**Пролонгированная инфузия β-лактамных антибиотиков у критических больных – новое решение проблемы антибиотикорезистентности**

**УДК 616-052-08:615.33:615.015.8:615.034**

Клигуненко Е.Н., Сорокина Е.Ю.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

Внимание интенсивной терапии сфокусировано на поддержании деятельности и замещении функции жизненно важных органов для облегчения восстановления при критическом состоянии. В течение последнего десятилетия выживаемость при ряде заболеваний (сепсис, респираторный дистреcс синдром) в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) значительно улучшилась [25]. Критическое состояние сопровождается длительной воспалительной реакцией, которая частично ответственна за ухудшение качества жизни и повышенную инвалидизацию и летальность у этих больных, поэтому следует сделать вывод относительно возможного лечения.

В интернациональном исследовании (Vincent J.L. et al, 2009) показано, что из 13796 пациентов ОИТ у 7087 (51%) регистрировали инфекцию, 9084 (71%) получали антибиотики [49]. Превалировали больные с инфекцией дыхательных путей – 4503 (64%). При этом у 62% высевалась грамотрицательная флора, у 47% – грамположительные возбудители, у 19% – грибы. Длительное пребывание в ОИТ сопровождалось увеличением резистентных штаммов стафилококков, *Acinetobacter baumanii*, *Pseudomonas* aeruginosa *и* *Candida*. В этой большой когорте инфекция была самостоятельно ассоциирована с увеличенным риском стационарной летальности (*р*<0,001).

Чаще всего в патологию, приводящую к критическим состояниям, вовлекаются дыхательная, сердечно - сосудистая, центральная нервная и пищеварительная системы, нарушается метаболизм. Кислородный статус крови, кислотно-основное равновесие, водно-электролитный баланс, гемостаз и гемореология – это системы гомеостаза, которые наиболее быстро и существенно изменяются у больных при критическом состоянии [2]. Ключевым фактором, определяющим последовательное нарушение гомеостаза, является кислородный дисбаланс, который наблюдается в различной степени выраженности у всех больных в критическом состоянии. Это обусловлено снижением сердечного выброса и объема циркулирующей крови, нарушением микроциркуляции. Нарушению метаболических и ферментативных процессов в клетках также способствуют: снижение или увеличение гемоглобина, изменение рН и рСО2, увеличение патологических фракций гемоглобина, увеличение сродства гемоглобина к кислороду, гипертермия или гипотермия, увеличение концентрации токсинов и активности свободных радикалов кислорода.

К базисным направлениям интенсивной терапии в медицине критических состояний относят: поддержание надлежащей перфузии и оксигенации тканей, коррекцию нарушений дыхания и ликвидацию гипоксии, коррекцию изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, поддержание водно-электролитного гомеостаза и коррекцию нарушений КЩС, профилактику и лечение почечно-печеночной недостаточности, тромбоэмболических осложнений и нарушений функций центральной нервной системы, профилактику и лечение инфекционных осложнений, проведение нутритивной поддержки [3]. Важно помнить, что патофизиология больных в критическом состоянии может меняться за сравнительно небольшой промежуток времени. В cвязи с этим для своевременной коррекции доз применяемых препаратов необходимо оценивать тяжесть заболевания в динамике.

Из-за патофизиологических изменений, характерных для критических состояний, у пациентов существуют фармакокинетические проблемы при применении антибиотиков. В сочетании с глобальным изменением резистентности внебольничной и нозокомиальной флоры, новыми путями распространения возбудителей в результате применения инвазивных методов диагностики и лечения, выбор антибактериальных препаратов существенно осложняется. Органная дисфункция и нарушение иммунного статуса являются факторами, снижающими эффективность антибактериальной терапии у больных в критическом состоянии [23]. Из-за снижения насосной функции сердца, нарушения реологических свойств крови, а также изменения тонуса сосудов у пациентов в критическом состоянии имеет место нарушение функции переноса антибактериальных препаратов.

Клиренс и объем распределения препарата являются основными параметрами, влияющими на результаты лечения. У пациентов в критическом состоянии из-за высокой капиллярной проницаемости или блокады микроциркуляторного русла объем распределения антибактериального препарата часто оказывается существенно большим, чем у здоровых людей, а его клиренс может быть снижен [1, 40]. Гиповолемия, гипотензия и шок приводят к изменениям гемодинамики с развитием ишемии коркового слоя и прогрессирования ишемического реперфузионного повреждения почек. Острая почечная недостаточностьу больных в критическом состоянии резко ухудшает прогноз, является независимым фактором риска смерти и сопровождается высокой летальностью.

К другим причинам, влияющим на фармакокинетику препаратов у критических больных, относят уменьшение связывания антибиотиков с белками плазмы крови из-за сниженного синтеза плазменного альбумина или увеличения перемещения сывороточных белков в интерстициальное пространство [22, 50].

На фоне повышения общего уровня резистентности патогенной как внебольничной, так и нозокомиальной флоры не ожидается появление новых антимикробных препаратов, активных по отношению к грамотрицательной флоре. Поэтому, необходимо использовать такие режимы уже существующих препаратов, которые позволят улучшить их фармакокинетические характеристики. Таким образом, понимание фармакодинамических и фармакокинетических свойств антибиотиков у критических больных может позволить специалисту разработать индивидуализированные режимы дозирования [47].

**Цель работы.**

Ознакомить специалистов с преимуществами пролонгированной инфузии β-лактамных антибиотиков у критических больных.

Для пациентов ОИТ доказана важность адекватной стартовой антибактериальной терапии, которая существенно снижает летальность реанимационных больных [28]. Адекватная стартовая антибактериальная терапия подразумевает, что выбранный режим терапии охватывает всех потенциальных возбудителей инфекции, при выборе антибактериального препарата учитывается риск мультирезистентности возбудителей, а режим антибактериальной терапии не должен способствовать селекции резистентных штаммов [11].

Адекватность выбора антибиотиков определяется не только чувствительностью к ним микроорганизма in vitro, но и зависит от соотношения фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Скорость и выраженность антимикробной активности антибиотиков зависит от сложных взаимодействий между концентрацией препарата в очаге инфекции, бактериальной нагрузки, фазы бактериального роста и минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя.

Еще со студенческих лет мы помним, что фармакокинетика (ФК) антимикробных препаратов складывается из последовательных процессов: абсорбции, метаболизма, распределения в биологических жидкостях и тканях, выведения из организма. Они определяют концентрацию антибиотика в крови и тканях, включая очаг инфекции [17]. Наибольшее значение имеет нарушение функции органов экскреции, прежде всего почек, что влияет на изменение ФК характеристик антибиотиков. Отличия общих фармакокинетических характеристик у пациентов в критическом состоянии, основанных на классификации антибактериальных препаратов согласно их растворимости, представлены в табл. 1 [49].

Таблица 1.

ФК характеристики гидрофильных антибактериальных препаратов по сравнению с липофильными у пациентов при критических состояниях

(*Julie M. Varghese, Jason A. Roberts, Jeffrey Lipman, 2011*)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристики | Общая фармакокинетика | Изменения ФК у критических больных |
| **Гидрофильные антибиотики** (β-лактамы, карбапенемы, аминогликозиды, гликопептиды, линезолид) | | |
| Объем распределения | Низкий | ↑ |
| Клиренс | в основном почки | ↑ или ↓ в зависимости от функции почек |
| Распространение | плохое внутриклеточное проникновение | ↓ интерстинального проникновения |
| **Липофильные антибиотики** (фторхинолоны, макролиды, линкозамиды) | | |
| Объем распределения | высокий | Неизменен |
| Клиренс | в основном печеночный | ↑ или ↓ в зависимости от функции печени |
| Распространение | хорошее внутриклеточное проникновение | неизменённое интерстинальное проникновение |

Фармакодинамические (ФД) параметры отражают зависимость антимикробного эффекта от концентрации и времени действия антибиотика, что в конечном итоге выражается в эффективности действия антибактериального препарата на возбудителя в очаге инфекции [21]. К значимым фармакодинамическим параметрам относятся: объем распределения, клиренс, максимальная концентрация антибиотика в плазме при введении одной дозы (Сmax), период полувыведения из плазмы крови (Т1/2), площадь под фармакокинетической кривой (ПФК), период времени (Т), в течение которого концентрация антибиотика в биологических жидкостях превышает минимальную подавляющую концентрацию для определенного возбудителя (Т>МПК) и отношение ПФК 24/ МПК (рис. 1) [41].

**Сmax** (пик) ФК/ФД параметры

Концентрация антибиотика

в сыворотке

Т>МПК

ПФК/МПК

Сmax/МПК

**ПФК** Период полувыведения

**МПК**

Время превышения МПК (**Т>МПК**)

Сmin

Временной интервал, часы

Рис. 1. Площадь под фармакологической кривой концентрации антибиотика и отношение к минимальной подавляющей концентрации (*Schentag J.J., Gilliand K.K., Paladino J.A., 2001*)

ФК/ФД параметры коррелируют с эффективностью и безопасностью (возможные проявления токсических эффектов) антибиотикотерапии, а также с развитием резистентности (рис. 2).

Токсические эффекты

Фармакодинамика

Резистентность

Фармакокинетика

Иммунная защита

Инфекция

Рис. 2. Корреляция параметров ФК/ФД с эффективностью антибиотикотерапии и развитием резистентности *(Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: 4th Edition, 2006).*

В исследованиях показано, что статистически значимым (*р*<0,001) предиктором формирования резистентности патогенной флоры является ПФК/МПК<100. Так, при терапии бета-лактамными антибиотиками и ципрофолоксацином соотношение ПФК/МПК должно быть как минимум 125, что предотвращает селекцию антибиотикорезистентных штаммов и неэффективность терапии [46].

Критические состояния характеризуються увеличением объема внеклеточной жидкости. Это обусловлено задержкой жидкости в организме при критических состояниях, перераспределением части жидкости в интерстициальный водный сектор, а при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – задержкой жидкости в связи с эффектами самой ИВЛ. Увеличение объема распределения является основанием для назначения антибиотика в максимальных дозах.

Важнейшими ФД/ФК параметрами концентрационно-зависимых антибиотиков являются Сmax/МПК (аминогликозиды) и ПФК/МПК. В свою очередь, от концентрации антибиотика в крови зависит концентрация препарата в тканях организма, а с этим связаны как токсические эффекты (рис. 2), так и концентрация препарата в очаге инфекции и, соответственно, выраженность антимикробного эффекта.

Бактерицидный эффект у аминогликозидов проявляется при концентрациях антибиотика, превышающих МПК для возбудителя в 10-12 раз [6]. Безусловным ограничением для дальнейшего повышения дозы аминогликозидов является их ото- и нефротоксичность [10]. Для фторхинолонов оптимальным является создание концентрации в очаге инфекции в 10 раз превышающей МПК. Указанные концентрации антибактериальных препаратов способны вызвать нежелательные реакции со стороны нервной системы, а новые фторхинолоны ассоциируются с развитием кардиальных (удлинение интервала QT, ведущее к появлению желудочковой аритмии, которая может прогрессировать до фибрилляции желудочков и смерти больного), печеночных осложнений и нарушением гомеостаза глюкозы. При этом необходимо помнить, что инсулинорезистентность – частое явление при катаболических состояниях, таких как ожоговая болезнь, обширная травма, послеоперационный период и сепсис, которая проявляется отсутствием ответа на введение стандартных доз инсулина [9].

К преимуществам концентрационно-зависимых антибиотиков относится длительный постантибиотический эффект (ПАЭ), который заключается в продолжающемся подавлении роста бактерий даже при снижении концентрации антибиотика ниже МПК возбудителя [7]. Однако необходимо помнить, что длительность ПАЭ может меняться при нарушении иммунного статуса пациентов, у больных в критическом состоянии, что также будет способствовать развитию резистентности.

Времязависимая активность характерна для β-лактамов (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), макролидов (кроме азитромицина), гликопептидов, ко-тримоксазола, клиндамицина, тетрациклинов, линезолида. Важнейшим ФД/ФК параметром является Т>МПК/ИД) x 100%, где Т>МПК – период времени, в течение которого плазменная концентрация антибиотика превышает МПК возбудителя, ИД – интервал дозирования. Цель режима дозирования – максимальное сохранение препарата в плазме крови и в очаге инфекции в концентрациях, превышающих МПК.

В различных интернациональных рекомендациях в качестве стартовой эмпирической терапии для ряда гнойно-септических заболеваний рекомендованы β-лактамные антибиотики, которые назначаются в виде как моно-, так и комбинированной терапии [12, 15, 38]. Широкое использование антибиотиков данной группы объясняется их характерными особенностями, а именно: хорошими фармакокинетическими показателями, наличием бактерицидного действия, хорошей переносимостью, низкой токсичностью и небольшой частотой побочных явлений, простотой и удобством дозирования, возможностью сочетания с другими антибактериальными средствами [39].

Оптимальные процентные значения Т>МПК β-лактамов можно достигнуть за счет повышения разовой дозы, уменьшения интервала между введениями или увеличения продолжительности внутривенной инфузии суточной дозы антибиотика. Для лечения инфекций, в том числе нозокомиальных, вызванных флорой, не обладающей высокими МПК, могут применяться обычные или даже сниженные дозировки препаратов, способные обеспечить их оптимальные фармакодинамические параметры. При наличии резистентной флоры с высокими показателями МПК требуется сочетание максимальной суточной дозировки и продолжительного или постоянного введения [4]. Следует помнить, что эффективность β-лактамных антибактериальных препаратов зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше 4-5 кратного уровня МПК в отношении возбудителя в течение 100% длительности интервала дозирования [44]. Дальнейшее повышение концентрации β-лактамных антибиотиков не приводит к увеличению их антимикробной активности.

Для достижения максимальной и поддерживающей бактерицидной концентрации разные классы β-лактамов имеют неодинаковый требуемый показатель Т>МПК. Его параметры зависят от вида возбудителя, локализации очага инфекции, возраста пациентов и наличия или отсутствия у антибиотика ПАЭ по отношению к конкретному микроорганизму [24, 37, 39]. Для достижения бактерицидной концентрации для пенициллинов оптимальным является соотношение 50% T>МПК. Цефалоспорины для достижения максимального бактерицидного эффекта требуют 65-75% T>МПК. Для карбапенемов необходима меньшая величина T>МПК (для достижения бактериостатического эффекта – 20%, бактерицидного – 40%). Более низкие значения величины T>МПК по сравнению с другими β-лактамными антибиотиками связаны с наличием у карбапенемов ПАЭ в отношении грамотрицательных бактерий.

Работы, которые проводятся по изучению эффективности различных режимов антибиотикотерапии у критических больных, действительно актуальны [31]. Это обусловлено тем, что при стандартных режимах дозирования β-лактамных антибактериальных препаратов, основанных на интермиттирующем введении препарата с пиковыми подъемами и падениями концентраций в плазме соответственно выше и ниже МПК, может возобновляться размножение микроорганизмов с повышенной устойчивостью к антибиотику, осуществляется селекция резистентных клеток в бактериальной популяции. Повышение фармакодинамических показателей антибиотиков может быть достигнуто путем применения продленной (табл. 2) или постоянной внутривенной инфузии у критических больных.

Таблица 2.

Виды режимов введения β-лактамных антибактериальных препаратов (*Alasdair MacGowan, 2011*) [31].

|  |  |
| --- | --- |
| Виды режимов | Методика проведения инфузии |
| Прерывистая инфузия (интермитирующий режим введения) | продолжительность инфузии 0,5-1 час |
| Продленная инфузия | инфузия продолжительностью 3-4 часа |
| Длительная постоянная инфузия | постоянная инфузия в течение 24 часов в фиксированной дозе, как правило, после болюсной дозы |

Режим продленной инфузии заключается в создании превышающей МПК концентрации антибактериального препарата в плазме на постоянном уровне, что позволяет получить максимальный бактерицидный и клинический эффект [43]. Преимущества продленной инфузии более ощутимы для антибактериальных препаратов с коротким периодом полувыведения, требующих частого введения в течение суток.

На сегодня, перспективным подходом является введение β-лактамных антибиотиков методом длительной постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением [34, 35]. В течение всего интервала дозирования с одной стороны можно поддерживать оптимальную плазменную концентрацию более 4-5 МПК, что обеспечивает лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции. При этом уменьшается риск селекции штаммов бактерий, способных выживать, подвергаться мутациям или вызывать рецидивы инфекции [20], снижается стоимость терапии в связи с более низкой суточной дозой препарата и сокращением трудовых затрат медперсонала, связанных с выполнением инъекций [27]. С другой стороны, у пациентов с нарушением выделительной функции почек, легче контролировать концентрацию препарата [16].

Mimoz O. et all (1998) продемонстрировали, что для достижения оптимальной концентрации >4-5 МПК и снижения селекции резистентных штаммов *Enterobacter cloacae* в начале инфузии с первых минут терапии необходимо использовать нагрузочную дозу β-лактамных антибиотиков, которую вводят внутривенно болюсно. Применительно к антисинегнойным препаратам добавление аминогликозида сокращает риск селекции антибиотикорезистентных штаммов до минимума за счет синергизма разных по механизму действия препаратов [32].

Courter J.D. et all (2009) изучали фармакодинамические характеристики различных режимов инфузии (0,5 ч., 3 ч., 24 часовая инфузия) цефепима, цефтазидима, имипенема/целастатика, меропенема и пиперациллина/тазобактама у детей для достижения оптимальной концентрации препарата пользуясь техниками симуляции Монте-Карло [19]. Моделирование по Монте-Карло является одним из наиболее достоверных современных методов, позволяя анализировать вероятность достижения целевых фармакодинамических показателей, и позволяет оценить один из показателей для изучения зависимости дозы препарата и максимального «киллинга» бактерий или других конечных результатов, например, профилактики возникновения резистентности [13]. Таким образом, моделирование по Монте-Карло показало, что использование продленной инфузии антибиотиков продолжительностью 3 часа заметно улучшало вероятность целевого достижения бактерицидной концентрации по сравнению со стандартным интермитирующим введением (за 0,5 часа): для цефепима (с 79% до 100%), имипенема (с 41% до 91%),меропенема (с 33% до 97%), цефтазидима (с 80% до 100%). Длительная постоянная инфузия демонстрировала те же результаты, что и продленная инфузия продолжительностью 3 часа [19].

В исследовании [7] установлено, что при интермитирующем болюсном введении постинфекционные флебиты развиваются раньше, чем при длительной инфузии [7].

Антибиотики, применяемые для продленной инфузии, должны обладать определенными физико-химическими и фармакологическими характеристиками. Так, при выборе β-лактама для продленной инфузии следует учитывать его стабильность в растворе при комнатной температуре в течение 12-24 часа, что чрезвычайно важно для сохранения активности препарата и снижения риска побочных эффектов, обусловленных продуктами распада антибиотика. В исследованиях по изучению клинической эффективности β-лактамов при продленной инфузии большинство работ посвящено цефтазидиму. Было продемонстрировано, что цефтазидим в виде раствора для продленной инфузии является стабильным в течение 24 часов при комнатной температуре [42]. Физическая и химическая совместимость с различными препаратами отражена в рекомендациях фирм производителей.

В последнее время среди бактериальных штаммов внутригоспитальных инфекций обращают на себя внимание *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumanii*. Согласно результатам российских исследований P. aeruginosa является самым частым грамотрицательным возбудителем инфекций в ОИТ [5]. По данным Page M.G., Heim J. (2009) – это самый распространённый возбудитель пневмонии, интраабдоминального и мочеполового сепсиса, инфекции у пациентов с сопутствующими заболеваниями, при наличии катетеров и дренажей у хирургических больных, что увеличивает летальность на 60% [36]. Наличие у *P. aeruginosa* многочисленных факторов вирулентности и самых различных механизмов устойчивости обуславливают потенциальную опасность и тяжесть вызываемых инфекций; вследствие этого выделяются штаммы этого микроорганизма с множественной устойчивостью к большинству, а иногда и ко всем антибиотикам [26].

Для стартовой терапии предпочтение отдается антипсевдомонадным цефалоспоринам в связи с высоким риском быстрой селекции полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* на фоне применения карбапенемов. Исходя из спектра возбудителей внутрибольничных инфекций и уровня их чувствительности к антибиотикам, заслуживает внимания цефалоспорин III поколения – цефтазидим (Фортум™), который был специально разработан для усиления активности цефалоспоринов в отношении грамотрицательной микрофлоры, особенно *P. Aeruginosa* [8]. В режиме продленной инфузии при назначении препарата Фортум дозирование начинается с 1 г внутривенно в течение 30 минут в виде нагрузочной дозы, далее – по 2 г в виде внутривенной продленной инфузии в течение 720 минут каждые 12 часов.

Цефтазидим (Фортум™) характеризуется низкой частотой развития резистентности по сравнению с другими цефалоспоринами при инфекциях, вызванных *P. аeruginosa*, высоким бактерицидным уровнем в сыворотке крови (наивысший среди цефалоспоринов III поколения), терапевтическим уровнем в ЦНС, низкой токсичностью, клинической и бактериологической эквивалентностью более новым препаратам, возможностью использования у больных всех возрастных групп. Кроме того, даже в субминимальной подавляющей концентрации цефтазидим эффективно препятствует формированию биопленки у большинства штаммов возбудителей, что предупреждает развитие катетер-ассоциированных инфекций [8].

В работе Benko A.S. et all (1996) показаны преимущества назначения цефтазидима у критических больных с нозокомиальной грамотрицательной инфекцией в режиме продленной инфузии с помощью инфузионной помпы в дозе 85 и 60 мг/кг/сутки [14]. Продемонстрировано, что на фоне постоянной инфузии цефтазидима получен максимальный бактерицидный и клинический эффект за счет обеспечения превышающей МПК концентрации β-лактама в плазме на постоянном уровне. При продленной инфузии соотношение Т>МПК было 100% по сравнению с 92% при интермитирующем болюсном введении антибиотика. При серьезных бактериальных инфекциях Т>МПК в пределах 100% ассоциирован с лучшим клиническим и микробиологическим эффектом [33]. В экспериментальной работе Buijs L.J. et al (2006) продемонстрировано, что цефтазидим в режиме продленной инфузии эффективнее меропенема при инфекции, вызванной *E. сoli* [18].

Нельзя не указать на возможность применения цефтазидима у больных со сниженным иммунитетом в виду нечастого развития у препарата таких побочных эффектов как лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. В работе Lorente L. et al (2007) продемонстрирована высокая клиническая эффективность постоянной внутривенной инфузии цефтазидима у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной грамотрицательной флорой по сравнению с интермитирующим режимом инфузии препарата [30]. В исследовании Lemmen S.W. et al (1997) доказано, что для получения одинаковых концентраций в плазме при продленной инфузии используется меньшая доза β-лактамов, чем при болюсном введении препарата. При использовании цефтазидима суточная доза может быть уменьшена почти в 2 раза с сохранением бактерицидной активности плазмы [29].

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии имеет место нарушение функции переноса антибактериальных препаратов, клиренса и объема распределения на фоне органной дисфункции и нарушения иммунного статуса, которые являются факторами, снижающими эффективность антибактериальной терапии.

Использование длительной внутривенной инфузии β-лактамных антибиотиков позволяет повысить эффективность использования препаратов данного класса у больных в критическом состоянии за счет оптимизации фармакокинетических параметров. При продленной инфузии β-лактамного антибиотика поддерживается плазменная концентрация на уровне > 4-5 МПК в течение всего интервала дозирования, что обеспечивает лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции при одновременном уменьшении риска селекции антибиотикорезистентных штаммов. За счет уменьшения вводимой дозы антибактериального препарата уменьшается вероятность развития нежелательных токсических реакций препарата, и снижается стоимость терапии [7].

Врачам анестезиологам и хирургам необходимо помнить, что для улучшения ФК/ФД характеристик препаратов у больных в критическом состоянии необходимо скорейшее восстановление адекватного снабжения тканей кислородом путем нормализации сердечного выброса, сосудистого тонуса и объема циркулирующей крови, терапии дыхательной недостаточности, коррекции нарушений микроциркуляции, кислотно-основного и водно-электролитного балансов.

***Резюме***

Статья посвящена проблеме повышения эффективности антибактериальной терапии у пациентов, находящиеся в критическом состоянии с клиническими проявлениями органной недостаточности и иммунной дисфункции. Цель статьи ознакомить специалистов с преимуществами пролонгированной инфузии β-лактамных антибиотиков, что позволяет повысить эффективность использования препаратов данного класса у больных в критическом состоянии за счет оптимизации фармакокинетических параметров. На основании данных современной литературы продемонстрировано, что при продленной инфузии β-лактамного антибиотика поддерживается плазменная концентрация на уровне > 4-5 МПК в течение всего интервала дозирования. Это обеспечивает лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции при одновременном уменьшении риска селекции антибиотикорезистентных штаммов, снижается вероятность развития нежелательных токсических реакций.

***Ключевые слова:*** критические больные, β-лактамные антибиотики, цефтазидим, режимы внутривенной инфузии.

***Abstract.*** The article is devoted to the problem of increasing antibacterial therapy efficacy for patients who are in critical condition. The purpose of the article is to familiarize experts with the advantages of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics which makes it possible to increase the efficacy of the use of preparations of the given class for the optimization of the parameters of the pharmacokinetics in patients in a critical condition. It has been shown, based on the published data, that under prolonged infusion of beta-lactam antibiotics, plasma concentration is maintained at > 4-5 MIC (maintaining inhibitory concentrations) throughout the dosing interval. This ensures the best penetration of the antibiotic into the center of infection with the simultaneous reduction of risk of the selection antibiotic resistant strains and decreases the likelihood of the development of undesired toxic reactions.

***Keywords*:** critical patients, beta-lactam antibiotics, ceftazidime, methods of intravenous infusion

**Список литературы**

1. *Белобородов В.Б.* (2009) Фармакодинамика карбапенемов: повышение эффективности и снижение затрат. Русский медицинский журнал, №2, с.70-75.
2. *Дементьева И.И.* (2007) Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. Москва, 162 с.
3. *Зильбер А.П.* (2006) Этюды критической медицины. Москва: МЕДпресс-информ, 568 с.
4. *Зубков М.Н.* (2007) Оптимизация режимов дозирования бета-лактамных антибиотиков при тяжелых инфекциях. Инфекции и антимикробная терапия, Т.9, №1, с.28-34.
5. Страчунский Л.С. (2005) β-лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо сознаваемая угроза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, № 1, с.92-96.
6. *Страчунский Л.С., Муконин А.А.* (2000) [Влияние фармакодинамики различных классов антибактериальных препаратов на режимы их дозирования](http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=44526). Антибиотики и химиотерапия, №4, с.40-44.
7. *Страчунский Л.С., Мягков А.Е.* (2004) Постоянная инфузия β-лактамов как альтернатива традиционным методам введения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, Т.6, №1, с.32-50.
8. *Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Криштафор А.А.* (2010) Современные подходы к рациональному применению антибактериальных препаратов для профилактики и лечения госпитальных инфекций (методические рекомендации). Днепропетровск, с.17-24.
9. *Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Косульников С.О.* *и др.* (2008) Теоретические предпосылки и практические основы нутриционной поддержки в клинике критических состояний. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС. – 352 с.
10. *Харченко Л.А.* (2004) Аминогликозиды в клинической практике (методические рекомендации). Киев, 28 с.
11. *Чукалин А.Г., Гельфанд Б.Р.* (2009) Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). Клин микробиол антимикроб химиотер, Т.11, №2, с.100-142.
12. *Яковлев С.В., Яковлев В.П.* (2008) β-лактамные антибиотики. CONSILIUM MEDICUM UKRAINA, Т.2, №1, с.5-14.
13. *Ambrose P.G., Grasela D.M.* (2000) The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variances of drugs: Fluoroquinolone pharmacodynamics against Streptococcus pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis, 38: 151-157.
14. *Benko A.S., Cappelletty D.M., Kruse J.A., Rybak M.J.* (1996) Continuous Infusion versus Intermittent Administration of Ceftazidime in Critically Ill Patients with Suspected Gram-Negative Infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(3): 691-695.
15. *Bodmann K.F.* (2005) Current Guidelines for the Treatment of Severe Pneumonia and Sepsis. Chemotherapy, 51: 227-233.
16. *Bogard K.N., Peterson N.T., Plumb T.J.,* *Erwin M.W., Fuller P.D., Olsen K.M.* (2011) Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: Special considerations in adult critically ill patients. Critical Care Medicine, 39(3): 560-570.
17. *Boucher B.A., Wood G.C., Swanson J.M.* (2006) Pharmacokinetic changes in critical illness. Crit. Care Clin, 22: 255-271.
18. *Buijs J., Dofferhoff1A.S., Mouton J.W., van der Meer J.W.* (2006) Pathophysiology of in-vitro induced filaments, spheroplasts and rod-shaped bacteria in neutropenic mice. Clinical Microbiology and Infectio, 12(11): 1105-1111.
19. *Courter J.D., Kuti J.L., Nicolau D.P.* (2009) Optimizing bactericidal exposure for β-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. Pediatr Blood Cancer, 53: 379-385.
20. *Craig W.A.* (1998) Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin Infect Dis, 26: 1-12.
21. *Crandon J.L., Kuti J.L., Jons R.N., Nicolau D.P.* (2009) Comparison of 2002-2006 OPTAMA Programs for US Hospitals: Focus on Gram-Negative Resistance. The Annals of Pharmacotherapy,43(2): 220-227.
22. *Crandon J.L., Banevicius M.A., Nicolau D.P.* (2009) Pharmacodynamics of tigecycline against phenotypically diverse Staphylococcus aureus isolates in a murine thigh model. Antimicrob. Agents Chemother, 53: 1165-1169.
23. *Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L.* (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med, 36(1): 296-327.
24. *Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E.* (2010) Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. Lancet, 375: 248-251.
25. *Grander W., Dunser M.W.* (2010) Prolonged inflammation following critical illness may impair long-term survival: a hypothesis with potential therapeutic implications. Med. Hypotheses, 75(1): 32-34.
26. ***Jeurissen A., RutsaertR.*** (2010) Beta-lactam antibiotics in continuous infusion in critically ill patients. Critical Care, **14:** 446.
27. Kotapati S., Nicolau D., Nightingale C., Kuti J. (2004) Clinical and economic benefits of a meropenem dosage strategy based on pharmacodynamic concepts in a large teaching hospital. Am J Health Syst Pharm, 61: 1264-1270.
28. *Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J.* (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest, 115: 462-474.
29. *Lemmen S.W., Engels I., Daschner F.D.* (1997) 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. J Antimicrob Chemother, 39(6): 841-842.
30. *Lorente L., Jiménez A., Palmero S., Jimenez J.J., Iribarren J.L., Santana M., Martin M.M., Mora M.L.* (2007) Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administrated by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. Clin Ther, 29: 2433-2439.
31. *MacGowan A.* (2011) Revisiting Beta-lactams – PK/PD improves dosing of old antibiotics. Current Opinion in Pharmacology, 11: 470-476.
32. *Mimoz O., Jacolot A., Leotard S., Hidri N., Samii K., Nordmann P., Petitjean O.* (1998) Efficacies of Cefepime, Ceftazidime, and Imipenem Alone or in Combination with Amikacin in Rats with Experimental Pneumonia Due to Ceftazidime-Susceptible or -Resistant Enterobacter cloacae Strains. Antimicrob Agents Chemother, 42: 3304-3308.
33. *McKinnon P.S., Paladino J.A., Schentag J.J.* (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. Int J Antimicrob Agents, 31(4): 345-351.
34. *Nicolau D.P., Nightingale C.H., Banevicius M.A. Fu Q., Quintiliani R.* (1996) Ceftazidime serum bactericidal activity: continuous infusion versus intermittent injections. Antimicrob. Agents Chemother, 40: 61-64.
35. *Nicolau D.P.* (2003) Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. J Infect Chemother, 9(4): 292-296.
36. *Page M.G., Heim J.* (2009) **Prospects for the next anti*-***Pseudomonas **drug.** Curr Opin Pharmacol, **9(5):** 558-565.
37. *Pai M.P., Bearden D.T.* (2007) Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. Pharmacotherapy, 27: 1081-1091.
38. *Paul M., Benuri-Silbinger I., Soares Weiser K., Leibovici L.* (2004) β-Lactam monotherapy versus β-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis. BMJ, 328: 668-672.
39. Owens R.C., Shorr A.F. (2009) Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. J. Health Syst. Pharm, 66: 23-30.
40. *Roberts J.A., Limpan J.* (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med, 37(3): 840-851.
41. *Schentag J.J., Gilliand K.K., Paladino J.A.* (2001) What have we learned from pharmacokinetics and pharmacodynamics theories? Clin Infect Dis, 32(1): 39-46.
42. *Servais H., Tulkens P.M.* (2001) Stability and Compatibility of Ceftazidime Administered by Continuous Infusion to Intensive Care Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45(9): 2643-2647.
43. *Taccone F.S., Laterre P.F., Dugernier T., Spapen H., Delattre I., Witebolle X., De Backer D., Layeux B., Wallemacq P., Vincent J.L., Jacobs F.* (2010) **Insufficient β-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock.** Crit Care, **14:** 126.
44. *Textoris J., Wiramus S., Martin C., Leone M.* (2011) Antibiotic therapy in patients with septic shock. Eur J Anaesthesiol, 28: 318-324.
45. *Thalhammer F., Marier Salamon A., Jager W.* (2005) Examination of stability and compatibility of flucloxacillin (Floxapen) and ceftazidime (Fortum) in two infusion media relevance for the clinical praxis. Wien. Med. Wochenschr, 155(14): 337-343.
46. *Thomas J.R., Forrest A., Bhavnani S.M. Hyatt J.M., Cheng A., Ballow C.H., Schentag J.J.* (1998) Pharmacokinetics evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob agents chemother, 42(3): 521-527.
47. *Varghese J.M., Roberts J.A., Lipman J.* (2010) Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. Current Opinion in Anaesthesiology, 23(4): 472-478.
48. *Varghese J.M., Roberts J.A., Lipman J.* (2011) Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. Critical Care Clinics, 27(1): 19-34.
49. *Vincent J.L., Rello J., Marshal J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhaet R.*(2009) **International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.** JAMA, **302(21):** 2323-2329.
50. *Ulldemolins M., Roberts J.A., Rello J., Paterson D.L., Lipman J.* (2011) The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. Clin Pharmacokinet, 50(2): 99-110.

При содействии ООО «ГлаксоСмитКляйнФармасьютикалс Украина».

FRTM/10/UA/20.11.2012/6802