работе J.J. McNabb и соавт. [83] продемонстрировано существенное снижение стоимости терапии I и II уровня, однако статистически значимых отличий между разными режимами дозирования при расчете стоимости стационарного лечения, связанного с назначением  $\beta$ -лактамов, не найдено (III уровень).

В исследовании K.Q. Vui и соавт. [48] рассчитана экономическая выгода от замены ИВ тикарциллина/клавуланата на ПИ, включающая стоимость антибиотиков, расходных материалов, подготовки и выполнения назначений. Экономия может составить 10% на одного пациента при использовании одинаковой суточной дозы или 40% при применении меньшей дозы, обладающей сходным клиническим эффектом [48]. Подобные расчеты выполнены и для пенициллина [86]. При этом отмечено снижение стоимости терапии на 60–70%.

ПИ антибиотика может проводиться в домашних условиях, что намного уменьшает стоимость

терапии [62, 63, 65–68, 71]. Так, лечение цефтазидимом амбулаторных больных с нейтропенией в суточной дозе 4 г обходится дешевле стоимости пребывания пациента в специализированном гематологическом стационаре [63].

Все исследования, посвященные экономическим аспектам ПИ, выполнены за пределами России, где наличие инфузионных насосов, очевидно, является стандартным оснащением ОРИТ и других отделений [52]. Для нашей страны стоимость амортизации этого довольно дорогого оборудования может быть существенной.

В единственном отечественном исследовании, посвященном сравнительной экономической оценке ИВ и ПИ цефтазидима [73], стоимость курса терапии в режиме ПИ оказалась на 52,4% ниже, чем при ИВ препарата. С учетом других затрат при ведении пациентов с нозокомиальной пневмонией экономия расходов на их лечение предположительно еще выше, однако, как подчеркивают сами авторы, небольшое число наблюдений ( $n=40$ ) не позволяет однозначно оценить полученные результаты.

### Выбор антибиотика для постоянной инфузии

Антибиотики, применяемые для ПИ, должны обладать определёнными физико-химическими и фармакологическими характеристиками. Главные из них следующие.

**Стабильность в растворе при комнатной температуре в течение длительного времени** (минимум 12 ч, а лучше 24 ч) [22, 27]. От этого зависит сохранение активности препарата, снижение риска инфицирования при смене шприца с раствором антибиотика, экономия времени занятости среднего медперсонала. При инактивации или деградации антибиотика потенциально возможно увеличение НЛР, связанных с продуктами распада [87].

**Короткий период полувыведения.** Препараты с коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ), требующие частого дозирования (3–6 раз в сутки) подходят для непрерывного инфузионного введения [22, 26, 27], в то время как, например, цефтриаксон с  $T_{1/2}$  8,5 ч при дозировании 1 раз в сутки сохраняет высокую концентрацию в плазме в течение 24 ч, поэтому нет явных преимуществ при назначении этого антибиотика путем ПИ.

**Физическая и химическая совместимость с препаратами,** назначаемыми параллельно через тот же венозный катетер и обычно применяемыми при лечении данного конкретного заболевания.

В отношении современных АМП имеются рекомендации фирм-изготовителей о возможности хра-

Таблица 8. Характеристики  $\beta$ -лактамов, влияющие на возможность их применения постоянной инфузией, указанные фирмами-производителями [88]

Антибиотик	$T_{1/2}$ , ч*	Стабильность в растворе при комнатной температуре, ч	Несовместимость физическая и химическая
Цефазолин	1,4–2	48	Аминогликозиды
Цефуросим	1,2–1,9	24	Аминогликозиды
Цефтизоксим	1,4–1,7	48	Аминогликозиды
Цефотаксим	1	24	Аминогликозиды
Цефоперазон	1,6–2,4	48	Аминогликозиды
Цефоперазон/сульбактам	1,6–2,4/1	24	Аминогликозиды
Цефтазидим	1,4–2	24	Аминофиллин, флуконазол, ванкомицин, аминогликозиды
Цефепим	2	24	Ампициллин, аминофиллин, метронидазол, аминогликозиды, ванкомицин
Пенициллин (натриевая соль)	0,5–0,7	24	Аминогликозиды, этиловый спирт
Оксациллин	0,4–0,7	48	Аминогликозиды
Ампициллин	1–1,5	2–8**	Аминогликозиды
Карбенициллин	1–1,5	24	Аминогликозиды
Тикарциллин	1–1,2	48	Аминогликозиды
Азлоциллин	1		Аминогликозиды
Пиперациллин	0,6–1,2	24	Бикарбонат натрия, аминогликозиды
Ампициллин/сульбактам	1/1	2–8** (в зависимости от концентрации и типа растворителя)	Аминогликозиды
Амоксициллин/клавуланат	1–1,5/1	3–4	Аминогликозиды
Тикарциллин/клавуланат	1/1	6–24 (в зависимости от концентрации)	Бикарбонат натрия, аминогликозиды
Пиперациллин/тазобактам	1/1	24	Аминогликозиды, Рингера лактат
Имипенем/циластатин	1/1	4–10 (в зависимости от типа растворителя)	Аминогликозиды
Меропенем	1	1–2** (в зависимости от типа растворителя)	
Азтреонам	1,4–2,2	48	Метронидазол, ванкомицин

Примечание. \* – при нормальной функции почек; \*\* – при температуре 4° С время хранения увеличивается.

нения разведенных антибиотиков, их совместимости с другими препаратами (табл. 8) [88]. Выполнен ряд дополнительных исследований на эту тему. Например, 4–12% раствор цефтазидима стабилен при температуре  $\leq 25^\circ\text{C}$  в течение 24 ч [89], его деградация составляет менее 10% [90]. В опытах показана его физическая и химическая совместимость с гентамицином, тобрамицином, амикацином, флуконазолом, кетамином, фуросемидом и стандартными растворами аминокислот. При совместном использо-

вании с ванкомицином, мидазоламом и пропофолом он проявляет физическую несовместимость. Химически несовместим с N-ацетилцистеином, эритромицином и кларитромицином [89].

Подобные исследования посвящены и цефепиму. При концентрации антибиотика  $< 50$  г/л через 24 ч при  $25^\circ\text{C}$  в растворе остается 90% препарата. Цефепим не совместим с N-ацетилцистеином, мидазоламом, теофиллином, ванкомицином, пиритрамидом, фенитоином, пропофолом, макролидами и

добутамином [91]. В другой работе показана стабильность цефепима в течение 24 ч в растворе при температуре до 29 °С с сохранением антибактериальной активности [92].

Что касается бензилпенициллина, то за 24 ч в растворе остаётся только 53% препарата [87]. Кроме того, продукты его деградации могут вызвать реакции гиперчувствительности [93]. Однако С.С. Вруан и соавт. [86] считают оптимальным применение инфузионного введения пенициллина для лечения пневмококковой пневмонии [86], но при этом раствор антибиотика должен готовиться каждые 12 ч. Данных о клинических преимуществах использования пенициллина путем ПИ не получено, однако этот режим позволяет снизить стоимость терапии [86].

Несмотря на рекомендации производителя (нестабильность меропенема в растворе при комнатной температуре в течение суток) показана возможность его применения путем ПИ [55]. Свежие растворы антибиотика необходимо готовить каждые 8 ч. Меропенем проявляет ПАЭ в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, поэтому время, когда плазменная концентрация препарата превышает его МПК, может быть менее 100%, т.е. возможны перерывы в инфузии для транспортировки, выполнения лечебных и диагностических манипуляций.

Флуклоксациллин устойчив в растворе, имеет  $T_{1/2}$  1,2 ч, следовательно, вполне подходит для ПИ. Имеется опыт успешного его применения в амбулаторных условиях [67, 68].

Среди других  $\beta$ -лактамов, которые применялись методом ПИ у людей – пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефепим, азтреонам [43, 48, 69, 76, 94–96].

Таким образом, исходя из фармакокинетических и физико-химических свойств, большинство  $\beta$ -лактамов можно применять в режиме непрерывной инфузии. Исключения составляют ампициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, имипенем/циластатин. Хотя все они имеют короткий  $T_{1/2}$ , их растворы нестабильны при комнатной температуре, поэтому эти препараты предпочтительно назначать в интермиттирующем режиме [27]. Однако более частое приготовление растворов и их хранение при низких температурах, возможно, позволят вводить эти  $\beta$ -лактамы методом ПИ.

### Нагрузочная доза при ПИ

При ПИ препарата его концентрация в плазме крови нарастает постепенно и в первое время остаётся ниже МПК в отношении возбудителя. Для до-

стижения оптимальной концентрации, составляющей  $>4-5$ МПК, с первых минут терапии необходимо использовать нагрузочную дозу (НД), которую вводят струйно – боллосом [20, 24, 32, 45].

Кроме того, низкие концентрации  $\beta$ -лактама в начале инфузии могут приводить к селекции резистентных штаммов. Очевидно, что для микроорганизмов с высокими МПК окно селекции шире. Вероятность селекции зависит также от самого АМП. Показана возможность размножения антибиотикорезистентных микроорганизмов при ПИ без НД для цефтазидима, но не для цефепима [97]. Однако клинических исследований, в которых бы сравнивались ПИ с применением НД и без нее относительно такой селекции, не проводилось. По мнению E. Bernard и соавт. [20], НД необходима при использовании цефтазидима для терапии инфекций, вызванных микроорганизмами с высокими значениями МПК, а также у пациентов в критическом состоянии.

### Преимущества постоянной инфузии $\beta$ -лактамов:

- оптимальный фармакодинамический профиль – плазменная концентрация поддерживается на уровне  $>4-5$ МПК в течение всего интервала дозирования [50, 52–55, 71, 76];
- более легкий контроль плазменной концентрации у пациентов с переменными фармакокинетическими параметрами [20];
- лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции [49, 54];
- уменьшение риска селекции антибиотикорезистентных штаммов, особенно при использовании НД [20];
- меньшая трудоемкость выполнения назначений [20, 48, 86];
- клиническая эффективность ПИ, по меньшей мере, не уступает назначению  $\beta$ -лактамов по стандартным схемам [41, 70–72, 76, 77];
- вероятность лучшей переносимости пациентами по сравнению с потенциально токсичной высокой боллосной дозой и предупреждения передозировки [20, 26, 78];
- возможность применения ПИ  $\beta$ -лактамов в амбулаторных условиях с сохранением высокого качества жизни [65–68, 71];
- снижение стоимости терапии [48, 77, 83, 86].

### Потенциальные проблемы постоянной инфузии $\beta$ -лактамов:

- использование НД в начале инфузии превышает обычную суточную дозу антибиотика в первый день назначения;
- необходимость дополнительного оборудования – инфузионных насосов [25, 52, 63, 65, 66–68, 71];

- необходимость отдельной линии для внутривенного введения или возможная физико-химическая несовместимость с одновременно применяемыми препаратами [26];

- ограничение мобильности пациента в стационаре, особенно учитывая рекомендации не прерывать инфузию при инфекциях, вызванных микроорганизмами с высокими значениями МПК [26, 58];

- ограничение в выборе  $\beta$ -лактамов антибиотиков. Хотя большинство  $\beta$ -лактамов подходят для ПИ, некоторые из них не могут быть назначены путем ПИ [22, 27].

### Заключение

Результаты проведенных *in vitro*, на животных, у здоровых добровольцев и ряда клинических исследований подтверждают, что ПИ может быть оп-

тимальным методом назначения  $\beta$ -лактамов [7, 29, 33-39, 42-46]. Уже сейчас ПИ показала свою эффективность в лечении муковисцидоза [65, 66, 71] и инфекций, вызванных метициллиночувствительным *S. aureus* [67, 68], нейтропенической лихорадки [61, 62, 63, 74], грамотрицательного сепсиса [41, 70, 72, 75-77]. ПИ  $\beta$ -лактамов имеет существенные микробиологические, клинические и экономические преимущества перед обычным дозированием [48, 74, 77, 83, 86], может использоваться в амбулаторных условиях [63, 65, 66-68]. Однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения категорий больных, выбора оптимальных доз и препаратов, изучение НЛР, стоимости терапии и, самое главное, исходов лечения (летальности, времени пребывания в стационаре, длительности ИВЛ и др.).

### Литература

1. Плоткин В.И. Современное лечение антибиотиками. Казанский медицинский журнал 1975; (2):26-9.
2. Shah P., Junghann W., Stille W. Dosis-wirkungsbeziehung, der bacterizide bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. Dtsch Med Wochenschr 1976; 101:325-8.
3. Craig W.A., Ebert S.C. Killing and regrowth of bacteria *in vitro*: a review. Scand J Infect Dis 1991; 74 (Suppl):63-70.
4. Craig W.A., Anders D. Differences in the *in vivo* pharmacodynamics of telithromycin and azithromycin against *Streptococcus pneumoniae*. Proceedings of the 40th ICAAC; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada. Washington: ASM Press; 2000. Abstract 2141.
5. Craig W.A., Gudmundsson S. Postantibiotic effect. In: Lorian V., editor. Antibiotics in laboratory medicine. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 296-329.
6. Craig W.A. Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications. In: Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G., editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2002. p. 1-22.
7. Mouton J.W., den Hollander J.G. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an *in vitro* pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38, 931-6.
8. Xiong Y.Q., Potel G., Caillon J., et al. Determination of the *in vivo* efficacious serum concentrations of ceftazidime administered as continuous infusion on an experimental model of *Pseudomonas aeruginosa* rabbit model. Proceeding of the 34th ICAAC; 1994 Oct 4-7; Orlando, Florida. Washington: ASM Press; 1994. Abstract A88.
9. Vogelman B., Gudmundsson S., Leggett J., et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J Infect Dis 1988; 158:831-47.
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.
11. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25:213-7.
12. Onyeji C.O., Nicolau D.P., Nightingale C.H., Quintiliani R. Optimal times above MICs of ceftibuten and cefaclor in experimental intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:1112-7.
13. Nightingale C.H., Murakawa T. Microbiology and pharmacokinetics. In: Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G., editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2002. p. 23-39.
14. Vogelman B., Gudmundsson S., Turnidge J., et al. *In vivo* postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J Infect Dis 1988; 157:287-98.
15. Craig W.A. Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to *in-vitro* phenomena and to treatment of infections in man. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl D):149-58.
16. Tauber M.G., Zak O., Scheld W.M., et al. The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. J Infect Dis 1984; 149:575-83.
17. Bustamante C.I., Drusano G.L., Tatem B.A., Standiford H.C. Post-antibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26:678-82.
18. 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.
19. Odenholt-Tornqvist I. Studies on the postantibiotic effect and the postantibiotic sub-MIC effect of meropenem. J Antimicrob Chemother 1993; 31:881-92.
20. Bernard E., Breilh D., Bru J.P., et al. Is there a rationale



- for the continuous infusion of cefepime? A multidisciplinary approach. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:339-48.
21. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-12.
  22. Anders D. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Baddour L. M., Gorbach S. L., editors. *Therapy of infectious diseases*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2003. p. 1-22.
  23. Craig W.A., Anders D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:255-9.
  24. Vogelmann B., Craig W.A. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986; 108: 835-40.
  25. Mouton R.W., Vinks A.A. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? – efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:5-15.
  26. A Consensus Document by the PharmPK List. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics: a potential strategy to improve parenteral antimicrobial therapy. Available from URL: <http://www.boomer.org/pkin/consensus/bl.html>
  27. Speers D. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. Available from URL: <http://www.usyd.edu.au>
  28. Quintiliani R., Nicolau D.P., Nightingale C.H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in antibiotic usage. In: Johnson J.T., Yu V.L., editors. *Infectious diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 48-55.
  29. Tessier P.R., Nicolau D.P., Onyeji C.O., Nightingale C.H. Pharmacodynamics of intermittent- and continuous-infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* infection model. *Chemotherapy* 1999; 45:284-95.
  30. Cappelletty D.M., Kang S.L., Palmer S.M., Rybak M.J. Pharmacodynamics of ceftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1797-801.
  31. Elkhaili H., Peter J.D., Pompei D., et al. Pharmacokinetics *in vivo* and pharmacodynamics *ex vivo/in vitro* of meropenem and ceftipime in the Yucatan micropig model: continuous infusion versus intermittent injection. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:18-26.
  32. MacGowan A.P., Bowker K.E. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 391-402.
  33. Roosendaal R., Bakker-Woudenberg I.A., van den Berg J.C., Michel M.F. Therapeutic efficacy of continuous versus intermittent administration of ceftazidime in an experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in rats. *J Infect Dis* 1985; 152:373-8.
  34. Roosendaal R., Bakker-Woudenberg I.A., van den Bergh-van Raffe M., Michel M.F. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in normal and leukopenic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30:403-8.
  35. Bakker-Woudenberg I.A., van den Berg J.C., Fontijne P., Michel M.F. Efficacy of continuous versus intermittent administration of penicillin G in *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in normal and immunodeficient rats. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3:131-5.
  36. Thauvin C., Eliopoulos G.M., Willey S., et al. Continuous-infusion ampicillin therapy of enterococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:139-43.
  37. Livingston D.H., Wang M.T. Continuous infusion of cefazolin is superior to intermittent dosing in decreasing infection after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1993; 165:203-7.
  38. Robaux M.A., Dube L., Caillon J., et al. *In vivo* efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of ceftazidime alone or in combination with amikacin relative to human kinetic profiles in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:617-22.
  39. Naziri W., Cheadle W.G., Trachtenberg L.S., et al. Second place winner of the Conrad Jobst Award in the gold medal paper competition. Increased antibiotic effectiveness in a model of surgical infection through continuous infusion. *Am Surg* 1995; 61:11-5.
  40. Hellinger W.C., Rouse M.S., Rabadan P.M., et al. Continuous intravenous versus intermittent ampicillin therapy of experimental endocarditis caused by aminoglycoside-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1272-5.
  41. Hanes S.D., Wood G.C., Herring V., et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2000; 179:436-40.
  42. Couldry R., Sanborn M., Klutman N.E., Strayer A.H. Continuous infusion of ceftazidime with an elastomeric infusion device. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:145-9.
  43. Burgess D.S., Summers K.K., Hardin T.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther* 1999; 21:1882-9.
  44. Nicolau D.P., Nightingale C.H., Banevicius M.A., et al. Serum bactericidal activity of ceftazidime: continuous infusion versus intermittent injections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:61-4.
  45. Lemmen S.W., Engels I., Daschner F.D. Serum bactericidal activity of ceftazidime administered as continuous infusion of 3 g over 24 h versus intermittent bolus infusion of 2 g against *Pseudomonas aeruginosa* in healthy volunteers [letter]. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:841-2.
  46. Burgess D.S., Hastings R.W., Hardin T.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000; 22:66-75.
  47. Klepser M.E., Marangos M.N., Zhu Z., et al. Comparison of the bactericidal activities of piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate, and ampicillin-sulbactam against clinical isolates of *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus fae-*

- calis, Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:435-9.
48. Bui K.Q., Ambrose P.G., Grant E.M., et al. Pharmacokinetics and pharmacoeconomic evaluation of ticarcillin-clavulanate administered either as continuous or intermittent infusion with once-daily gentamicin. Inf Dis Clin Pract 1999; 8:449-55.
  49. Hollenstein U., Brunner M., Mayer B.X., et al. Target site concentrations after continuous infusion and bolus injection of cefpirome to healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2000; 67:229-36.
  50. Benko A.S., Cappelletty D.M., Kruse J.A., Rybak M.J. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:691-5.
  51. Houlihan H.H., Mercier R.C., McKinnon P.S. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with gram-negative infection. Proceeding of the 37th ICAAC; 1997 Sep 28-Oct 1; Toronto, Canada. Washington: ASM Press; 1997. Abstract A-42.
  52. Lipman J., Gomersall C.D., Gin T., et al. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother 1999; 43:309-11.
  53. Angus B.J., Smith M.D., Suputtamongkol Y., et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicaemic melioidosis. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:184-91.
  54. Buijk S.E., Gyssens I.C., Mouton J.W., et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemother 2002; 49:121-8.
  55. Thalhammer F., Traunmuller F., Menyawi I.E., et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 1999; 43:523-7.
  56. Boselli E., Allaouchiche B., Breilh D., et al. Diffusion into lung tissue of cefepime administered in continuous infusion in patients with nosocomial pneumonia. Proceeding of the 42nd ICAAC; 2002 Sep 27-30; San Diego, USA. Washington: ASM Press; 2002. Abstract A-1260.
  57. Boselli E., Breilh D., Rimmele T., et al. Diffusion into lung tissue of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. Proceeding of the 43rd ICAAC; 2003 Sep 14-17; Chicago, USA. Washington: ASM Press; 2003. Abstract A-32.
  58. Castagnola E. Temporary interruption of ceftazidime continuous infusion without reduction of activity: a computer-assisted simulation. J Chemother 2001; 13:395-401.
  59. Kuti J.L., Nightingale C.H., Quintiliani R., Nicolau D.P. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44:51-7.
  60. Lipman J., Wallis S.C., Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:2559-61.
  61. Daenen S., Erjavec Z., Uges D.R., et al. Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:188-92.
  62. Marshall E., Smith D.B., O'Reilly S.M., et al. Low-dose continuous-infusion ceftazidime monotherapy in low-risk febrile neutropenic patients. Support Care Cancer 2000; 8:198-202.
  63. Egerer G., Goldschmidt H., Hensel M., et al. Continuous infusion of ceftazidime for patients with breast cancer and multiple myeloma receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002; 30:427-31.
  64. Dalle J.H., Gnansounou M., Husson M.O., et al. Continuous infusion of ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24:714-6.
  65. Bakker W., Vinks A.A., Mouton J.W., et al. [Continuous intravenous home treatment of airway infections using ceftazidime administration via portable pump in patients with cystic fibrosis; a multicenter study][Dutch] Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137:2486-91.
  66. Vinks A.A., Brimicombe R.W., Heijerman H.G., Bakker W. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics. J Antimicrob Chemother 1997; 40:125-33.
  67. Leder K., Turnidge J.D., Korman T.M., Grayson M.L. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. J Antimicrob Chemother 1999; 43:113-8.
  68. Howden B.P., Richards M.J. The efficacy of continuous infusion flucloxacillin in home therapy for serious staphylococcal infections and cellulitis. J Antimicrob Chemother 2001; 48:311-4.
  69. Pass S.E., Miyagawa C.I., Healy D.P., Ivey T.D. Serum concentrations of cefuroxime after continuous infusion in coronary bypass graft patients. Ann Pharmacother 2001; 35:409-13.
  70. Nicolau D.P., McNabb J., Lacy M.K., et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. Int J Antimicrob Agents. 2001; 17:497-504.
  71. Rappaz I., Decosterd L.A., Bille J., et al. Continuous infusion of ceftazidime with a portable pump is as effective as thrice-a-day bolus in cystic fibrosis children. Eur J Pediatr 2000; 159:919-25.
  72. Laterre P.F., Baririan N., Spapen H., et al. Continuous infusion of ceftazidime vs conventional schedule for treatment of ventilator-associated pneumonia in intensive care units. Proceeding of the 42nd ICAAC; 2002 Sep 27-30; San Diego, USA. Washington: ASM Press; 2002. Abstract A-1402.
  73. Зайцев А.А., Карпов О.И., Суисси Р. Клинико-экономическая оценка оптимизации введения цефтазидима.

- Качественная клиническая практика 2003; (2):81-6.
74. Bodey G.P., Ketchel S.J., Rodriguez N. A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med* 1979; 67:608-16.
  75. Lagast H., Meunier-Carpentier F., Klustersky J. Treatment of gram-negative bacillary septicemia with cefoperazone. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2:554-8.
  76. Georges B., Archambaud M., Saivin S., et al. [Continuous versus intermittent cefepime infusion in critical care. Preliminary results][French] *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47:483-5.
  77. Grant E.M., Kuti J.L., Nicolau D.P., et al. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacother* 2002; 22:471-83.
  78. Owens C.A., Ambrose P.G., Quintiliani R., et al. Infusion phlebitis relative incidence associated with cefuroxime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Drug Invest* 1998; 15:531-5.
  79. Graderski E., Fung-Tomc J., Huczko E., Kessler R.E. Development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* to broad-spectrum cephalosporins via step-wise mutations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 (Suppl B):75-80.
  80. Fung-Tomc J., Graderski E., Huczko E., et al. Differences in the resistant variants of *Enterobacter cloacae* selected by extended-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1289-93.
  81. Zhao X., Drilca K. Restricting the selecting of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S147-56.
  82. Drusano G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl 1):42-50.
  83. McNabb J.J., Nightingale C.H., Quintiliani R., Nicolau D.P. Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacother* 2001; 21:549-55.
  84. McNabb J.J.  $\beta$ -Lactam pharmacodynamics. In: Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G. editors. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2002. p. 99-123.
  85. Paladino J.A., Fell R.E. Pharmacoeconomic analysis of cefmenoxime dual individualization in the treatment of nosocomial pneumonia. *Ann Pharmacother* 1994; 28:384-9.
  86. Bryan C.S., Talwani R., Stinson M.S. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia. *Chest* 1997; 112:1657-64.
  87. Neftel K., Walti M., Spengler H., DeWeek A. Effect of storage of penicillin-G solutions on sensitization of penicillin-G after intravenous administration. *Lancet* 1982; 1:986-8.
  88. Drug information for the health care professional. Vol. 1. 23rd ed. Taunton: Micromedex; 2003.
  89. Servais H., Tulkens P.M. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2643-7.
  90. Jaruratanasirikul S., Sriwiriyan S. Stability of ceftazidime in normal saline solution after exposure to light. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32:216-8.
  91. Baririan N., Viaene E., Servais H., et al. Stability and compatibility of cefepime for administration by continuous infusion in cystic fibrosis and intensive care patients. *Proceeding of the 42nd ICAAC; 2002 Sep 27-30; San Diego, USA*. Washington: ASM Press; 2002. Abstract A-1399.
  92. Sprauten P., Beringer P., Louie S., et al. Stability and antibacterial activity of cefepime during continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1991-4.
  93. Smith H., Dewdney J.M., Wheeler A.W. A comparison of the amounts and the antigenicity of polymeric materials formed in aqueous solutions by some beta-lactam antibiotics. *Immunol* 1971; 21:527-33.
  94. Hitt C.M., Patel K.B., Nicolau D.P., et al. Influence of piperacillin-tazobactam on pharmacokinetics of gentamicin given once daily. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:2704-8.
  95. Connors J.E., DiPiro J.T., Hayter R.G., et al. Assessment of cefazolin and cefuroxime tissue penetration by using a continuous intravenous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1128-31.
  96. Facca B., Frame B., Triesenberg S. Population pharmacokinetics of ceftizoxime administered by continuous infusion in clinically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1783-7. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:197.
  97. Negri M.C., Baquero F. *In vitro* selective concentrations of cefepime and ceftazidime for AmpC  $\beta$ -lactamase hyperproducer *Enterobacter cloacae* variants. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:585-8.