

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1855

Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, В.Н. Дроздов, Е.В. Реброва

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Клинико-фармакологические подходы к оптимизации режима дозирования антибактериальных препаратов в педиатрии

Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 13.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Рациональное использование антибактериальных препаратов у детей подразумевает адекватный выбор необходимого лекарственного средства, режима его дозирования и продолжительности лечения с целью достижения максимальной эффективности и минимизации токсических эффектов. Критическое значение для оптимизации режима дозирования имеет знание фармакокинетического и фармакодинамического профиля антибактериального препарата. Стратегия индивидуального выбора режима дозирования с учетом принципов фармакокинетики и фармакодинамики может быть особенно эффективна у пациентов с ожидаемо измененными параметрами фармакокинетики и при инфекциях, вызванных штаммами бактерий с низкой чувствительностью к антибиотикам. В обзоре изложены современные представления о показателях фармакокинетического и фармакодинамического профиля антибактериальных препаратов, наиболее часто используемых в педиатрии, и их связи с клинической эффективностью проводимой терапии.

Ключевые слова: дети, антибиотики, фармакокинетика, фармакодинамика, дозирование, резистентность.

(Для цитирования): Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Дроздов В.Н., Реброва Е.В. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации режима дозирования антибактериальных препаратов в педиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (1): 54–60. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1855

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики являются одним из наиболее часто назначаемых в педиатрии классов лекарственных средств. В частности, в амбулаторной практике антибиотики выписываются при каждом пятом обращении [1]. При стационарном лечении антибиотики получают около 40% госпитализированных детей [2]. Рациональное использование антибактериальных препаратов у детей вклю-

чает адекватный выбор необходимого лекарственного средства, режима его дозирования и продолжительности лечения с целью достижения максимальной эффективности и минимизации токсических эффектов.

Более 100 лет назад доктор Абрахам Якоби, основоположник американской педиатрии, подчеркивая необходимость особого подхода к фармакотерапии у детей, писал: «Педиатрия имеет дело не с «маленькими»

Natal'ya B. Lazareva, Evgeniya V. Chikh, Vladimir N. Drozdov, Ekaterina V. Rebrova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical and Pharmacological Approaches to Optimize the Dosing Regimen of Antibacterial Drugs in Pediatrics

The rational use of antibacterial drugs in children implies an adequate choice of the necessary medication, its dosing regimen, and the duration of treatment in order to achieve maximum efficacy and minimize toxic effects. The knowledge of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the antibacterial drug plays a crucial role for optimizing the dosing regimen. The strategy of individual choice of the dosing regimen, taking into account the principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics, can be especially effective in patients with the expectedly changed parameters of pharmacokinetics and in infections caused by bacteria strains with low sensitivity to antibiotics. The review presents a contemporary view of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of antibacterial drugs most commonly used in pediatrics and their relationship to the clinical efficacy of the administered therapy.

Key words: children, antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dosing, resistance.

(For citation): Lazareva Natal'ya B., Chikh Evgeniya V., Drozdov Vladimir N., Rebrova Ekaterina V. Clinical and Pharmacological Approaches to Optimize the Dosing Regimen of Antibacterial Drugs in Pediatrics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 54–60. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1855

мужчинами и женщинами, для которых требуется «механическое» снижение дозы» [3]. И действительно, при выборе антибактериального препарата и режима его дозирования у детей необходимо опираться на возрастные характеристики фармакокинетических процессов, учитывать степень зрелости систем распределения, метаболизма и выведения лекарственного вещества [4]. Кроме того, в педиатрии особое внимание необходимо уделить фармакотерапии пациентов с тяжелыми инфекциями, муковисцидозом, иммунокомпрометированным больным (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, в т. ч. гемобластозы, трансплантация солидных органов или стволовых клеток, аспления, врожденные иммунодефициты), когда стандартные режимы антибактериальной терапии могут быть неэффективными. Такие пациенты требуют персонализированных подходов к проведению антибактериальной терапии. Критическую роль для оптимизации режима дозирования имеет понимание фармакокинетического и фармакодинамического профиля назначаемого антибактериального препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АНТИБИОТИКОВ

Для антибиотиков, в отличие от других групп лекарственных средств, сложнее определить корреляцию между концентрацией лекарственного препарата в плазме крови или тканях организма и клиническим эффектом. Эффективность антибактериального препарата определяется значением минимальной подавляющей концентрации (МПК) — наименьшей концентрации антибиотика, способной подавить видимый рост микроорганизма в условиях *in vitro*. При развитии инфекционного процесса в организме человека на фармакодинамику антибактериальных средств могут оказывать влияние следующие факторы: локализация инфекции, pH среды в месте инфекции, величина микробной нагрузки [5, 6]. В этой связи при оценке эффективности антибактериальных препаратов в условиях *in vivo* ориентируются на такие

фармакокинетические параметры, как отношение максимальной (пиковой) концентрации к МПК ($C_{max}/MПК$), отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК ($AUC_{0-24}/MПК$) и время, в течение которого концентрация препарата в плазме крови превышает МПК ($T > MПК$) [7].

В соответствии с механизмом противомикробной активности все антибактериальные препараты можно разделить на три категории (табл.). Антибактериальная активность первой группы препаратов зависит от концентрации и постантибиотического эффекта (временное прекращение размножения микроорганизмов в сравнении с контрольной популяцией, содержащей такое же число микроорганизмов, после ограниченного периода воздействия антибиотика). Антибактериальная активность второй группы препаратов зависит от продолжительности действия. В третьей группе активность антибиотиков определяется как продолжительностью действия препарата, так и его концентрацией.

Антибактериальные препараты, активность которых зависит от концентрации в плазме и постантибиотического действия

Антибактериальные препараты, активность которых зависит от концентрации в плазме и постантибиотического действия, демонстрируют максимальную эффективность при достижении высоких концентраций, обеспечивая возможность увеличения интервалов между введениями [10]. Среди антибиотиков этой группы в педиатрии наиболее часто применяются аминогликозиды [1].

Аминогликозиды

Аминогликозиды используются в педиатрической практике на протяжении более 60 лет. Наиболее изученным в детской практике представителем данной группы является гентамицин. Бактерицидное действие аминогликозидов осуществляется за счет образования ковалентных связей с белками бактериальных рибосом и нарушения их синтеза, а степень их активности зависит от максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке

Таблица. Механизмы противомикробной активности, связанные с фармакокинетикой и фармакодинамикой антибактериальных препаратов [8, 9]

Table. Mechanisms of antimicrobial activity associated with pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial drugs [8, 9]

Характеристика противомикробной активности	Группа антибиотиков	ФК и ФД параметры эффективности	Цель при выборе режима дозирования
Антибактериальная активность зависит от концентрации и постантибиотического действия	Аминогликозиды Фторхинолоны Метронидазол Даптомицин Кетолиды	$C_{max} / MПК$ $AUC_{0-24} / MПК$	Увеличение концентрации в плазме: повышение дозы
Антибактериальная активность зависит от продолжительности действия. Постантибиотическое действие минимальное или отсутствует	β -Лактамы Карбенемины Азтреонам Эритромицин	$T > MПК$	Увеличение продолжительности действия: увеличение продолжительности инфузии или частоты назначения
Антибактериальная активность зависит как от продолжительности действия, так и от дозы. Пролонгированное постантибиотическое действие	Макролиды Тетрациклины Гликопептиды Клиндамицин Линезолид	$AUC_{0-24} / MПК$	Увеличение продолжительности действия: увеличение дозы, частоты введения или продолжительности инфузии

Примечание. ФК — фармакокинетика, ФД — фармакодинамика, C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови, МПК — минимальная подавляющая концентрация, AUC_{0-24} — площадь под фармакокинетической кривой, характеризующая суммарную концентрацию лекарственного вещества в плазме крови в течение всего времени наблюдения.

Note. ФК — pharmacokinetics, ФД — pharmacodynamics, C_{max} — maximum drug concentration in the blood plasma, МПК — minimum inhibitory concentration, AUC_{0-24} — area under the pharmacokinetic curve, indicating the total drug concentration in the blood plasma during the whole follow-up period.

крови [9]. R. Moore и соавт. впервые описали взаимосвязь между достижением благоприятного клинического исхода у взрослых пациентов с инфекционным процессом грамотрицательной природы и соотношением $C_{max}/MP \geq 8-10$ [11]. Данный диапазон используется в качестве целевого при подборе индивидуального режима дозирования у детей [12]. Несмотря на то, что в инструкциях по медицинскому применению аминогликозидов традиционно значатся суточные многократные режимы дозирования, оптимальными считаются стратегии назначения аминогликозидов в больших дозах с увеличенными интервалами (один раз в сутки) [13–15]. Такие увеличенные интервалы дозирования имеют преимущества в отношении дозозависимой активности аминогликозидов, клинически проявляющейся развитием существенного постантибиотического эффекта, увеличением активности лейкоцитов [16], минимизацией бактериального роста при падении концентрации антибиотика в плазме ниже уровня МПК [17]. Пролонгирование интервалов между введениями препаратов аминогликозидного ряда является обоснованным также и с точки зрения фармакодинамического эффекта, известного как адаптивная резистентность, когда бактерии развивают обратимое сопротивление к действию антибиотиков. Увеличение интервала между введениями позволяет полностью удалить антибиотик из плазмы, обеспечив таким образом достаточный временной промежуток для восстановления бактериями чувствительности и снижения риска возникновения осложнений, связанных с развитием резистентности к аминогликозидам [18].

Опасения врачей, связанные с развитием нефро- и ототоксичности, серьезно ограничивают применение антибиотиков группы аминогликозидов в терапии тяжелых инфекций, в том числе вызванных полирезистентными возбудителями. Нефротоксические эффекты связаны с накоплением аминогликозидов нефроцитами [19]. Постоянные невысокие концентрации аминогликозидов в плазме ассоциируются с более активным накоплением препаратов в почках, чем при использовании высоких доз, но с увеличенным интервалом [14]. Ототоксичность аминогликозидов связана с продукцией свободных радикалов кислорода, повреждающих кохлеарные и волосковые клетки вестибулярного аппарата [20]. Ототоксичность в большинстве случаев является необратимой; нефротоксичность, напротив, в подавляющем большинстве случаев обратима, однако оба побочных эффекта ведут к пролонгированию сроков госпитализации и, как следствие, существенному увеличению расходов на лечение [21]. Индивидуализация режима дозирования аминогликозидов с использованием фармакокинетических данных способствует значительному снижению развития нефротоксических эффектов [22].

Режим дозирования аминогликозидов у недоношенных детей должен определяться с учетом фармакокинетических параметров антибиотика. С учетом сниженной функции почек у таких детей ожидаемый период выведения препаратов увеличивается со стандартных 2–3 ч до 8–12 [23]. Таким образом, по нашему мнению, стандартный режим дозирования с высокой долей вероятности может привести к развитию токсических эффектов у недоношенных детей. У недоношенных детей также наблюдаются пониженные пиковые концентрации аминогликозидов вследствие увеличенного объема распределения (отношение общего содержания лекарственного препарата в организме к его сывороточной концентра-

ции, V_d), что указывает на необходимость применения у недоношенных детей высоких доз аминогликозидов при увеличенном интервале дозирования (24–48 ч) [23].

При использовании гентамицина в лечении неонатального сепсиса целевая пиковая концентрация должна быть более 8–10 мкг/мл при чувствительности микроорганизмов к МПК менее 1 мкг/мл, целевая концентрация перед введением каждой следующей дозы гентамицина должна составлять менее 0,5–1 мкг/мл [14]. Данный пример демонстрирует возможности персонализации антибактериальной терапии неонатального сепсиса на основании фармакокинетического профиля гентамицина [14]. Во многих случаях с целью определения постоянной концентрации лекарственного препарата в плазме (steady-state concentration) взятие крови проводят в интервале между введением третьей и четвертой дозы [24]. Однако в случае аминогликозидов задержка с определением концентрации в плазме крови может привести к отсрочке изменения режима дозирования и, как следствие, развитию токсических эффектов [25].

Пациенты с муковисцидозом также могут иметь дополнительную пользу от назначения аминогликозидов в режиме с увеличенными интервалами дозирования [26]. Высокие дозы аминогликозидов показаны при муковисцидозе для борьбы с грамотрицательными микроорганизмами, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, по трем причинам: пониженная чувствительность микроорганизмов к антибиотикам; пациенты с муковисцидозом характеризуются повышенными показателями общего клиренса (Cl) и объема распределения (V_d), вследствие чего нуждаются в больших дозах для достижения пиковых концентраций; более высокие дозы антибиотиков требуются для создания высоких концентраций в легочной ткани [27]. Увеличенные интервалы дозирования при назначении высоких доз аминогликозидов позволяют достичь высоких пиковых концентраций и, как следствие, максимальной эффективности, в том числе и при инфицировании микроорганизмами с низкой чувствительностью к антибиотикам [28]. На этом основании данная стратегия была рекомендована Фондом кистозного фиброза (Cystic Fibrosis Foundation, США) как приоритетная [29].

Антибактериальные препараты, активность которых зависит от продолжительности действия

Антибактериальные препараты, активность которых зависит от продолжительности действия, демонстрируют максимальную эффективность при длительной экспозиции в концентрациях, превышающих МПК [30]. Поскольку такие антибиотики не обладают выраженным постантибиотическим действием, бактериальный рост в очаге инфекции может наблюдаться непосредственно после падения концентрации препарата ниже уровня МПК. Достижение максимальной эффективности для данной категории антибактериальных препаратов возможно путем увеличения продолжительности инфузии или частоты назначения.

Бета-лактамы

Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) зачастую используются в педиатрической практике в качестве препаратов первого выбора по причине высокого профиля безопасности. В качестве примеров использования фармакокинетических и фармакодинамических принципов с целью оптимизации антибиотикотерапии можно рассмотреть острый средний отит и бактериемиию.

Основными микроорганизмами, вызывающими острый средний отит у детей и новорожденных, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [31]. Резистентность *S. pneumoniae* к β -лактамам может быть преодолена путем увеличения дозы антибиотика. К примеру, в исследовании P. Flume и соавт. чувствительность наиболее часто выделяемых изолятов *S. pneumoniae* составляла (МПК) < 2 мкг/мл для пенициллина при внутривенном введении, < 0,06 мкг/мл для пенициллина при пероральном введении и менее 1 мкг/мл для цефалоспоринов (внутривенный путь) [29]. Таким образом, вероятность эрадикации возбудителя (исчезновение возбудителя в биологических жидкостях — мокроте, моче, плевральном выпоте, крови, при микробиологическом исследовании) составит 80–85% при $T > \text{МПК}$ 40–50% и порядка 100% при $T > \text{МПК}$ 60–70% [32]. Высокие дозы амоксициллина, назначаемые дважды в сутки, позволяющие достичь высокой концентрации антибиотика в жидкости среднего уха и преодолеть возможную резистентность *S. pneumoniae* [33]. В этой связи рекомендованный режим дозирования лечения пенициллинрезистентных форм *S. pneumoniae* составляет 75–90 мг/кг в сутки [34]. Однократное внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг позволяет достичь через 72 ч концентрации антибиотика в жидкости среднего уха на уровне 9,5 мг/кг и 4,8 мг/кг через 96 ч, достигая показателя $T > \text{МПК}$ около 100% на протяжении нескольких суток даже для устойчивых штаммов *S. pneumoniae* [35].

При лечении бактериемии и других серьезных инфекций клиническая эффективность проводимой антибактериальной терапии зависит от концентрации свободной фракции антибактериального препарата в плазме крови [36]. У больных, находящихся в критическом состоянии, и иммунокомпрометированных пациентов особенно важно достижение бактерицидного эффекта, в связи с чем продленная или постоянная инфузия имеет преимущества перед традиционным (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению) режимом дозирования β -лактамов антибиотиков. В случае продленной инфузии время, в течение которого концентрация антибиотика в плазме превышает МПК, значительно увеличивается, что особенно важно для борьбы с микроорганизмами с низкой чувствительностью [37]. В исследовании J. Courter и соавт. проведен сравнительный анализ продленного и традиционного режима введения β -лактамов (цефепим, цефтазидим, имипенем/циластатин, меропенем, пиперациллин/тазобактам) у детей в возрасте 2–12 лет при инфекции, вызванной *P. aeruginosa* [38]. Использование продленного режима введения позволяет достичь более высоких плазменных концентраций β -лактамов [39] и, как результат, снижения летальности, а также сроков и стоимости госпитализации у взрослых пациентов с бактериемией [40]. Несмотря на это, результаты единственного систематического обзора не поддерживают рутинного использования продленной инфузии у детей [41]. В этой связи необходимы клинические исследования в отношении оценки влияния продленной инфузии β -лактамов антибиотиков на исход заболевания в педиатрической практике.

Антибактериальные препараты, активность которых зависит от продолжительности действия и длительности постантибиотического действия

В то время как для достижения адекватного бактерицидного эффекта β -лактамам необходимо поддержа-

ние постоянной концентрации в плазме, превышающей МПК, другие антибиотики, эффективность которых также зависит от времени, превышающего МПК, обладают дополнительной антибактериальной активностью даже после падения их концентрации ниже уровня МПК. К этой категории относятся макролиды, тетрациклины, клиндамицин, линезолид и ванкомицин. К примеру, постантибиотический эффект ванкомицина зависит от типа микроорганизма и может составлять от 0,7 до 2,6 ч для *Staphylococcus aureus* и от 4,3 до 6,5 ч для *Staphylococcus epidermidis* [42]. Для данной категории антибиотиков основным параметром фармакокинетического и фармакодинамического профиля, определяющим клиническую эффективность, является отношение «площадь под фармакокинетической кривой (AUC)/МПК» [43].

Ванкомицин

История применения ванкомицина в клинике берет свое начало в 1958 г. Ванкомицин оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования биосинтеза клеточной стенки бактерий, и основное значение имеет как препарат для терапии инфекций, возбудителями которых являются метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), а также энтерококки, резистентные к ампициллину и аминогликозидам [9]. У взрослых пациентов при инфекциях, вызванных MRSA, достижение значения $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$ ассоциируется с достижением благоприятного клинического исхода заболевания по сравнению с пациентами, у которых соотношение $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК}$ составляет менее 400 [44]. Современные клинические рекомендации по лечению MRSA-инфекций опираются именно на данный параметр фармакокинетического/фармакодинамического профиля [45]. Для детей с MRSA-инфекцией рекомендовано внутривенное введение ванкомицина в дозе 15 мг/кг каждые 6 ч для изолятов с чувствительностью менее 1 мг/мл ($\text{МПК} \leq 1$ мг/мл) [43]. Однако исследования, подтверждающие более высокую вероятность достижения благоприятных клинических исходов у детей при $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$, до настоящего времени не проводились.

С участием детей было проведено несколько исследований, посвященных фармакокинетическому моделированию достижения оптимальных значений показателя $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$ при различных режимах дозирования ванкомицина. Так, А. Фрумоуер и соавт. провели фармакокинетическое моделирование для детей в возрасте от 2 до 12 лет с изучением двух режимов дозирования ванкомицина — 40 и 60 мг/кг в сутки [46]. Авторы показали, что достижение $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$ более вероятно при использовании ванкомицина в дозе 60 мг/кг в сутки (целевой показатель достигнут у 88–98% детей в сравнении с 58–66% при использовании препарата в дозе 40 мг/кг в сутки) [47]. Однако такой результат далеко не всегда достижим в условиях реальной клинической практики: R. Chhim и соавт. показали, что значение $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$ было достигнуто только у 40% из 96 детей, получавших ванкомицин в дозе 60 мг/кг в сутки [48].

Современные клинические рекомендации указывают на необходимость поддержания концентрации ванкомицина на уровне 15–20 мкг/мл у взрослых пациентов с генерализованной MRSA-инфекцией для изолятов с чувствительностью, соответствующей $\text{МПК} \leq 1$ мкг/мл [45]. К такому же уровню концентраций обычно стремятся и при применении ванкомицина в педиатрической практике [49]. А. Фрумоуер и соавт. полагают, что концентрация

ванкомицина на уровне 7–10 мкг/мл позволяет достичь целевого значения $AUC_{0-24}/MPK > 400$ у 90% детей при введении препарата в дозе 15 мг/кг каждые 6 ч [50]. Однако в условиях реальной клинической практики (Детский госпиталь штата Огайо, США) только у 67% детей был достигнут целевой уровень $AUC_{0-24}/MPK > 400$, когда концентрация ванкомицина в плазме составляла 8–10 мкг/мл [51]. Это позволило предположить, что указанная концентрация может обеспечить адекватный бактерицидный эффект при инфицировании штаммами MRSA с чувствительностью на уровне $MPK < 1$ мкг/мл и не сможет обеспечить адекватного эффекта для штаммов с $MPK \geq 1$ мкг/мл.

Таким образом, на сегодняшний день нет уверенности в том, что целевые фармакокинетические показатели эффективной дозы ванкомицина, улучшающие прогноз у взрослых пациентов, применимы для детей. Возможно, это связано с увеличенным клиренсом ванкомицина у детей, что потенциально может потребовать применения препарата в более высоких дозах при сокращении интервалов между введениями. Требуется проведение дополнительных исследований в детской популяции с целью определения оптимальных значений AUC_{0-24}/MPK .

Линезолид

Линезолид оказывает ингибирующее действие на синтез белка микроорганизмами, обладает бактериостатическим действием, является препаратом выбора для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками [10]. В настоящее время линезолид широко используется в мировой педиатрической практике в связи с ростом инфекций, обусловленных MRSA (с промежуточной чувствительностью к ванкомицину) и VRE (ванкомицинрезистентные энтерококки) [52]. Линезолид характеризуется времязависимой эффективностью с постантибиотическими эффектами средней продолжительности, зависящими от величины превышения MPK [53]. Исследование С. Rayner и соавт. продемонстрировало взаимосвязь между значением AUC_{0-24}/MPK на уровне 80–120, показателем $T > MPK > 85\%$ и благоприятным исходом лечения бактериемии при инфекциях нижних дыхательных путей и инфекциях мягких тканей у взрослых пациентов [54].

Для линезолида, как и для многих других лекарственных препаратов, при применении у детей характерно увеличение общего клиренса, меньшее значение AUC , более короткий период полувыведения [55]. В исследованиях с участием детей продемонстрировано, что более частое введение (каждые 8 ч) линезолида требуется пациентам в возрасте до 12 лет с целью достижения оптимального фармакокинетического и фармакодинамического профиля препарата [55]. При сепсисе, когда объем распределения (V_d) и клиренс (Cl) зачастую увеличены, применение линезолида в традиционных режимах дозирования может привести к достижению всего лишь субоптимальных концентраций антибиотика у детей [56].

Дети, страдающие муковисцидозом, отличаются от здоровых детей более высоким общим клиренсом, что требует введения более высоких доз лекарственных препаратов. Подтверждение этому было получено в исследовании R. Santos и соавт., которые показали, что введение линезолида в стандартном режиме (10 мг/кг каждые 8 ч) не позволяет достичь целевых показателей, достаточных для подавления роста *S. aureus* [57]. Важно

отметить, что для линезолида характерна дозозависимая гематотоксичность (тромбоцитопения, анемия) [58]. Введение линезолида в режиме продленной инфузии, может, с большей вероятностью обеспечить достижение оптимальных показателей фармакокинетического профиля (AUC_{0-24}/MPK на уровне 80–120, $T > MPK > 85\%$) с возможным снижением общей суточной дозы по сравнению со стандартным режимом, однако требуются дополнительные клинические исследования в педиатрической популяции.

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ С ПОЗИЦИИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ

Изучение фармакокинетики лекарственных препаратов в рамках регистрационных исследований дают усредненное описание фармакокинетических параметров препарата в популяции, не предоставляя врачу рекомендаций по выбору оптимального режима дозирования у отдельных категорий пациентов. Антибиотики, в свою очередь, относятся к препаратам с высокой межличностной вариабельностью фармакокинетических характеристик, напрямую зависящих от тяжести состояния и сопутствующих заболеваний конкретного пациента. Рекомендованные схемы эмпирической антибактериальной терапии основываются на данных популяционного изучения фармакокинетики/фармакодинамики и позволяют увеличить вероятность достижения терапевтического эффекта. Однако в отдельных случаях, требующих персонализированных подходов к назначению антибактериальных препаратов, оптимален терапевтический лекарственный мониторинг (повторное измерение концентрации свободной фракции антибактериального препарата в плазме крови) для подбора адекватного режима дозирования. Терапевтический лекарственный мониторинг доступен для небольшого количества антибактериальных препаратов, таких как аминогликозиды и ванкомицин. Прямое измерение свободной концентрации антибиотика в крови позволяет выработать оптимальный режим дозирования препарата, особенно у пациентов с ожидаемыми нарушениями фармакокинетических процессов и, как следствие, высокой вероятностью развития токсических эффектов и неэффективностью антибактериальной терапии. В настоящее время доступны компьютерные программы (NONMEM, PDx-MCPM, S-ADAPT, MONOLIX и др.) [59], позволяющие на основании данных о концентрации лекарственного препарата в плазме крови рассчитать оптимальный режим дозирования препарата, основываясь на параметрах фармакокинетического/фармакодинамического профиля. В частности, S. Rayner и соавт. показали возможности расчета основных фармакокинетических параметров ципрофлоксацина у детей, страдающих муковисцидозом, на основании индивидуального измерения концентрации в разные промежутки времени при использовании программы NONMEM, что позволит избежать назначения препарата в заведомо низких дозах у пациентов с тяжелым течением инфекций в условиях реальной клинической практики [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация о фармакокинетическом/фармакодинамическом профиле конкретного антибактериального препарата является ключевой при выборе режима дозирования у детей, особенно с тяжелым течением инфек-

ции, а также у особых категорий пациентов с ожидаемо измененными фармакокинетическими параметрами. Несмотря на то, что стандартные режимы дозирования подходят для большинства детей, очень важно выделить популяции, требующие персонализированных подходов к выбору стратегии антибактериальной терапии. Кроме того, в настоящее время педиатры часто имеют дело с инфекциями, вызванными резистентными возбудителями. В этом случае особую актуальность представляет разработка индивидуализированных режимов дозирования на основании параметров фармакокинетического/фармакодинамического профиля препарата.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128(6):1053–1061. doi: 10.1542/peds.2011-1337.
2. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, et al. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):e242–253. doi: 10.1097/INF.0b013e318286c612.
3. Демецкая А. Дети и лекарства // *Фармацевт практик*. — 2015. — №6. [Demetskaya A. Deti i lekarstva. *Farmatsevt praktik*. 2015;(6). (In Russ).] Доступно по: <http://fp.com.ua/articles/8005-5013-2/> Ссылка активна на 12.01.2018.
4. Anderson BJ, Holford NH. Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(3):222–237. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03536.x.
5. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, et al. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):223–230. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.11.006.
6. Яковлев С.В. Фармакодинамические и фармакокинетические подходы к оптимизации применения ломефлоксацина // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1998. — Т. 43. — № 10 — С. 42–45. [Yakovlev SV. Farmakodinamicheskie i farmakokineticheskie podkhody k optimizatsii primeneniya lomefloksatsina. *Antibiotics and chemotherapy*. 1998;43(10):42–45. (In Russ).]
7. Trivedi A, Lee RE, Meibohm B. Applications of pharmacometrics in the clinical development and pharmacotherapy of anti-infectives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(2):159–170. doi: 10.1586/esp.13.6.
8. Craig WA. *Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications*. In: Nightingale CH, Ambrose PG, Murakawa T, editors. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. 2nd ed. New York: CRC Press; 2007. pp. 1–22.
9. *Клиническая фармакология*. Учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 1024 с. [Klinicheskaya farmakologiya. Uchebnik dlya vuzov. Ed by V.G. Kukes, D.A. Sychev. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (In Russ).]
10. *Справочник по антимикробной терапии* / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. — Смоленск: МАКМАХ; 2010. — 415 с. [Spravochnik po antimikrobnoi terapii. Ed by R.S. Kozlov, A.V. Dekhnich. Smolensk: MAKMAKH; 2010. 415 p. (In Russ).]
11. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987;155(1):93–99. doi: 10.1093/infdis/155.1.93.
12. van Donge T, Pfister M, Bielicki J, et al. Quantitative analysis of gentamicin exposure in neonates and infants calls into question its current dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;AAC.02004-17. doi: 10.1128/AAC.02004-17.
13. Mohamed AF, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. Б. Лазарева <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

Е. В. Ших <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

В. Н. Дроздов <http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Е. В. Реброва <http://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

with predictions of dosing schedules in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):179–188. doi: 10.1128/AAC.00694-11.

14. Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD005091. doi: 10.1002/14651858.CD005091.pub3.

15. McDade EJ, Wagner JL, Moffett BS, Palazzi DL. Once-daily gentamicin dosing in pediatric patients without cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2010;30(3):248–253. doi: 10.1592/phco.30.3.248.

16. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, et al. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J Chemother*. 1995;7(4):355–362. doi: 10.1179/joc.1995.7.4.355.

17. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, et al. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs*. 2011;71(17):2277–2294. doi: 10.2165/11597020-000000000-00000.

18. Salehifar E, Rafati MR. Extended-interval dosing of aminoglycosides in pediatrics: a narrative review. *Journal of Pediatrics Review*. 2015;3(2):e2652. doi: 10.17795/jpr-2652.

19. Rougier F, Claude D, Maurin M, Maire P. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2004;4(2):153–162. doi: 10.2174/1568005043340858.

20. Beaubien AR, Desjardins S, Ormsby E, et al. Incidence of amikacin ototoxicity: a sigmoid function of total drug exposure independent of plasma levels. *Am J Otolaryngol*. 1989;10(4):234–243. doi: 10.1016/0196-0709(89)90002-1.

21. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):144–150. doi: 10.1093/ndt/gfq375.

22. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med*. 2003;114(3):194–198. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01476-6.

23. Nielsen EI, Sandstrom M, Honore PH, et al. Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates: population modelling of a prospective study. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(4):253–263. doi: 10.2165/00003088-200948040-00003.

24. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS, Jr. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy*. 2001;21(4):443–451. doi: 10.1592/phco.21.5.443.34490.

25. Neely M, Jelliffe R. Practical, individualized dosing: 21st century therapeutics and the clinical pharmacometrician. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):842–847. doi: 10.1177/0091270009356572.

26. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35(4):313–329. doi: 10.2165/00003088-199835040-00004.

27. Lam W, Tjon J, Seto W, et al. Pharmacokinetic modelling of a once-daily dosing regimen for intravenous tobramycin in paediatric cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1135–1140. doi: 10.1093/jac/dkm097.
28. Smyth AR, Bhatt J, Smyth AR. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(3):CD002009. doi: 10.1002/14651858.CD002009.pub6.
29. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802–808. doi: 10.1164/rccm.200812-1845MP.
30. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, et al. An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1416–1423. doi: 10.1093/jac/dkt523.
31. Reid S, Ngo CC, Massa HM, et al. Predominant bacteria detected from the middle ear fluid of children experiencing otitis media: a systematic review. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150949. doi: 10.1371/journal.pone.0150949.
32. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(3):255–259. doi: 10.1097/00006454-199603000-00015.
33. Parra A, Ponte C, Cenfor C, et al. Optimal dose of amoxicillin in treatment of otitis media caused by a penicillin-resistant pneumococcus strain in the gerbil model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(3):859–862. doi: 10.1128/Aac.46.3.859-862.2002.
34. Canafax DM, Yuan Z, Chonmaitree T, et al. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(2):149–156. doi: 10.1097/00006454-199802000-00014.
35. Gudnason T, Gudbrandsson F, Barsanti F, Kristinsson KG. Penetration of ceftriaxone into the middle ear fluid of children. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(3):258–260. doi: 10.1097/00006454-199803000-00022.
36. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):755–773. doi: 10.2165/00003088-200645080-00001.
37. Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action — a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs.* 2005;65(17):2499–2511. doi: 10.2165/00003495-200565170-00006.
38. Courter JD, Kuti JL, Giroto JE, Nicolau DP. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):379–385. doi: 10.1002/pbc.22051.
39. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):2907–2912. doi: 10.1128/AAC.02365-12.
40. Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(5):598–606. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282e2a98f.
41. Walker MC, Lam WM, Manasco KB. Continuous and extended infusions of beta-lactam antibiotics in the pediatric population. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1537–1546. doi: 10.1345/aph.1R216.
42. Lowdin E, Odenholt I, Cars O. In vitro studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(10):2739–2744.
43. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S35–39. doi: 10.1086/491712.
44. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975–981. doi: 10.1093/cid/cir124.
45. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285–292. doi: 10.1093/cid/cir034.
46. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):398–402. doi: 10.1097/INF.0b013e3181906e40.
47. Frymoyer A, Hersh AL, Coralic Z, et al. Prediction of vancomycin pharmacodynamics in children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a Monte Carlo simulation. *Clin Ther.* 2010;32(3):534–542. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.005.
48. Chhim RF, Arnold SR, Lee KR. Vancomycin dosing practices, trough concentrations, and predicted area under the curve in children with suspected invasive staphylococcal infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(3):259–262. doi: 10.1093/jpids/ps083.
49. Le J, Bradley JS, Murray W, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):e155–e163. doi: 10.1097/INF.0b013e318286378e.
50. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant staphylococcal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10):1077–1079. doi: 10.1097/INF.0b013e318299f75c.
51. Hahn A, Vinks AA. Lower vancomycin serum trough concentrations might not be the answer. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):1403–1404. doi: 10.1097/Inf.0000000000000003.
52. McCracken M, Wong A, Mitchell R, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999–2009. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(7):1505–1509. doi: 10.1093/jac/dkt054.
53. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl 2:17–25. doi: 10.1093/jac/dkg248.
54. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(15):1411–1423. doi: 10.2165/00003088-200342150-00007.
55. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(9):S153–S157. doi: 10.1097/01.inf.0000086954.43010.63.
56. Dong HY, Wang X, Dong YL, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill Intensive Care Unit patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(4):296–300. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.05.007.
57. Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(2):148–154. doi: 10.1002/ppul.20966.
58. Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(1):60–64. doi: 10.3109/00365548.2011.608712.
59. Bauer RJ, Guzy S, Ng C. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples. *AAPS Journal.* 2007;9(1):e60–e83. doi: 10.1208/aapsj0901007.
60. Payen S, Serreau R, Munck A, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric and adolescent patients with acute infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3170–3178. doi: 10.1128/Aac.47.10.3170-3178.2003.