

Е.В. Сорокина

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ИХ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

THE RATIONAL APPLICATION OF ANTIBIOTICS ON THE BASIS OF THEIR PHARMACOKINETICS IN INFANTS WITH PNEUMONIA

E.V. Sorokina

Summary

Study results of pharmacokinetics of Sizomycine and Amikacin aminoglycozyde antibiotics in infants with severe pneumonia have been shown. It was revealed that the pharmacokinetics of these drugs depends on the patients' condition severity. A significant individual variability of the antibiotics' pharmacokinetics was found that requires their individual dosage. The pharmacokinetic variability is due to "patient's factors". A multiple correlation analysis demonstrated quantitative relationships between pharmacokinetic parameters and such the "patient's factors" as body weight, leukocytes amount, red blood cells sedimentation rate, hematocrit, creatinine and urea serum concentrations, oxygen and carbon dioxide blood partial pressures. An individual prediction of pharmacokinetic parameters, e.g. a total clearance of creatinine according to the "patient's factors" is the basis for the initial calculation of the antibiotic individual dose when it is important to determine the optimal dose quickly.

Резюме

Представлены результаты изучения фармакокинетики антибиотиков-аминогликозидов сизомицина и амикацина у детей раннего возраста с тяжелыми формами острой пневмонии. Установлено, что фармакокинетика этих антибиотиков зависит от тяжести состояния больных. Выявлена выраженная индивидуальная вариабельность фармакокинетики сизомицина и амикацина у больных, что диктует необходимость индивидуализации режимов дозирования антибиотиков. Вариабельность фармакокинетики обусловлена "факторами больного". Множественный корреляционный анализ выявил количественные связи между параметрами фармакокинетики и такими "факторами больного", как масса тела, количество лейкоцитов, СОЭ, величина гематокрита, содержание креатинина и мочевины в сыворотке, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови. Прогнозирование индивидуальных значений фармакокинетических параметров, например общего клиренса аминогликозида по "факторам больного", является основой для расчета индивидуальной дозы препарата на начальном этапе антибиотикотерапии, когда необходимо быстро определить оптимальную его дозу.

При бронхолегочных заболеваниях у детей широко используются самые различные антибиотики. Рациональное применение антибиотиков в педиатрической пульмонологической клинике предусматривает не только выбор препарата с учетом этиологии инфекционно-воспалительного процесса, но и определение оптимального режима антибиотикотерапии. Режим дозирования антибиотика во многом зависит от фармакокинетики лекарственного средства [1,3,6,10,12,13,17].

Понятие "фармакокинетика", как известно, определяет судьбу препарата в организме — его всасывание, распределение, метаболизм, выведение, а его концентрация в крови суммарно отражает эти процессы. Концентрация антибиотика в крови и очаге

инфекции должна обеспечивать терапевтический эффект и не вызывать токсического проявления. Фармакокинетика лекарственного препарата может быть описана с помощью ряда параметров [2].

Константа скорости элиминации (K_{el}) характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) — время, которое необходимо для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови. Период полувыведения зависит от константы скорости элиминации: $T_{1/2} = 0,693 / K_{el}$.

Площадь под кривой концентрация — время (AUC) — площадь фигуры, ограниченной осями ординат и фармакокинетической кривой. AUC отражает

количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения лекарственного препарата. AUC связана с другими фармакокинетическими параметрами — интегральной средней концентрацией, объемом распределения, общим клиренсом.

Интегральная средняя концентрация ($\bar{C}$) наилучшим образом характеризует действующую концентрацию для больного и определяется отношением площади под кривой концентрация—время к интервалу дозирования: $\bar{C} = AUC/T$.

Общий клиренс препарата (Cl_T) характеризует скорость очищения плазмы крови от лекарственного препарата независимо от механизмов элиминации. Общий клиренс определяется отношением разовой дозы (при условии 100% поступления препарата в кровь) к площади под кривой концентрация — время: $Cl_T = D/AUC$.

Объем распределения препарата (V_d) определяет гипотетический объем биологических жидкостей, в которых концентрация лекарственного средства равна его концентрации в сыворотке крови. Объем распределения препарата определяется отношением общего клиренса к константе элиминации: $V_d = Cl_T / Kel$.

На фармакокинетику антибиотиков оказывают влияние физико-химические свойства препаратов, возрастные физиологические особенности, а также различные клинко-функциональные факторы, определяющие состояние больного.

Важной проблемой антибиотикотерапии является выбор оптимальной дозы препарата. Однако проведение фармакокинетических исследований и использование их результатов для расчетов режимов дозирования представляет собой серьезную проблему, особенно в педиатрической практике, так как у детей индивидуальная вариабельность фармакокинетики значительно выше, чем у взрослых [9,13,15]. Поэтому при введении препарата в одинаковой дозе (в мг/кг) его концентрация в крови у одного ребенка может быть во много раз выше, чем у другого. Такие непредсказуемые колебания концентраций могут быть чреваты недостаточной эффективностью или небезопасностью.

Особенно важно обеспечить оптимальный режим введения препаратов, имеющих малый диапазон между терапевтической и токсической концентрациями.

Возможность развития серьезных побочных эффектов, как ото- и нефротоксичность, нервно-мышечная блокада, требует терапевтического мониторинга антибиотиков-аминогликозидов, особенно у детей раннего возраста [8,16]. Для гентамицина, тобрамицина, сизомицина, нетилмицина значения максимальной (пиковой) концентрации должны быть не более 10 мкг/мл, минимальной (перед введением очередной дозы) — не более 2 мкг/мл, для амикацина эти концентрации составляют 30 и 10 мкг/мл, для изепамицина — 40 и 5 мкг/мл соответственно [7,11,14].

Одним из путей преодоления нежелательных последствий является разработка режимов дозирования,

при которых концентрация препарата у больного должна находиться строго в заданном диапазоне, что чрезвычайно важно для педиатрической практики.

Такой подход был реализован в нашей клинике Г.Ф.Панковой и А.А.Фирсовым при разработке режима внутривенного введения ампициллина детям раннего возраста, больным тяжелой пневмонией. Этот режим предусматривал комбинацию внутривенной инфузии антибиотика с одновременным струйным введением в нагрузочной дозе. Для этого были рассчитаны параметры двухчастевой модели фармакокинетики ампициллина у детей раннего возраста. Использование этих расчетов позволило поддерживать концентрацию препарата у детей, больных пневмонией, на заданном терапевтическом уровне (между 5 и 15 мкг/мл) [4].

При клинической апробации режима последовательных инфузий тобрамицина и сизомицина оказалось, что фактические уровни препаратов в большинстве случаев находились в желаемом диапазоне (2–8 мкг/мл) [5]. Вместе с тем даже при введении в этом режиме концентрации аминогликозидов у отдельных больных находились вне пределов терапевтического диапазона.

Наши исследования, проведенные совместно с проф. А.А.Фирсовым, показали, что у детей раннего возраста, больных тяжелой пневмонией и лечившихся в отделении реанимации, фармакокинетические профили этих препаратов очень вариабельны. При этом, несмотря на одинаковую дозу сизомицина (1 мг/кг), вводимую при 30-минутной инфузии, максимальный уровень антибиотика в сыворотке крови варьировал в 20-кратном диапазоне (от 2,4 до 48,3 мкг/мл). Выраженную вариабельность фармакокинетики сизомицина отражали большие значения

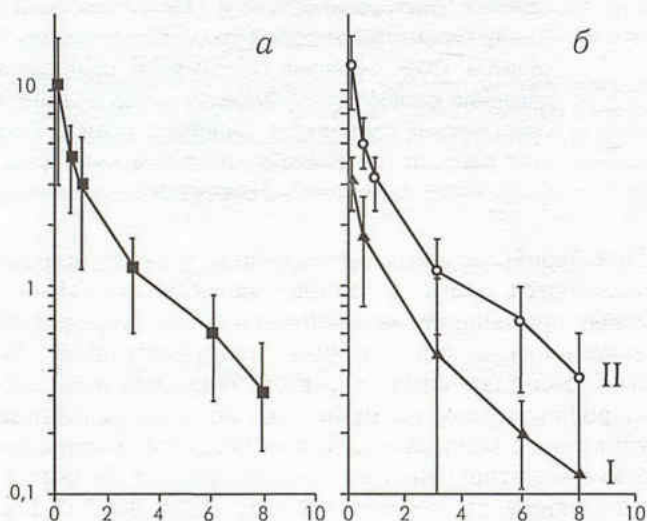


Рис.1. Усредненные фармакокинетические профили сизомицина в сыворотке крови при внутривенном введении.

а — все больные ($n=20$); б — больные в тяжелом (I, $n=4$) и критическом (II, $n=16$) состоянии. Здесь и на рис.5: по оси абсцисс — время окончания инфузии, ч; по оси ординат — концентрация, мкг/мл.

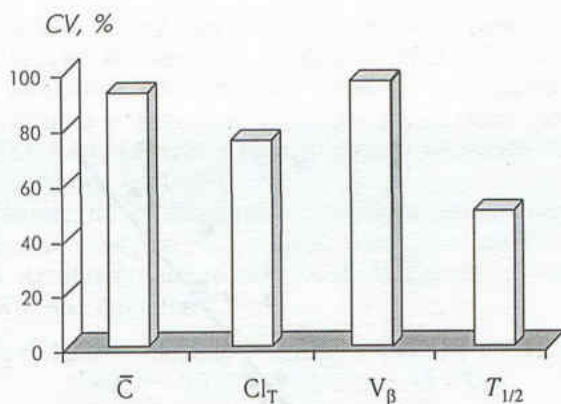


Рис.2. Коэффициенты вариации (CV) фармакокинетических параметров сизомицина у всех обследованных больных ($n=20$).

Здесь и на рис.3: $\bar{C}$ — интегральная средняя концентрация; Cl_T — общий клиренс; V_β — кинетический объем распределения; $T_{1/2}$ — период полувыведения.

доверительных интервалов концентраций (рис.1, а), а также коэффициенты вариации фармакокинетических параметров (рис.2). При этом разброс значений интегральной средней концентрации, общего клиренса, кинетического объема распределения, как видно из рис.2, был значительным, а варибельность значений периода полувыведения была наименьшей. Было отмечено, что при разделении больных на группы в зависимости от тяжести состояния уровень сизомицина у детей, находившихся в крайне тяжелом (критическом) состоянии, был значительно выше на всем протяжении интервала дозирования. При этом даже средняя величина максимальной концентрации превышала терапевтические значения (рис.1, б). Эти данные свидетельствуют о риске создания потенциально токсических концентраций аминогликозидов у больных, находящихся в критическом состоянии. Поэтому увеличение дозы антибиотиков у крайне тяжелых больных не оправдано.

Различия в фармакокинетических профилях сизомицина у больных, находившихся в тяжелом и критическом состоянии, нашли свое отражение в фарма-

кокинетических параметрах. У детей в критическом состоянии интегральная средняя концентрация сизомицина была в 2,5 раза выше, а общий клиренс и кинетический объем распределения — ниже (в 2,4 и 2,8 раза соответственно), чем у больных в тяжелом состоянии (рис.3). Отмеченное уменьшение кинетического объема распределения у крайне тяжелых больных связано со снижением у них количества внеклеточной жидкости, что характерно для детей с выраженным токсикозом и эксикозом [1]. Примечательно, что тяжесть состояния детей практически не влияла на продолжительность периода полувыведения сизомицина ($2,65 \pm 1,65$ и $2,78 \pm 2,54$ ч соответственно), что обусловлено однонаправленными изменениями клиренса и объема распределения. Поэтому коррекция режима дозирования у больных в критическом состоянии должна быть направлена на снижение дозы антибиотика (до 0,75 мг/кг) при сохранении 8-часового интервала дозирования.

Вместе с тем после распределения больных на 2 группы в зависимости от тяжести состояния индивидуальная варибельность фармакокинетики аминогликозида внутри каждой группы оставалась весьма значительной, хотя была выражена в меньшей степени. Для выяснения возможных причин указанной варибельности индивидуальные значения $\bar{C}$ были сопоставлены с некоторыми показателями функционального состояния почек и гемодинамики, одновременно для больных обеих групп (рис.4). Это позволило установить статистически достоверные парные корреляции между $\bar{C}$ сизомицина и уровнем остаточного азота (коэффициент корреляции $r=0,56$), а также между $\bar{C}$ и гематокритным числом ($r=0,66$). Примечательно, что множественный корреляционный анализ индивидуальных значений $\bar{C}$ по совокупности этих двух "факторов больного" (уровню остаточного азота и гематокриту) привел к заметному повышению коэффициента корреляции ($r=0,74$), что подтверждает влияние "факторов больного" на фармакокинетику препарата. Очевидно, что комплексный учет этих факторов надежнее учета каждого из них в отдельности.

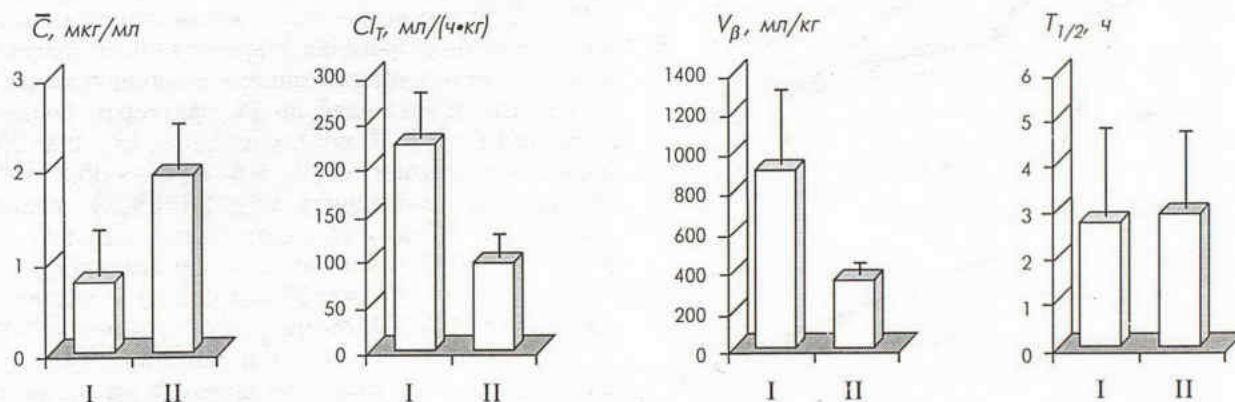


Рис.3. Средние значения фармакокинетических параметров сизомицина при его внутривенном введении и соответствующие доверительные интервалы ($p>0,95$) у больных в тяжелом (I) и критическом (II) состоянии.

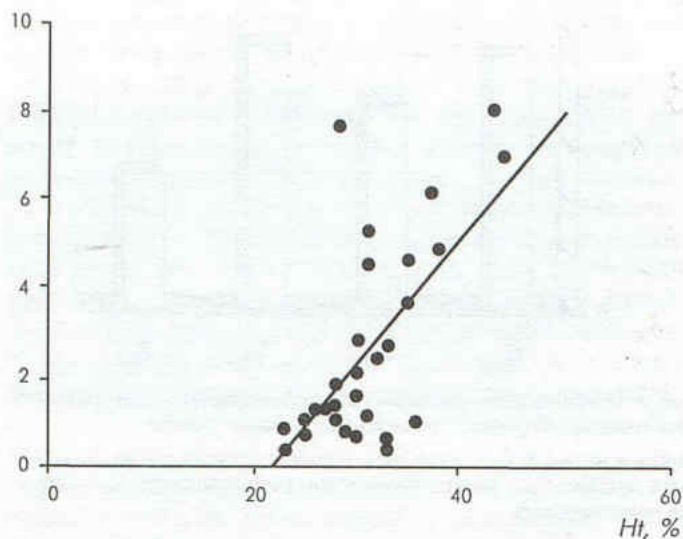
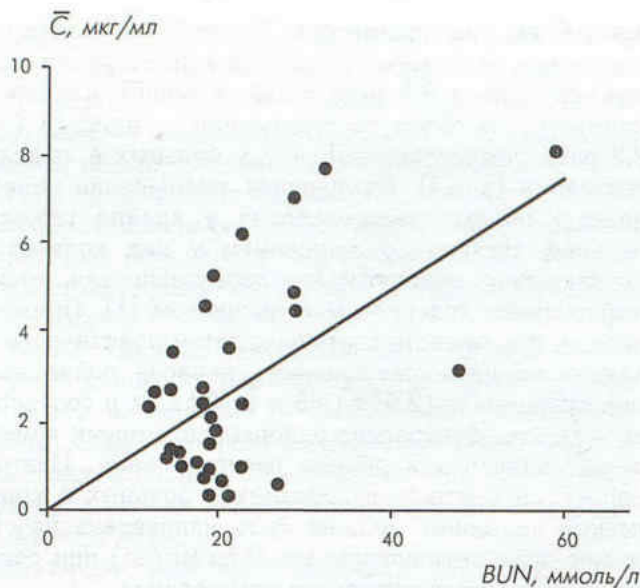


Рис.4. Связи между интегральной средней концентрацией ($\bar{C}$) сизомицина, уровнем остаточного азота (BUN) и гематокритом (Ht) у больных ($n=35$).

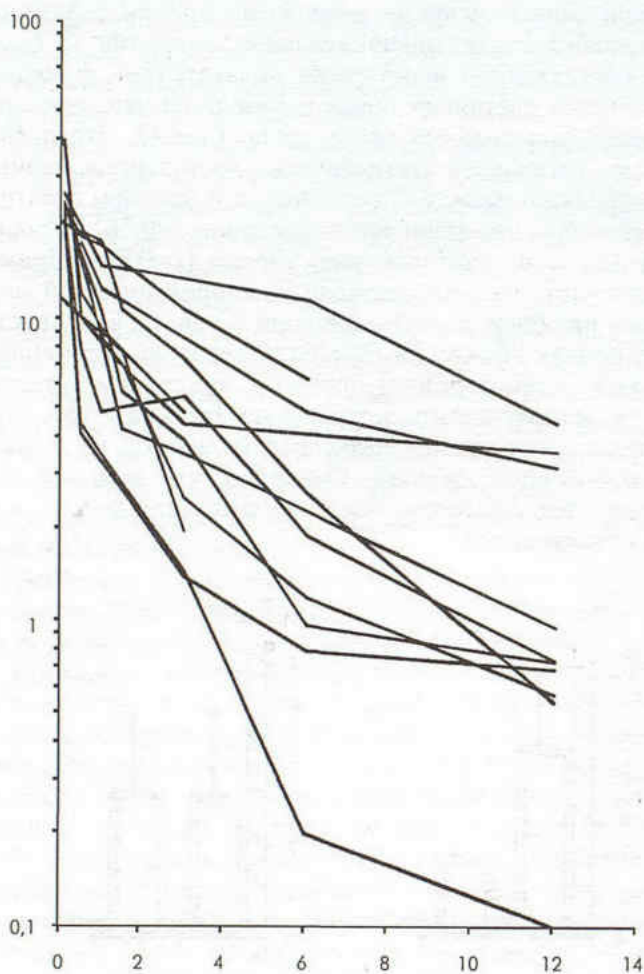


Рис.5. Индивидуальные фармакокинетические профили амикацина в сыворотке крови детей после внутривенной инфузии в дозе 7,5 мг/кг.

Возможности рассматриваемого подхода анализировались при изучении фармакокинетики амикацина после его внутривенной инфузии детям, находившимся в крайне тяжелом (критическом) состоянии. Фармакокинетические профили амикацина у обследованных больных также характеризовались выраженной индивидуальной вариабельностью, несмотря на одинаковую тяжесть состояния и полученную дозу антибиотика (7,5 мг/кг). При этом колебания уровня антибиотика в сыворотке крови, отмеченные через 5 мин и 6 ч после прекращения инфузии, были соответственно 12- и 60-кратными (рис.5).

Выраженность индивидуальных различий в фармакокинетике амикацина отражали и колебания значений параметров общего клиренса Cl_T ($130,6 \pm 20,52$ мл/(ч·кг)), стационарного объема распределения V_{ss} ($582 \pm 113,94$ мл/кг), среднего времени удержания MRT ($5,21 \pm 0,94$ ч), периода полувыведения $T_{1/2}$ ($5,025 \pm 0,975$ ч). Наибольшей индивидуальной вариабельностью характеризовались параметры AUC , V_{ss} и $T_{1/2}$, несколько меньшей — MRT , наименьшей — Cl_T . С целью выявления причин отмеченной вариабельности был проведен множественный корреляционный и регрессионный анализ индивидуальных значений этих показателей по 11 “факторам больного”: возрасту (X_1 ; 1,5–36 мес), массе тела (X_2 ; 2,3–20 кг), количеству лейкоцитов (X_3 ; $6,6 \cdot 10^9$ /л — $35,2 \cdot 10^9$ /л), показателю гематокрита (X_4 ; 26–39%), величине СОЭ (X_5 ; 2–67 мм/ч), центрального венозного давления (X_6 ; 60–220 мм вод. ст.), парциальному давлению кислорода (X_7 ; 42–83 мм рт.ст.) и углекислого газа в крови (X_8 ; 24–50 мм рт.ст.), уровню креатинина (X_9 ; 50–116 мкмоль/л) и мочевины (X_{10} ; 3,33–9,99 ммоль/л) в сыворотке крови, а также ее осмолярности (X_{11} ; 247–320 мосм/кг). Коэффициент множественной корреляции между общим клиренсом

амикацина и 8 "факторами больного" (масса тела, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, величина гематокрита, содержание в сыворотке креатинина и мочевины, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови) оказался наиболее высоким ($r=0,97$).

Совместно с фармакокинетиками было получено уравнение регрессии, которое позволяет прогнозировать индивидуальные значения клиренса по этим 8 "факторам больного":

$$Cl'_T = 1948 - 26,4X_2 - 4,6X_3 - 1295X_4 - 11,1X_5 - 6,8X_7 - 25,3X_8 - 9,8X_9 - 19,1X_{10}.$$

Прогнозирование индивидуальных значений общего клиренса амикацина по этому уравнению характеризовалось не только высокой точностью. Но и минимальной смещенностью. Как видно на рис.6, индивидуальные значения общего клиренса, рассчитанные по фармакокинетическим данным и прогнозируемые по "факторам больного", практически совпадают. Рассеяние точек вокруг "нулевой линии" (биссектрисы угла) достаточно равномерно.

Знание величины общего клиренса позволяет рассчитать индивидуальную дозу амикацина по следующей используемой в фармакокинетике формуле (Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А., 1980) [2]:

$$D_i = D_p \cdot Cl_i / Cl_p,$$

где D_i и D_p — соответственно индивидуальная и стандартная (7,5 мг/кг) дозы, а Cl_i и Cl_p — индивидуальное и среднее (131 мл/(ч·кг)) значения клиренса, установленные в настоящем исследовании.

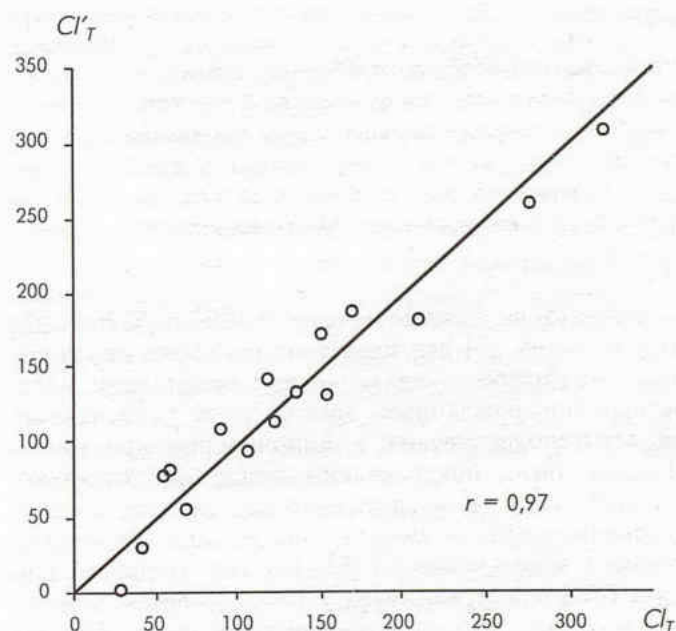


Рис.6. Взаимосвязь индивидуальных значений общего клиренса амикацина (мл/(ч·кг)), рассчитанных по фармакокинетическим данным (Cl_T) и по "факторам больного" (Cl'_T).

Предложенный подход значительно надежней попыток прогнозирования фармакокинетических параметров по какому-либо одному "фактору больного", поскольку позволяет полнее учитывать индивидуальные особенности больного. Конечно, по мере нормализации состояния больного связь между "факторами больного" и фармакокинетическим параметром будет неизбежно утрачена. Тем не менее возможность расчета индивидуального режима дозирования по "факторам больного" имеет особое значение на начальном этапе лечения, когда необходимо быстро определить оптимальную дозу препарата и предотвратить возможность развития тяжелых токсических реакций. Дальнейшая индивидуализация режима дозирования может быть обеспечена путем определения концентрации аминогликозидов в крови (фармакокинетический мониторинг). Оба подхода не следует противопоставлять друг другу, поскольку они представляют собой 2 последовательных этапа индивидуализации дозирования.

Установление корреляции между фармакокинетическими параметрами и характеристиками состояния детей подчеркивает принципиальную возможность опосредованной индивидуализации дозирования аминогликозидов не только при хронических нарушениях метаболизма или функций выделения (например, при хронической почечной недостаточности), но и при транзиторных изменениях этих функций у детей.

Следует подчеркнуть, что особенности фармакокинетики сизомицина и амикацина при пневмонии у детей раннего возраста, обусловленные крайней тяжестью состояния, имеют, по-видимому, общее значение. Можно предположить, что подобные фармакокинетические ситуации имеют место и при использовании других антибиотиков в периоды крайней тяжести больных. Это свидетельствует о необходимости пересмотра дозировок лекарственных средств в критических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каганов С.Ю., Вельтищев Ю.Е. (ред.) Пневмонии у детей. М.: Медицина; 1995.
2. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика: (Руководство). М.: Медицина; 1980.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. Смоленск; 1994.
4. Фирсов А.А., Панкова Г.Ф. Клиническая фармакокинетика и оптимальный режим внутривенного введения ампициллина у детей. Антибиотики 1981; 2: 114-118.
5. Фирсов А.А., Панкова Г.Ф. Создание заданной концентрации тобрамицина и сизомицина в крови детей раннего возраста путем внутривенной инфузии антибиотиков в расчетном режиме. Там же 1982; 11: 30-35.
6. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М.: Ньюдиамед-АО; 1997.
7. Chuck S.K., Raber S.R., Rodvold K.A., Areff D. National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. Clin. Infect. Dis. 2000; 30 (3): 433-439.
8. Fanos V., Cataldi L. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. Drug Saf. 1999; 20 (3): 245-267.

9. Garraffo R. Optimal adaptive control of pharmacodynamic effects with aminoglycoside antibiotics: a required approach for the future. *Int. J. Biomed. Comput.* 1994; 36 (1-2): 43-57.
10. Kollef M.N. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empirical antibiotic selection. *Infect. Med.* 2000; 17 (4): 278-283.
11. Langlass T.M., Mickle T.R. Standard gentamicin dosage regimen in neonates. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 1999; 56 (5): 440-443.
12. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York; 1997.
13. Routledge P.A. Pharmacokinetics in children. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994; 34 (suppl. A): 19-24.
14. Tod M., Padoin C., Petitjean O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38 (3): 205-223.
15. Toyonaga Y. Pharmacokinetics of antibiotics in children. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997; 39 (1): 114-123.
16. Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Amer. J. Med.* 1995; 99 (6b): 9-14.
17. Yurdakok M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk. J. Pediatr.* 1998; 40 (1): 17-33.

Поступила 05.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.233+616.24]-007.17-036.1

А.В.Богданова, Е.В.Бойцова, С.В.Старевская, С.Д.Попов, Г.Л.Мурыгина

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕЧЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

CLINICAL FEATURES AND COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

A.V.Bogdanova, E.V.Boitsova, S.V.Starevskaya, S.D.Popov, G.L.Murygina

Summary

Clinical and radiological features, bronchial inflammation, the immunological status, and prognosis were studied in 96 children with bronchopulmonary dysplasia aged from 1 month to 7 years. These characteristics were found to be relevant to the disease severity. The severe form of the pathology can transform to the chronic bronchiolitis. An analysis of the autopsy results of 9 children died from the bronchopulmonary dysplasia at the age of 6-23 days demonstrated the disease signs at the 6th day of the life.

Резюме

Изучались клинические и рентгенологические симптомы, характер воспаления в бронхах, иммунологический статус и прогноз у 96 детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте от 1 мес до 7 лет. Установлено, что клинические и рентгенологические признаки, выраженность воспалительных изменений слизистой, иммунологические особенности и прогноз определяются тяжестью течения болезни. У детей с тяжелой формой возможно формирование хронического бронхиолита. Анализ результатов аутопсии 9 детей, умерших от бронхолегочной дисплазии в возрасте 6-23 дней, подтвердил наличие признаков болезни уже на 6-й день жизни.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническая обструктивная болезнь детей раннего и дошкольного возраста, представляющая серьезную клиническую и практическую проблему вследствие тяжести заболевания, увеличивающегося числа больных, а также недостаточного знакомства врачей-педиатров, неонатологов, пульмонологов с указанной проблемой. Значительный рост числа больных БЛД связан с лучшей выживаемостью маловесных детей в результате реанимационных достижений, а именно, с более широким применением современных технологий при проведении вентиляционной поддержки новорожденным с различными вариантами синдрома дыхательных расстройств (СДР).

Заболевание впервые описано в 1967 г. *W.H.Northway и соавт.* [8] как следствие синдрома дыхательных расстройств и механической вентиляции маловесных новорожденных. Диагностика базировалась на рентгенологических и клинических критериях. Позднее были представлены эпидемиологические, этиологические и морфологические данные, создана экспериментальная модель, предложены протоколы лечения заболевания [3-5]. По современным данным, БЛД обнаруживается у 15-38% детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г и нуждавшихся в искусственной вентиляции по поводу респираторного дистресс-синдрома новорожденных, и считается 2-м по частоте хроническим бронхо-