



BIOMÉRIEUX

НАЗНАЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Оптимизация посредством дозирования
лекарственных средств и МПК



PIONEERING DIAGNOSTICS

ПРЕДИСЛОВИЕ



**Профессор Джейсон А. Робертс
(Jason A. Roberts)**

Цель данного буклета заключается в предоставлении практических рекомендаций для работников здравоохранения по усовершенствованию назначения антимикробных препаратов и, следовательно, по улучшению результатов лечения пациентов.

В нем на первый план выдвигается важная роль, которую играют чувствительность патогена к антимикробным препаратам (определяемая по минимальной подавляющей концентрации, МПК) и потенциальные изменения фармакокинетики для выбора антимикробных препаратов и их дозирования. В современной практике недостаточно используются данные фармакокинетики и фармакодинамики, и повышение осведомленности о ценности значения МПК патогена может помочь оптимизировать лечение пациента.

Большая часть приведенных в данном буклете рекомендаций взята из опубликованной литературы. Эти рекомендации также предполагают доступность различных ресурсов, которые могут отсутствовать в некоторых странах или в региональных учреждениях здравоохранения.

Я надеюсь, что данный буклет будет источником информации и поддержки для специалистов в области здравоохранения, которые стремятся усовершенствовать дозирование антимикробных препаратов, чтобы быстрее улучшить состояние здоровья пациентов и ограничить появление резистентных к антимикробным препаратам патогенов.

Джейсон А. Робертс (Jason A. Roberts), доктор наук, бакалавр в области фармацевтики (диплом с отличием), бакалавр прикладных наук, FSHP Профессор медицины и профессор фармацевтики, Университет Квинслендского центра клинических исследований и Центра трансляционной антиинфекционной фармакодинамики, Школа фармацевтики, Квинслендский университет, Брисбейн, Австралия

ВВЕДЕНИЕ

Широкое применение антимикробных препаратов и частое злоупотребление ими во всех странах привело к возникновению резистентности к этим препаратам, при этом «супербактерии» обладают устойчивостью к большинству или почти ко всем антибиотикам. Кроме того, что арсенал эффективных и доступных антимикробных препаратов ограничен, новых продуктов разрабатывается также мало.

Поэтому важно оптимизировать использование антимикробных препаратов, которые пока еще являются эффективными. Это имеет особенно большое значение для критически больных пациентов и инфекций с множественной лекарственной резистентностью, наиболее трудно поддающихся лечению. Вследствие этого способы предупреждения и лечения инфекций необходимо улучшать посредством:

- **использования антимикробных препаратов только при наличии обоснованного показания;**
- **оптимизации дозирования антимикробных препаратов** (введения антимикробных препаратов), что способствует более быстрому выздоровлению пациентов и **снижению частоты развития резистентности;**
- **проведения постоянной проверки** профилей чувствительности к лекарственным средствам и минимальных подавляющих концентраций (МПК) в микробиологической лаборатории с целью надежной **разработки режимов эмпирического лечения.**

В ДАННОМ БУКЛЕТЕ ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЯЕТСЯ:

- принципам **оптимизации назначения и дозирования антимикробных препаратов для лечения бактериальных инфекций** (не микобактериальных), хотя эти принципы равным образом касаются и антимикобактериальных, и противовирусных, и противогрибковых препаратов.
- **важности определения МПК** для корректировки антимикробной терапии, особенно для лечения критических пациентов и резистентных к лекарственным препаратам бактерий.

Он предназначен для предоставления обширной информации работникам здравоохранения, которая будет полезна при рассмотрении вопросов, связанных с оптимизацией дозы для отдельных пациентов.



Обратите внимание, что части текста, отражающие ключевые моменты каждой главы, выделены цветом для удобства чтения и нахождения информации. Десять самых важных ключевых моментов можно найти на страницах 36–39.

ОГЛАВЛЕНИЕ

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

Принципы назначения антимикробных препаратов.....	6
Цели антимикробной терапии	6
Принципы дозирования антимикробных препаратов	7
Определение фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД).....	9
Характеристики ФК антимикробных препаратов.....	10
Классификация ФД антимикробных препаратов.....	11
Что такое терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)?	12
Группы пациентов, у которых ФК может быть измененной.....	13
Влияние измененной ФК на требования к дозированию препарата.....	14

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Что такое МПК?.....	16
Методы измерения МПК и определение чувствительности к антибиотикам (AST – antimicrobial susceptibility testing).....	18
Что такое клинические пограничные значения МПК?.....	20
Важность МПК для подбора антимикробных препаратов.....	22
Важность МПК для определения оптимального режима дозирования лекарственных средств.....	24
<i>Предупреждение недостаточной дозы</i>	<i>24</i>
<i>Минимизация высокой дозы с целью экономии затрат.....</i>	<i>26</i>

ВНЕДРЕНИЕ ТЛМ В ПОВСЕДНЕВНУЮ ПРАКТИКУ

Важность правильного взятия биологических образцов и анализа лекарственных средств	27
Определение того, какую новую дозу и режим введения следует использовать	28
Оптимизация дозирования основных классов антимикробных препаратов.....	30
Для каких пациентов/препаратов следует использовать ТЛМ?	30
Команда специалистов по оптимизации дозы ТЛМ	31

ВЫВОДЫ	32
--------------	----

ГЛОССАРИЙ	33
-----------------	----

БИБЛИОГРАФИЯ	34
--------------------	----

10 КЛЮЧЕВЫХ МОМЕНТОВ Оптимизация назначения антимикробных препаратов посредством дозирования лекарственного средства и МПК	36
---	----



В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

Принципы назначения антимикробных препаратов

Антимикробные препараты всегда следует назначать с учетом надлежащей практики рационального использования антимикробных средств. Простой набор напоминаний приведен в правилах, известных как «MINDME» (НАПОМИНАНИЕ) (рис. 1), разработанных Дэвидом Лууком (David Looke) и Джоном Фергюсоном (John Ferguson) в 2005 году. [Терапевтические рекомендации: Антибиотики, 2014].

Рис. 1. Золотые правила назначения антимикробных препаратов: MINDME. По материалам Терапевтических рекомендаций: Антибиотики. Версия 15, 2014

- | | |
|----------|--|
| M | Лечение, по возможности, проводится под микробиологическим контролем |
| I | Показания должны быть обоснованными |
| N | Требуется самый узкий спектр |
| D | Режим дозирования соответствует локализации и типу инфекции |
| M | Сведение к минимуму длительности лечения |
| E | Обеспечение монотерапии в большинстве случаев |



Антимикробная терапия основана на выборе наиболее подходящих антимикробных препаратов в комбинации с эффективной дозой и длительностью лечения.

Цели антимикробной терапии

Лечащий пациента врач должен соблюдать принципы дозирования антимикробных препаратов (MINDME), чтобы уничтожить патогенных бактерий в месте инфицирования. Вместе с тем уничтожение патогена не обязательно гарантирует излечение пациента.

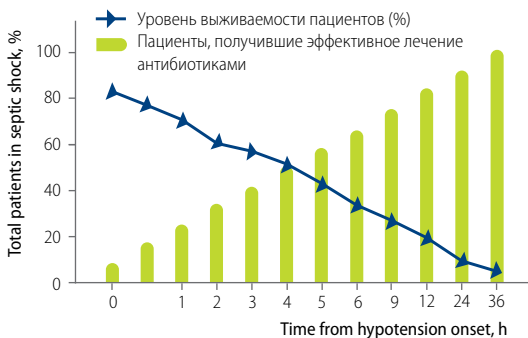
Например, при сепсисе и септическом шоке воспалительная реакция пациента может сыграть ключевую роль в определении исхода инфекции. В случае тяжелой инфекции воспалительные процессы приводят к органной дисфункции и потенциально к смерти пациента. По этой причине раннее начало надлежащей антимикробной терапии имеет большое значение **для снижения бактериальной нагрузки, стимулирующей воспалительный ответ** (рис. 2).

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

Рис. 2. Своевременная и эффективная антимикробная терапия повышает показатель выживаемости.

По данным А. Kumar А. и соавт. Crit. Care Med. 2006. 34 (6): 1589–1596

СМЕРТНОСТЬ ПОВЫШАЕТСЯ НА 7% НА КАЖДЫЙ ЧАС ЗАДЕРЖКИ ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ



Принципы дозирования антимикробных препаратов

При **дозировании антимикробных препаратов** необходимо рассмотреть вопрос взаимодействия между метаболизмом (или физиологией) пациента (**хозяина**), чувствительностью или МПК* патогена (**бактерии**), микробиологическим спектром активности и химическими свойствами антимикробного препарата (**лекарственного средства**) (рис. 3).

Рис. 3. Взаимодействия между пациентом, патогеном и антимикробным препаратом



Режимы дозирования конкретного лекарственного средства определяются для легких или умеренных инфекций. Однако в случае тяжелой инфекции фармакокинетика (ФК†) антимикробных препаратов может быть совершенно иной.

* МПК – это самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая подавляет рост микроорганизма и является мерой чувствительности патогена к антимикробному препарату.

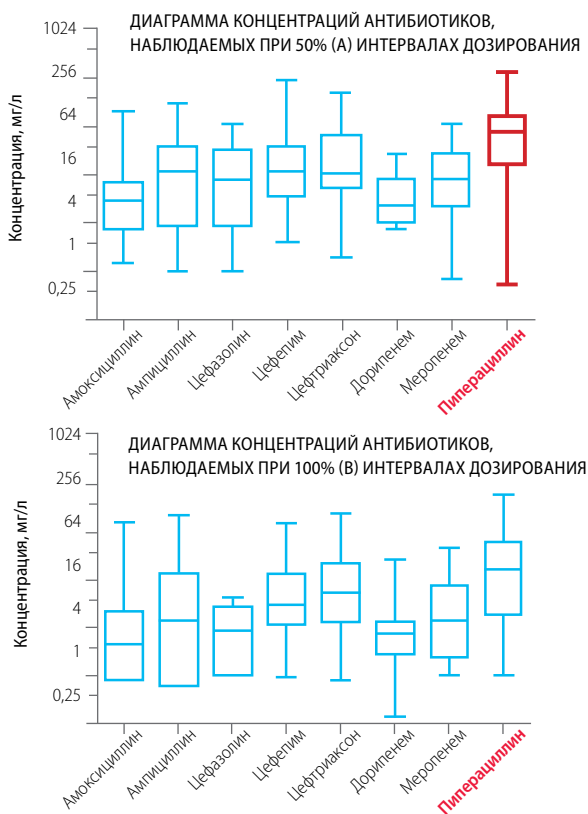
† ФК описывает взаимосвязь между дозой принимаемого лекарственного средства и его концентрацией в организме.

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

Например, у тяжелобольных пациентов имеет место значительная вариабельность концентраций антимикробного препарата в сыворотке крови (на ФК сильное влияние оказывает органная недостаточность), как это показано ниже на рис. 4 для бета-лактамовых антимикробных препаратов, применяемых у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). [Робертс (Roberts), 2014]. Самая высокая вариабельность наблюдается для пиперациллина.

Рис. 4. Определение уровней бета-лактамового антибиотика у пациентов отделения интенсивной терапии (DALI).

По данным: Roberts J.A. и соавт. Clin. Infect. Dis. 2014. 58: 1072–1083. Приведены средние значения, интерквартильный диапазон и размах выборки. Оси у приведены в log₂ масштабе



Более того, учитывая тот факт, что режимы дозирования устанавливаются для относительно новых в клинической практике антибиотиков, патогены в первое время обычно проявляют высокую чувствительность. Однако со временем чувствительность может снизиться (с повышением МПК), тем самым снижая вероятность клинического успеха при рекомендуемых режимах дозирования.

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?



Для проведения эмпирического лечения (выбор антимикробного препарата и его доза) как у тяжелобольных, так и у обычных пациентов врачам очень важно знать локальные значения МПК.

Определения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД)

Фармакокинетика (ФК) описывает взаимосвязь между дозой принимаемого лекарственного средства и его концентрацией в организме. ФК включает в себя физиологические процессы абсорбции, распределения, метаболизма и выведения из организма.

Фармакодинамика (ФД) описывает взаимосвязь между концентрацией лекарственного средства и его фармакологическим эффектом. Она связывает концентрацию лекарственного средства с его способностью уничтожать патоген или подавлять его рост и главным образом выражается посредством МПК.



ФК/ФД оценивает взаимосвязь «доза–концентрация–эффект» и прогнозирует эффект времени–курса лечения, получаемый от назначенной дозы лекарственного средства.

Взаимосвязь ФК–ФД

Доза $\xrightarrow{\text{ФК}}$ Концентрация $\xrightarrow{\text{ФД}}$ Эффект

Изменение способа введения лекарственного средства (дозы, пути, частоты и скорости введения) позволяет получить **максимальный антимикробный эффект** и **свести к минимуму токсические эффекты**, принимая во внимание путь выведения лекарственного средства из организма. При использовании достаточной дозы лекарственного средства вероятность возникновения резистентности к антимикробному препарату может быть снижена.

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

Фармакокинетические характеристики антимикробных препаратов

Вариации ФК могут быть вызваны **гидрофильной** или **липофильной** природой антимикробных препаратов (Pea, 2005) (рис. 5), а также недостаточностью органов, вызванной тяжелыми инфекциями (как это отмечено у пациентов отделения интенсивной терапии).

Резкое изменение ФК с наибольшей вероятностью происходит в случае выводимых почками гидрофильных лекарственных средств. Например, **распределение объема (Vd)**, представляющего собой теоретический объем жидкости, в котором происходит вероятное распределение лекарственного средства для получения концентрации, равной измеренной в плазме крови концентрации, повышается в случае почечной недостаточности из-за удерживания жидкости в организме, а также из-за печеночной недостаточности. В случае гидрофильных лекарственных средств Vd обычно повышается, и в результате появляется необходимость применения более высоких исходных доз антимикробных препаратов для получения терапевтических концентраций в месте инфекции.

Как в случае гидрофильных, так и в случае липофильных лекарственных средств, **изменения в функции почек и/или печени могут оказать влияние на клиренс (CL) антимикробных препаратов**. Однако в случае выводимых почками лекарственных средств эффекты могут оказаться гораздо сильнее.

Рис. 5. Влияние тяжелой инфекции и воспаления на фармакокинетику в соответствии с физико-химическими свойствами антимикробных препаратов. По данным Roberts и Lipman, Crit. Care Med. 2009. 37 (3): 840–851

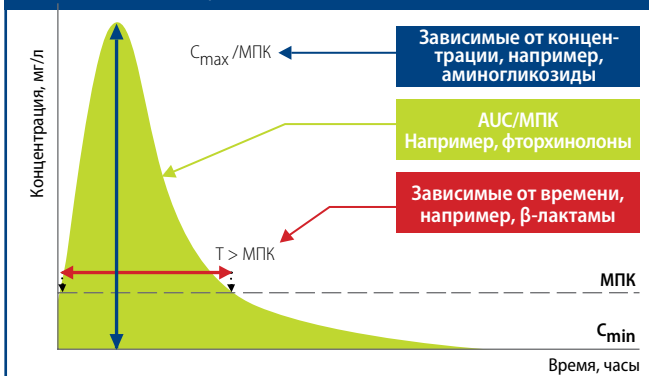
	ГИДРОФИЛЬНЫЕ АНТИБИОТИКИ	ЛИПОФИЛЬНЫЕ АНТИБИОТИКИ
Общая ФК	<ul style="list-style-type: none"> Низкое значение Vd 	<ul style="list-style-type: none"> Высокое значение Vd
Измененная ФК в отделении интенсивной терапии	<ul style="list-style-type: none"> Преимущественно почечный клиренс 	<ul style="list-style-type: none"> Преимущественно печеночный клиренс
	<ul style="list-style-type: none"> Низкая межклеточная проницаемость 	<ul style="list-style-type: none"> Хорошая межклеточная проницаемость
Примеры	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Vd CL ↑ или ↓ в зависимости от функции почек 	<ul style="list-style-type: none"> Vd без изменения CL ↑ или ↓ в зависимости от функции печени
	<ul style="list-style-type: none"> β-лактамы Аминогликозиды Гликопептиды Линезолид Колистин 	<ul style="list-style-type: none"> Фторхинолоны Макролиды Линкозамиды Тигециклин
Адаптация антимикробных препаратов	УВЕЛИЧЕНИЕ ИСХОДНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ДОЗЫ	ИСХОДНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ДОЗА БЕЗ ИЗМЕНЕНИЯ

Vd – объем распределения; CL – клиренс

Классификация фармакодинамики антимикробных препаратов

Различные профили антимикробных препаратов в интервале дозирования (или в 24-часовой период) связаны с максимальными ФД-эффектами.

Рис. 6. Описание трех различных классификаций фармакодинамики антимикробных препаратов; эффекты, зависящие от времени, концентрации и комбинации времени и концентрации.
По данным Roberts и Lipman. Crit. Care Med. 2009. 37 (3): 840–845



- **Зависимые от времени антимикробные препараты** имеют максимальный микробиологический эффект, когда их концентрация поддерживается на уровне выше МПК как можно дольше на протяжении всего интервала дозирования.
- **Зависимые от концентрации антимикробные препараты** имеют максимальный эффект, обусловленный величиной пиковой концентрации антимикробного средства относительно МПК патогена.
- Другие антимикробные препараты имеют **зависимые от комбинации времени и концентрации** характеристики.

Рис. 7. Категоризация антимикробных препаратов в соответствии с ФД-характеристиками.

По данным Робертса Roberts и Lipman, Crit. Care Med. 2009. 37 (3): 840–851

Антибиотики	β-лактамы Карбапенемы Линезолид Эритромицин Кларитромицин Линкозамид	Аминогликозиды Метронидазол Фторхинолоны Телитромицин Даптомицин Хинупристин/ дальфопристин	Фторхинолоны Аминогликозиды Азитромицин Тетрациклины Гликопептиды Тигециклин Хинупристин/ дальфопристин Линезолид
ФД-характеристики уничтожения	Зависимые от времени	Зависимые от концентрации	Зависимые от концентрации и времени
Оптимальный ФД-параметр	$T > \text{МПК}$	$C_{max} \cdot \text{МПК}$	$AUC_{0-24} \cdot \text{МПК}$

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

В случае высокого значения МПК (превышающего диапазон чувствительности) может потребоваться модификация дозирования или замена антимикробного препарата. Если значение МПК слегка повышено, модуляция дозы все еще может обеспечить успешное лечение.

Например, при немного повышенном значении МПК (например, на одно разведение выше пограничного значения чувствительности (концентрации) антимикробного препарата, при котором определяется чувствительность или резистентность видов бактерий к этому антимикробному препарату), применение аминогликозида могло бы дать наилучший эффект при более высокой одноразовой дозе для повышения величины пиковой концентрации.

Вместе с тем для поддержания концентрации на уровне немного выше МПК бета-лактама следует назначать чаще или вводить в течение длительного времени.



Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это измерение уровня лекарственных препаратов в биологических жидкостях (например, в крови или плазме). ТЛМ используется для персонализации дозирования (доза, путь, частота и скорость введения лекарственного средства) и обеспечивает высокую вероятность терапевтического успеха при низкой токсичности.

Что такое терапевтический лекарственный мониторинг?

Хотя ТЛМ чаще всего используется для лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном действия (например, аминогликозиды, гликопептиды), его применение расширяется благодаря:

- **возрастающему количеству пациентов, для которых ФК невозможно предсказать** (например, критическое заболевание, значимые сопутствующие заболевания, пожилые пациенты и пациенты, имеющие слишком малую или слишком большую массу тела);
- **снижающейся чувствительности патогенов**, при которой для достижения терапевтической экспозиции могут потребоваться более высокие дозы антимикробных препаратов, что повысит до максимума успех лечения.

Рис. 8. Критерии использования ТЛМ.

По данным Roberts J.A. и соавт. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012. 73 (1): 27–36

Факторы лекарственных средств (должны иметь все указанные факторы):

- Большая вариабельность между субъектами
- Небольшой терапевтический индекс*
- Установленная зависимость эффекта (или токсичности, или того и другого) от концентрации
- Терапевтический ответ, который не является очевидным

Факторы пациента (любой из указанных):

- Подозреваемые лекарственные взаимодействия
- Подозреваемые неблагоприятные эффекты лекарственного средства/токсичность
- Подозреваемое злоупотребление лекарственными средствами
- Необъяснимая неэффективность лечения
- Подозреваемое несоблюдение режима лечения

Факторы патогена

- Микроорганизмы с множественной лекарственной резистентностью (или повышенное значение МПК для ряда антимикробных препаратов) [Magiorakos, 2012]

*Терапевтический индекс: соотношение токсической дозы и терапевтической дозы лекарственного средства, используемое как мера относительной безопасности препарата для того или иного лечения.

Группы пациентов, у которых фармакокинетика может быть изменена

В некоторых группах пациентов часто наблюдаются **патофизиологические изменения, которые могут привести к очень низким и субтерапевтическим концентрациям лекарственного средства**, и поэтому лечить таких пациентов намного сложнее. Это обычно критически больные пациенты с сепсисом или септическим шоком, дисфункцией органов, иммуносупрессией или ослабленные пациенты. У пациентов, получивших большие объемы восстанавливающих жидкостей, с поврежденными почками или печенью (модифицированный метаболизм лекарственного средства) или получающих лечение несколькими препаратами (лекарственные взаимодействия), может также иметь место изменение концентраций лекарственного средства.

Рис. 9. Основные популяции пациентов с измененной фармакокинетикой

Причина измененной фармакокинетики	Популяция пациентов
<p>Тяжелая патофизиология</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис и септический шок (часто сопровождается органной недостаточностью). В число таких пациентов входят больные со следующими показателями. • Усиленный почечный клиренс (УПК), повышенный клиренс креатинина (>130 мл/мин), связанный с повышенным выводом лекарственного средства почками и с низкими концентрациями антимикробных препаратов [Udy, 2012] • Заместительная почечная терапия (ЗПТ), которая связана с сильно изменяющимися как суб-, так и супратерапевтическими концентрациями лекарственного средства [Jamal, 2015] • Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), имеющая переменное влияние на концентрацию различных препаратов и делающая их обычно суб- или супратерапевтическими [Shekar, 2014] • Иммуносупрессия: трансплантационная фебрильная нейтропения. Фармакокинетика у этих пациентов может быть изменена, и может иметь место инфицирование патогенами с более высоким значением МПК • Травма • Нейрохирургия • Ожоги • Тяжелая почечная или печеночная недостаточность • Эндокардит • Инфекции костей и суставов: антимикробная проницаемость может быть низкой
<p>Исходная физиология</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ожирение • Пожилой возраст • Кистозный фиброз: у пациентов может отмечаться измененная фармакокинетика и инфицирование патогенами с более высокими значениями МПК • Дети • Уже существующая недостаточность органа (например, хроническое заболевание почек) • Ограниченная перфузия крови в периферических тканях

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

Влияние измененной ФК на требования к дозированию препарата

Влияние измененной патофизиологии на ФК обобщено на рис. 10, на котором видно, что воздействие на клиренс лекарственного средства и V_d могут привести к изменению концентраций и терапевтических эффектов.

Рис. 10. Патофизиологическое воздействие на фармакокинетику у критически больных пациентов.

По данным Roberts J.A. и соавт. Lancet Inf. Dis. 2014. 14: 498–509.

Adapted from Roberts J.A. et al. Lancet Inf. Dis. 2014. 14: 498–509

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ



В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗЫ?

НА ФК



CL – клиренс креатинина

Vd – объем распределения

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

?CL – вероятный повышенный клиренс



В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Что такое МПК?

МПК – это ключевой компонент взаимосвязи между антимикробными препаратами и микроорганизмами. Она определяется **как самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая подавляет рост бактерий/грибов, и является мерой чувствительности патогена к антимикробному препарату.**

МПК используются для измерения чувствительности патогена *in vitro* к возможной антимикробной терапии.



- Низкое значение МПК указывает на высокую чувствительность к антимикробному препарату.
- Высокое значение МПК указывает на низкую чувствительность и вероятную резистентность к антимикробному препарату.

Вместе с тем интерпретация значения МПК сильно **зависит как от антимикробного препарата, так и от патогена** (например, при лечении инфекции спинномозговой жидкости низкое значение МПК для *Streptococcus pneumoniae* и цефтриаксона может рассматриваться как наличие резистентности, из-за вероятности сниженного проникновения антимикробного препарата через гематоэнцефалический барьер).



Цель определения чувствительности и измерения МПК заключается в предсказании вероятного успеха или неудачи выбранной терапии.

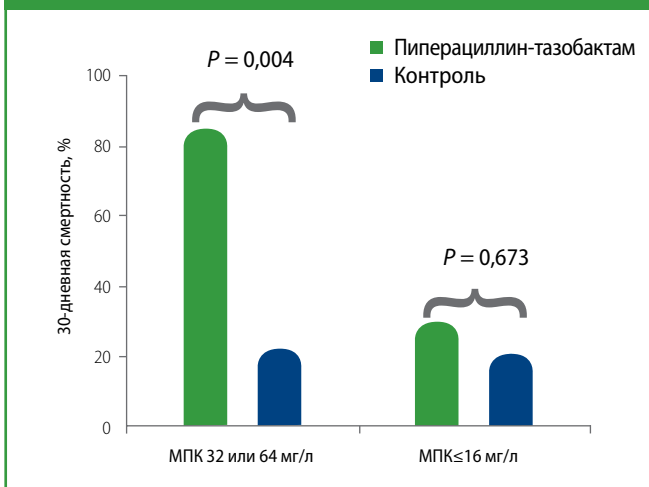
Значение МПК позволяет врачу:

- **выбрать наиболее подходящий антимикробный препарат:** прямая связь между МПК и результатами лечения пациента показана во многих исследованиях, как это видно на рис. 11 и 12;
- **модифицировать дозирование антимикробного препарата,** принимая во внимание чувствительность патогена (МПК) в комбинации с характеристиками пациента и ФК-параметрами лекарственного средства посредством использования ТЛМ. **МПК позволяет определить целевую экспозицию, достигнуть которой можно посредством оптимизированного режима дозирования антимикробного препарата.**

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

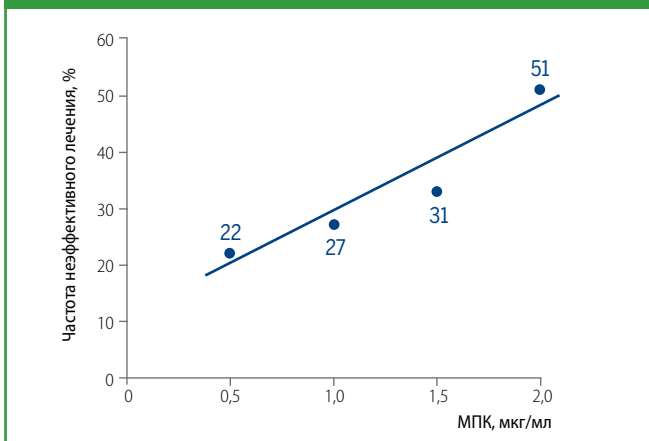
На рис. 11 показан 30-дневный уровень смертности пациентов с бактериемией в зависимости от МПК пиперациллина-тазобактама. У пациентов, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* с высоким значением МПК пиперациллина/тазобактама, с большей вероятностью отмечается высокая смертность спустя 30 дней.

Рис. 11. Взаимосвязь между МПК и результатом лечения пациентов. По данным Tam V. и соавт. Clin. Infect. Dis. 2008. 46: 862–867



На рис. 12 показана прямая зависимость между МПК ванкомицина и частотой неэффективного лечения пациентов, инфицированных резистентным к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Рис. 12. Взаимосвязь между значением МПК и частотой неэффективного лечения ванкомицином пациентов с MRSA-инфекциями. По данным Stevens D.L. Clin. Infect. Dis. 2006. 42: S51–S57



В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Методы измерения МПК и определения чувствительности к антибиотикам (AST)

Антимикробную активность можно измерить с помощью разнообразных *in vitro* методов.

В зависимости от используемого метода результаты выражаются в форме:

- **категорий чувствительности** (чувствительный [Ч], умеренно резистентный [УР] или резистентный [Р])

Интерпретация «**Чувствительный дозозависимый**» (ЧДЗ) является новой категорией при определении антимикробной чувствительности. Это означает, что чувствительность патогена зависит от режима дозирования, используемого у пациента. Для достижения концентраций, которые, вероятно, являются клинически эффективными в отношении изолятов в категории ЧДЗ, необходимо достичь более высокой экспозиции лекарственного средства (т. е. использовать более высокие дозы, более частый прием лекарственного средства или и то и другое), что дает наибольшую вероятность адекватного действия (CLSI M100-S27, 2017).

Категория «**Нечувствительный**» (НЧ) касается штаммов бактерий, для которых установлены только чувствительные пограничные значения из-за отсутствия или редкого возникновения среди них резистентных штаммов.

- и/или **количественная оценка антимикробной активности, МПК**. Единицами измерения МПК являются микрограммы на миллилитр (мкг/мл). **В настоящее время МПК отражает наиболее точную оценку антимикробного эффекта *in vitro*.**



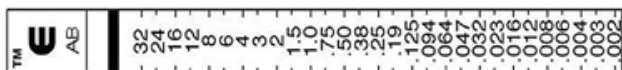
Значения МПК зависят от используемого метода, типа антимикробного препарата, вида микроорганизма и изолята.

- **Макро/микро разведение в питательном бульоне или разведение в агаре**

Это референсные методы измерения МПК. Данная процедура заключается в приготовлении 2-кратных разведений антимикробного препарата в жидкой или в плотной питательной среде. В питательную среду, содержащую снижающиеся концентрации антимикробного препарата, вносят стандартизированную бактериальную суспензию, инкубируют в течение ночи, затем проверяют на видимый бактериальный рост. МПК – это самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая предотвращает рост бактерий.

- **Градиентные тест-полоски МПК (ETEST®)**

Это готовые к использованию тест-полоски, на которые предварительно нанесен градиент антимикробного препарата, как это показано ниже:



Верхняя поверхность пластиковой полоски предварительно откалибрована по постоянной шкале МПК в мкг/мл, показывающей стандартные двукратные разведения, а также значения между этими двукратными разведениями (например, 0,75 мкг/мл). Диапазоны МПК для продуктов ETEST® охватывают 15 двукратных разведений. Доступны также полоски, содержащие 3 разных диапазона концентраций (0,016–256 мкг/мл, 0,002–32 мкг/мл и 0,064–1024 мкг/мл), в зависимости от агента. Эти диапазоны охватывают клинически значимые значения МПК большинства антимикробных агентов и групп микроорганизмов.



■ Автоматизированные системы определения чувствительности к антибиотикам (AST)

В продаже имеются различные системы для AST. Большинство из них дают результаты в течение 18–24 часов. Более быстрые автоматизированные системы, такие как VITEK® 2, могут предоставить результат в тот же день для большинства клинически значимых микроорганизмов (8–24 часа).

Большинство автоматизированных систем позволяет разместить несколько препаратов на одной панели или карте и обычно охватывает клинически значимые концентрации. В некоторых случаях данные, предоставленные автоматизированными системами, могут оказаться недостаточными для принятия решения по дозированию, и тогда может потребоваться дальнейшее определение МПК. Для некоторых пациентов (например, с муковисцидозом) автоматические результаты AST в отношении некоторых видов бактерий (например, *Pseudomonas*, *Burkholderia*...) могут оказаться недостоверными.

■ Диско-диффузионный метод (Кирби Бауер (Kirby Bauer))

Используется также диско-диффузионный метод, но он не определяет фактическое значение МПК. Этот метод заключается в помещении пропитанных антимикробным препаратом дисков фильтровальной бумаги на чашку с агаром, засеянным стандартизированной суспензией микроорганизмов. Чашку инкубируют в течение ночи. Антимикробный препарат диффундирует в питательную среду, и, если антимикробный препарат уничтожает или ингибирует рост бактерий, вокруг диска образуется зона, в которой рост бактерий будет отсутствовать. Размер этой зоны пропорционален эффективности антимикробного препарата, а диаметр зоны соотносится с категориями Ч, УР или Р.

Диско-диффузионный метод может дать результаты только по категориям Ч, УР или Р и **не может дать значения МПК.**

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Что такое клинические пограничные значения МПК?



Клиническое пограничное значение – это концентрация антимикробного препарата, которая определяет, являются ли виды бактерий чувствительными или резистентными к определенному антимикробному препарату.

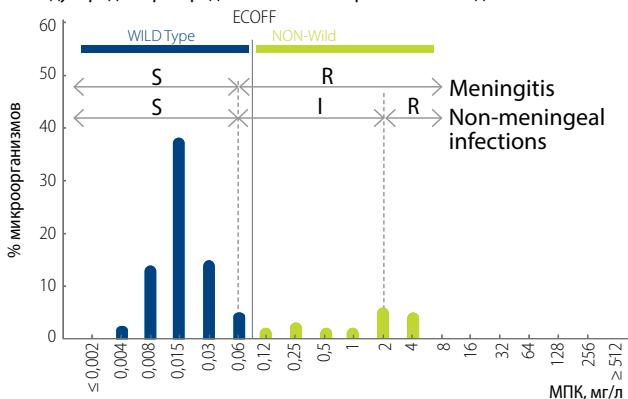
Клинические пограничные значения соотносятся с МПК, которые отделяют штаммы, лечение которых с высокой вероятностью будет успешным, от бактерий, лечение которых, скорее всего, потерпит неудачу.

Фенотип «дикого типа» или с первичной резистентностью (или природной или естественной резистентностью) относится к видам бактерий в естественном состоянии или состоянии дикого типа. Он не содержит каких-либо приобретенных и мутационных механизмов резистентности к антимикробным препаратам. Если природная резистентность обнаружена во всех штаммах «дикого типа», определение чувствительности становится ненужным для этого конкретного класса лекарственных средств [Turnidge and Paterson, 2007].

Изоляты «недикого типа» обладают приобретенной резистентностью и поэтому характеризуются сниженной чувствительностью к антимикробным препаратам.

Рис. 13. Пример эпидемиологической точки отсечения предела для диких и недиких типов бактерий и пограничные значения для менингеальных и неменингеальных инфекций согласно определению EUCAST для бензилпенициллина и *S. pneumoniae*. По данным EUCAST, распределения МПК и ECOFFs [http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/]

Бензилпенициллин / *Streptococcus pneumoniae*
Международное распределение МПК – справочная база данных 2017-05-19



Пограничные значения

Эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF)

Для менингита

$Ч < 0,06$ и $Р > 0,06$ (мг/л)

0,064 мг/л

Для неменингеальных инфекций

$Ч < 0,06$ и $Р > 2$ (мг/л)

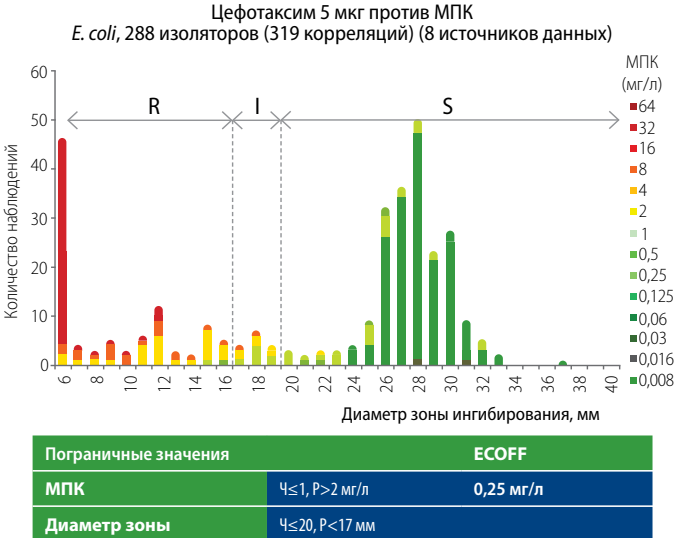


Эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF) позволяет дифференцировать две популяции в соответствии со значениями МПК на «дикий тип» и «недикий тип».

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Рис. 14. Пример пограничных значений по данным EUCAST для цефотаксима и *Escherichia coli*.

По данным EUCAST, разработка и валидация пограничных диско-диффузионных значений Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). [http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/calibration_and_validation/#c7263]



Если значение МПК меньше или равно пограничному значению чувствительности, виды бактерий считаются **чувствительными**, а если оно больше этой концентрации, бактерии считаются **умеренно-резистентными** или **резистентными** к антимикробным препаратам. Классификация «**умеренно-резистентный**» указывает, что штамм бактерий ингибируется *in vitro* такой концентрацией антимикробного препарата, которая сопровождается **неоднозначным терапевтическим эффектом**, и поэтому может потребоваться режим более высокого дозирования. Категория «умеренно-резистентный» используется также из-за присущей определению МПК вариабельности, (+/-) разведение.

Вместе с тем, процесс установления этих пограничных значений в большинстве случаев предполагает нормальную ФК пациента и не всегда учитывает особенные популяции пациентов.

Как видно из приведенного выше примера, в пределах категорий может существовать некоторая неоднородность значений МПК. Это говорит о том, что определение чувствительности, обеспечивающее интерпретацию только на основе категорий, не всегда бывает достаточным, и может потребоваться определить фактическое значение МПК.



У пациентов с резким изменением ФК пограничные значения Ч, UR, P не всегда могут быть соответствующими, и для выбора и дозирования антимикробного препарата потребуется знание МПК.

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Важность МПК для выбора антимикробных препаратов

В сочетании со знанием вероятных экспозиций при применении различных антимикробных препаратов и их доз МПК позволяет выбрать наиболее подходящие антимикробные препараты.

- **Низкое значение МПК** (ниже пограничной чувствительности) указывает на то, что антимикробный препарат с большой вероятностью будет эффективным и поэтому является соответствующим выбором для проведения лечения.
- **Высокое значение МПК** (выше пограничной чувствительности, т. е. умеренно-резистентное или резистентное) означает, что антимикробный препарат может оказывать ограниченное воздействие или быть неэффективным для лечения.

Интерпретация результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам выполняется с использованием стандартных лабораторных методов, рекомендуемых в руководствах. Наиболее часто используются руководства Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Эти руководства регулярно пополняются наиболее современной информацией о выборе лекарственных средств для соответствующих бактерий, интерпретативными стандартами МПК с соответствующими комментариями в отношении механизмов резистентности, дозирования или предполагаемого применения лекарственных средств, правил интерпретации результатов определения чувствительности и контроля качества с использованием стандартизированных процедур.



Следует предпочтительно использовать антимикробные препараты с низким значением МПК по сравнению с пограничным значением чувствительности.

Чем больше соответствует значение МПК диапазону МПК для диких популяций видов бактерий, тем эффективнее будет лечение.

▶ НАГЛЯДНЫЙ ПРИМЕР

В отделение неотложной помощи поступила 23-летняя женщина (60 кг, отсутствие значимого медицинского или хирургического анамнеза, связанного с заболеванием) с диагнозом уросепсис.

Ей эмпирически внутривенно (в/в) вводили 1 г ампициллина каждые 6 часов и разовую дозу гентамицина (в/в 340 мг). В качестве причины заболевания идентифицированы бактерии *E. coli*. Лечение ампициллином продолжалось, несмотря на то что на 3-й день лечения симптомы заболевания продолжали ухудшаться.

Значение МПК для ампициллина составляло 8 мкг/мл (другие значения МПК: ципрофлоксацин <0,064 мкг/мл; цефотаксим 0,25 мкг/мл; меропенем 0,125 мкг/мл; пиперациллин-тазобактам 8 мкг/мл).

ЧТО ВЫ ДОЛЖНЫ СДЕЛАТЬ?

8 мкг/мл – это самое высокое значение МПК, которое ампициллин, вероятно, в состоянии покрыть. Возможны следующие варианты:

- **повышение дозы** до 2 г в/в каждые 4–6 часов (максимальная доза, указанная на вкладыше в упаковку препарата), что может позволить достичь терапевтической концентрации препарата;
- **переход на другой антимикробный препарат** с более низким значением МПК, ниже пограничной чувствительности.

Учитывая другие приведенные выше данные по МПК, ципрофлоксацин является высокочувствительным, и его также можно использовать для лечения, либо в/в, либо перорально, что позволит завершить курс лечения этим же антимикробным препаратом после выписки из больницы.

Дозирование по **400 мг в/в каждые 12 часов** или по **500 мг перорально каждые 12 часов** в данном случае приведет к достаточной концентрации ципрофлоксацина.

Высокий индекс c^{\dagger} /МПК ципрофлоксацина, как показано ниже, указывает на то, что это действующее вещество является **одним из наиболее активных, превосходя другие антимикробные препараты более широкого спектра** действия, такие как меропенем, и **поэтому является предпочтительным для выбора**. Результат МПК означает также, что в данном случае нет необходимости в максимальном дозировании препарата (400 мг в/в каждые 8 часов или 750 мг перорально каждые 12 часов).

Данный наглядный пример показывает, что знание МПК позволяет выбирать способ лечения и дозировку препарата.

*po = перорально

† c = низкое значение чувствительности

► Вычисление индекса c /МПК – EUCAST

МПК, мкг/мл		Низкая чувствительность	c /МПК индекс
		Пограничные значения EUCAST (\leq)	
Ампициллин	8	8	1
Ципрофлоксацин	< 0,064	0,5	7,8
Цефотаксим	0,25	1	4
Меропенем	0,125	2	16
Пиперациллин + тазобактам	8	8	1

► Вычисление индекса c /МПК – CLSI

МПК, мкг/мл		Низкая чувствительность	c /МПК индекс
		Пограничные значения CLSI (\leq)	
Ампициллин	8	8	1
Ципрофлоксацин	< 0,064	0,5	7,8
Цефотаксим	0,25	1	4
Меропенем	0,125	1	8
Пиперациллин + тазобактам	8	16	2

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Важность МПК для определения оптимального режима дозирования лекарственных средств

i. Предупреждение недостаточной дозы

На основании значения МПК дозирование можно корректировать:

- **обычная доза**, если МПК соответствует профилю чувствительности бактерий дикого типа;
- **более высокая доза**, если МПК попадает в диапазон бактерий недикого типа, но все еще находится в диапазоне чувствительности;
- **максимальная доза**, если МПК находится в диапазоне чувствительности, но на пограничном или умеренно-резистентном уровне.

В некоторых случаях в руководствах по определению чувствительности рекомендуется корректировать дозы в соответствии с МПК.

▶ НАГЛЯДНЫЙ ПРИМЕР

Рассмотрение вопроса применения препарата **ЦЕФЕПИМ** против Enterobacteriaceae и в соответствии с рекомендациями CLSI (CLSI M100–S27, 2017):

Пограничные значения для цефепима:

C < 2 мкг/мл

ЧДЗ* 4–8 мкг/мл

P > 16 мкг/мл

Согласно значению МПК существует 3 терапевтические возможности:

- **Для чувствительных штаммов:** рекомендуемая дозировка 1 г каждые 12 часов
- **для ЧДЗ-штаммов** дозировка зависит от МПК:
 - **если МПК = 4**, рекомендуемая доза составляет 1 г каждые 8 часов или 2 г каждые 12 ч;
 - **если МПК = 8**, рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 ч.

*ЧДЗ: Чувствительный дозозависимый



Значение МПК чрезвычайно важно для эффективного дозирования антимикробного препарата. Оно определяет величину экспозиции антимикробного препарата, необходимую для достижения целевой ФК/ФД, связанной с максимальной эффективностью.

Инфекции в особой популяции пациентов (т. е. пациентов отделения интенсивной терапии или пациентов с муковисцидозом) часто вызваны менее чувствительными патогенами, чем обычно встречающиеся в обществе или в других отделениях [Rhomberg, 2006]. Например, в проведенном в Германии исследовании преимущественно грамот-

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

рицательных патогенов (например, *E. coli*, *Klebsiella spp.*) обнаружено, что МПК₉₀ для карбапенемных препаратов в 4–8 раз выше у пациентов отделения интенсивной терапии по сравнению с пациентами, находящимися в других отделениях [Valenza, 2012].

Для выявления патогенов с более высокими значениями МПК полезно измерять МПК в особых группах пациентов [Huttner, 2015]. Для достижения целевых значений ФК/ФД могут потребоваться более высокие дозы антимикробных препаратов.

Для патогенов с пограничной или промежуточной чувствительностью по АСТ-классификации может потребоваться применение более высокой дозы антимикробного препарата.

Информация по дозированию доступна в руководствах по фармакокинетике (например, в Stanford Hospital and Clinics Pharmacy Department Policies and Procedures).

▶ НАГЛЯДНЫЙ ПРИМЕР

Для **МЕРОПЕНЕМА** может потребоваться целевое значение ФК/ФД средней концентрации в интервале дозирования, в четыре раза превышающее МПК.

У 19-летнего молодого мужчины, попавшего в отделение интенсивной терапии с травмой, развилась пневмония, спровоцированная ИВЛ; измеренное значение клиренса креатинина составило 170 мл/мин, что указывает на высокую степень клиренса меропенема и необходимость повышения дозы препарата.

ЧТО ВЫ ДОЛЖНЫ СДЕЛАТЬ?

- Если **МПК патогена составляет 0,25 мкг/мл** (чувствительный), требуется средняя концентрация в интервале дозирования **1 мкг/мл**, а этого можно достичь посредством внутривенного введения **1 г препарата каждые 8 часов**.
- Если **МПК составляет 4 мкг/мл** (умеренно резистентный), требуется средняя концентрация в интервале дозирования **16 мкг/мл**, а для этого потребуются внутривенное введение **2 г меропенема каждые 6 часов**. Если применяется 3-часовая инфузия вместо 30-минутной краткой инфузии, для достижения целевой экспозиции у этого пациента достаточной является доза в **1 г каждые 8 часов**.

В данном наглядном примере для достижения целевой концентрации может быть использована оптимизация дозы меропенема: соотношение МПК путем корректировки трех разных доз, так как меропенем является зависимым от времени антимикробным препаратом:

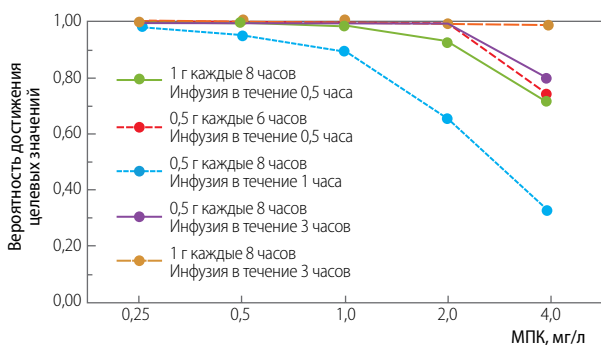
- **более высокая доза** (повышение дозы с 1 г до 2 г);
- **более частое введение** (переход с введения каждые 8 часов на введение каждые 6 часов);
- **продолжительная инфузия** (изменение 30-минутного введения на 3-часовое введение).

См. рис. 15 на стр. 26.

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОЛЬЗА МПК?

Рис. 15. Введение лекарственного средства: Протокол длительной инфузии меропенема

По данным Stanford Hospital and Clinics Pharmacy Department Policies and Procedures (02/2016)



Чем ниже значение МПК, тем больше вероятность достижения целевой ФК/ФД:

- при МПК = 0,25 мкг/мл все схемы лечения приведут к целевой концентрации. Предпочтительной будет более низкая доза;
- при МПК = 4 мкг/мл целевая концентрация будет достигнута только при введении 1 г препарата каждые 8 часов посредством 3-часовой инфузии.

ii. Минимизация высокой дозы с целью экономии затрат

У пациентов с инфекциями, вызванными высокочувствительными микроорганизмами, может быть использована более низкая доза антимикробного препарата, и тем самым будут снижены затраты на его приобретение.

▶ НАГЛЯДНЫЙ ПРИМЕР

Если 65-летней женщине с нормальной почечной функцией назначается ванкомицин для лечения внутрибольничной пневмонии, вызванной резистентным к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), для клинической эффективности предполагается целевое ФК/ФД соотношение AUC/МПК, равное 400 [Moise-Broder, 2004].

Если значение **МПК равно 1,5 мкг/мл**, для достижения целевого значения **AUC, равного 600**, необходима доза ванкомицина **1,5 г в/в каждые 12 часов** (AUC 600/1,5 мкг/мл дает целевое значение соотношения AUC/МПК, равное 400).

Вместе с тем если **значение МПК равно 0,5 мкг/мл**, для достижения целевого значения **AUC, равного 200**, необходима доза ванкомицина **500 мг в/в каждые 12 часов** (AUC 200/0,5 мкг/мл дает целевое значение соотношения AUC/МПК, равное 400).

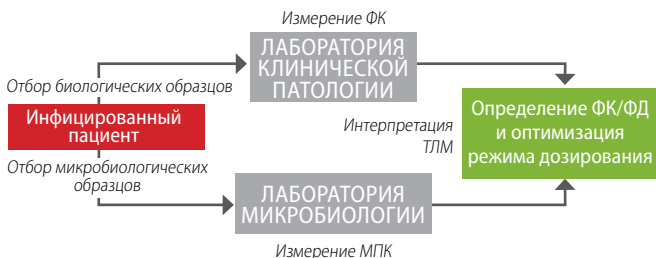
В данном наглядном примере для достижения такого же соотношения AUC/МПК требуется одна треть дозы антимикробного препарата, что может снизить затраты на закупку лекарственного средства.

ВНЕДРЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ПОВСЕДНЕВНУЮ ПРАКТИКУ



Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это измерение уровня лекарственных препаратов в биологических жидкостях (например, в крови или плазме), осуществляемое для определения того, достигнута ли терапевтическая экспозиция в процессе лечения.

Участие клинических микробиологов в измерении МПК так же важно, как и участие лаборатории клинической патологии, измеряющей концентрации лекарственных средств, **так как определение МПК необходимо для установления отношения ФК/ФД** (т. е. МПК является знаменателем, используемым для определения ФК желательной экспозиции, необходимой для достижения целевого индекса ФК/ФД).



Важность правильного взятия биологических образцов и анализа лекарственных средств

Отбор образцов биологических жидкостей для определения концентраций антимикробных препаратов или патогенов, являющихся причиной заболевания, следует выполнять своевременно.

- Если отбор микробиологических образцов происходит после введения начальной дозы антимикробного препарата, присутствие этого препарата в образце биологической жидкости может подавить рост патогена, что помешает его идентификации и определению МПК. Это может привести к излишне продолжительному применению при эмпирическом назначении антимикробных препаратов широкого спектра действия.
- Если отбор биологической жидкости для ТЛМ не будет выполнен в заранее установленное время, интерпретация может быть сделана неверно. Например, если целью отбора образца антимикробного препарата бета-лактама является определение минимальной концентрации препарата, которая вместе с тем должна быть выше значения МПК, но отбор образца выполнен после введения препарата, и анализ показал его высокую концентрацию, это может привести к неверному предположению о необходимости снижения дозы.

Проведение анализов лекарственных средств очень важно для обеспечения точной модификации любой дозы. Неточный результат определения концентрации может привести к несоответствующей модификации дозы, что подвергает пациента риску неэффективного лечения.

Определение того, какую новую дозу и режим введения следует использовать

Модификацию дозы следует осуществлять на основании:

- ФК/ФД-характеристик антимикробного препарата;
- выбранной целевой ФК/ФД;
- доступных данных по концентрации и МПК.

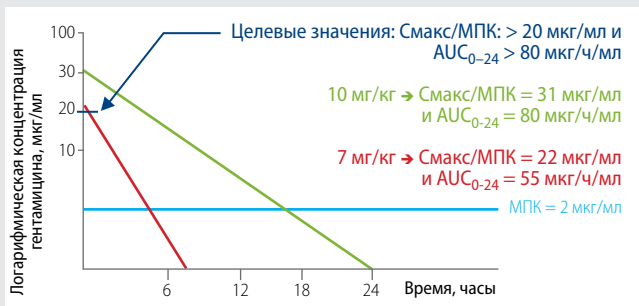
▶ НАГЛЯДНЫЙ ПРИМЕР

Лечение 26-летнего мужчины (80 кг; нормальная концентрация креатинина в сыворотке) с фебрильной нейтропенией после аллогенной трансплантации костного мозга начато эмпирически препаратом Цефепим. Клиническое состояние быстро ухудшается, наблюдается гипотензия, требующая применения умеренных доз норадреналина в отделении интенсивной терапии для поддержания целевого среднего артериального давления. Результаты анализа гемокультуры показали инфекцию *Pseudomonas aeruginosa* в кровотоке (МПК цефепима = 8 мкг/мл; МПК гентамицина = 2 мкг/мл). Лечащая команда запрашивает 3-дневное лечение оптимизированной дозой гентамицина в комбинации с 10–14-дневным курсом оптимизированной дозы цефепима.

➤ **ГЕНТАМИЦИН** (желаемые целевые значения ФК/ФД: целевая пиковая концентрация >20 мкг/мл и целевое значение AUC_{0-24} 80 мкг/ч/мл). Вначале гентамицин вводится в дозе 7 мг/кг (560 мг), и пиковая концентрация составляет 22 мкг/мл, а AUC_{0-24} равняется всего лишь 55 мкг/ч/мл.

КАК СЛЕДУЕТ ВЫПОЛНИТЬ КОРРЕКТИРОВКУ ДОЗЫ?

Ответ. Чтобы поддержать зависящую от концентрации ФД, пациент должен получать более высокую однократную суточную дозу гентамицина. Гентамицин имеет почти линейную ФК, так что в этом случае доза в 10 мг/кг приводит к пиковой концентрации 31 мкг/мл и AUC_{0-24} 80 мкг/ч/мл.



➤ **ДЛЯ ГЕНТАМИЦИНА:** дозировка 10 мг/кг позволяет получать значения выше целевого $S_{\max}/MПК$ и AUC .

ВНЕДРЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ПОВСЕДНЕВНУЮ ПРАКТИКУ

- Если ФД antimicrobного препарата зависит от его концентрации, то предпочтительно повысить дозу препарата, а не частоту дозирования (при условии, что уровень токсичности не достигнут).
- В случае зависимости antimicrobного препарата от времени, предполагается увеличение длительности инфузии или частоты дозирования.

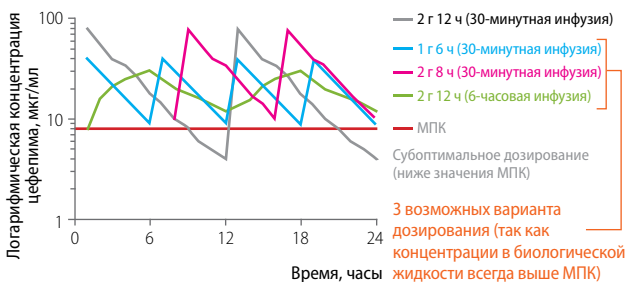
➤ **ЦЕФЕПИМ** (желательное целевое значение ФК/ФД 100% $fT > \text{МПК}^*$ – т. е. минимальная концентрация 8 мкг/мл). Вначале цефепим вводится в дозе 2 г каждые 12 часов (30-минутная инфузия), и минимальная концентрация составляет 4 мкг/мл.

* $fT > \text{МПК}$: процент времени, когда свободная концентрация антибиотика превышает МПК.

КАК СЛЕДУЕТ ВЫПОЛНИТЬ КОРРЕКТИРОВКУ ДОЗЫ?

Ответ. Чтобы поддерживать зависящую от времени ФД, пациент должен получать дозу препарата либо чаще, либо путем более длительной инфузии. Несмотря на то, что у разных пациентов возможны разные результаты по концентрации, иллюстративными концентрациями, полученными при разных дозах, являются:

- более частое введение препарата в дозе 1 г каждые 6 часов (30-минутная инфузия) приводило к получению минимальной концентрации 9 мкг/мл;
- доза 2 г каждые 12 часов (30-минутная инфузия) приводила к получению минимальной концентрации 10 мкг/мл; и
- доза 2 г каждые 12 часов (6-часовая инфузия) приводила к получению минимальной концентрации 12 мкг/мл.



В этом случае, за исключением дозирования 2 г каждые 12 часов, являющегося субоптимальным (ниже значений МПК между 9 и 12 часами), все остальные 3 режима дозирования допустимы: независимо от того, происходит ли дозирование более часто или в более высокой дозе..., либо путем длительной или повторяющейся инфузии). **Выбор будет зависеть от локализации инфекции, микроорганизма и пациента.**

Оптимизация дозирования основных классов антимикробных препаратов в повседневной практике

Класс антимикробных препаратов	Фармакодинамическая классификация	Оптимальный фармакодинамический параметр и обычные значения
Аминогликозиды	Зависимость от концентрации	Смакс/МПК между 8 и 12
Бета-лактамы	Зависимость от времени	Для нетяжелых инфекций, $T > \text{МПК}$ между 40 и 80%*. Концентрация в крови $> \text{МПК}$ и желательнее > 4 -кратного значения МПК для 100% интервала дозирования
Фторхинолоны (например, ципрофлоксацин)	Зависимость от концентрации и времени	$\text{AUC}/\text{МПК} > 30$ для грамположительных бактерий и > 125 для грамотрицательных бактерий. И $\text{Смакс}/\text{МПК} > 10$
Гликопептиды (например, ванкомицин)	Зависимость от концентрации и времени	$\text{AUC}/\text{МПК} > 400$

* в зависимости от микроорганизма и антимикробного препарата: т. е., 40–50% для грамположительных; 60–80% для грамотрицательных; 50–70% для цефалоспоринов; 50% для пенициллинов и 40% для карбапенемов

Для каких пациентов/препаратов следует использовать ТЛМ?

Когда врач не уверен, что стандартный режим дозирования позволит достичь целевого значения ФК/ФД у конкретного пациента, **следует рассмотреть вопрос проведения ТЛМ и дополнить его определением МПК.**

Оба необходимы, так как они вносят вклад в числитель (концентрация антимикробного препарата) и в знаменатель (МПК) для соотношения ФК/ФД. Значительная вариабельность каждого или обоих этих значений может привести к **субтерапевтическим экспозициям антимикробных препаратов.**

Пациенты, у которых концентрации антимикробных препаратов труднопредсказуемы:

- Травма
- Сепсис и септический шок
- Менингит
- Ожоги
- Нейрохирургия
- Панкреатит
- Ожирение
- Муковисцидоз
- Дети
- Почечная недостаточность, требующая проведения почечной заместительной терапии
- Тяжелая печеночная недостаточность

ВНЕДРЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ПОВСЕДНЕВНУЮ ПРАКТИКУ

Наиболее нужные препараты для ТЛМ

- аминогликозиды
- бета-лактамы
- даптомицин
- ванкомицин
- хинолоны
- колистин
- тейкопланин
- линезолид

Вместе с тем этот перечень может быть дополнен любым антимикробным препаратом с высоким значением МПК, чтобы сильно повысить вероятность достижения целевого отношения ФК/ФД.

Команда специалистов по оптимизации дозы ТЛМ



Врачи-инфекционисты, клинические микробиологи и клинические фармакологи являются опорой команды ТЛМ, обеспечивая начало (и завершение) соответствующего лечения.

Клинические микробиологи являются основными членами команды по оптимизации дозы, так как МПК играет ключевую роль в корректировке режимов дозирования. Пациентам со значительно измененной ФК может не потребоваться корректировка дозы, если МПК является низкой. Тесное сотрудничество с местным клиническим микробиологом может облегчить получение этой информации, а также интерпретировать результаты исследования пограничных значений МПК.

Согласно организации больницы, в члены команды могут входить медицинские сестры или средний медицинский персонал, сотрудники лаборатории клинической патологии и врачи, определяющие стратегию рационального применения антимикробных препаратов.

ВЫВОДЫ

Снижающаяся чувствительность патогенов во всем мире в комбинации с повышающейся тяжестью заболеваний, в частности среди критически больных пациентов, является значительной проблемой для работников здравоохранения.

Данный буклет является руководством по использованию МПК и ФК/ФД для проведения и оптимизации антимикробной терапии, что может повысить вероятность успешного лечения пациентов и даже снизить появление резистентных супербактерий.

ФК/ФД является основой оптимизации дозирования антимикробных препаратов. Для определения возможности достижения у пациентов целевых значений концентрации/МПК важно предсказать изменение ФК, что максимально повышает шансы клинического излечения.

МПК играет наиболее важную роль в выборе наиболее эффективного лечения. МПК может помочь работникам здравоохранения в определении:

- необходимости выбора другого антимикробного препарата при потенциально неадекватном лечении;
- возможности использования того же антимикробного препарата, но в более высокой дозе;
- или возможности использования того же антимикробного препарата, но в более низкой дозе для снижения вероятности развития лекарственной токсичности.

В эпоху все более трудно поддающихся лечению пациентов внедрение программ контроля за применением антимикробных препаратов в сочетании со знанием и пониманием значения МПК, измененной ФК и ФК/ФД может способствовать оптимизации лечения и значительному улучшению результатов лечения пациентов.

ГЛОССАРИЙ

Площадь под кривой (AUC)

Площадь, определяемая концентрацией лекарственного средства по отношению к времени. Этот параметр описывает и количественно определяет отношение концентрации введенного препарата в плазме ко времени.

AST

Определение чувствительности к антимикробным препаратам (Antimicrobial Susceptibility Testing – AST).

Пограничное значение

Выбранная концентрация антимикробного препарата, которая определяет, является ли микроорганизм чувствительным или резистентным к этому препарату.

Концентрация

Количество определенного вещества в единице количества другого вещества.

Доза

Количество лекарственного средства.

Дозирование

Установленное количество терапевтического средства, лекарственного препарата, подлежащего приему за один раз или с определенным интервалом.

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)

Самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая уничтожает микроорганизм (снижает исходную культуру бактерий по меньшей мере на 99,9%).

Минимальная подавляющая концентрация (МПК)

Самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая подавляет рост бактерий/грибов. Она используется для измерения чувствительности патогена к антимикробному препарату.

Минимальная подавляющая концентрация 50 (МПК 50)

Самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая подавляет рост 50% штаммов конкретных видов бактерий/грибов, маркер природной чувствительности микроорганизмов к антимикробному препарату.

Минимальная подавляющая концентрация 90 (МПК 90)

Самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая подавляет рост 90% штаммов конкретных видов бактерий/грибов, маркер приобретенной резистентности микроорганизмов к антимикробному препарату.

Фармакокинетика (ФК)

Взаимосвязь между дозой принимаемого лекарственного средства и его полученной концентрацией в организме хозяина.

Фармакодинамика (ФД)

Взаимодействие между концентрацией лекарственного средства и фармакологическим эффектом.

Отношение фармакокинетики/фармакодинамика (ФК/ФД)

Взаимосвязь между дозой принятого лекарственного средства и фармакологическим эффектом, причем концентрация лекарственного средства является промежуточным фактором, определяющим эффект.

Чувствительность, дозозависимость (ЧДЗ)

Новая категория для проверки антимикробной чувствительности. Это означает, что чувствительность патогена зависит от режима дозирования, используемого у пациента.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)

Измерение уровня лекарственного средства в биологических жидкостях (например, в крови или плазме).

Терапевтический индекс

Соотношение токсической дозы и терапевтической дозы лекарственного средства, используемое как мера относительной безопасности препарата для того или иного лечения.

Распределение объема (Vd)

Теоретический объем жидкости, в котором распределяется лекарственное средство для получения концентрации, равной измеренной в плазме концентрации.

Дикий тип (ДТ)

Микроорганизм определяется как вид дикого типа по отсутствию приобретенных и мутационных механизмов резистентности к антимикробному препарату. В дикий тип микроорганизмов входят виды с первичной резистентностью или без нее.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) M100. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 2017*: 27.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). MIC distributions and ECOFFs http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/. Accessed November 2, 2017.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Development and Validation of EUCAST Disk Diffusion breakpoints.
- http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/calibration_and_validation/#c7263. Accessed November 2, 2017.
- Huttner A., Harbarth S., Hope W.W., Lipman J., Roberts J. Therapeutic drug monitoring of the beta-lactam antibiotics: What is the evidence and which patients should we be using it for? *J. Antimicrob. Chemother.* 2015. 70 (12): 3178–3183.
- Jehl F., Chomarat M., Weber M., Gerard A. From susceptibility testing to prescription. Editions bioMérieux 2012.
- Jamal J.A., Mueller B.A., Choi G.Y., Lipman J., Roberts J. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. 82: 92–103.

- Kumar A, Roberts D, Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006. 34 (6): 1589–1596.
- Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012. 18 (3): 268–281.
- Moise-Broder P.A., Forrest A., Birmingham M.C., Schentag J.J. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin. Pharmacokinet.* 2004. 43 (13): 925–942.
- Pea F., Viale P., Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin. Pharmacokinet.* 2005. 44 (10): 1009–1034.
- Rhomberg P.R., Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2006. 56 (1): 57–62.
- Roberts J.A., Paul S.K., Akova M. et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin. Infect. Dis.* 2014. 58 (8): 1072–1083.
- Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Lipman J. et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Inf. Dis.* 2014. 14 (6): 498–509.
- Roberts J.A., Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009. 37 (3): 840–851.
- Roberts J.A., Norris R., Paterson D.L., Martin J.H. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012. 73 (1): 27–36.
- Shekar K., Fraser J.F., Taccone F.S. et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit. Care.* 2014. 18 (6): 565.
- Stevens D.L. The Role of Vancomycin in the Treatment Paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2006. 42 (Suppl. 1): S51–S57.
- Tam V.H., Gamez E.A., Weston J.S. et al. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 46 (6): 862–867.
- Therapeutic Guidelines: Antibiotic. Version 15, 2014 eTG. Melbourne: Therapeutic Guidelines Ltd, 2010.
- Turnidge J., Paterson D.L. Setting and Revising Antibacterial Susceptibility Breakpoints. *Clin Microbiol Rev.* 2007. 20 (3): 391–408.
- Udy A.A., Varghese J.M., Altukroni M. et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012. 142 (1): 30–39.
- Valenza G., Seifert H., Decker-Burgard S. et al. Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012. 39 (3): 255–258.

10 КЛЮЧЕВЫХ МОМЕНТОВ

**Оптимизация назначения
антимикробных препаратов
посредством дозирования
лекарственного средства
и МПК**

1

Что такое минимальная подавляющая концентрация (МПК)?

- МПК – это самая низкая концентрация антимикробного препарата, которая подавляет рост микроорганизмов. Чем ниже МПК, тем выше шанс успешного лечения.
- Это количественная мера, которая зависит от используемого метода (необходимость стандартизации), типа антимикробного препарата, рода, вида и изолята микроорганизма.

2

Почему следует определять МПК?

- Определение МПК позволяет охарактеризовать штаммы микроорганизмов как чувствительные (Ч), умеренно-резистентные (УР) или резистентные (Р).
- Она позволяет работникам здравоохранения предсказать *in vivo* (реакцию пациента) на основании *in vitro* (лабораторных) результатов. Знать МПК важно для выбора лекарственного средства и для персонализации дозирования антимикробного препарата, учитывая чувствительность патогена, в комбинации с параметрами пациента и лекарственного средства.

3

Когда результаты определения чувствительности Ч, УР, Р являются достаточными?

Ч, УР, Р результат является приемлемым в более чем 90% обычных случаев:

- для амбулаторных пациентов
- для тех частей организма, где концентрации антимикробного препарата легко превышают МПК (например, в моче)
- для пациентов, получающих лечение перорально
- для пациентов без иммунодефицита
- когда неэффективность лечения вряд ли опасна для жизни

4

Когда следует определять МПК?

Когда определение Ч, УР, Р является недостаточным (10% случаев):

- Полирезистентные микроорганизмы, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)
- Пациенты с иммунодефицитом и критически больные пациенты
- Трудноизлечимые патогены (т. е. *P. aeruginosa*, *A. baumannii*)
- Если используемый метод тестирования чувствительности является недостаточно точным
- Если необходима персонализация назначения антимикробных препаратов

5

Как можно оптимизировать назначение антимикробных препаратов?

- Путем одновременного измерения концентрации антимикробного препарата и определения МПК микроорганизма в отношении антимикробного препарата.
- Эти две части информации позволяют персонализировать дозирование, достичь фиксированной цели и оптимально лечить пациента.

6

Что такое терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)?

- ТЛМ – это измерение уровня лекарственного средства в биологических жидкостях (например, в крови или плазме).

Доза антимикробного препарата зависит от множества параметров:

- пациента (например, клиническая патология, локализация инфекции, сопутствующие заболевания);
- антимикробного препарата (например, спектр активности и ФК);
- патогена (например, резистентность к антимикробному препарату). Ключевым параметром, связанным с патогеном, является МПК.

7

Почему следует оптимизировать назначение антимикробного препарата?

- Персонализированное дозирование антимикробных препаратов позволяет оптимизировать введение этих препаратов.
- Это позволяет также обеспечить высокую вероятность терапевтического успеха, ограничить токсичность и снизить вероятность возникновения резистентности.

8

Как адаптировать дозирование?

- Адаптация дозирования выполняется путем модификации дозы (т. е. повышения концентрации антимикробного препарата) или частоты введения, или способа введения препарата (постоянная инфузия в сравнении с прерывистой инфузией).
- Для этого требуется одновременно определять концентрации антимикробного препарата в сыворотке (или другой жидкости организма) посредством ТЛМ и измерять МПК микроорганизма в отношении антимикробного препарата.

➤ **Антимикробные препараты** (например, бета-лактамы) → предпочтительным для рассмотрения параметром является **время, в течение которого концентрация в несвязанной (свободной) сыворотке превышает МПК ($fT > \text{МПК}$)**

➤ **Зависящие от концентрации антимикробные препараты** (например, аминогликозиды) → оптимальным для рассмотрения параметром является **максимальная концентрация в сыворотке ($C_{\text{макс}}/\text{МПК}$)**

➤ **Антимикробные препараты, зависящие от времени и концентрации** (например, гликопептиды, фторхинолоны, линезолид) → оптимальным для рассмотрения параметром является **площадь под кривой ($\text{AUC}/\text{МПК}$)**

9 Когда следует выполнять ТЛМ и определять МПК?

- Лекарственные средства имеют узкий терапевтический индекс (например, ванкомицин, аминогликозиды), терапевтический ответ не является очевидным или ФК сильно изменена.
- Снижающаяся чувствительность патогенов, при которой для достижения терапевтической экспозиции могут потребоваться более высокие дозы антимикробных препаратов, что оптимизирует их эффект.

10 Кто может извлечь выгоду из определения ТЛМ и МПК?

Пациенты

- **с тяжелыми патофизиологическими изменениями** (т. е. пациенты, находящиеся в отделении интенсивной терапии, с сепсисом и септическим шоком, трансплантатом, фебрильной нейтропенией, травмой, ожогами, тяжелой формой почечной и печеночной недостаточности).
- **модифицированной физиологией на исходном уровне** (т. е. ожирение, муковисцидоз, пациенты пожилого или детского возраста).



bioMérieux

In vitro диагностика для здравоохранения

Компания bioMérieux, являясь основным игроком в области *in vitro* диагностики, всегда обладала передовым настроем и неустанным желанием способствовать улучшению здравоохранения во всем мире.

Наши диагностические решения имеют большую медицинскую значимость для работников здравоохранения, предоставляя им самую значимую и достоверную информацию в максимальном быстрые сроки в поддержку решений, определяющих терапию пациента.

Миссия компании состоит также в поддержке медицинского образования путем предоставления информации о диагностических возможностях как можно большему количеству людей. Фокусируясь на медицинской значимости диагностики, наша коллекция образовательных буклетов направлена на повышение осведомленности о ключевой роли результатов диагностических тестов в принятии терапевтических решений.

Доступны другие информационные буклеты. Свяжитесь с вашим региональным представителем компании bioMérieux

Информация в данном буклете является ознакомительной и не представляет собой полный набор рекомендаций. bioMérieux не несет ответственности за диагностику или лечение, назначенное лечащим врачом. Всегда консультируйтесь с врачом-клиницистом или другим квалифицированным медицинским персоналом в отношении медицинских вопросов.

Все материалы, опубликованные в данном буклете, являются собственностью ООО «биоМерье Рус» и не могут быть опубликованы в других ресурсах без предварительного согласования с ООО «биоМерье Рус».

Копирование и цитирование материалов данного буклета возможно только с указанием ссылки на первоисточник.

ООО «биоМерье Рус»
115230, Москва, Россия,
1-й Нагатинский проезд, д. 10, к. 1
Тел. +7 (495) 221 10 79
E-mail: info.russia@biomerieux.com
www.biomerieux-russia.com