



ЦЕФМА – ваша точка опори у нерутинних ситуаціях, коли перша лінія не може бути призначена*

*мається на увазі, коли пацієнт приймав попередні антибіотики з групи пеніцилінів або у пацієнта є алергія на амоксициліни або захищені амоксициліни.
<https://www.umj.com.ua/article/199481/antibiotikorezistentnist-strategiyi-ratsionalnoyi-antibiotikoterapiyi>.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕФМА (CEFMA) ТА ЦЕФМА ДИТЯЧА СУСПЕНЗІЯ (CEFMA CHILD SUSPENSION)

Діюча речовина: цефподоксим; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить цефподоксиму проксетил, що відповідає 200 мг цефподоксиму; 5 мл оральної суспензії містить цефподоксиму проксетил 52,219 мг, що відповідає 40 мг цефподоксиму; допоміжні речовини; для детальної інформації див. повну інструкцію до медичного застосування.

Лікарська форма. Таблетки, вкрите плівковою оболонкою, порошок для оральної суспензії. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамні антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D13. **Показання Цефма дитяча суспензія.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками: інфекції ЛОР-органів (включаючи синусити, тонзиліти, фарингіти, гострі та середні отити); інфекції дихальних шляхів (включаючи пневмонію, бронхопневмонію, гостру екзацерацію хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів; інфекції шкіри та м'яких тканин. **Показання Цефма.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками:

- інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту цефподоксим слід призначати у разі хронічної або рецидивної інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків;
- інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію);
- неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки);
- неускладнений гонококовий уретрит.

Діти. Препарат застосовувати дітям віком від 4 тижнів до 12 років. Немовлятам віком від 4 тижнів до 3 місяців з нирковою недостатністю лікування препаратом не рекомендується, оскільки такий досвід відсутній. Таблетки призначають дітям віком від 12 років по 100 мг (½ таблетки) 2 рази на добу. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП UA/18064/01/01, UA/14864/01/02. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, просп. С. Бандери, 28А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-02-ЦФА-АІГ-0123

Індивідуалізація антимікробної терапії з метою мінімізації розвитку резистентності

М.В. Хайтович¹, О.А. Темірова¹, Д.С. Полякова²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Редакція журналу «Український медичний часопис»

Практика призначень антимікробних препаратів (АМП) протягом останньої декади зазнає суттєвих змін в плані вибору лікарського засобу та дозового режиму, що пояснюється значним поширенням антимікробної резистентності. Так, грамнегативні патогени, такі як *Acinetobacter baumannii* і *Pseudomonas aeruginosa*, а також представники сімейства *Enterobacteriaceae*, такі як *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*, віднедавна стали викликати значні труднощі у лікуванні причинно зумовлених інфекцій [1]. Інші збудники, приборкання патогенної дії яких було рутинною справою, нині призводять до гірших клінічних наслідків, аж до подовження термінів госпіталізації та підвищення смертності. Нераціональний вибір АМП та їх неоптимальний режим дозування не тільки спричиняють терапевтичні невдачі, але й зумовлюють подальшу ескалацію антимікробної резистентності. Застосування досить обмеженого, повільно поповнюваного арсеналу АМП нині потребує тонкого та майстерного врахування особливостей пацієнта, патогену та, власне, АМП. Метою цієї статті є привертання уваги до значущості фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик різних класів антибіотиків щодо ефективності та безпеки застосування. Запропоновано стратегії вибору АМП, їх доз та способу введення, які в кінцевому рахунку підвищуватимуть ймовірність успіху лікування, а також мінімізуватимуть розвиток антимікробної резистентності.

На початкових стадіях інфекцій, особливо тяжких, зазвичай проводиться емпірична терапія, якій має передувати взяття зразків для мікробіологічних досліджень. На основі їх результатів перевіряють обґрунтованість попередніх терапевтичних рішень і розпочинають індивідуалізовану терапію. У ряді випадків для обрання чи заміни антимікробного препарату (АМП) достатньо якісної оцінки чутливості або резистентності штаму. Інші потребують урахування мікробіологічних параметрів, найважливіший з яких — мінімальна інгібуюча концентрація (МІК). МІК — найнижча концентрація АМП, виражена в мг/л (мкг/мл), яка в суворо контрольованих умовах *in vitro* повністю запобігає видимому росту певного штаму мікроорганізму [2].

Щоб оцінити, чи є штам чутливим або стійким до антибіотика, встановлене значення МІК необхідно порівняти з клінічними контрольними точками (ККК). Значення ККК наразі визначають та публікують переважно дві організації у світі: Європейський комітет з тестування чутливості до антимікробних препаратів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) та Інститут клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute — CLSI) США [3, 4].

Відповідно до рекомендацій EUCAST [3] розрізняють дві категорії чутливості та одну категорію резистентності:

- чутливий (S): висока ймовірність терапевтичного успіху при застосуванні стандартного режиму дозування АМП;
- чутливий при підвищеній експозиції (I): висока ймовірність терапевтичного успіху при збільшенні впливу АМП шляхом коригування режиму дозування та/або дози;
- стійкий (R): існує висока ймовірність терапевтичної невдачі навіть при посиленому впливі АМП.

Прийняття рішення щодо режиму дозування або способу введення ліків полегшують підготовлені EUCAST таб-

лиці зі стандартними (для категорії S) та високими дозами (для R) [3]. Чому це важливо? Чим чутливіший штам до АМП, тим вища ймовірність, що його МІК нижча за епідеміологічне порогове значення (epidemiological cut-off value — ECOFF) і, отже, штам не розвиватиме субпопуляції, стійких до ліків. Навпаки, з підвищенням МІК зростає вірогідність гетерорезистентності (швидкий ріст маленької субпопуляції клітин за наявності АМП, коли вразлива популяція гине) [2].

Тож МІК допомагає визначити цільову експозицію АМП, яку має забезпечити відповідно оптимізований режим дозування. При цьому доводиться брати до уваги, що вона здебільшого стосується домінуючої мікробної популяції в штучних, оптимальних для росту умовах. Але за усіх обмежень МІК відіграє провідну роль в індивідуалізованому призначенні. З огляду на неї визначають кількість АМП, необхідну для досягнення фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) цілей, що асоціюються з найвищою ефективністю. Значення МІК аналізують разом із ФК-параметрами, які описують «долю» препарату в організмі. Найважливішими із них є об'єм розподілу (volume of distribution — Vd), період напіввиведення ($t_{1/2}$), кліренс (CL), максимальна концентрація (C_{max}), мінімальна концентрація (C_{min}) і площа під кривою «концентрація — час» (area under the curve — AUC).

Відповідно до ФК/ФД-особливостей — тих, що стосуються фармакологічної дії, АМП ділять на три класи, вказуючи на параметр, який має максимальне прогностичне значення щодо ефективності (рис. 1):

- час, тобто тривалість збереження концентрації АМП більше ніж МІК ($T > MİK$);
- концентрацію АМП, тобто величину перевищення нею значення МІК ($C_{max}/MİK$);
- загальну експозицію, тобто величину концентрації понад МІК протягом доби ($24AUC/MİK$).

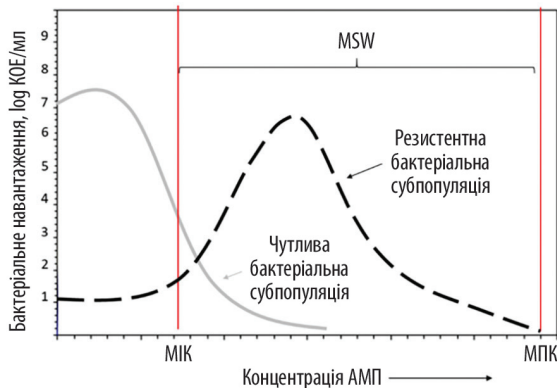
Таблиця 1 Приклади АМП, що належать до трьох основних ФК/ФД-класів [5]

Клас	Часозалежні	Концентраціезалежні	Експозиціезалежні
Оптимальний ФК/ФД-індекс	$T > \text{МІК}$	$C_{\text{max}} / \text{МІК}$	24AUC/МІК
Приклади	β -лактаміні антибіотики, такі як пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми та монобактами	Аміноглікозиди, фторхінолони, поліміксини, даптоміцин або метронідазол	Тетрацикліни, тайгециклін, макроліди, лінезолід та інші оксазолідинони, хлорамфенікол, триметоприм, сульфаніламід та ванкомицин

Рисунок 1 Три ФК/ФД-класи АМП



Рисунок 2 Ефект впливу підвищення концентрації АМП на чисельність чутливих і резистентних бактеріальних популяцій [7]



Часозалежні АМП виявляють максимальний мікробіологічний ефект при підтриманні їх концентрації вище МІК якомога довше протягом усього інтервалу дозування.

Максимальний ефект концентраціезалежних АМП зумовлений ступенем перевищення C_{max} показника МІК збудника.

Ефект експозиціезалежних АМП залежить від часу та концентрації однаковою мірою (табл. 1).

Для розуміння принципу підбору доз має значення ще один мікробіологічний показник — концентрація, що попереджає формування резистентності (мутацій) — МПК (Mutant prevention concentration) [6]. Залежність цього процесу від концентрації АМП графічно описується кривою, що має форму переверненої букви «U» (рис. 2), причому інтервал концентрації від МІК до МПК має назву «вікно відбору мутантів» (mutant selection window — MSW). Цю величину можна визначити як похідну від МІК в розрахунку на більшу кількість колонієутворювальних одиниць (КОЕ) бактеріального інокуляту — 10^{10} замість 10^5 . Теоретично це відповідає нижній межі розміру інокуляту, що може містити принаймні 2 мутації [7]. Проте незважаючи на очевидні переваги застосування МПК замість МІК у оцінці ФК/ФД-параметрів, клінічно вони не доведені [2]. Одним із можливих пояснень є те, що вплив концентрацій, що знаходяться у діапазоні MSW, в імунокомпетентних осіб не викликає негативних наслідків, оскільки залишок бактерій успішно пригнічується захисними силами організму.

Цільові ФК/ФД-параметри (індекси) опубліковано у ще одній серії документів EUCAST [8]. Наприклад, у тому, що присвячений меропенему, знаходимо наступні значення (табл. 2).

Однак визначення ФК-характеристик АМП в окремих пацієнтів утруднене, тому загальне визнання отримала статистична оцінка можливості досягнення індексу ФК/ФД на основі методу Монте-Карло. Він дає змогу визначити вірогідність досягнення тих чи інших значень ФК/ФД-індексів залежно від необхідних параметрів МІК. Відповідні криві, що знаходяться у тих самих документах EUCAST, — це також корисний інструмент для перевірки, чи чинитиме зміна дозування позитивний вплив на індекс ФК/ФД.

Приклад 1. Чоловік віком 60 років госпіталізований у відділення інтенсивної терапії з діагнозом «Вентиляторасоційована пневмонія, викликана *Escherichia coli*». Маса тіла хворого 70 кг; кліренс креатиніну 60 мл/хв. Параметри чутливості збудника та їх оцінка відповідно до клінічних контрольних точок EUCAST наведено у табл. 3.

Меропенем у даному випадку має найменше щодо ККК значення МІК і може вважатися найбільш активним серед

Таблиця 2 Цільовий ФК/ФД-індекс меропенему та його значення (частка від загального часу, %) щодо величини ефекту та різних збудників (поширюються на всю групу карбапенемів) [8]

Індекс	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
$T > \text{МІК}$ для бактеріостазу	25–40	25–40	15–20	10–30
$T > \text{МІК}$ для ерадикації у ступені 1- \log_{10}	35–55	35–55	25–40	15–40
$T > \text{МІК}$ для ерадикації у ступені 2- \log_{10}	54	54		

Таблиця 3 Приклад параметрів чутливості збудника та їх оцінка відповідно до ККК EUCAST

АМП	МІК, мкг/мл	ККК, мкг/мл	ККК/МІК
Ципрофлоксацин	<0,064	0,5	7,8
Цефотаксим	0,25	1	4
Меропенем	0,125	2	16
Піперацилін/тазобактам	8	8	1

Таблиця 4 Приклад параметрів чутливості збудника та їх оцінка відповідно до ККК EUCAST

АМП	МІК, мкг/мл	ККК, мкг/мл	ККК/МІК
Іміпенем	<1	2	2
Амікацин	≤4	8	2
Гентаміцин	≤0,5	2	4
Тайгециклін	≤0,5	0,5	1

представлених АМП. Таким чином, ерадикацію *E. coli*, що має категорію чутливості «S», згідно з EUCAST, має забезпечити стандартне дозування меропенему. У відповідній таблиці документа знаходимо, що вона дорівнює 1 г тричі на добу у формі внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 хв [8].

Після цього слід звернутися до моделювання досягнення цільових ФК/ФД-індексів, які наведено у документі EUCAST для меропенему. Можемо переконатися, що за звичайної дози (рис. 3) концентрація вільного меропенему у крові вище значення ККК підтримуватиметься протягом 50% часу. Таким чином, немає потреби підвищувати дозу, зумовлюючи зростання ризику побічних дій та вартості лікування.

Значення $T > \text{МІК}$, що перевищує 50%, вважається достатнім для забезпечення бактерицидної дії β -лактамів, до яких належить меропенем, згідно з експериментальними дослідженнями. Однак клінічні дані, зосереджені на пацієнтах інтенсивної терапії, свідчать про більш сприятливий клінічний перебіг при вищих значеннях цільового ФК/ФД-індексу. Так, згідно з експертними рекомендаціями, концентрацію АМП у крові, що перевищує ККК, слід підтримувати постійно. Тобто значення цільового ФК/ФД-індексу $T > \text{МІК}$ має дорівнювати 100%. А для уникнення резистентності 100% часу слід підтримувати навіть 4-кратне значення ККК, тобто $T > 4\text{МІК} = 100\%$ [9, 10].

Застосовуючи меропенем, досягти такого цільового показника здебільшого не вдається [11], але все ж таки кращих клінічних результатів досягають за допомогою подовженої (див. рис. 3) або постійної інфузії [12]. Додаткову інформацію щодо розвитку антимікробної резистентності буде отримано у ході великого багатоцентрового дослідження BLING III, на публікацію результатів якого поки очікують [13]. У ньому порівнюють застосування періодичної або безперервної інфузії піперациліну або меропенему у пацієнтів відділення інтенсивної терапії.

Ще однією стратегією підвищення ефективності АМП є комбінована терапія. Наприклад, описаний синергізм меропенему та поліміксину, який діє як детергент, що утворює отвори в грамнегативній клітинній стінці [14]. У дослідженні *in vitro* застосування меропенему не призвело до значної ерадикації *Acinetobacter baumannii* у лабораторному зразку, отриманому від пацієнта відділення інтенсивної терапії. Однак у комбінації з поліміксином виявилася залежність від дози меропенему зниження КУО/мл. Синергізм також оцінений для кількох інших резистентних мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* і *Enterobacterales* [14].

Приклад 2. У відділенні патології новонароджених лікується хлопчик віком 1 міс із пневмонією, викликаною *Klebsiella pneumoniae*. Дані щодо чутливості представлено у табл. 4.

До комбінованої антимікробної терапії цього пацієнта входить гентаміцин. І хоча цільовим ФК/ФД-індикатором АМП групи аміноглікозидів у документах EUCAST названий АUC/МІК, традиційно таким є $C_{\text{max}}/\text{МІК}$, при цьому оптимальним вважають значення цільового ФК/ФД-індексу $C_{\text{max}}/\text{МІК} > 7$, а щодо грамнегативної флори — $> 10-12$ [15, 16] (рис. 4).

Застосування АUC/МІК замість $C_{\text{max}}/\text{МІК}$ пояснюють високою індивідуальною варіабельністю останнього та навіть пропонують використовувати лише АUC, адже у перші 72 год після взяття мікробіологічного матеріалу значення МІК зазвичай невідомі [17].

Слід також підкреслити, що згідно з інструкцією гентаміцин слід застосовувати, розділивши добову дозу

Рисунок 3 Моделювання досягнення цільового ФК/ФД-індексу $T > \text{МІК}$ (%) меропенему при різних значеннях МІК [8]

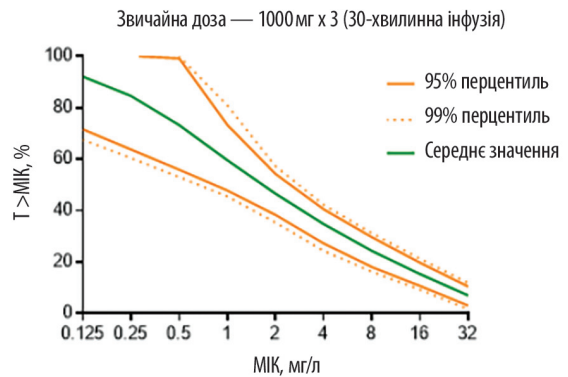
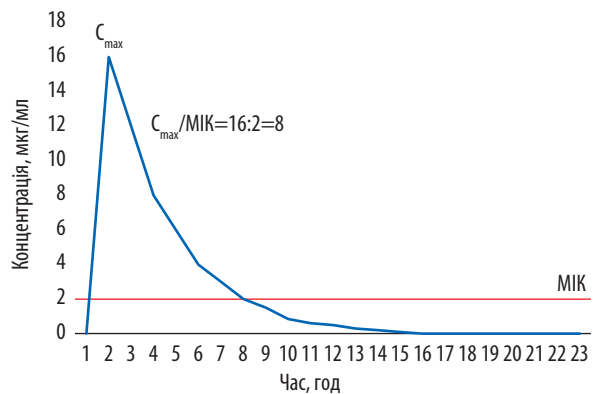


Рисунок 4 Концентраціязалежний вплив гентаміцину в дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на добу



на 2–3 введення. Однак ефективним та безпечним, навіть в осіб з імунodefіцитом, є також разове введення добової дози цього препарату із концентраціязалежною протимікробною дією. Такий режим може бути менш токсичним [17], оскільки, на відміну від антибактеріальної, ототоксична дія є часозалежною. Саме разове введення рекомендоване вітчизняним стандартом раціонального застосування АМП [18].

Оптимізація ФК/ФД-параметрів є визначальною для ерадикації патогенних мікроорганізмів та клінічного успіху. Але зв'язок між дозою та ефектом антимікробної терапії дуже складний. Зокрема на нього впливають антимікробна резистентність — природна та набута, частота мутацій, формування біоплівки, різні особливості макроорганізму та лабораторні феномени (вплив інокуляту) тощо. Ключем до мінімізації розвитку антимікробної резистентності є досягнення оптимального впливу (експозиції) АМП. З цієї метою EUCAST, як зазначено вище, включає у свої рекомендації окремі цільові ФК/ФД-показники, орієнтовані на досягнення бактеріостатичного та різного ступеня бактерицидного ефекту. Тож у сучасних умовах мікробіологічна діагностика дає змогу персоналізувати призначення щодо ефективності, профілю безпеки, економічної ефективності, а також знизити ризик розвитку антимікробної резистентності.