

**ФАРМАКОКІНЕТИЧНО / ФАРМАКОДИНАМІЧНА МОДЕЛЬ
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ: КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ***Хайтович М.В.**Національний медичний університет імені О.О.Богомольця**nik3061@gmail.com*

Рецензенти: проф. Кондратюк В.Є, проф. Курченко А.І.

Резюме. В сучасних умовах застосування антибактеріальних препаратів вимагає відповідних знань клінічної фармакології та основ клінічної мікробіології.

“Золотим стандартом” вивчення активності антибіотиків є визначення їх мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

На основі фармакокінетично / фармакодинамічної (ФК/ФД) моделі виділено 3 групи антибактеріальних засобів, ефективність яких залежить від концентрації антибіотика в крові; часу експозиції; загальної експозиції, яку відображає площа під фармакокінетичною кривою.

До першої групи належать препарати, які виявляють залежну від концентрації бактерицидну дію ($C_{max} > \text{МІК}$) і характеризуються тривалим постантибіотичним ефектом (ПАЕ) (аміноглікозиди, метронідазол, кетоліди тощо). Так, при застосуванні гентаміцину відношення $C_{max} / \text{МІК}$ 8:1 проти грамотригативних мікроорганізмів 1 раз на добу дозволяє отримати позитивний результат і уникнути побічних реакцій.

До другої групи відносяться бета-лактамі антибіотики, для яких характерна в основному залежна від часу ($T > \text{МІК}$) бактерицидна дія (при мінімальному (крім карбапенемів) постантибіотичному ефекті). Більш часте застосування подовжує час (оптимально – 40-50 % від тривалості інтервалу дозування), коли концентрація залишається вищою, ніж МІК. Також використовуються подовжені (до 3 годин) інфузії.

До третьої групи антибіотиків відповідно ФК/ФД моделі відносяться бактеріостатичні препарати (азітроміцин, кліндаміцин, тетрациклін, тайгедиклін і лінезолід), а також ванкомицин і фторхінолони. Для досягнення клінічних результатів для більшості антибіотиків даної групи співвідношення 24AUC/МІК повинно бути 25-30 для грампозитивних і 100-125 для грамотригативних мікроорганізмів.

Висновок. Застосування ФК/ФД моделі дозволяє керувати долею антибіотика в організмі пацієнта для досягнення максимально можливого ефективного і безпечного лікування, уникнення антибіотикорезистентності.

Ключові слова: фармакокінетика, фармакодинаміка, концентрація-залежна антибактеріальна активність, час-залежна антибактеріальна активність.

Антибіотики – це продукти життєдіяльності (або їх синтетичні аналоги і гомологи) живих клітин (бактеріального, грибкового, рослинного і тваринного походження), які вибірково пригнічують функціонування інших клітин – мікроорганізмів, пухлинних тощо.

Найважливіша властивість антибіотиків як етіотропних засобів – це специфічність відносно збудників інфекційних хвороб людини [3].

Антибіотики зменшують число збудників або затримують їх розвиток, сприяючи дії захисних сил організму [12].

На даний час до антибіотиків відносять сотні лікарських засобів (ЛЗ) різної хімічної структури (більше 20 класів), які відрізняються спектром і механізмом дії, побічними ефектами і показаннями до застосування [1].

На вирішення питання щодо призначення антибіотика конкретному пацієнту (або самостійне його використання пацієнтом у рамках самолікування) впливає велика кількість факторів на макрорівні (законодавство, політика щодо ЛЗ, практичні клінічні настанови, культура, освіта тощо) та мікрорівні

(знання та навички лікарів та фармацевтів, особистісні характеристики пацієнтів тощо) [13].

Стикаючись із проблемою вибору антибактеріального препарату (який виявиться найбільш ефективним і з найкращою переносимістю), його режиму застосування, лікар повинен визначитись із рядом факторів, пов'язаних із пацієнтом (макроорганізмом), збудником захворювання (мікроорганізмом) і з лікарським препаратом (рис.1). Враховуються: рівень природної активності антибіотиків щодо найбільш ймовірних збудників та поширення серед них набутої резистентності (при емпіричному призначенні більшості антибіотиків вибір повинен ґрунтуватися на сучасних даних про найбільш частих збудників захворювання та їх чутливості до антибіотиків у регіоні, відділенні лікувально-профілактичного закладу тощо); фармакокінетичні (в т.ч. – здатність проникати у певній концентрації у осередок інфекції), фармакодинамічні і токсикологічні властивості препаратів; наявність у антибіотиків підтверженої клінічної ефективності; можливий вплив широкого застосування антибіотика на поширення резистентності; фармакоеконімічні показники

(клінічна та мікробіологічна ефективність, ризик розвитку небажаних побічних реакцій, вплив лікування на якість життя); зручність застосування; вірогідність фальсифікації препарату (при відсутності ефекту від антибактеріальної терапії) тощо.

Серед сучасних тенденцій оптимізації антибактеріальної терапії слід виділити впровадження протоколів емпіричної антибіотикотерапії за основними нозологічними формами захворювань; розробка алгоритмів антибіотикотерапії; застосування сучасних антибіотиків з відносно високою безпекою; раціоналізація режиму дозування; відмова від ін'єкційних препаратів в амбулаторній практиці (особливо у дітей) тощо. Вважається, що для оптимізації призначення антибактеріальних засобів необхідно регулярно переглядати настанови з лікування конкретних захворювань, при яких є вірогідність розвитку антибіотикорезистентності [10].

Однак, проблема раціональної антибіотикотерапії залишається однією з найскладніших у практичній фармакотерапії. Нераціональне застосування антибіотиків обумовлює поліпрагмазію і є однією з причин як виникнення небажаних побічних реакцій, так і формування антибіотикорезистентності.

Терапевтична невдача є основною причиною зростання витрат при веденні хворих, і тому проблема антибіотикорезистентності є важливою також і через значні економічні витрати [16].

Резистентність одного мікроорганізму проти одного конкретного препарату може змінити у лікаря клінічне рішення, сприяючи тим самим зміні вибору та розвитку резистентності проти іншого антибіотика. Бактерії при цьому можуть набувати властивостей мультирезистентності, тоді як розробка нових антибіотиків стикається з численними перешкодами [8]. Із збільшенням числа збудників, стійких до антибіотиків, росте потреба у нових стратегіях, які здатні в тому числі інактивувати біоплівки патогенів [7].

Для обмеження виникнення резистентних до протимікробних препаратів бактерій важливо впровад-

жувати сучасні науково обґрунтовані методи антибіотикотерапії [18], а застосування антибактеріальних препаратів вимагає відповідних знань клінічної фармакології та основ клінічної мікробіології. Збудник має бути виявлений, ідентифікований і оцінений на предмет його чутливості до протимікробних засобів.

“Золотим стандартом” вивчення активності антибіотиків є визначення їх мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) – мінімальної концентрації антибіотика в живильному середовищі, при якій відсутні ознаки розмноження виділеного штаму. МІК характеризує ступінь чутливості збудника до антибіотика: чим нижче МІК, тим вище чутливість [3].

При виборі чутливого антибіотика отримані значення МІК порівнюють із стандартними величинами, так званими клінічними брейкпойнтами (граничними значеннями), встановленими для кожного антибіотика і мікроорганізму міжнародними організаціями хімотерапевтів на основі фармакокінетичних, фармакодинамічних, мікробіологічних і клінічних даних. Якщо для пригнічення росту досліджуваного мікроорганізму в лунковому планшеті були необхідні концентрації антибіотика, менші або на рівні нижнього брейкпойнту МІК, то він вважається чутливим до даного антибактеріального препарату. Якщо величина МІК, отримана методом серійних розведень, перебуває між нижнім і верхнім брейкпойнтом, то чутливість проміжна; а якщо перевищує верхній брейкпойнт, то мікроорганізм вважається стійким.

Доведено, що чим більше унікальним є інфекційний збудник (при цьому є сенс застосовувати антибіотики вузького спектра), тим частіше лікар обмежений у часі, тим більш потенційно серйозним є захворювання. Однак правильно призначений антибіотик буде ефективним і добре переноситиметься [14].

Як і інші фармакологічні препарати, антибіотики характеризуються фармакокінетичними (ФК) і фармакодинамічними (ФД) параметрами.

Фармакодинаміка антибактеріальних ЛЗ полягає у їх впливі на різні етапи синтезу клітинної стінки бактерій, порушення синтезу білка або РНК в бактеріальній клітині тощо. За характером дії антибіотики прийнято ділити на бактерицидні і бактериостатичні препарати. Основним бар'єром на шляху препарату до внутрішньоклітинних молекулярних мішеней бактерії є їх клітинна стінка. У стінці грампозитивних бактерій міститься велика кількість мукопептидів, які є основною мішенню для антимікробних препаратів. У клітинній стінці грамнегативних бактерій велика кількість ліпідів, в силу чого вона менш проникна і служить надійним бар'єром для багатьох антибактеріальних засобів. Нові напівсинтетичні пеніциліни і цефалоспорины мають гарну проникаючу здатність через ліпопосахаридний шар грамнегативних бактерій і високу активність проти більшості з них.

Клінічна фармакокінетика з'ясовує долю ЛЗ в організмі (“що відбувається із ЛЗ в організмі”)

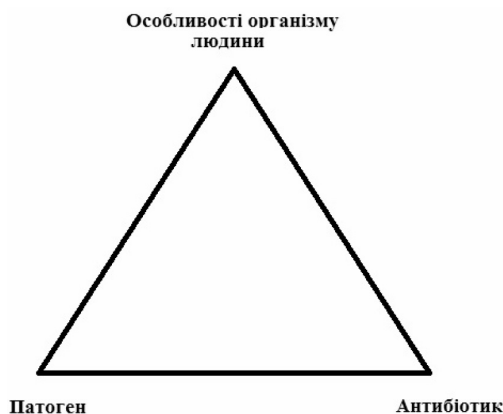


Рис. 1. Взаємозв'язок між організмом пацієнта, антибіотиком і патогеном [18].

і включає етапи надходження, всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення ЛЗ із організму.

Основними фармакокінетичними параметрами є площа під фармакокінетичною кривою (*area under curve* – AUC); біодоступність; величина максимальної концентрації в крові (C_{max}); період напіввиведення ($T_{1/2}$); об'єм розподілу (Vd); зв'язок із білками крові, загальний кліренс (Cl) тощо.

Біодоступність – це частина дози препарату, що досягла системного кровотоку, після його позасудинного введення. Так, у амоксициліну при пероральному прийомі біодоступність 75-90 % і залежить від прийому їжі. Деякі антибактеріальні агенти (фторхінолони, метронідазол, тетрациклін, доксициклін, лінезолід, триметоприм-сульфаметоксазол) мають високу біодоступність при пероральному введенні, і їх пероральні та парентеральні дози аналогічні.

ЛЗ, які тісно зв'язуються з білком сироватки крові, можуть бути не ефективними, оскільки не проникають у тканини. У таких випадках результати випробувань *in vitro* не можуть передбачити ефект в природних умовах.

Оскільки абсорбція і розподіл при пероральному прийомі займають певний час, пікові рівні в плазмі крові антибіотика виникають пізніше, і вони не такі високі, як при внутрішньовенному введенні.

AUC у разі лінійної залежності пропорційна кількості лікарської речовини, що міститься в крові.

Концентрація антибіотика в плазмі крові у пацієнтів суттєво залежить від ниркових функцій, і тому часто важко передбачити ефективність антибіотикотерапії особливо на ранній стадії лікування.

$T_{1/2}$ – час, необхідний для зниження концентрації ЛЗ в плазмі крові на 50 %. Практично за один $T_{1/2}$ з організму виводиться 50 % ЛЗ, за два періоди – 75 %, за 3 періоди – трохи менше 90% тощо. Залежність між $T_{1/2}$ і константою швидкості елімінації ($T_{1/2} = 0,693 \times \text{kel}$) важлива для вибору інтервалу між дозами.

Неврахування саме фармакокінетичних властивостей антибіотиків частіше асоціюється як з небажаними побічними реакціями на їх застосування, так і з їх неефективністю.

Також необхідно враховувати можливість розвитку лікарських взаємодій. Побічні небажані ефекти часто обумовлені лікарськими взаємодіями антибіотиків та інших ЛЗ на рівні їх метаболізму, особливо за участю ізоферментів цитохрому P 450 або адитивними токсичними ефектами. Іноді це спричиняє тяжкі ускладнення, такі як ниркова недостатність, шлуночкова аритмія [6].

ФК/ФД модель вивчає активність антибіотика або залежність між концентрацією антибіотика в плазмі або тканинах і його антимікробним ефектом. Активність антибіотика визначається не лише МІК, а й мінімальною бактерицидною концентрацією (МБК), а також швидкістю бактерицидного ефекту [3].

МБК – це мінімальна концентрація антибіотика в живильному середовищі, при якій виявляється його бактерицидна дія щодо збудника. За МБК приймають концентрацію, що забезпечує відмирання 99,99 % клітин мікробної популяції протягом періоду спостереження (як правило, протягом 8–12 год) [3]. Після введення бактерицидного антибіотика у випадку концентрації в крові ЛЗ вище за МБК, кількість бактерій може знижуватись внаслідок ефектів препарату і дії захисних сил організму. Після того, як концентрація вільної від білку фракції препарату в крові знизилась нижче від МБК, але при цьому вища за МІК, кількість бактерій може залишатись незмінною або зменшуватись внаслідок дії захисних сил організму [12].

Якщо концентрація в крові бактериостатичного препарату перевищує МІК, кількість бактерій зменшується в результаті дії лише захисних сил організму [12].

Деякі класи антимікробних препаратів при відносно невисокій концентрації (концентрація вільної фракції антибіотика в крові стає менше за МІК) виявляють антимікробну дію, що забезпечує достатню ефективність. Це пов'язано з таким феноменом як постантибіотичний ефект (ПАЕ) – проміжком часу між зниженням концентрації препарату нижче значення МІК і відновленням логарифмічного росту популяції мікроорганізмів.

ПАЕ пояснюється, зокрема, тим, що після впливу антибіотика мікроорганізми можуть стати більш чутливими до антибактеріальної активності фагоцитів. Також після дії антибіотика може змінюватись морфологія бактерій, що уповільнює швидкість їх росту [12].

ФК/ФД моделювання в наш час є важливим інструментом для раціонального застосування медикamentозної терапії. При цьому визначаються типові тенденції у взаємозв'язку між дозою, концентрацією, очікуваними ефектами та небажаними побічними реакціями на ЛЗ [9, 11, 15, 18, 20]. ФК/ФД моделі антибіотикотерапії характеризують взаємодію концентрації антибіотиків в плазмі крові з ростом бактерій, бактерицидністю і резистентністю протягом тривалого часу, і можуть бути застосовані для оптимізації режимів дозування, а також для підвищення ефективності комбінованої антибіотикотерапії [19]. Доведено, що відношення $Stax/MIC$ і AUC/MIC є прогностичними факторами, які добре корелюють з бактерицидною ефективністю [9].

Оскільки ефективність деяких антимікробних агентів залежить від концентрації антибіотика в крові; інших – від часу експозиції або загальної експозиції, яку відображає площа під фармакокінетичною кривою [6], виділено 3 групи антибактеріальних засобів, які відрізняються саме за ФК/ФД параметрами (табл.).

До першої групи належать препарати, які виявляють залежну від концентрації бактерицидну дію і характеризуються тривалим ПАЕ (наприклад, аміногл-

ікозиди, даптоміцин, метронідазол, кетоліди). Для них властива кореляція між ефективністю і величиною відношення Смах/МІК [5, 12].

Так, у аміноглікозидів (гентаміцину, тобраміцину, амікацину) швидка виявлена залежна від концентрації бактерицидна дія. При застосуванні гентаміцину досягнення співвідношення Смак/МІК 8:1 проти грамнегативних мікроорганізмів дозволяє отримати позитивний результат. Тому застосовується введення високих доз протягом тривалих періодів (наприклад, 5-7 мг/кг кожні 24 год у пацієнтів з нормальною функцією нирок). Аміноглікозидам характерний тривалий ПАЕ, що призводить до пригнічення росту бактерій навіть при нульовій концентрації антибіотика в сироватці крові [9], а отже вдається уникнути токсичності, оскільки відсутня тривала мінімальна концентрація антибіотика в крові.

До другої групи відносяться препарати (наприклад, бета-лактамі антибіотики), для яких характерна в основному залежна від часу бактерицидна дія. Ці антибіотики характеризуються відносно повільною бактерицидною дією і коротким ПАЕ щодо грамнегативних коків і для них не характерний (за винятком карбапенемів) або може бути короткий ПАЕ для грамнегативних бацил. Після того, як концентрація ЛЗ в крові зменшується нижче МБК, залишається досить велика популяція мікроорганізмів, а оскільки концентрація ЛЗ в осередку інфекції стає меншою, ніж МІК, залишкова популяція мікроорганізмів може швидко відновитись. Частота введення препарату є важливим фактором, що визначає результат для препаратів даної групи. Більш часте застосування призводить до подовшення часу (оптимально – 40–50 % від тривалості інтервалу дозування), коли концентрація залишається вищою, ніж МІК [12].

Ефективність бета-лактамів може бути оптимізовано шляхом використання різних стратегій дозування, які максимізують тривалість впливу ЛЗ. Наприклад, застосовують більш дрібні фракції від загальної добової дози; призначають препарати із тривалим періодом напіввиведення (так, у цефтріаксону $T_{1/2}$ від 6 до 8 годин) або безперервні внутрішньовенні інфузії [12].

Для прикладу розглянемо оцінку режиму призначення піперациліну тазобактану. Як і всі антибіотики пеніцилінового ряду, піперацилін є час-залежним антибіотиком. У пацієнта виділено культуру *Pseudomonas aeruginosa*, чутливу до піперациліну тазобактану з МІК 16 мг/л. Згідно інструкції, дорослим пацієнтам препарат призначається в дозі 4,5 г кожні 8 год. Відомо, що через 5 хв інфузії концентрація препарату в крові становить 364 мг/л, а період напіввиведення ($T_{1/2}$) – 1 година. Оскільки майже 4,5 години (56,2 % часу) концентрація препарату в крові буде більше 16 мг/л, даний режим (3 рази на добу) є оптимальним.

Інший приклад – необхідно вирішити, як краще застосовувати амоксицилін – двічі чи тричі на добу. Оскільки концентрація амоксициліну зменшується у двічі через кожні 30-45 хвилин, лише протягом 3–3,5 годин в крові забезпечується концентрація більша МІК, тому при трьохкратному введенні ($3,5 \text{ год} \times 3 = 9,5 \text{ год}$) буде достатньо тривала (> 40 % за добу) концентрація амоксициліну в крові. Використання високих доз амоксициліну (90 мг/кг) при двохкратному введенні поєднується із 30–35 % тривалістю МІК, а отже даний режим введення асоціюється із ризиком недостатньої ефективності.

Препарат цефтібутен (пероральний антибіотик цефалоспоринового ряду III покоління), відповідно до інструкції з використання при лікуванні фарингіту, гострого бактеріального синуситу або гострого гнійного середнього отиту та ускладнених або неускладнених інфекцій сечових шляхів можна застосовувати одноразово, а при лікуванні гострого бактеріального ентериту або негоспітальної пневмонії добова доза може бути розподілена на 2 прийоми. Розрахунок показує, що при однократному прийомі стандартної дози 400 мг тривалість концентрації в крові вище МІК 35 %, тоді як 200 мг 2 рази на добу – 53 %. Тому доцільно використовувати двохкратний прийом, що забезпечить ефективність при лікуванні чутливих мікроорганізмів.

Так як кількість бактерій внаслідок антимікробної терапії поступово зменшується, можна поступово

Таблиця

Категорії антибіотиків залежно від МІК

Група	Характер дії	ПАЕ	Представники	Мета лікування	ФК/ФД параметр
1	Концентрація (дозо)- залежна	Тривалий	Аміноглікозиди Даптоміцин Кетоліди	Максимізувати концентрацію	Смах/МІК
2	Час-залежна	Мінімальний (у карбапенемів - тривалий)	Бета-лактамі (пеніциліни, цефалоспориноні карбапенемі) Еритроміцин	Максимізувати тривалість дії	$T > \text{МІК}$
3	Залежить від загальної експозиції	Помірний	Азітроміцин Фторхінолони Кліндаміцин Лінезолід Тайгециклін Ванкоміцин	Максимізувати сумарну дозу	24AUC/ МІК

збільшувати інтервал між введенням ЛЗ, оскільки час концентрації, яка перевищує МІК, буде подовжуватись [12].

Подовжені інфузії (3–4 години) дозволені в інструкції для медичного застосування меропенему, проте є дані, що свідчать про ефективність такого введення і інших бета-лактамів, зокрема імпіненему, цефтазидиму, цефепіму, піперациліну/тазобактаму. Більш тривалі інфузії (понад 4 годин) небажані через можливу нестабільність антибіотика в інфузійному розчині [2].

До третьої групи антибіотиків відносяться бактеріостатичні препарати (наприклад, макроліди, кліндаміцин, тетрациклін, тайгециклін і лінезолід), а також ванкоміцин і фторхінолони. Їх ефективність залежить не стільки від часу, скільки від АUC [12].

Дослідження на тваринах показали, що для досягнення клінічних результатів для більшості антибіотиків даної групи співвідношення АUC/МІК повинно бути 25–30 для грампозитивних і 100–125 для грамнегативних мікроорганізмів [9].

Для фторхінолонів при лікуванні грамнегативної флори оптимальне співвідношення 24AUC/МІК близько 125, тоді як для грам-позитивної флори – досить 40 МІК. При застосуванні ванкоміцину необхідно забезпечити відношення 24AUC/МІС 125–400.

Показник МІК азитроміцину становить 0,5 мг/л або менше, що може бути трохи вище, ніж звичайний рівень піку препарату у сироватці крові (0,4 мг/л). Оскільки азитроміцин поглинається фагоцитами, ця концентрація в сироватці крові може бути достатньою для його ефективності проти внутрішньоклітинних патогенів (легіонели, мікоплазми, хламідії), але при цьому низькою для позаклітинних патогенів (наприклад, пневмококів) [9].

Так, *in vitro* доведено, що доксициклін виявляє високу час-залежну ефективність проти *M. Gallisepticum* штаму S6, що оптимізує стратегію дозування доксицикліну при лікуванні інфекції *M. Gallisepticum* [22].

Можна рекомендувати такий алгоритм клінічного застосування антибіотиків із використанням ФК/ФД моделі (рис. 2):

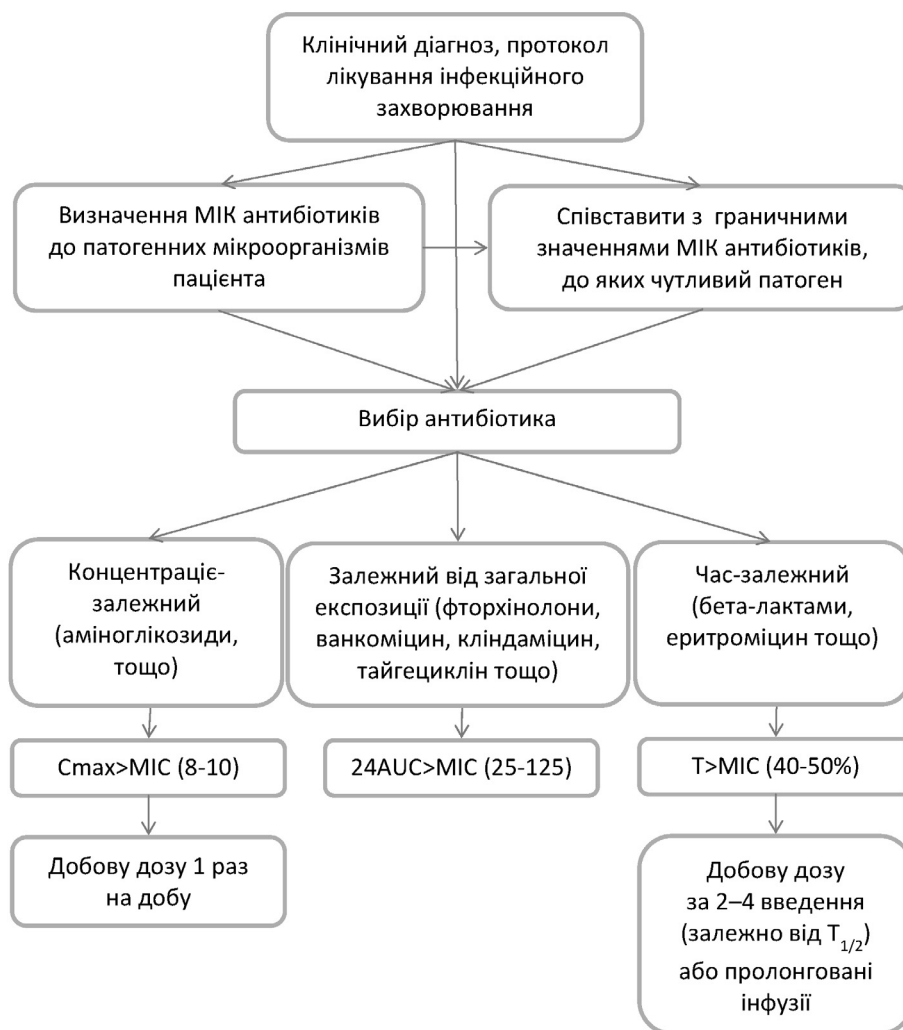


Рис. 2. Алгоритм клінічного застосування антибіотиків за допомогою ФК/ФД моделі

1. Співставити значення МІК, отриманої за результатами мікробіологічного дослідження у пацієнта, з граничними значеннями МІК, розробленими Європейським комітетом із антибіотикочутливості.

2. У випадку, якщо МІК у пацієнта менше граничних значень МІК, даний мікроорганізм у пацієнта чутливий для даного антибіотика.

3. У випадку, якщо вибір (із урахуванням відповідних клінічних протоколів) здійснюється між двома або більше антибіотиками, до яких чутливий даний мікроорганізм – перевагу слід надати тому антибіотику, значення МІК якого у пацієнта відрізняється від граничного значення МІК на більшу кількість розведень. Наприклад, відомо, що граничне значення МІК для обох антибіотиків 16 мг/л. За даними дослідження, у пацієнта встановлено, що МІК першого антибіотика – 2 мг/л, що на три розведення менше від граничного значення, а МІК другого – 8 мг/л, що лише на одне розведення антибіотика менше від граничного значення. Отже, краще обрати перший антибіотик.

4. Режим введення антибіотика повинен враховувати його дозо-залежний (вводити добу дозу краще однократно, забезпечивши концентрацію лікарського засобу в крові більше 8–10 МІК) чи час-залежний (вводити добу дозу треба частіше) характер.

Останнього часу ФК/ФД модель використовується в порівняльних дослідженнях ефективності антибіотиків [17].

При необхідності комбінованого застосування антибіотиків (що, як правило, і потрібно при лікуванні життєзагрожуючих інфекцій) слід виходити з механізму дії препаратів. Синергічний ефект виникає зазвичай при поєднанні двох антибіотиків бактеріцидної дії, двох бактеріостатичних препаратів, бактеріостатичного антибіотика з бактеріцидним, що порушує функцію цитоплазматичної мембрани. Антагонізм можливий при поєднанні антибіотиків, що порушує синтез мікробної стінки, з бактеріостатичним препаратом.

Використання ФК/ФД моделювання допомогло оптимізувати комбіновану антибактеріальну терапію при карбонем- і аміноглікозидрезистентних штаммах *Pseudomonas aeruginosa* [21]. Синергічні результати отримані при комбінованому застосуванні на основі ФК/ФД моделі колістину і фосфоміцину при продукуванні ентеробактеріями метало-бета-лактамаз [4].

Отже, сучасні знання в галузі клінічної фармакокінетики та фармакодинаміки дозволяють лікарю “керувати долею ЛЗ в організмі пацієнта” для досягнення максимально можливого ефективного і безпечного лікування.

З точки зору ФК/ФД моделі, необхідно забезпечити цільову концентрацію антибіотика у осередку інфекції в організмі та його вплив на відповідну молекулярну мішень бактеріальної клітини.

Рациональне застосування протимікробних препаратів допомагає в першу чергу запобігти невблаганному збільшенню резистентності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гилберт Д.Н. Стэнфордский справочник: антимикробная терапия / Д.Н.Гилберт, С.Р.Моллеринг, Д.М.Элиопулос, А.М. Сэнд // М., ЭКСМО, 2009. – 288 с. – Режим доступу: www.dovidnyk.org/dir/22/121.
2. Савельев В.С. Российские Национальные Рекомендации “Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России” / В.С.Савельев, Б.Р.Гельфанд, С.В.Яковлев [и др.] // Москва: ООО “Компания БОРГЕС”, 2012. – 92 стр. – Режим доступу: www.antimicrob.net/upload/files/final_strategy.pdf.
3. Черний В.И. Фармакодинамические аспекты антибактериальной терапии / В.И. Черний, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова // Новини медицини та фармації. – 2009. – Режим доступу: www.mif-ua.com/archive/article/7843.
4. Albur M.S. The combination of colistin and fosfomycin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in vitro pharmacokinetic / pharmacodynamic model experiments / M.S. Albur, A. Noel, K. Bowker, A. MacGowan // Int J Antimicrob Agents. – 2015. – Vol. 46, No. 5. – P. 560-567. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387065.
5. Antibiotic guidelines 2015-2016 Treatment Recommendations For Adult Inpatients. – Access mode: www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/antibiotic_guidelines.pdf.
6. Bellmann R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects in antibiotic treatment / R. Bellmann // Med Klin Intensivmed Notfmed. – 2014. – Vol. 109, No3. – P. 162-166. – Access mode: <http://europepmc.org/abstract/med/24643839>.
7. Cieplik F. Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens / F. Cieplik, L. Tabenski, W. Buchalla, T. Maisch // Frontiers in microbiology. – 2014. –Vol. 5. – P. 1-171. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130309
8. Edgar R. Reversing bacterial resistance to antibiotics by phage-mediated delivery of dominant sensitive genes / R. Edgar, N. Friedman, S. Molshanski-Mor, U. Qimron // Appl Environ Microbiol. – 2012. – Vol. 78, No. 3. – P. 744-751. – Access mode: <http://aem.asm.org/content/early/2011/11/18/AEM.05741-11>
9. Finberg R.W. Clinical Use of Anti-infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat

- Infections / R.W. Finberg, R.Guharoy // Springer Science+Business Media, LLC 2012. DOI 10.1007/978-1-4614-1068-3_2.
10. Finch R.G. Antibiotic resistance: a view from the prescriber / R.G. Finch // Nat Rev Microbiol. – 2004. – No. 12. – P. 989-994. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550945.
 11. Karlake J. Population Density Modulates Drug Inhibition and Gives Rise to Potential Bistability of Treatment Outcomes for Bacterial Infections / J. Karlake, J. Maltas, P. Brumm, K.B. Wood // PLOS Computational Biology. – 2016. – P. 1-21. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27764095.
 12. Levison M.E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents / M.E. Levison, J. H. Levison // Infect Dis Clin North Am. – 2009. – Vol. 23. – No. 4. – P. 791. Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909885.
 13. Lundborg C.S. Understanding and changing human behaviour—antibiotic mainstreaming as an approach to facilitate modification of provider and consumer behaviour / C.S. Lundborg, A.J. Tamhankar // Upsala Journal of Medical Sciences. – 2014. – Vol. 199, No. 2. – P. 125-133. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4034549.
 14. Minodier P. Principles of antibiotic prophylaxis // P. Minodier // Arch Pediatr. – 2013. – Vol. 20, Suppl. 3. – S. 57-60. – Access mode: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01653540>.
 15. Nielsen E.I. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs / E.I. Nielsen, L.E. Friberg // Pharmacol Rev. – 2013. – Vol. 65, No. 2. – P. 1053-1090. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803529.
 16. Nolte O. Antimicrobial resistance in the 21st century: a multifaceted challenge / O. Nolte // Protein Pept Lett. – 2014. – Vol. 21, No. 4. – P. 330-335. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164264.
 17. Öbrink-Hansen K. Population pharmacokinetics of piperacillin in the early phase of septic shock: does standard dosing result in therapeutic plasma concentrations? / K. Öbrink-Hansen, R.V. Juul, M.Storgaard [et al] //Antimicrob Agents Chemother. – 2015.– Vol. 19, No. 11. – P. 7018-7026. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26349823.
 18. Özgenç O. Methodology in improving antibiotic implementation policies / O. Özgenç // World J Methodol. – 2016.– Vol. 6, No. 2. – P. 143-153. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27376019.
 19. Syed M.A.F. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Antibiotics and Bacterial Drug Resistance / M.A.F. Syed // Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy. – 2013. – Uppsala. – 77 p. – Access mode: www.farmbio.uu.se/forskning/researchgroups/pharmacometrics/thesis-display/?tarContentId=301941.
 20. Velkov T. PK/PD models in antibacterial development / T. Velkov, P.J. Bergen, J. Lora-Tamayo, C.B. Landerdorfer // Curr Opin Microbiol. – 2013. – Vol. 16, No. 5. – P. 573-579. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871724.
 21. Yadav R. Optimization of synergistic combination regimens against carbapenem- and aminoglycoside-resistant clinical Pseudomonas aeruginosa isolates via mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling / R. Yadav, J.B. Bulitta, R.L. Nation, C.B. Landerdorfer // Antimicrob Agents Chemother. – 2016. – Access mode: <http://aac.asm.org/content/early/2016/11/01/AAC.01011-16.abstract>.
 22. Zhang N. The PK/PD Interactions of Doxycycline against Mycoplasma gallisepticum / N. Zhang, X. Gu, X. Ye, X. Wu, B. Zhang, L. Zhang, X. Shen, H. Jiang, H. Ding // Front Microbiol. – 2016.– Vol. 4, No. 7. – P. 653. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27199972.

Отримано 25.11.2016

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИ / ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Хайтович Н.В.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

В современных условиях применение антибактериальных препаратов требует соответствующих знаний клинической фармакологии и основ клинической микробиологии.

“Золотым стандартом” изучения активности антибиотиков является определение их минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

На основе фармакокинетически / фармакодинамической (ФК/ФД) модели выделено 3 группы антибактериальных средств, эффективность которых зависит от концентрации антибиотика в крови; от времени экспозиции; от общей экспозиции, которую отражает площадь под фармакокинетической кривой.

К первой группе относятся препараты, которые проявляют зависимое от максимальной концентрации в крови бактерицидное действие ($C_{max} > \text{МИК}$) и характеризуются длительным постантибиотическим эффектом (ПАЭ) (аминогликозиды, метронидазол, кетолиды и т.д.). Так, применение гентамицина при отношении $C_{max} / \text{МИК}$ 8:1 против грамотрицательных микроорганизмов 1 раз в сутки позволяет получить положительный результат и избежать побочных реакций.

Ко второй группе относятся бета-лактамы антибиотики, для которых характерно в основном зависимое от времени ($T > \text{МИК}$) бактерицидное действие при минимальном (кроме карбапенемов) ПАЭ. Более частое применение удлиняет время (оптимально - 40-50 % от продолжительности интервала дозирования), когда концентрация антибиотика в крови остается выше, чем МИК. Также используются удлиненные (до 3–4 часов) инфузии.

К третьей группе антибиотиков, в соответствии ФК / ФД модели, относятся бактериостатические препараты (азитромицин, клиндамицин, тетрациклин, тайгециклин и линезолид), а также ванкомицин и фторхинолоны. Для достижения клинических результатов для большинства антибиотиков данной группы соотношение $24AUC / MIC$ должно быть 25-30 для грамположительных и 100-125 для грамотрицательных микроорганизмов.

Вывод. Применение ФК/ФД модели позволяет управлять судьбой антибиотика в организме пациента для достижения максимально возможного эффективного и безопасного лечения, предотвращения антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакодинамика, концентрация-зависимая антибактериальная активность, время-зависимая антибактериальная активность.

PHARMACOKINETIC / PHARMACODYNAMIC MODEL OF ANTIBIOTIC THERAPY: CLINICAL USAGE

Khaitovych M.V.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nowadays administration of antibacterial drugs requires appropriate knowledge of clinical pharmacology and clinical microbiology. The "gold standard" in study of antibiotics' activity is determination of minimal inhibitory concentration (MIC).

It was emphasized 3 groups of antibacterial drugs according to pharmacokinetic / pharmacodynamic (PC/PD) model, which effectiveness depend on concentration of antibiotic in blood; time of exposition; total exposition, which reflects area under the curve.

To the first group belong drugs, which have concentration-dependent bactericidal action ($C_{max} > MIC$) and characterizes long-term postantibiotic effect (PAE) (aminoglycosides, metronidazole, ketolides etc.). For instance, in case of administration of gentamycin ratio C_{max}/MIC 8:1 against gram-negative microorganism 1 time per day allow to obtain positive result and avoid adverse reactions.

To the second group relate beta-lactam antibiotics, for which are indicative time-dependent ($T > MIC$) bactericidal action in case of minimal PAE (except carbapenems). More frequent administration prolongs time (optimally -40-50% of dosage interval duration), when concentration become higher than MIC. Furthermore, prolonged infusions are used (up to 3 hours).

To the third group of antibiotics of PC/PD model respectively refer bacteriostatic drugs (azithromycin, clindamycin, tetracycline, tigecycline, linezolid etc.) as well as vancomycin and fluoroquinolones. For obtainment of clinical results in most of antibiotics of this group the ratio $24AUC/MIC$ must be 25-30 for gram-positive and 100-125 for gram-negative microorganisms.

Conclusion. So, the usage of PC/PD model offer the ability to manage of antibiotic transformation in the patient organism for the development of maximum possible effective and safety treatment, preventing antibiotic resistance.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, concentration-dependent antibacterial activity, time-dependent antibacterial activity.