

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ БЕТА-ЛАКТАМОВ.

Муконин А.А., к.м.н.

Научно-информационный Центр ООО «АБОЛмед»

В клинической практике бета-лактамы по-прежнему занимают первое место по частоте использования. Предпосылками к этому является разнообразный спектр активности, низкая частота нежелательных реакций, малая токсичность, разнообразие препаратов данной группы, возможность использовать бета-лактамы в комбинации с другими антибиотиками, и, в ряде случаев, экономическая целесообразность применения.

Известно, что клинический эффект антибактериальной терапии зависит, прежде всего, от взаимодействия трех основных факторов:

- патогенный микроорганизм,
- организм больного,
- антимикробный препарат (59).

Все три фактора и механизмы их взаимодействий описываются фармакокинетикой и фармакодинамикой (ФК/ФД). Оказывается, учитывая особенности ФК/ФД препаратов можно определить клиническую эффективность антибиотикотерапии.

НА КАКИЕ ГРУППЫ МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ?

На основании данных исследования ФК/ФД различных антимикробных препаратов Р. Shah с соавт. (25) в 1976 году выдвинули гипотезу, что существует две группы антибиотиков, первая из которых проявляет бактерицидную активность, напрямую зависящую от концентрации, активность же препаратов из второй группы не зависит, или слабо зависит, от повышения их концентраций в биологических жидкостях.

W. Craig (11, 21) развил гипотезу Р. Shah и на основании ряда фундаментальных работ по кинетике антибиотиков наглядно показал корреляцию антимикробного эффекта от концентраций различных антибиотиков. Были представлены наиболее значимые ФК/ФД параметры антимикробных препаратов. Во-первых, это максимальная концентрация антибиотика (С_{max}); затем, значение площади под фармакокинетической кривой (ПФК) и, наконец, показатель

времени, в течении которого концентрации антибиотика в биологических жидкостях превышают минимальные подавляющие концентрации (МПК) для определенных возбудителей ($t > \text{МПК}$) (рис. 1).

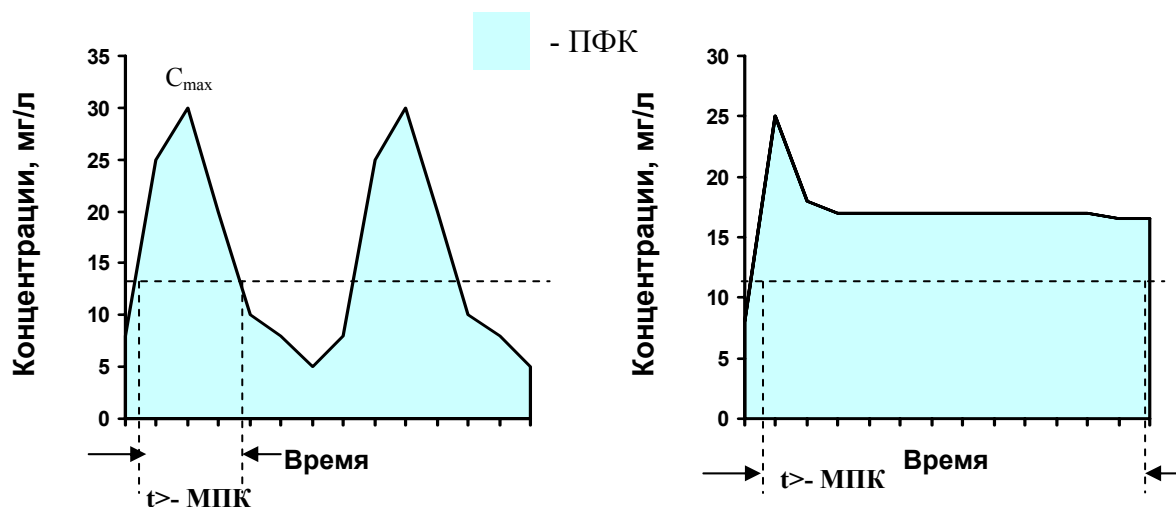


Рис. 1 Основные ФК/ФД параметры в сыворотке крови при интермиттирующем режиме (слева) и длительной внутривенной инфузии.

Согласно современным представлениям, практически, все антимикробные препараты можно разделить на две группы:

1. антибиотики с эффективностью, зависящей от их концентрации,
2. антибиотики, бактерицидный эффект которых зависит от времени, в течении которого их концентрации в биологических жидкостях превышают МПК (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение антибиотиков по фармакодинамическим параметрам (по W. Craig, 1996)

Группы	Фармакодинамика	Важнейшие ФД/ФК параметры	Антибиотики	Цель режима дозирования
I	Зависимый от концентрации бактерицидный эффект	$C_{\max}/\text{МПК}$ $\text{ПФК}/\text{МПК}$	Аминогликозиды Фторхинолоны Тетрациклины Азитромицин Ванкомицин	Достижение максимальной пиковой концентрации препарата в сыворотке крови (очаге инфекции)
II	Зависимый от времени экспозиции бактерицидный эффект	$t > \text{МПК}$	Пенициллины Цефалоспорины Азтреонам Карбапенемы Макролиды Клиндамицин	Максимальное сохранение препарата в сыворотке крови и очаге инфекции в концентрациях, превышающих МПК

То, что фторхинолоны и аминогликозиды, препараты первой группы, демонстрируют зависимый от концентрации бактерицидный эффект, было доказано работами W. Craig (21, 22), R. Moore (72), S. Preston с соавт. (73), A. Forrest с соавт. (75), D. Gilbert (74). Максимальная эрадикация бактерий, чувствительных к аминогликозидам, наблюдалась при концентрациях препарат, в 10-12 раз превышающих МПК (72). К тому же, в опытах на животных было продемонстрирована четкая корреляция между выживаемостью и режимом дозирования аминогликозидов: большая летальность наблюдалась в группе, получавшей суточную дозу в три приема, по сравнению с группой, в которой вся суточная доза препарата вводилась однократно (15). Таким образом, оптимальным режимом при терапии аминогликозидами является введение всей суточной дозы препарат однократно внутривенно в виде короткой инфузии. Указанный режим наряду с хорошей биодоступностью создает максимально превышающие МПК концентрации препаратов в очаге инфекции (71, 72). Безусловным ограничением в дальнейшем повышении дозы аминогликозидов является их ото- и нефротоксические эффекты.

Одной из предпосылок однократного введения всей суточной дозы аминогликозидов является также выраженный постантибиотический эффект (ПАЭ) препаратов (23, 22). ПАЭ свойственен также фторхинолонам, которые, как и аминогликозиды, способны накапливаться в лейкоцитах и усиливать последствие антибиотика (22).

Для фторхинолонов оптимально создание в очаге инфекции концентраций, в 10 раз превышающих МПК (5), поскольку очень высокие концентрации фторхинолонов способны вызвать нежелательные реакции со стороны нервной системы пациента (75). Следовательно, рационально разделять суточную дозу фторхинолонов на 2-3 приема.

К препаратам второй группы относятся бета-лактамы антибиотики, макролиды и линкозамиды (табл. 1.).

КАК ДОКАЗАЛИ ВРЕМЯ-ЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ БЕТА-ЛАКТАМОВ?

Рядом лабораторных работ J. Mouton с соавт. (6) в опытах in-vitro был продемонстрирован медленный бактерицидный эффект, бета-лактамов, который достигал максимума при концентрациях препарата, в 4 раза превышающих МПК. Дальнейшее повышение концентраций практически никак не сказывалось на действии антибиотиков.

Предположение, что наиболее важным ФК/ФД параметром бета-лактамов является $t > \text{МПК}$, было подтверждено в опытах на животным, проведенными в 1996 году W. Craig (11). На рисунке 2 представлено соотношение между $t > \text{МПК}$ (как процент времени между введением доз бета-лактамовых антибиотиков) и смертностью животных в эксперименте.

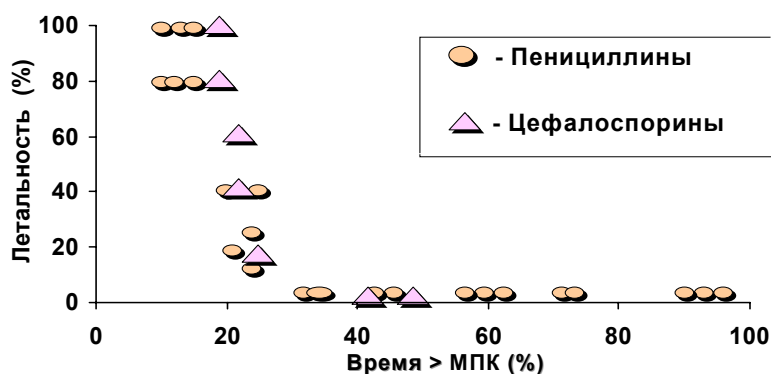


Рис. 2. Взаимоотношение между временем $t > \text{МПК}$ и летальностью экспериментальных животных (11).

Для бета-лактамовых антибиотиков существует предел "эффективных" значений $t > \text{МПК}$. Уменьшение показателя ниже указанного предела сопровождается значительным снижением антимикробного действия. В доказательных клиничко-экспериментальных работах W. Craig с соавт. по исследованию эрадикации бактерий из среднего уха при отите установлено, что для достижения максимального бактерицидного эффекта цефалоспоринов **свободная** сывороточная концентрация, в 4-5 раз превышающая МПК, должна сохраняться на протяжении как минимум 2/3 временного интервала между дозами; для пенициллинов $t > \text{МПК}$ должно составлять 50% времени между введением препарата (69).

ПОЧЕМУ ВАЖНО ЗНАТЬ МИНИМАЛЬНЫЕ ПОДАВЛЯЮЩИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИБИОТИКОВ (МПК) В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ?

Известно, что МПК во многом определяет чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.

Для препаратов первой группы, для которых решающим ФК/ФД параметром является максимальная концентрация (C_{max}) и соотношение $C_{\text{max}}/\text{МПК}$

возможно преодолеть резистентность бактерий, увеличив однократно вводимую дозу. Однако в данном случае врач не застрахован от возможных нежелательных эффектов антибиотиков.

Пути решения проблемы резистентных бактерий при использовании препаратов с время-зависимым бактерицидным эффектом могут быть несколько иными. Самым важным ФК/ФД показателем для данной группы антибиотиков является, как известно, $t > \text{МПК}$. Каждый антибиотик в зависимости от продолжительности периода полувыведения ($T_{1/2}$) в обычном - интермиттирующем - режиме дозирования имеет период времени, в течении которого концентрация остается выше МПК ($t > \text{МПК}$) для конкретного возбудителя или группы возбудителей. Если принимать во внимание значения МПК, то получается, что, например, для цефотаксима, вводимого внутривенно струйно в дозе 1 г каждые 8 часов, $t > \text{МПК}$ составляет около 63-87% временного интервала между дозами (для штаммов *S. pneumonia* с МПК 0,25-1 мкг/мл), тогда как в случаях инфекции, вызванной *S. pneumonia* с МПК 1-2 мкг/мл, $t > \text{МПК}$ для той же дозы препарата будет составлять 52-63% (3). Ряд экспериментальных и клинических данных доказывают, что преодолеть резистентность и добиться полноценной эрадикации микробов из очага можно, наряду с увеличением дозы, выбором режима дозирования, обеспечивающий максимальные показатели $t > \text{МПК}$. Иными словами, оптимизация фармакодинамических параметров бета-лактамов заключается в выборе режима введения, обеспечивающего максимальную экспозицию препаратов в сыворотке крови в интервалах между дозами (2,3, 7, 11).

СВОЙСТВЕННА ЛИ ПОСТАНТИБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ БЕТА-ЛАКТАМОВ?

Поскольку бактерицидный эффект бета-лактамов обусловлен нарушением синтеза клеточной стенки, то для них характерен либо короткий (в пределах 1 часа) либо вовсе нехарактерен ПАЭ. Короткий ПАЭ наблюдается в отношении грамположительных кокков, тогда как в отношении грамотрицательных бактерий ПАЭ нетипичен (2, 7, 11, 76). Очевидно, это может являться ещё одной предпосылкой к выбору режима введения, обеспечивающего длительную экспозицию антибиотиков в очаге инфекции.

Исключением из правил являются карбапенемы, которые проявляют длительный ПАЭ в отношении *P. aeruginosae*.

КАК ДОБИТЬСЯ МАКСИМАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ $t > \text{МПК}$ В ОЧАГЕ ИНФЕКЦИИ?

В клинической практике чаще всего используется интермиттирующий режим дозирования бета-лактамов в виде внутривенного болюсного или внутримышечного введения. Фармакодинамическим «подтверждением» целесообразности интермиттирующего дозирования является, возможно, только то, что бета-лактамы проявляют кратковременный постантибиотический эффект (ПАЭ) в отношении грамположительной кокковой флоры (76). В настоящее время, в связи с тенденциями к увеличению числа пациентов с нейтропенией и гуморальной иммунной недостаточностью, росту числа заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, следует пересмотреть режимы введения бета-лактамов в соответствии с их фармакодинамическими особенностями.

Как отмечалось выше, наибольшая эффективность бета-лактамов наблюдается при длительной экспозиции концентраций антибиотика, в 4 раза превышающих МПК, в очаге инфекции.

Существуют следующие способы удержать желаемый уровень концентрации и увеличить время экспозиции бета-лактамов в сыворотке крови:

- а) увеличить вводимую болюсно дозу, за счет чего можно преодолеть значение интервала между дозами;
- б) вводить препараты, замедляющие экскрецию антибиотиков, например, пробенецид;
- в) использовать антибиотик с большим периодом полувыведения;
- г) вместо интермиттирующего режима введения антибиотиков перейти на длительную внутривенную инфузию (рис. 1).

При длительной внутривенной инфузии бета-лактамов, нивелируется значение времени между дозами, следовательно, значение $t > \text{МПК}$ приближается к 100%.

КАК ДОКАЗАЛИ ПРЕИМУЩЕСТВА ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ БЕТА-ЛАКТАМОВ?

Используя фармакодинамическую модель человека *in-vitro*, J. Mouton с соавт. (6) продемонстрировали большую эффективность в эрадикации *P. aeruginosa* при длительной внутривенной инфузии цефтазидима по сравнению с интермиттирующим режимом. В опытах *in-vitro* с применением той же модели, A. Bauernfeind с соавт. (14) доказали, что, внутривенный капельный режим до-

зирования меропенема (карбапенемный бета-лактамыный антибиотик) в обычной суточной дозе позволяет снизить вероятность появления устойчивых штаммов микроорганизмов.

Около 20 лет назад J.W. Alexander с соавт. (9) проведены исследования на животных о влиянии различных путей введения антибиотиков на их концентрацию в сыворотке крови и раневой жидкости. Сравнивались 5 различных антибиотиков, в том числе и бета-лактамы с различной степенью связи с сывороточными белками (ампициллин и цефалотин) и три различных пути введения - внутривенный болюсный, внутривенный капельный и внутримышечный. Было установлено, что длительной внутривенной инфузией бета-лактамов (с нагрузочной дозой или без) можно добиться устойчивой стабильной концентрации препарата на уровне, превышающем МПК, не только в сыворотке крови, но и в раневой жидкости.

F. Sorgel с соавт.(13), проведя опыты на здоровых добровольцах по сравнительной оценке фармакодинамики меропенема при интермиттирующем и длительном капельном введениях, доказали, что использованием длительной инфузии препарата можно добиться оптимальных для бета-лактамов фармакокинетических/фармакодинамических показателей по сравнению с болюсным интермиттирующем режимом дозирования. У исследуемых, которым меропенем вводился внутривенно капельно свыше 12 часов, стабильная концентрация антибиотика в сыворотке крови выше МПК для *E. coli*, *B. fragilis*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *B. cereus* сохранялась в течении всего 8 часового периода наблюдения, тогда как интермиттирующем введении каждые 8 часов той же суточной дозы устойчивой концентрации препарата выше МПК в течении всего интервала между дозами не наблюдалось. При интермиттирующем режиме дозирования $t > \text{МПК}$ составило $23 \pm 6\%$, тогда как для достижения оптимального бактерицидного эффекта $t > \text{МПК}$ должно составлять более 60%.

К настоящему времени накоплен опыт по клинической эффективности длительной внутривенной инфузии бета-лактамов. По данным V. Stosor с соавт. (16), при применении длительной инфузии высоких доз ампициллина удалось добиться клинического эффекта в случаях инфекции, вызванной ампициллин-резистентными (МПК для ампициллина - 32-64 мкг/мл) штаммами *Enterococcus faecium*.

Как показали D. Nicolau и соавт. (3), использование 24 часовой внутривенной инфузии цефтазидима в лечении больных с тяжелыми нозокомиальными

ми пневмониями, позволяет максимально увеличить время, когда концентрация антибиотика остается выше МПК в отношении нозокомиальной микрофлоры как в сыворотке крови, так и в тканях легкого, причем, с 2 раза меньшей суточной дозой антибиотика. Не сравнивая клиническую эффективность длительной внутривенной инфузии с интермиттирующим болюсным режимом дозирования, D. Nicolau и соавт. указывают на оптимизацию фармакодинамических параметров использования бета-лактаменных антибиотиков путем изменения режима дозирования; к тому же, снижение суточной дозы ведет к положительному экономическому эффекту.

S. Vuijk с соавт. (77) на большом числе наблюдений у больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией продемонстрировали явное преимущество режима дозирования цефтазидима: 1 г внутривенно - нагрузочная доза, с последующей 24 часовой инфузией 4,5 г антибиотика, по сравнению с общепринятым режимом, когда суточная доза 4,5 г вводилась в три приема. Исследования ФК/ФД антибиотика продемонстрировали 100% показатель $t > 4 \times \text{МПК}$ для *P. aeruginosae* с МПК 8 мг/л как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости.

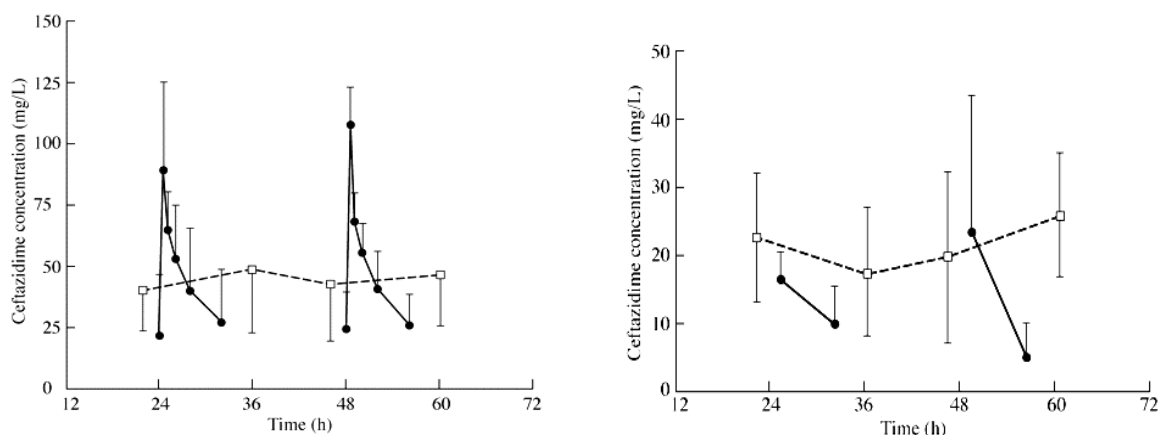


Рис. 3. Показатели концентраций цефтазидима в сыворотке крови (слева) и в перитонеальной жидкости (справа) при интермиттирующем (сплошная линия) введении и длительной инфузии (пунктирная линия) (77).

Исследования V. Там с соавт. (28) с цефепимом подтвердили преимущества режимов, когда препарат вводился в виде длительной (6 часов) инфузии по 2 г каждые 12 часов, или при капельном внутривенном 24 часовом введении всей суточной дозы (4 г).

S. Jaruratanasirikul с соавт. (30) в ходе проведенного рандомизированного исследования по режимам введения цефепима у больных с бактериемией, вызванной грамотрицательной флорой, пришли к выводу, что предпочтительно назначать препарат в виде длительной (24 часовой) инфузии, поскольку только с помощью данного режима удастся добиться оптимальных фармакодинамических параметров антибиотика.

J.H. Dalle с соавт. (31) сообщают о хорошей переносимости длительной внутривенной инфузии цефтазидима (65 мг/кг цефтазидима – нагрузочная доза + амикацин 25 мг/кг/в день + ванкомицин 50 мг/кг/в сутки, затем внутривенно капельно цефтазидим 200 мг/кг/в сутки) при терапии инфекционных осложнений у онкобольных у детей с нейтропенией; авторы рекомендуют использовать указанный режим при лечении бета-лактамами тяжелых инфекций в педиатрической практике.

По данным J.L. Kuti с соавт. (33? 36), только с использованием длительной инфузии стандартной дозы (9-13,5 г в сутки) пиперациллин/тазобактама при лечении больных с синегнойной инфекцией удастся добиться стабильных концентраций антибиотика в сыворотке крови, в 12-15 раз превышающих МПК для чувствительных штаммов *P. aeruginosae* с МПК 3-4 мкг/мл.

Аналогичные выводы делают D.S. Burgess (32): в опытах на здоровых добровольцах только с помощью длительной (24 часа) инфузии 13,5 г пиперациллин/тазобактама удалось добиться стабильного уровня антибиотика в сыворотке крови, в 4 и более раз превышающего МПК в отношении клинически значимых возбудителей из семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе *P. aeruginosae*.

В практике лечения пациентов в условиях АРО E. Viaene с соавт. (35) рекомендуют длительную внутривенную инфузию бета-лактамов осуществлять с помощью специальных систем типа Инфузомат (motor-operated syringes), а в домашних условиях использовать портативные помпы. Также на основании большого числа наблюдений авторы утверждают, что следующие антибиотики (с указанными дозами) стабильны в растворах в течении суток при комнатной температуре: азтреонам (100 г/л), пиперациллин (128 г/л, с тазобактамом), азлоциллин (128 г/л), мезлоциллин (128 г/л), цефтазидим (120 г/л), цефпиром (32 г/л), и цефепим (50 г/л). Неподходящей длительная инфузия является лишь для имипенема и меропенема ввиду их возможного разрушения в растворе при комнатной температуре и под воздействием света.

Одним из недорогих и эффективных подходов в лечении нозокомиальной пневмонии, предупреждающим развитие резистентных штаммов, по мнению J.L. Kuti с соавт. (33, 36, 37) является пересмотр общепринятых режимов введения бета-лактамов и использование длительной инфузии антибиотиков.

На фармакоэкономическую эффективность использования длительной инфузии пиперациллин/тазобактама в своей работе указывают E.M. Grant с соавт. (37). У пациентов, которым суточная доза антибиотика вводилась внутривенно капельно в течении суток, в 2 раза быстрее нормализовалась температура тела, а стоимость лечения была примерно в 1, 5раза меньше по сравнению с группой больных, получавшим антибиотик в интермиттирующем режиме.

КАКИЕ ДОЗЫ БЕТА-ЛАКТАМОВ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ ВВЕДЕНИИ В РЕЖИМЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНФУЗИИ?

Актуальным вопросом использования длительной инфузии бета-лактамов в клинике является выбор дозы препарата, которая обеспечивала бы необходимую концентрацию антибиотиков в биологических жидкостях. Прежде всего, выбор дозы препарата следует основывать на МПК чувствительных микроорганизмов. J. Mouton (6) предлагает расчет доз по клиренсу - параметру, на который оказывают влияние выделительная функция почек, масса тела и др. Для некоторых антибиотиков, элиминация которых происходит путем клубочковой фильтрации, расчет доз можно производить по клиренсу креатинина, тогда как для антибиотиков, выводимых путем канальцевой экскреции, таких, как пенициллин и клоксациллин, следует производить расчет дозы по специальным номограммам. Точные значения клиренса, учитывающие особенности кинетики антибактериальных препаратов и отдельных групп пациентов, получают, используя популяционную фармакокинетическую модель.

По данным D. Nicolau и соавт.(2, 5), в случаях инфекции, вызванной чувствительными микроорганизмами, низких доз препаратов, вводимых в режиме длительной инфузии, бывает вполне достаточно для эффективной антибактериальной терапии. С понижением чувствительности бактерий дозу антибиотика следует увеличивать пропорционально возрастанию МПК.

В таблицах 2, 3, 4 представлены дозы некоторых бета-лактамов, полученные в результате целого ряда работ по изучению длительной инфузии антибиотиков (3, 5, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 56, 57).

Таблица 2.

Дозы цефуроксима и цефтазидима при использовании режима длительной (24 ч.) инфузии антибиотиков.

Антибиотик	Патология	Дозы
Цефуроксим	Внебольничная пневмония	1,5 г в виде внутривенной инфузии после 0,75 г в/в болюсно нагрузочной дозы
Цефтазидим	Муковисцидоз (<i>P.aeruginosae</i> ассоциированная инфекция)	100 мг/кг/сутки в виде длительной инфузии после 100мг/кг в/в болюсно нагрузочной дозы
	Лейкемия с эпизодами лихорадки	100 мг/кг/сутки в виде длительной инфузии после 500 мг в/в болюсно нагрузочной дозы
	Нозокомиальная пневмония	3г/сутки в виде длительной инфузии после 1 г в/в болюсно нагрузочной дозы

Таблица 3.

Дозы некоторых бета-лактамов, обеспечивающие определенные стабильные концентрации в сыворотке крови при введении в режиме длительной внутривенной инфузии (у пациентов с нормальной функцией почек).

Антибиотик	Доза (г/24 часа)	Стабильная концентрация (мкг/мл)
Азтреонам	2	15-18
Азтреонам	6	35-50
Цефепим	2	10-18
Цефепим	4	17-24
Цефотаксим	2	10-14
Цефтазидим	2	10-15
Цефтазидим	3	15-20
Цефуроксим	1,5	10-14
Пиперациллин	8	16-20
Оксациллин	4	4-8

По мнению ряда авторов, собственно длительной инфузии должна предшествовать стандартная для интермиттирующего режима болюсная нагрузочная доза; количество препарата, вводимого посредством длительной инфузии не должно превышать установленных суточных доз (например, 0,75 г цефуроксима – нагрузочная доза, затем 1,5-2,25 г вводить в виде длительной инфузии)

Таблица 4.

Рекомендуемые дозы пиперациллина/тазобактама при лечении внебольничной и нозокомиальной пневмоний.

	Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония
Нагрузочная доза	2,25 г в/в болюсно в течении 30 мин	2,25 г в/в болюсно в течении 30 мин
Длительная инфузия	9 г на 150 мл раствора, скорость инфузии 7 мл/мин	13,5 г на 150 мл раствора, скорость инфузии 7 мл/час

В ЧЕМ ЕЩЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ БЕТА-ЛАКТАМОВ ПЕРЕД БОЛЮСНЫМ ИНТЕРМИТТИРУЮЩИМ РЕЖИМОМ ВВЕДЕНИЯ?

Внутривенное капельное введение бета-лактамов упрощает назначение препаратов, поскольку сокращается количество внутримышечных инъекций и венепункций и связанных с ними осложнений (постинъекционные инфильтраты и абсцессы) и, определенным образом, уменьшаются нагрузки на медицинский персонал. Появление новых устройств для внутривенного введения, таких, как Paragon, SoloPak, различных моделей Spring-loaded infusion device, Elastomeric infusion device, Spring-loaded continuous-infusion pump, Computerised pumps, делает внутривенную инфузию антибиотиков более безопасной и эффективной в условиях лечения пациента в амбулаторных условиях и на дому (3, 5, 35, 37). К тому же, большинство доступных в настоящее время качественных, в том числе отечественных (производства ООО «АБОЛмед»), цефалоспоринов и пенициллинов устойчивы в растворе при комнатной температуре свыше 24 часов, поэтому нет никаких оснований опасаться за разрушение антибиотика в течении длительной инфузии. Исключение составляют препараты, которые разрушаются при хранении в растворенном виде, в частности имипенем и пенициллин. Единственное, в чем недостаток длительной внутривенной капельной инфузии - это ограничение движения пациента, а также необходимость постоянного наблюдения со стороны среднего медицинского персонала за скоростью введения и для предупреждения возможных осложнений, например, выпадения катетера. Как следствие, нарушается комфорт пациента, ограничивается возможность проведения прочих лечебных манипуляций и врачебных назначений.

Ряд исследований демонстрируют и меньшую в количественном отношении частоту развития серьезных постинъекционных осложнений при длительной инфузии бета-лактамов. По данным С. Owens и соавт.(78), среди 52 больных, получавших цефуроксим в интермиттирующем болюсном режиме через постоянный внутривенный катетер, осложнения наблюдались в 42%. Среди них в 45% случаев отмечались постинъекционные флебиты, в 55% - подтекание и выпадения катетеров. Среди 54 пациентов, которым тот же антибиотик вводился путем длительной внутривенной инфузии, общее количество осложнений составило 39%; среди них постинфузионных флебитов - 28,6%, подтекание и выпадение катетеров - 71,4%.

Таким образом, использование длительной внутривенной инфузии бета-лактамных антибиотиков за счет оптимизации фармакокинетических параметров позволяет:

- повысить эффективность использования антибактериальных препаратов,
- за счет уменьшения вводимой дозы снизить вероятность развития нежелательных реакций,
- снизить стоимость курса антибактериальной терапии.

Практически нет никаких литературных данных по применению внутривенного капельного режима введения бета-лактамных антибиотиков при проведении периоперационной антибиотикопрофилактики. Можно полагать, что удерживаемая на протяжении хирургического вмешательства эффективная концентрация антибиотика в сыворотке крови, тканях и раневой жидкости, которые обеспечивает длительная инфузия антибиотика, позволяют более полноценно обезопасить пациента от развития гнойно-септических послеоперационных осложнений. Защита раны от «критической» степени микробного обсеменения происходит в течении всего периода «операционной агрессии». Наиболее целесообразно использование длительного капельного режима дозирования при проведении многочасовых, рутинных оперативных вмешательств (кардиохирургия, хирургия печени и желчевыводящих путей, нейрохирургия). Предварительные данные, полученные экспериментальным путем в клинике общей хирургии Смоленской медицинской академии совместно с НИИ Антимикробной химиотерапии (г. Смоленск), демонстрируют правомочность изложенных выше соображений: при внутривенной инфузии 0, 75 г цефуроксима в ходе всего 2 часового вмешательства (после болюсного введения нагрузочных 0,75 г препарата за 15 мин до разреза) в тканях операционной раны в течении всей опера-

ции концентрации антибиотика не снижались ниже 8 мг/л (4xМПК для чувствительных к цефуросиму *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E.coli*). Из мировых источников имеются данные исследования Т. Waltrip с соавт. (29), которые также демонстрируют оптимальные ФК/ФД параметры, создаваемые постоянным внутривенным введением цефазолина в ходе операции по аорто-коронарному шунтированию. Доказаны явные преимущества режимов, когда 2-3 г цефазолина вводились за 15-30 мин до начала операции (нагрузочные дозы), а затем в течении всей операции осуществлялась инфузия препарата из расчета 20 мг/мин (для нагрузочной дозы 2 г) или 15 мг/мин (для нагрузочной дозы 3 г). Никаких токсических реакций авторами не получено. Случаев инфекционных осложнений в исследуемых группах больных (всего 73 пациента) также не наблюдалось.

Используемая литература:

1. Scaglione F., Demartini G., Arcidiacono M., et al. Serum protein binding and extravascular diffusion of cefodizime and ceftriaxone. Clin. Drug. Invest. 1997; 14: 211-216.
2. Nicolau D.P., Nightingale C.H., Quintiliani R. Continuous infusion of beta-lactams: a pharmacodynamic approach. Infect. Dis. Clin. Pract. 1997; 7: 432-434.
3. Nicolau D.P., Loeser S.E., Quintiliani R., Nightingale C.H. Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in ICU patients with nosocomial pneumonia In: Program and Abstracts of the 20th ICC. Sydney, 1997, p. 49.
4. Garraffo R., Leblanc F., Rigaudy L, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in plasma, bronchial mucosa and lung of rabbits after continuous infusion versus intermittent dosing. In: Program and Abstracts of the 8th ECCMID. Lausanne, 1997, p.88.
5. Quintiliani R., Nicolau D.P., Nightingale C.H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in antibiotic usage. Infectious Diseases and Antimicrobial Therapy of Ears, Nose and Throat. Ed. by Johnson J. T. e.a..- 1st ed. 1997: 48-55.
6. Mouton J. W., Vinks A. A. Is continuous infusion of beta-lactams antibiotics worthwhile? - efficacy and pharmacokinetic considerations. J. Antimicrob. Chemother. 1996;38: 5-15.
7. Cars O. Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 27: 29-33.
8. Carrido R., Novo F., Quntana S., et al. Cefminox versus cefoxitin in hysterectomy prophylaxis. Clinical efficacy and serum and tissue concentrations. Clin. Drug. Invest. 1997; 13(6): 317-325.
9. Alexander J.W., Alexander N.S. The influence of route of administration on wound fluid concentration of prophylactic antibiotics. J. Traum 1976; 16: 448-495.

10. Wise R., Gillett A., Cadge B., et al. The influence of protein binding upon fluid levels of six beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1980; 142: 77-82.
11. Craig W. Antimicrobial resistance: issues of the future. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 25: 213 -7.
12. Drusano G., Craig W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in selection of antibiotics for respiratory tract infection. *J. Chemother.* 1997; 9 (suppl.3): 38-44.
13. Sorgel F., Naber K., Bauernfeind A., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meronem after intermittent and continuous infusion in healthy volunteers. In: Program and Abstracts of the 37th ICAAC. Toronto, 1997, p.10.
14. Bauernfeind A., Sorgel F. Comparative bactericidal effect of discontinuous vs. continuous dosing of meronem in a pharmacodynamic model. In: Program and Abstracts of the 37th ICAAC. Toronto, 1997, p.7.
15. Craig W., Leggett J., Toutsuka K., Vogelmann B. Key pharmacokinetic parameters of antibiotic efficacy in experimental animal infections. *J. Drug. Dev.* 1988; 1 (suppl 3): 7-15.
16. Stosor V., Peterson L., Postelnick M., et al. Therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* sepsis: a novel strategy. In: Program and Abstracts of the Infectious Diseases Society of America. Alexandria, 1996. Abstract 170.
17. Gerdin D., Peterson L. Serum protein binding and extravascular distribution of antimicrobials. *J. Antimicrob. Chemother.* 1985; 15 136-8.
18. Белоусов Ю.Б., Лепяхин В.К., Моисеев В.С. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей, Москва, «Универсум», 1993.
19. Craig W., Ebert S. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1991; 74: 63-71.
20. Craig W. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 22: 89-96.
21. Craig W. Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 1-12.
22. Craig W., Dalhoff A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in experimental animals. In: Kuhlman J., Dalhoff A., Zeiler H., eds. Handbook of experimental pharmacology. Vol. 127: quinolone antibacterials (in press).
23. Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991.
24. Wise R. Protein binding and related properties of antibiotics and their pharmacological and clinical relevance. Prediction and Assessment of Antibiotic Clinical Efficacy. Ed. by O'Crady F.- 1st ed. 1986: 75-103.
25. Shah P., Junghanns W., Stille W. Dosis-Wirkungs-Beziehung der Bacterizide bei *E. Coli*, *K. Pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1976: 101; 325-8.
26. Bernard E, Breilh D, Bru JP, Chiche D, Dujardin I, Garraffo R, Goldstein F, Lavrard I, Potel G. Is there a rationale for the continuous infusion of cefepime? A multidisciplinary approach. *Clin Microbiol Infect.* 2003 May;9(5):339-48.

27. Gorman SK, Zed PJ, Dhingra VK, Ronco JJ. Rapid imipenem/cilastatin desensitization for multidrug-resistant *Acinetobacter pneumonia*. *Ann Pharmacother*. 2003 Apr;37(4):513-6.
28. Tam VH, Louie A, Lomaestro BM, Drusano GL. Integration of population pharmacokinetics, a pharmacodynamic target, and microbiologic surveillance data to generate a rational empiric dosing strategy for cefepime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy*. 2003 Mar;23(3):291-5.
29. Waltrip T, Lewis R, Young V, Farmer M, Clayton S, Myers S, Gray LA Jr, Galanduk S. A pilot study to determine the feasibility of continuous cefazolin infusion. *Surg Infect (Larchmt)*. 2002 Spring;3(1):5-9.
30. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Ingviya N. Continuous infusion versus intermittent administration of cefepime in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia. *J Pharm Pharmacol*. 2002 Dec;54(12):1693-6.
31. Dalle JH, Gnansounou M, Husson MO, Lambilliotte A, Mazingue F, Nelken B. Continuous infusion of ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Dec;24(9):714-6.
32. Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther*. 2002 Jul;24(7):1090-104.
33. Kuti JL, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 Sep;44(1):51-7.
34. Egerer G, Goldschmidt H, Hensel M, Harter C, Schneeweiss A, Ehrhard I, Bastert G, Ho AD. 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 Oct;30(7):427-31.
35. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Aug;46(8):2327-32.
36. Kuti JL, Capitano B, Nicolau DP. Cost-effective approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in the era of resistance. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(8):513-28.
37. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2002 Apr;22(4):471-83.
38. Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Feb;43(2):309-11.
39. Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep;39(3):185-201.
40. Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, Mattie H, Walsh AL, Wuthiekanun V, Chaowagul W, White NJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of

ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicaemic melioidosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Aug;50(2):184-91.

41. Marshall E, Smith DB, O'Reilly SM, Murray A, Kelly V, Clark PI. Low-dose continuous-infusion ceftazidime monotherapy in low-risk febrile neutropenic patients. *Support Care Cancer*. 2000 May;8(3):198-202.
42. Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther*. 2000 Jan;22(1):66-75.
43. Georges B, Archambaud M, Saivin S, Decun JF, Cougot P, Mazerolles M, Andrieu P, Suc C, Houin G, Chabanon G, Virenque C. Continuous versus intermittent cefepime infusion in critical care. Preliminary results. *Clin Ther*. 1999 Feb;18(2):86-5.
44. Thauvin C, Eliopoulos GM, Willey S, et al: Continuous infusion ampicillin therapy of enterococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:139-143.
45. Gengo FM, Mannion TW, Nightingale CH, et al: Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics of methicillin in curative treatment of experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1984;14:619-631.
46. Lavoie GY, Bergeron MG: Influence of four modes of administration on penetration of aztreonam, cefuroxime, and ampicillin into interstitial fluid and fibrin clots and on in vivo efficacy against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:404-412.
47. Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IA, van den Berg JC, et al: Therapeutic efficacy of continuous versus intermittent administration of ceftazidime in an experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in rats. *J Infect Dis* 1985;152:373-378.
48. Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000;22:66-75.
49. Facca B, Frame B, Triesenberg S: Population pharmacokinetics of ceftizoxime administered by continuous infusion in clinically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1783-1787.
50. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, et al: Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:691-695.
51. Zeisler JA, McCarthy JD, Richelieu WA, et al: Cefuroxime by continuous infusion: a new standard of care? *Infect Med* 1992;9:54-60.
52. Hitt CM, Patel KB, Nicolau DP, et al: Influence of piperacillin-tazobactam on pharmacokinetics of gentamicin given once daily. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:2704-2708.
53. Richerson MA, Ambrose PG, Bui KQ, et al: Pharmacokinetic and pharmacoeconomic evaluation of piperacillin-tazobactam administered as either continuous or intermittent infusion with once daily gentamicin. *IDCP* 1999;8:195-200.
54. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard*, 7th ed. NCCLS Document M2-A7. Wayne, PA, NCCLS, January 2000.

55. Jones RN, Croco MA, Kugler KC, et al: Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:115-125.
56. Kuti JL, Grant EM, Nicolau DP, et al: Clinical efficacy and pharmacoeconomics of piperacillin/tazobactam administered by continuous versus inter-mittent infusion. Abstract 323. 35th Annual ASHP Midyear Clinical Meeting, Las Vegas, NV, Dec 2000.
57. Kim MK, Xuan DW, Quintiliani, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of high dose extended interval piperacillin/tazobactam. Abstract 2249. 40th Interscience Conference on Anti-microbial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, Sept 2000.
58. Burgess DS, Summers KK, Hardin TC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther* 1999;21:1882-1889.
59. Eandi M., Leonori G. Pharmacokinetic factors in antibiotic effects: a dynamic system approach to the healing process. In: Pharmacokinetics and antibiotic efficacy. Ed. By E. Genazzani. Milano 1987, 3-30.
60. Страчунский Л.С., Муконин А.А. Влияние фармакодинамики различных классов антибактериальных препаратов на режимы их дозирования. *Антибиотик и химиотерапия*, 2000, 45; 4: 40-44.
61. Howden B., Grayson M. Hospital-in-the-home treatment of infectious diseases. *The Medical Journal of Australia* 6 May 2002 176 (7): 440-445.
62. Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000;22:66-75.
63. Facca B, Frame B, Triesenberg S: Population pharmacokinetics of ceftizoxime administered by continuous infusion in clinically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1783-1787.
64. Hitt CM, Patel KB, Nicolau DP, et al: Influence of piperacillin-tazobactam on pharmacokinetics of gentamicin given once daily. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:2704-2708.
65. Hartford Hospital, data on file. 36. Kuti JL, Grant EM, Nicolau DP, et al: Clinical efficacy and pharmacoeconomics of piperacillin/tazobactam administered by continuous versus inter-mittent infusion. Abstract 323. 35th Annual ASHP Midyear Clinical Meeting, Las Vegas, NV, Dec 2000.
66. Richerson MA, Ambrose PG, Bui KQ, et al: Pharmacokinetic and pharmacoeconomic evaluation of piperacillin-tazobactam administered as either continuous or intermittent infusion with once daily gentamicin. *IDCP* 1999;8:195-200.
67. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, et al: Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:691-695.
68. Burgess DS, Summers KK, Hardin TC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther* 1999;21:1882-1889.

69. Craig W., Anges D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 955-62.
70. Sanger., Smith C. Once-daily aminoglycoside therapy: potential ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 9: 2209-11.
71. Santre C., Georges H., e.a. Amicacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once-daily vs. twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 1: 264-7.
72. Moore R., Leitman P., Smith C. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to MIC. *J Infect Dis.* 1987; 155: 93-99.
73. Preston S., Drusano G., Bermann A. Prospective development of PD relationship between measures of levofloxacin exposure and measures of patients outcome. In: Abstracts of 36th ICAAC. New Orleans, 1996, P 176.
74. Gilbert D. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 399-405.
75. Forrest A., Nix D., e.a. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in ICU patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1037-81.
76. Craig W. Postantibiotic effects in experimental infection model: relationship between in-vitro pneumonia and treatment of infection in man. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl. D): 149-58.
77. Buijk S., Gyssens I., Mjuton J. E.a. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2002) 49, 121-128.
78. Owens C., Ambrose P., Nicolau D., Nightingale C., Quintiliani R. Infusion phlebitis: relative incidence associated with cefuroxime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin. Drug. Invest.* 1998; 15: 531-536.