

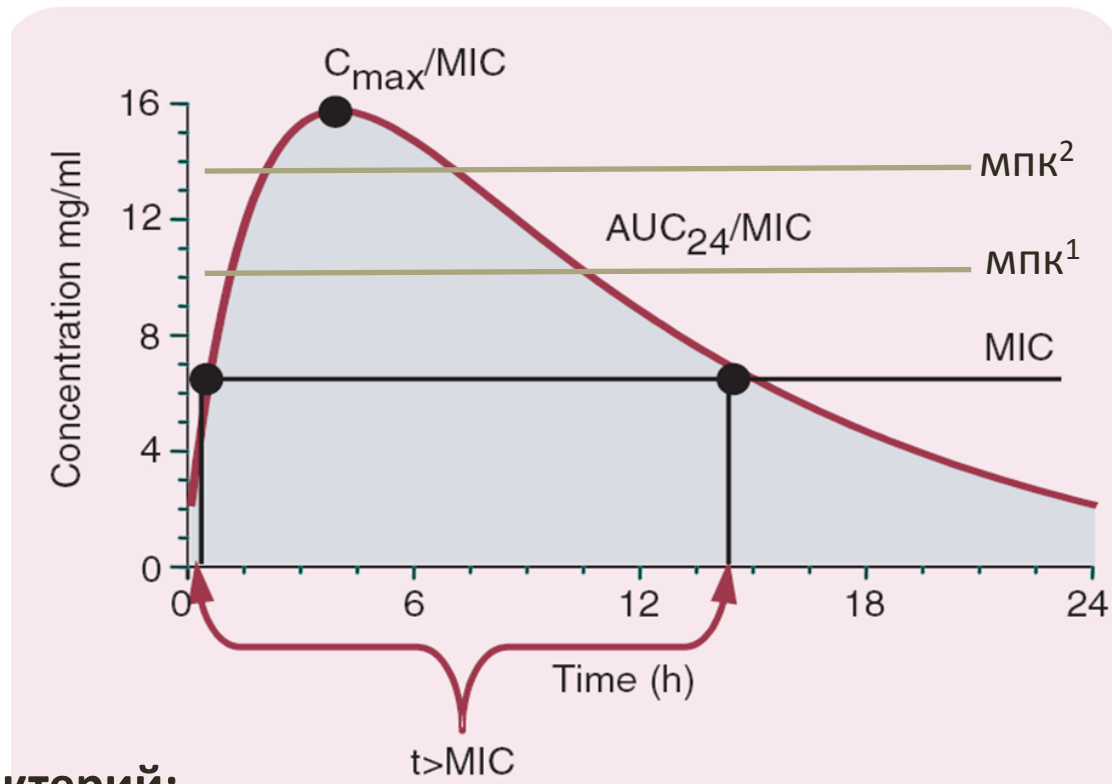
Нужны ли нам альтернативные пути введения антимикробных препаратов?

В.Б. Белобородов

Российская медицинская академия последипломного
образования

Продленная инфузия β -лактамов

Основные фармакодинамические показатели

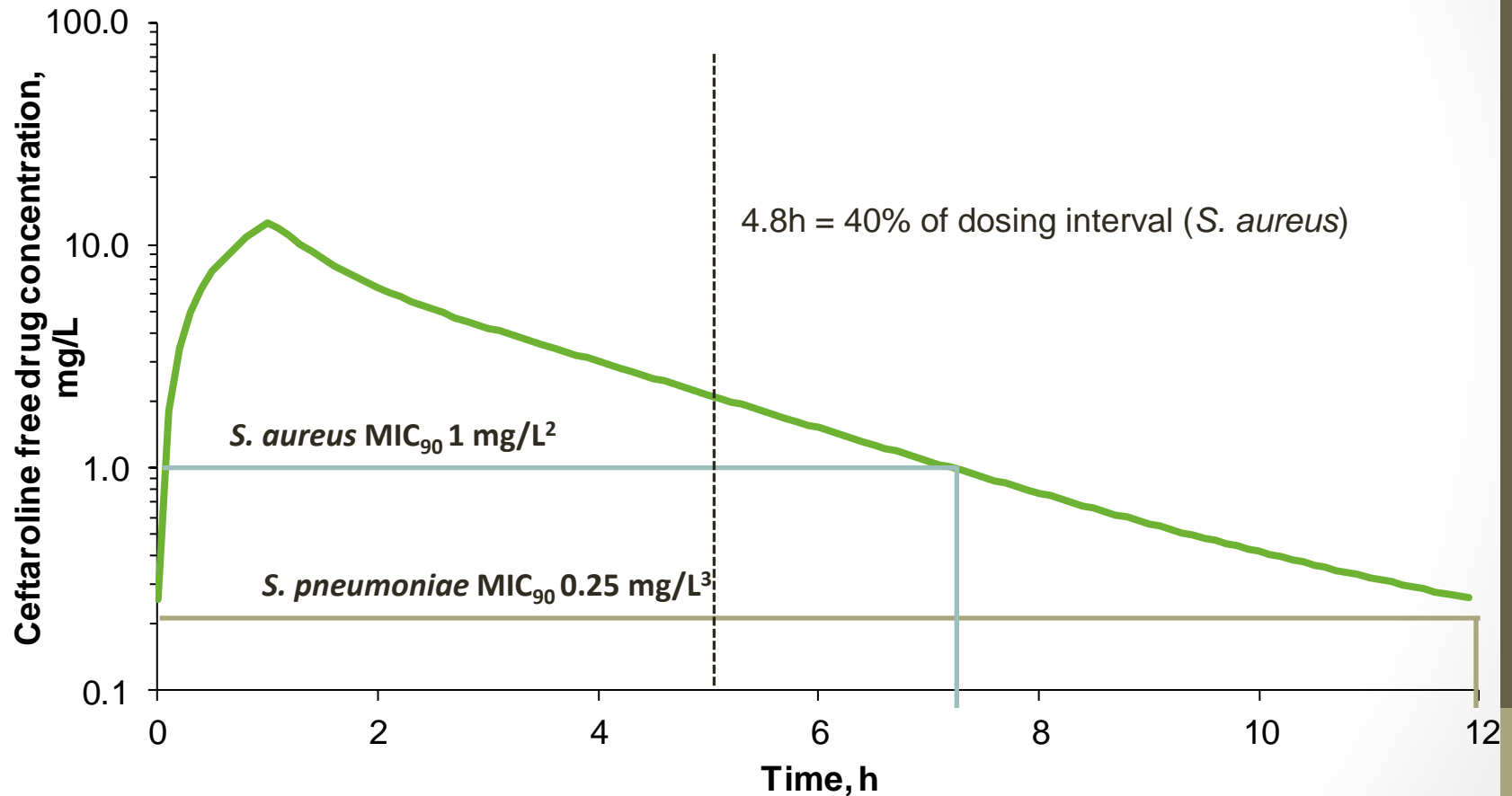


Киллинг бактерий:

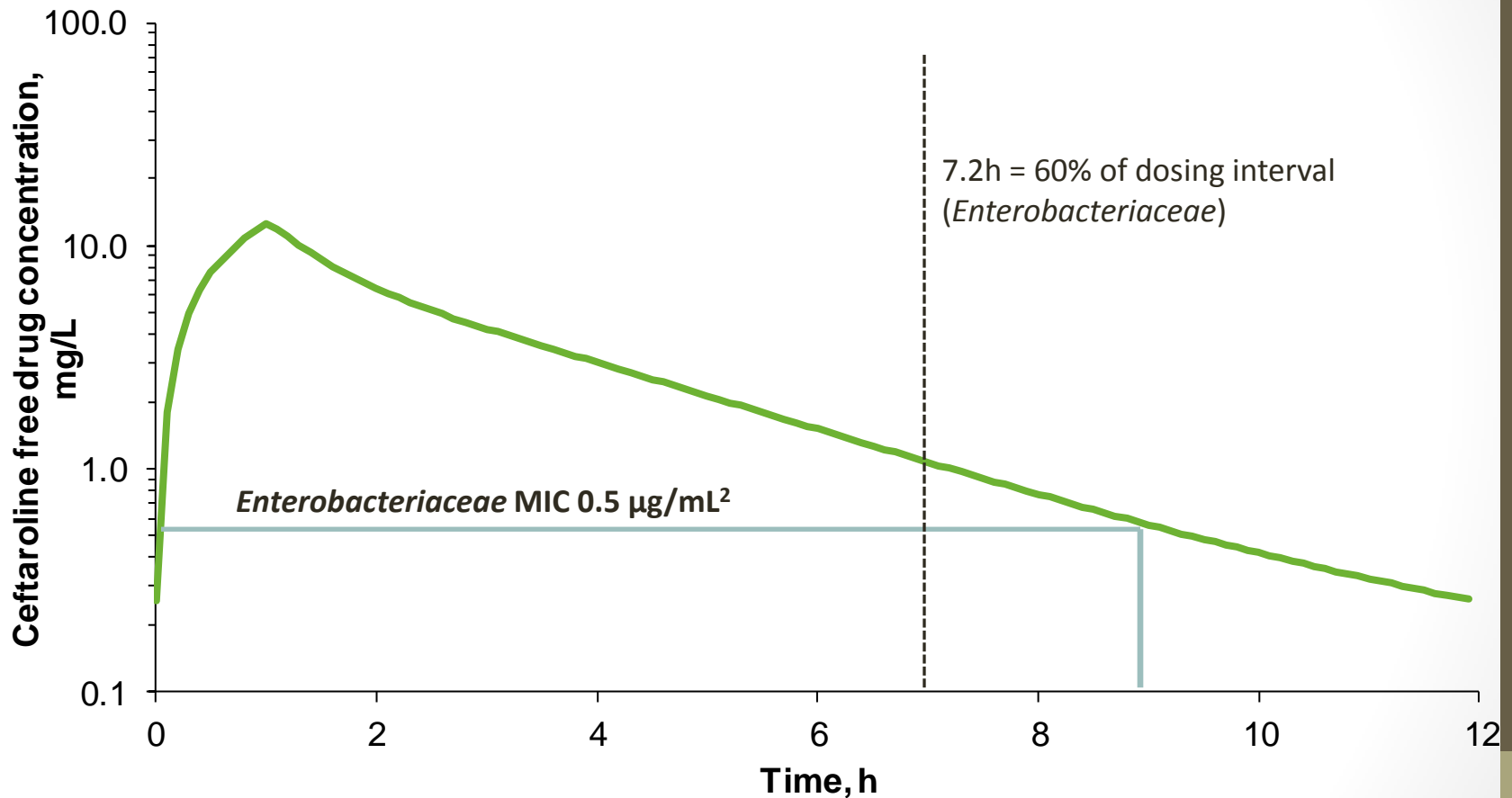
- время-зависимый \rightarrow часть интервала дозирования (%) когда концентрация свободного препарата в плазме превышает МПК целевого микроба ($\%fT > MPK$) [β -лактамы]
- концентрационно-зависимый \rightarrow зависит от отношения AUC_{24} (или C_{max}) свободного препарата к МПК целевого микроба ($fAUC/MPK$) [фторхинолоны, аминогликозиды]

Оптимизированная ФД время-зависимого β -лактама (цефтаролин 600 мг через 12 часов)

Mean free drug serum concentration-time profile¹



Оптимизированная ФД время-зависимого β-лактама (цефтаролин 600 мг через 12 часов) Mean free drug serum concentration-time profile¹



Adapted from 1. Keel RA et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4028–4032; 2. Flamm RK et al. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(suppl S3):419.
3. Farrell DJ et al. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(suppl S3):424.

Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, Mattie H, Walsh AL, Wuthiekanun V, Chaowagul W, White NJ: **Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis.**

Br J Clin Pharmacol 2000, **50**(2):18491.

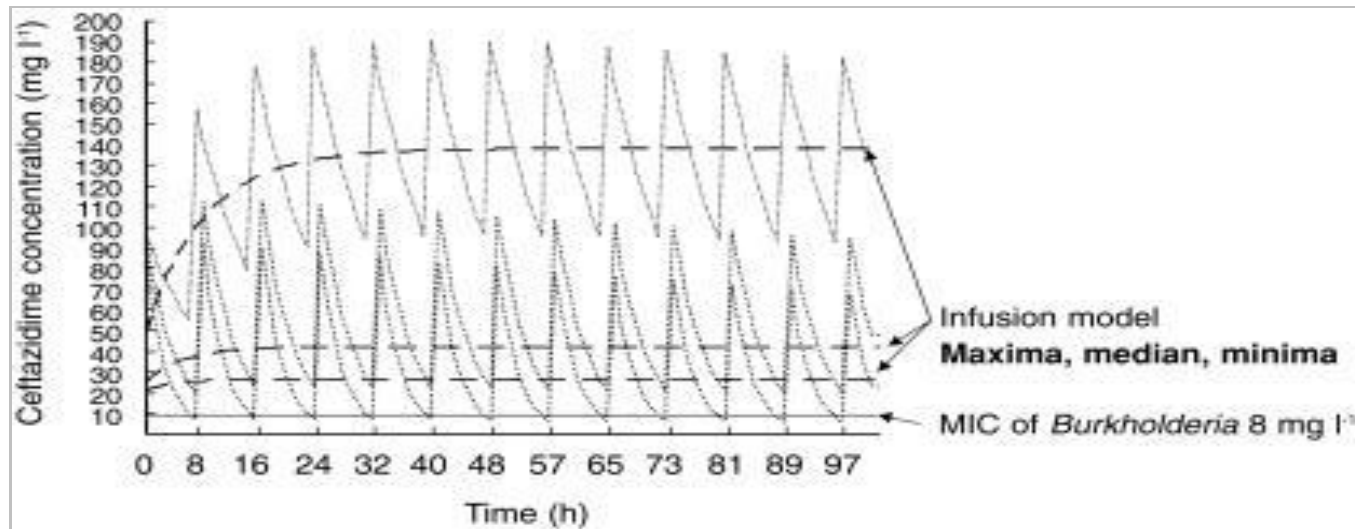
PMC full text: [Br J Clin Pharmacol. May 2000; 49\(5\): 445–452.](#)

doi: [10.1046/j.1365-2125.2000.00179.x](#)

[Copyright/License](#) ►

[Request permission to reuse](#)

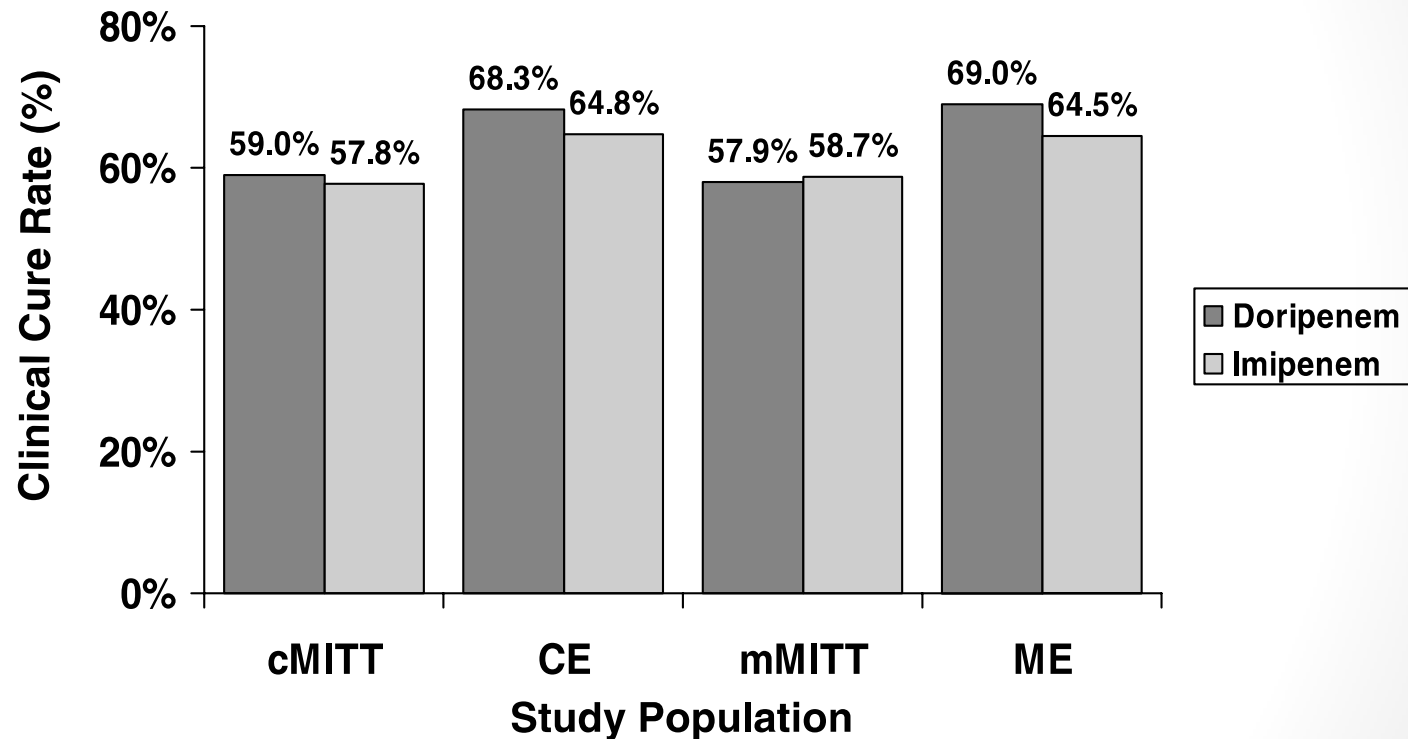
Figure 2



Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study*

Jean Chastre, MD; Richard Wunderink, MD; Philippe Prokocimer, MD; Michael Lee, PhD; Koné Kaniga, PhD; Ian Friedland, MD

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 4



Дорипенем: 500 мг через 8 часов в виде 4-часовой инфузии
Имипенем: 500 мг через 6 часов 30-минутная инфузия или
1000 мг через 8 часов 60-минутная инфузия

Dosing Nomograms for Attaining Optimum Concentrations of Meropenem by Continuous Infusion in Critically Ill Patients with Severe Gram-Negative Infections: a Pharmacokinetics/Pharmacodynamics-Based Approach

PMC full text: [Antimicrob Agents Chemother. Dec 2012; 56\(12\): 6343–6348.](#)

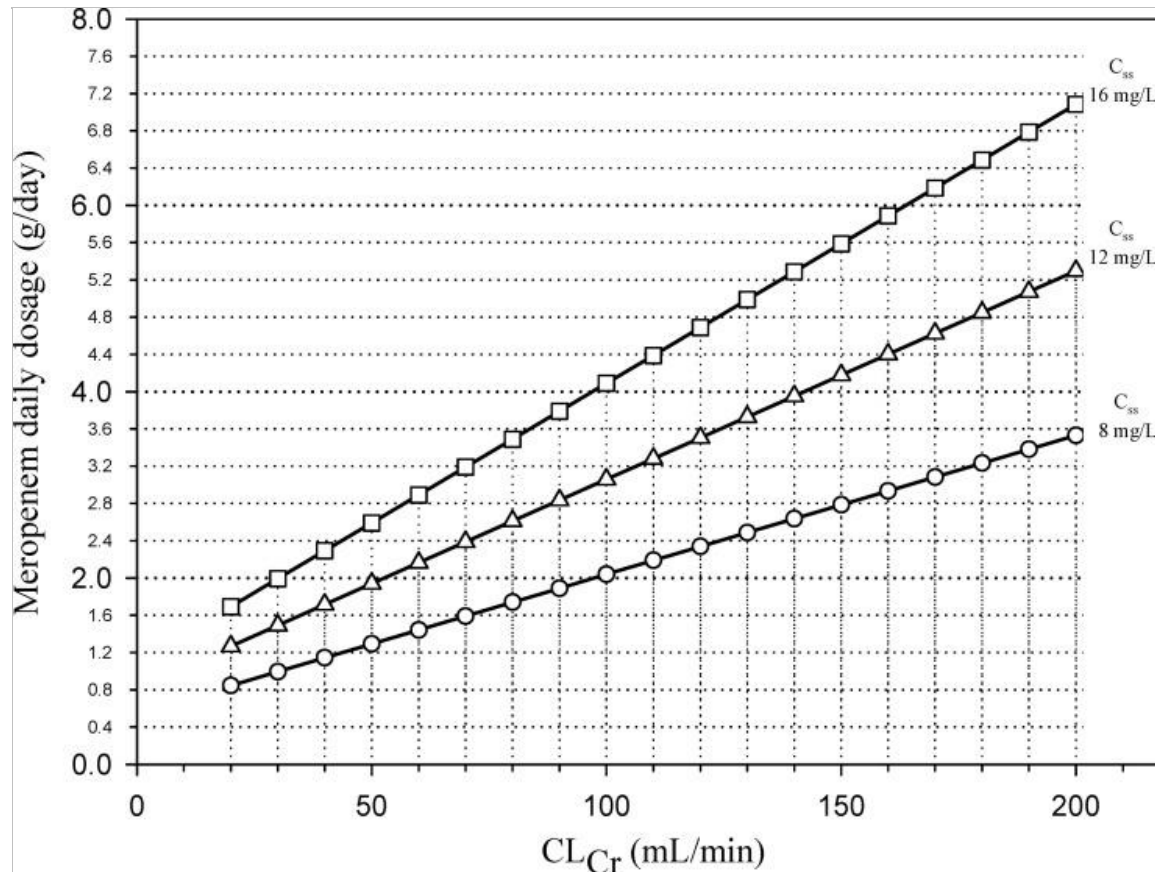
<< Prev Fig 4 Next >>

doi: [10.1128/AAC.01291-12](#)

[Copyright/License](#) ▶

[Request permission to reuse](#)

Fig 4



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Does prolonged β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials

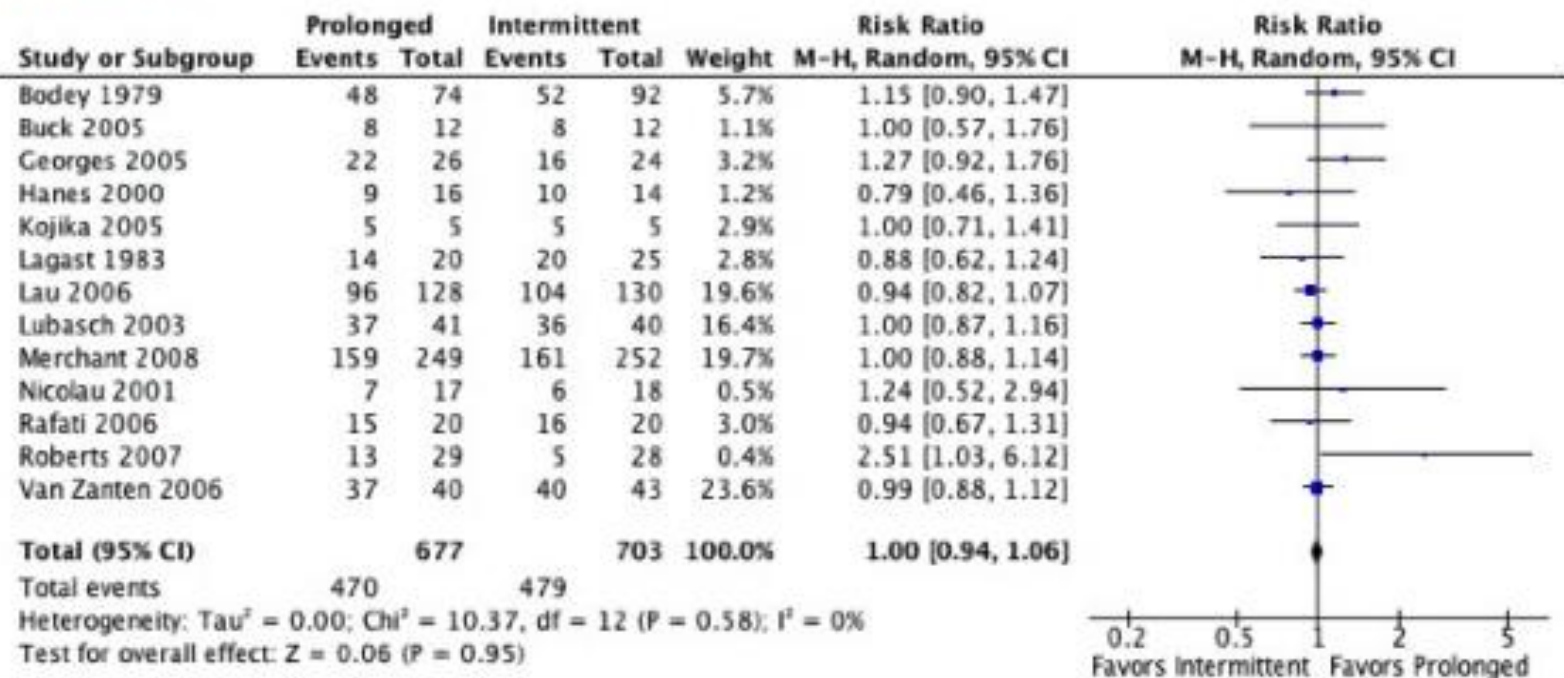
Pranita D Tamma^{1*}, Nirupama Putcha², Yong D Suh³, Kyle J Van Arendonk⁴ and Michael L Rinke⁵

Table 4 Summary of subgroup and sensitivity analysis of eligible studies included in a meta-analysis of prolonged infusion versus intermittent infusion of β -lactams in hospitalized patients†

Sub-group analysis	Studies Included	Mortality Risk Ratio (95% CI)	I ² %	Studies Included	Clinical Cure Risk Ratio (95% CI)	I ² %
β -lactam subclasses						
Penicillins	2	0.62 (0.19-2.03)	0	3	0.77 (0.46-1.30)	0
Cephalosporins	4	0.95 (0.35-2.63)	50	8	1.04 (0.92-1.18)	35
Carbapenems	2	1.08 (0.64-1.82)	0	2	1.00 (0.69-1.44)	0
Continuous infusion	6	0.80 (0.42-1.50)	22	10	1.01 (0.92-1.10)	16
Not funded by pharmaceutical industry	5	0.80 (0.37-1.73)	26	5	1.15 (0.85-1.57)	57
Equivalent daily dose of β -lactam antibiotic	5	1.30 (0.59-2.87)	0	6	1.06 (0.90-1.25)	48
Sensitivity-analysis						
Intention-to-treat analysis	8	1.10 (0.75-1.60)	0	8	1.05 (0.93-1.19)	21

† Reference group is intermittent β -lactam infusion.

Figure 4.

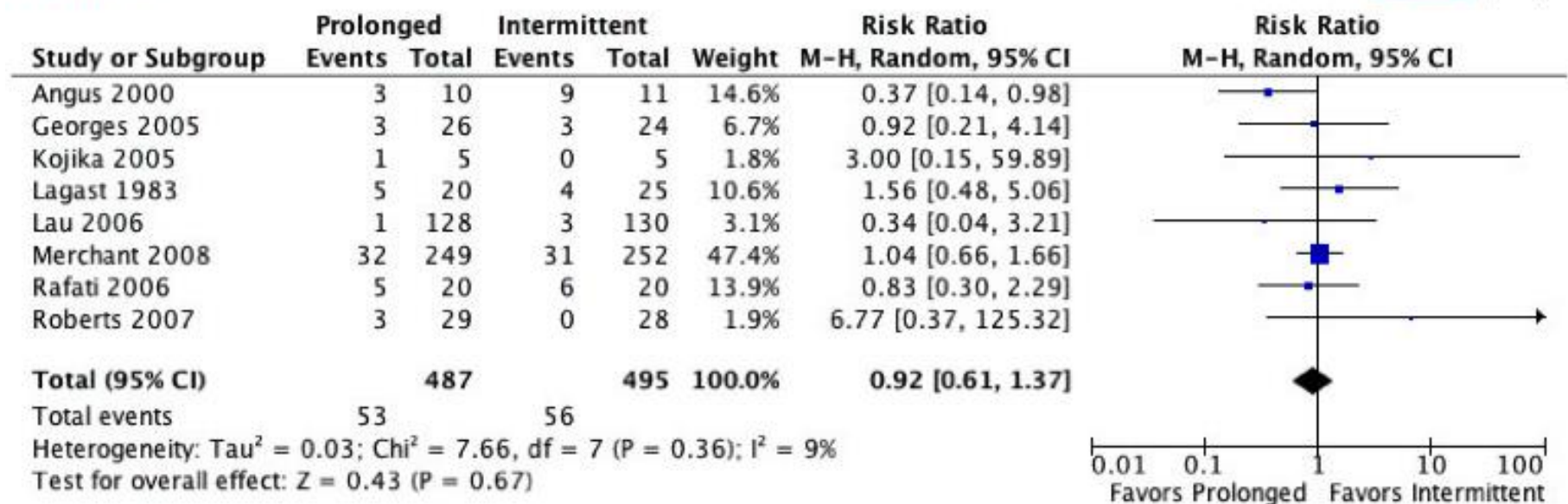


Clinical cure comparing prolonged infusion and intermittent infusion of β -lactam antibiotics in hospitalized patients.

Tamma *et al.* *BMC Infectious Diseases* 2011 **11**:181 doi:10.1186/1471-2334-11-181

[Download authors' original image](#)

Figure 3.



Mortality comparing prolonged infusion and intermittent infusion of β -lactam antibiotics in hospitalized patients.

Tamma *et al.* *BMC Infectious Diseases* 2011 **11**:181 doi:10.1186/1471-2334-11-181

[Download authors' original image](#)

Выводы

- Имеются очень привлекательные данные ФК/ФД моделирования оптимизации введения β -лактамов, указывающие на возможность подавления флоры, которая по данным микробиологического исследования интерпретируется как «резистентная» к данному препарату
- Клинические данные, до настоящего времени, не смогли подтвердить преимущества медленной инфузии перед обычным дозированием

Ингаляционное применение антибиотиков

Актуальность

Неэффективность системной АБТ:

- Низкая пенетрация АБ в консолидированные пневмонические очаги [Kiem S *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:24–36]
- Очаг селекции, рост распространенности MDR ~ 20% [Sievert DM *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34:1–14]
- Аэрозольная АБТ:
- Привлекательна, теоретически, из-за прямой доставки АБ в очаг инфекции
- Часто применяется, но не стандартизована [Ehrmann S *et al.* Intensive Care Med 2013; 39:1048–1056.]

Наиболее изученные АБ:

- Колистин
- Аминогликозиды
- β лактамы
- Фосфомицин

Оптимизация аэрозольного введения

- Требования к препарату:
 - Чистота, отсутствие гиперосмолярности, pH,
 - Отрицательно заряженный анион (> 30 мэкв) - предпочтительно Cl^- - не вызывает кашля
 - Водный раствор цефтазидима – требует седации пропофолом
- Одобрены ингаляционные формы азтреонама, тобрамицина, колистина

Эффективность доставки и размер частиц

- Доставка АБ в дыхательные пути, но не в паренхиму легких
- Зависит от величины частиц (MMAD - аэродинамический диаметр медианы массы)
 - 5 мкм MMAD – дыхательные пути
 - 3 мкм MMAD – легкие (таких небулайзеров нет)
- Доставке в паренхиму препятствует влажность в контуре аппарата ИВЛ, гидроскопический рост и размывающий эффект эндотрахеальной трубки

Общее заключение по результатам клинических исследований и метаанализов

Аэрозольное введение антибиотиков является дополнением к системному, особенно у пациентов с инфекциями вызванных MDR или при неэффективности лечения НПивл

Arnold HM *et al.* *Respir Care* 2012; 57:1226– 1233.

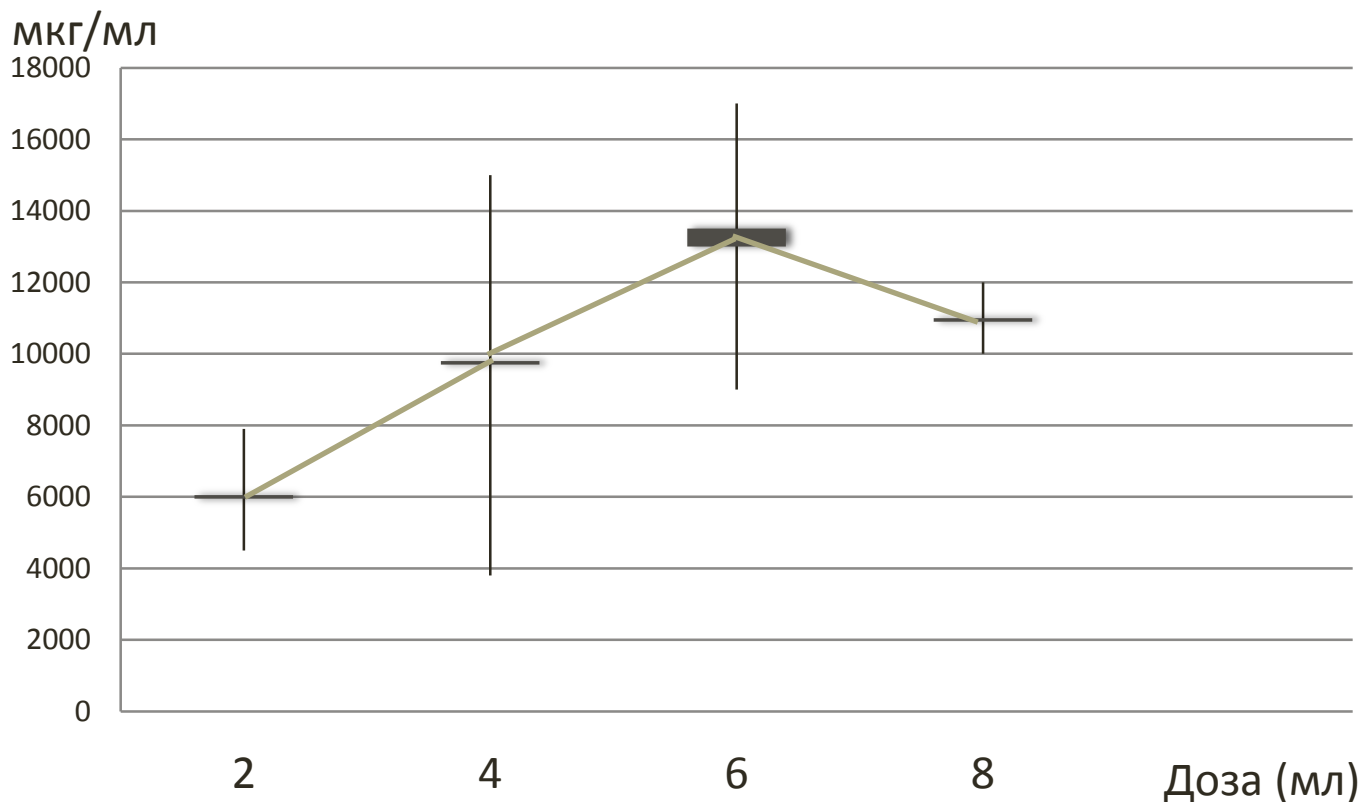
Lu Q *et al.* *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:106–115.

Lu Q *et al.* *Anesthesiology* 2012; 117:1335–1347.

Niederman MSK *et al.* *Intensive Care Med* 2012; 38:263– 271.

Montgomery AB *et al.* *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:A3236

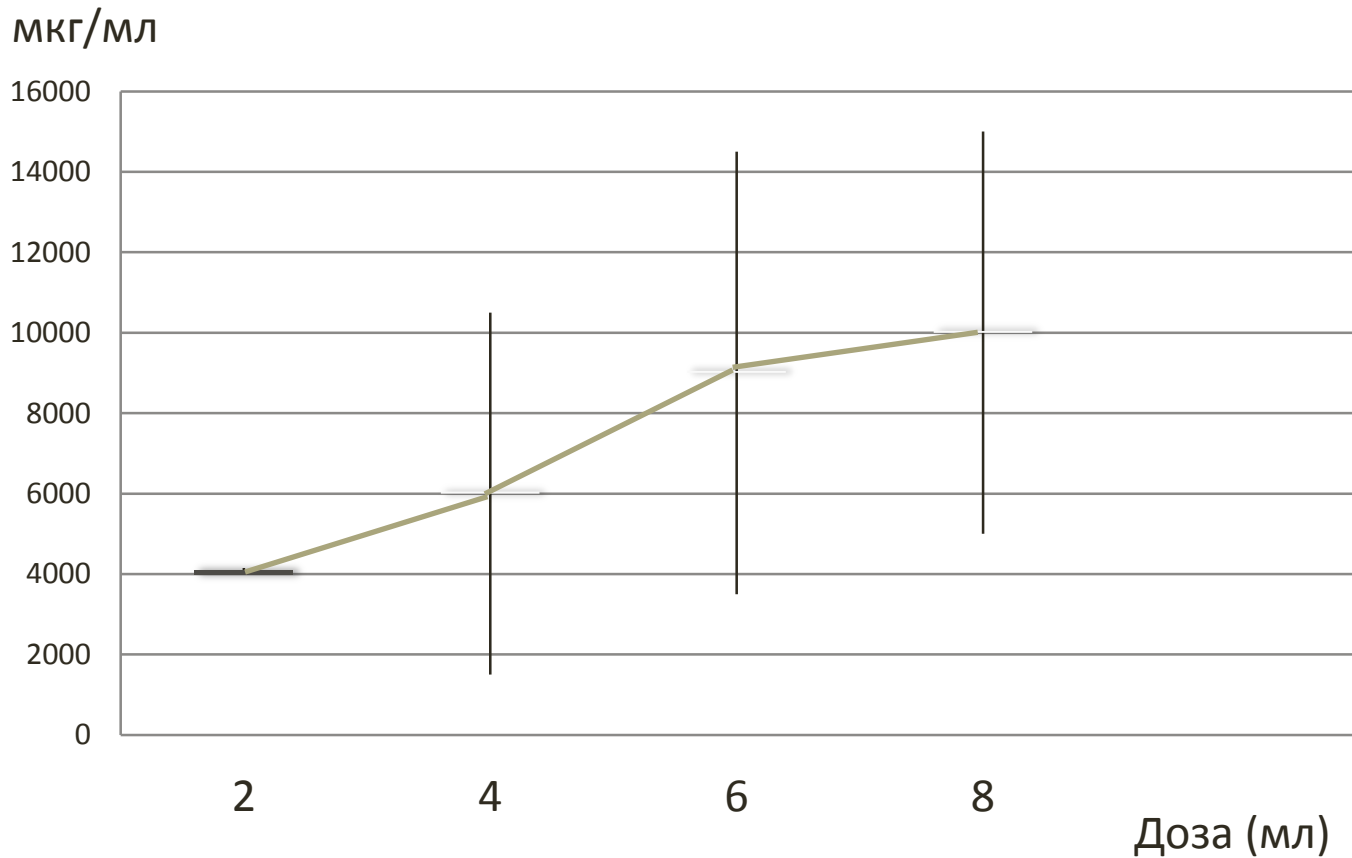
Пиковые концентрации амикацина в трахеальном аспирате после АВ 50 мг/мл (с фосфомицином 20 мг/мл) с помощью PARI Investigational eFlow Inline Nebulizer System в 1 фазе КИ, возрастание дозы у 7 пациентов с НПивл. БП для *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. = 16 мкг/мл.



Montgomery AB *et al.* A randomized doubleblind placebocontrolled doseescalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow Inline nebulizer system in mechanically ventilated patients (abstract 42767 and poster 42767).

Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:A3236.

Пиковые концентрации фосфомицина в трахеальном аспирате после АВ 20 мг/мл (с амикацином 50 мг/мл) с помощью PARI Investigational eFlow Inline Nebulizer System в 1 фазе КИ, возрастание дозы у 7 пациентов с НПивл. МПК для MRSA = 32 мкг/мл.



Montgomery AB *et al.* A randomized doubleblind placebocontrolled doseescalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow Inline nebulizer system in mechanically ventilated patients (abstract 42767 and poster 42767).
Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:A3236.

Выводы

- С помощью небулайзеров можно обеспечивать правильное, хорошо переносимое аэрозольное введение антибиотиков, форма препаратов для внутривенного введения не подходит для аэрозольной терапии
- По сравнению с В/В, при аэрозольном введении достигается более высокая локальная концентрация и быстрый клиренс АБ, которые позволяют повысить эффективность лечения и снизить риск микробной резистентности
- Дополнительная аэрозольная терапия вероятно необходима для обеспечения активности против различных резистентных Гр+ и Гр- возбудителей

Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jul; 3(4): 1048–1056.

PMCID: PMC2440277

doi: [10.2215/CJN.04931107](https://doi.org/10.2215/CJN.04931107)

Comparison of Early *versus* Late Use of Antibiotic Locks in the Treatment of Catheter-Related Bacteremia

[Ali Mirza Onder](#),[†] [Jayanthi Chandar](#),[†] [A. A. Billings](#),[‡] [Nancy Simon](#),[§] [Rosa Diaz](#),[†] [Denise Francoeur](#),[†] [Carolyn Abitbol](#),[†] and [Gaston Zilleruelo](#)[†]

Infect Drug Resist. 2014; 7: 343–363.

Published online 2014 Dec 12. doi: [10.2147/IDR.S51388](https://doi.org/10.2147/IDR.S51388)

Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges

[Julie Ann Justo](#) and [P. Brandon Bookstaver](#)

[Medwave](#). 2015 Jan 22;15(1):e6069. doi: 10.5867/medwave.2015.01.6069.

Does antibiotic lock therapy prevent catheter-associated bacteremia in hemodialysis?

[Article in English, Spanish]

[Jiménez M](#)¹, [Madrid T](#)².

Ann Pharmacother. 2015 Feb 17. pii: 1060028015570466. [Epub ahead of print]



Adjunctive Intraventricular Antibiotic Therapy for Bacterial Central Nervous System Infections in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury.

McClellan N¹, Swanson JM², Magnotti LJ³, Griffith TW⁴, Wood GC¹, Croce MA³, Boucher BA¹, Mueller EW⁵, Fabian TC³.

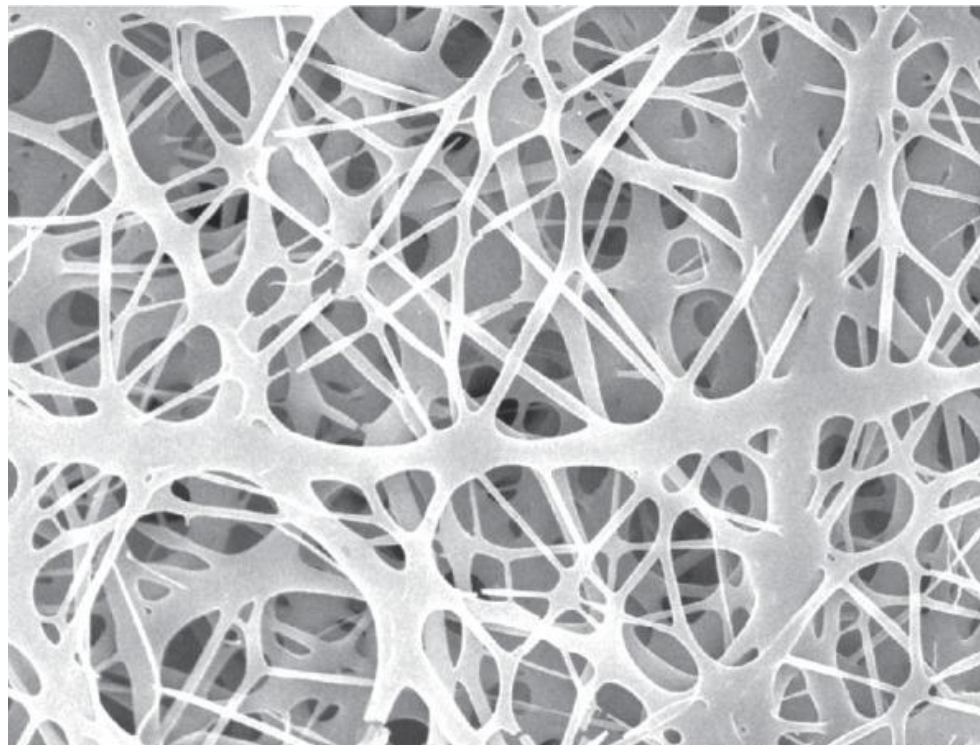
Ann Pharmacother. 2014 Oct;48(10):1376-9. doi: 10.1177/1060028014542634. Epub 2014 Jul 10.



Successful treatment of ventriculostomy-associated meningitis caused by multidrug resistant coagulase-negative Staphylococcus epidermidis using low-volume intrathecal daptomycin and loading strategy.

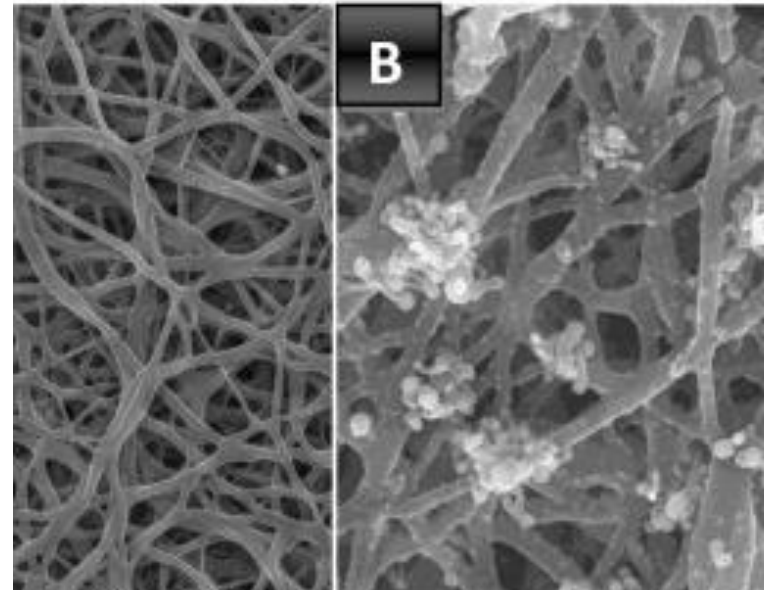
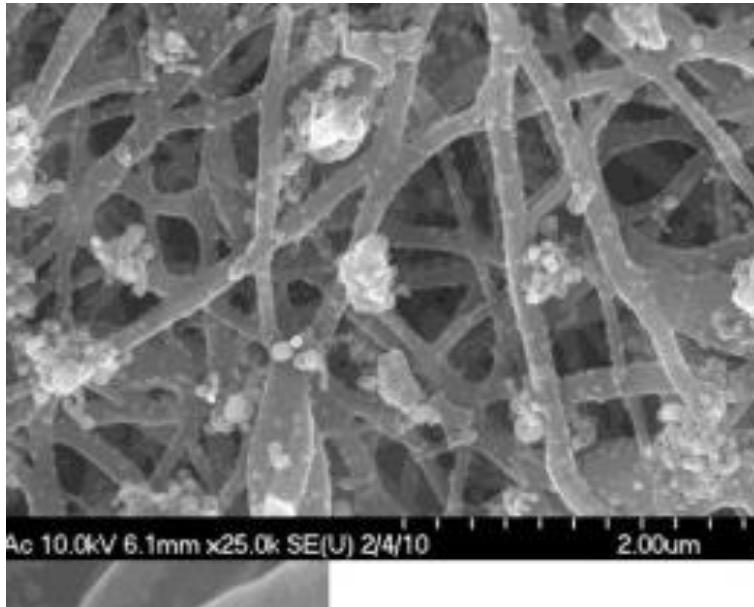
Denetclaw TH¹, Suehiro I², Wang PK², Tolliver GL³.

Int J Nanomedicine. 2015; 10: 885–891.



Электронная фотография нановолокон, импрегнированных ванкомицином

Nanoscale Res Lett. 2014; 9(1): 2.



J Control Release. 2014 Jul 10;;185:12-21. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.018. Epub 2014 Apr 22.

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications.

Hu X¹, Liu S², Zhou G³, Huang Y⁴, Xie Z⁵, Jing X¹.

Nanofibers Based Antibacterial Drug Design, Delivery and Applications.

Ulubayram K¹, Calamak S, Shahbazi R, Eroglu I.

- Быстрая доставка лекарств:
 - Подавление резистентности бактерий
 - Снижение дозы и побочных эффектов
- Заряд:
 - Контролируемая доставка препарата (антибиотика)
 - Создание высокой локальной концентрации
- Возможности доставки
 - Антисептики
 - Антибиотики
 - Триклозан
 - Наночастицы металлов (серебро, диоксид титана, окись цинка)
 - Антибактериальные полимеры (хитозан, полиэтиленамин)