



# **Клиническая фармакология антибактериальных препаратов**

Павлова Светлана Ивановна

кафедра фармакологии, клинической фармакологии и биохимии  
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова

# ФАРМАКОЛОГИЯ



←  
**Фармакокинетика**

**Фармакодинамика**  
→



## Фармакодинамика

Что лекарство делает с  
организмом

## Фармакокинетика

Что организм делает с лекарством

# Инструкция по медицинскому применению

## *Фармакокинетика*

После приема внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. После однократного приема 500 мг: биодоступность – 37 % (эффект «первичного прохождения»), максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) (0,4 мг/л) в плазме крови достигается через 2-3 часа, кажущийся объем распределения – 31,1 л/кг, связывание с белками плазмы крови обратно пропорционально сывороточной концентрации и составляет 7-50 %. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Транспортируется фагоцитами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Легко проходит через гистогематические барьеры и поступает в ткани. Концентрация в тканях и клетках в 10-50 раз выше, чем в плазме крови, а в очаге инфекции – на 24-34 % больше, чем в здоровых тканях.

У азитромицина очень продолжительный период полувыведения – 35-50 часов. Период полувыведения из тканей значительно длительнее. Терапевтическая концентрация азитромицина сохраняется до 5-7 дней после приема последней дозы. Азитромицин выводится, в основном в неизмененном виде – 50 % через кишечник, 6 % – почками. В печени деметилируется, теряя активность.

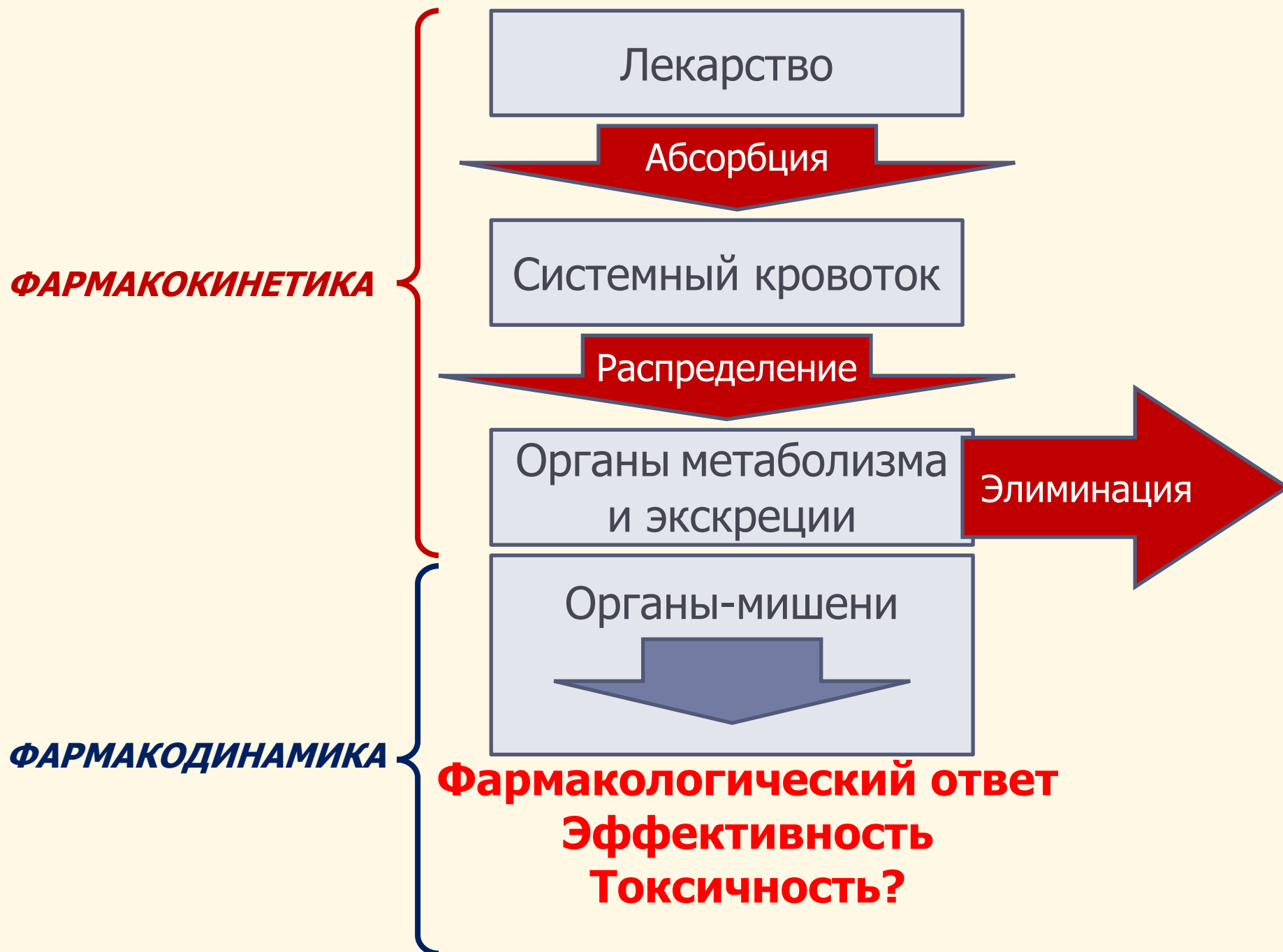
# Инструкция по медицинскому применению

## Фармакокинетика

Абсорбция – высокая. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание пероральных форм эритромицина в виде основания, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой.

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови после приема таблеток внутрь – 2 - 4 ч, связь с белками плазмы – 70 – 90 %. Биодоступность – 30 – 65 %. В организме распределяется неравномерно. В больших количествах накапливается в печени, селезенке, почках. В желчи и моче концентрация в десятки раз превышает таковую в плазме. Хорошо проникает в ткани лёгких, лимфатических узлов, экссудат среднего уха, секрет предстательной железы, сперму, плевральную полость, асцитическую и синовиальную жидкости. В молоке кормящих женщин содержится 50 % от концентрации в плазме. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в спинномозговую жидкость (СМЖ) (концентрация составляет 10 % от содержания эритромицина в плазме). При воспалительных процессах в оболочках головного мозга их проницаемость для эритромицина несколько возрастает. Проникает через плацентарный барьер и поступает в кровь плода, где его содержание достигает 5-20 % от содержания в плазме матери.

Метаболизируется в печени (более 90 %), частично с образованием неактивных метаболитов. В метаболизме эритромицина участвуют изоферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7, ингибитором которых он является. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - 1,4 - 2 ч, при анурии – 4 - 6 ч. Выведение с желчью – 20-30 % в неизменённом виде, почками (в неизменённом виде) после приёма внутрь - 2 – 5 %.



# Большинство ЛП – слабые **основания** или **кислоты**



**Слабые кислоты**



↓ pH (кислая среда)



↓ степень диссоциации



Равновесие смещается в сторону электронейтральных молекул



↑ проникновение через мембраны



**Слабые основания**



↑ pH (щелочная среда)



↓ степень диссоциации



# Абсорбция

**Биодоступность (F)** – часть введенной в организм дозы, которая достигла системного кровотока

***При в/в введении биодоступность всегда  
= 100% (или 1,0)!***

***Величина биодоступности важна для  
определения:***

- пути введения ЛП;*
- величины нагрузочной дозы ЛП.*

# Ампициллин *vs.* Амоксициллин

| Параметры         | Ампициллин   | Амоксициллин |
|-------------------|--------------|--------------|
| F (per os)        | 40%          | 90%          |
| Влияние пищи      | ↓ в 2 раза   | Не влияет    |
| Уровень в мокроте | нестабильный | стабильный   |

**Внутри только амоксициллин!**

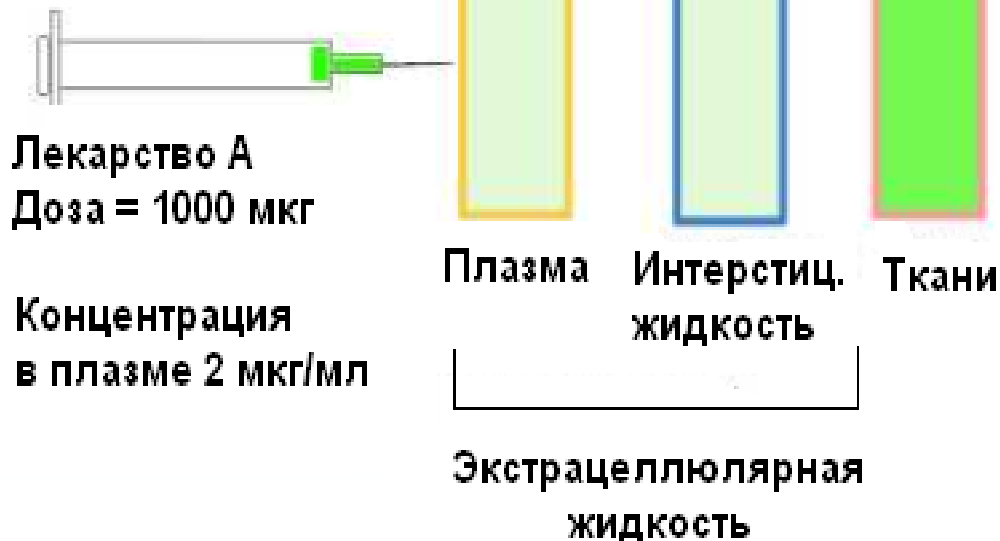
# Распределение

Объем распределения ( $V_d$ )

Связь с белками плазмы

# Мнимый объем распределения

$$V_d = \frac{1000 \text{ мкг}}{2 \text{ мкг/мл}} = 500 \text{ л}$$



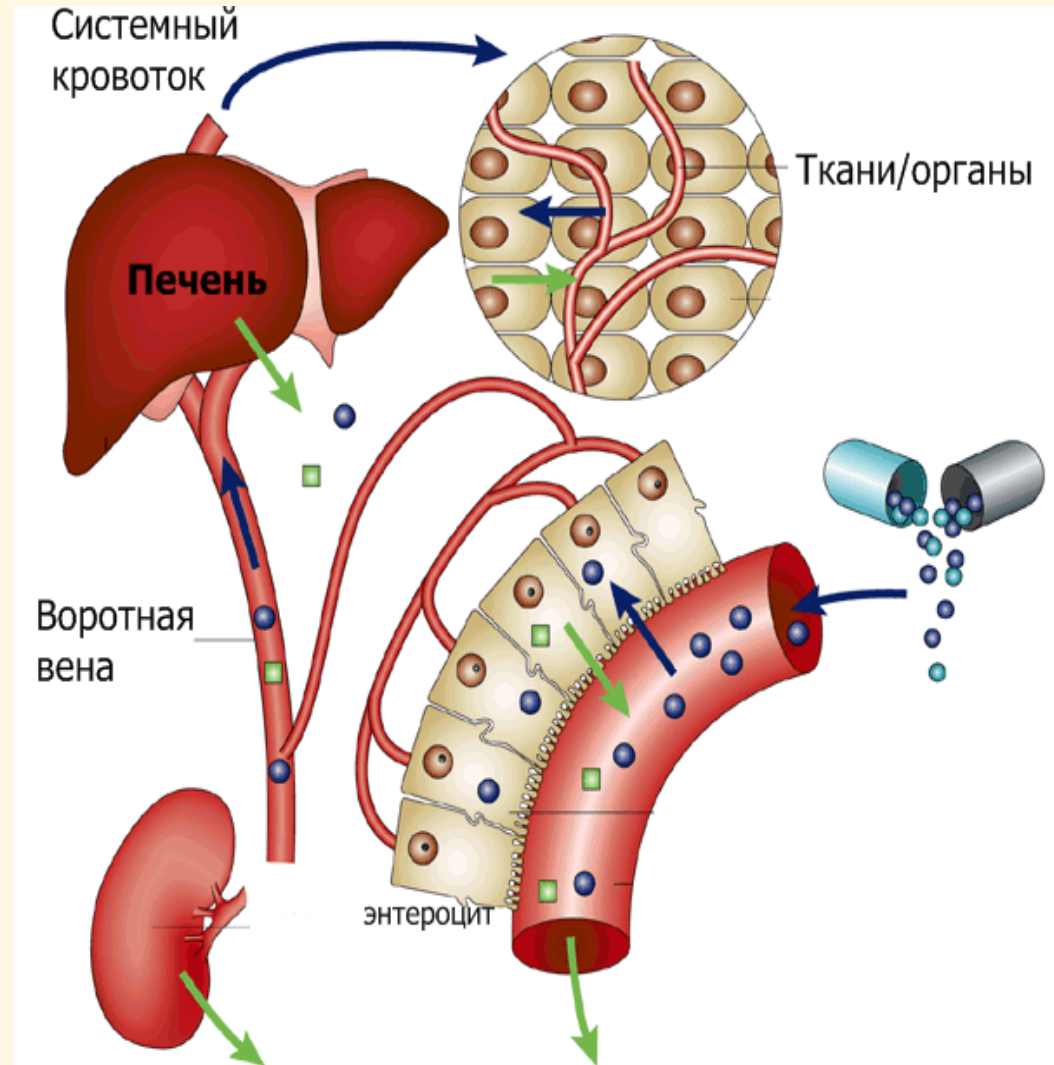
Амикацин = 24 л

Азитромицин = 31 л/кг

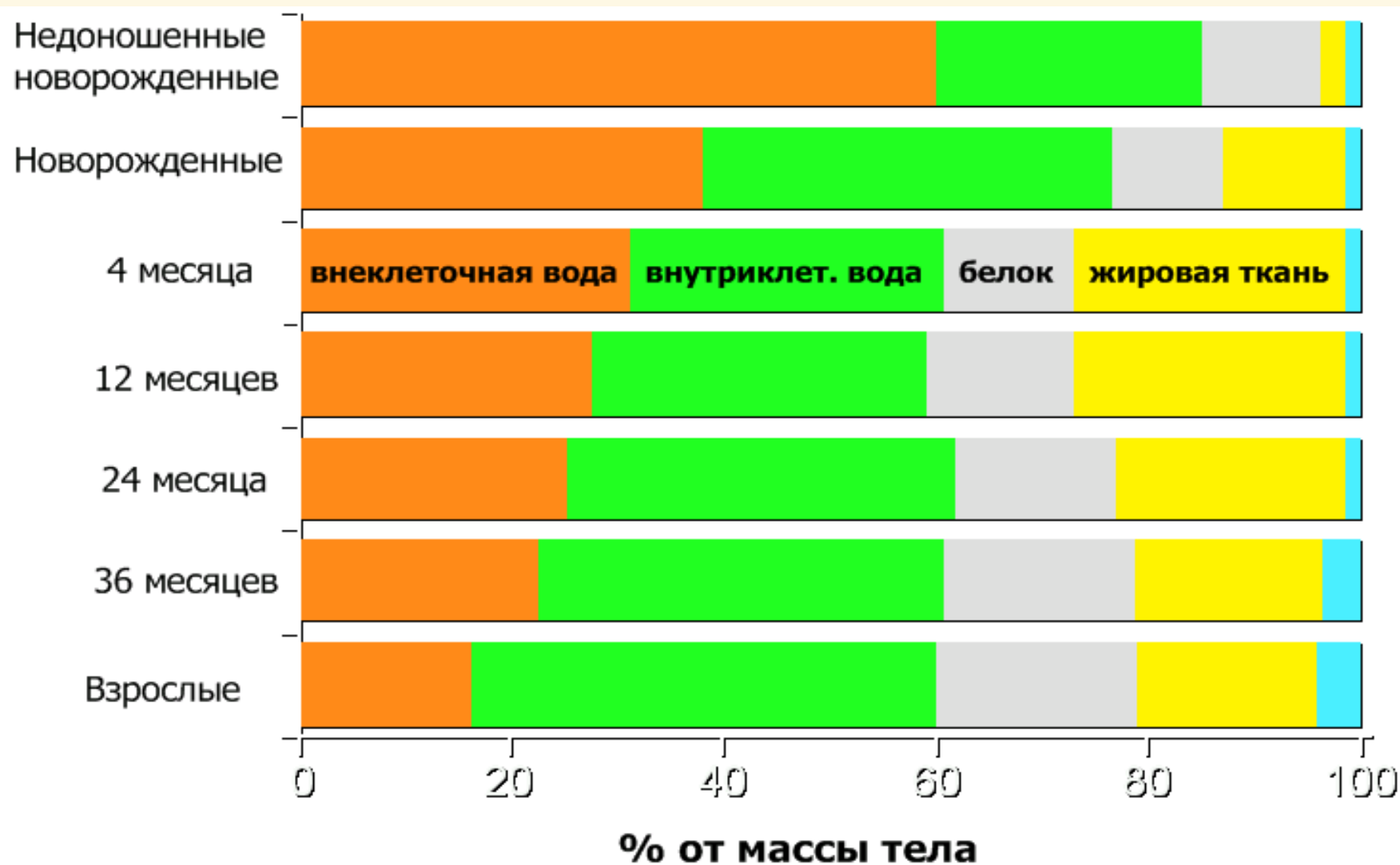
Ванкомицин = 0,3 л/кг

# Чем определяется распределение лекарственных препаратов?

- ✓ **Способность лекарственного вещества проникать в ткани**
- ✓ **Интенсивность кровотока в органе/ткани**
- ✓ **Связывание лекарственного вещества с белками плазмы**
- ✓ **Соотношение жировая ткань/вода организма**



# Относительное содержание воды, белка и жировой ткани



# Объем распределения ( $V_d$ ) лекарственных препаратов изменяется

|                                    |                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Внеклеточной воды больше           | <p>↑ <math>V_d</math> гидрофильных ЛП<br/>(аминогликозиды)</p> <p><math>V_d</math> (&lt; 1 года) <math>\approx</math> 0,52-0,67 л/кг</p> <p><math>V_d</math> (взрослые) <math>\approx</math> 0,26-0,28 л/кг</p> |
| Жировой ткани больше               | <p>↑ <math>V_d</math> липофильных ЛП</p>                                                                                                                                                                        |
| Уровень общего белка плазмы меньше | <p>Увеличивается свободная концентрация ЛП в плазме крови</p>                                                                                                                                                   |

**Элиминация = метаболизм + экскреция**

**Биотрансформация**

**Клиренс (Cl)**

**Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )**

**Константа скорости элиминации ( $K_{el}$ )**

# Метаболизм

## I фаза метаболизма

- окисление
- восстановление
- гидролиз

ведущие ферменты –  
семейство **цитохрома P450 (CYP)**

Ок. 50% лекарств – **CYP3A**

- Низкая активность у новорожденных и младенцев
- Активность некоторых изоформ у детей может превосходить таковую у взрослых

- у плода – **CYP3A7**
- после рождения:  
часы – **CYP2E1, CYP2D6**,  
недели – **CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19**  
• с 3-х месяцев – **CYP1A2**

## II фаза метаболизма

- метилирование
- ацетилирование
- конъюгация с глюкуроновой к-той, глутатионом, аминокислотам, сульфатом

- Реакции конъюгации с сульфатом у новорожденных превосходят или приближаются к таковым у взрослых
- Реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой значительно снижена по сравнению со взрослыми

***NB!***

***Печеночный метаболизм является более значимым  
для жирорастворимых лекарственных веществ***

***Некоторые ЛВ могут быть индукторами  
(фенобарбитал, дифенин, рифапмицин) или  
ингибиторами (циметидин, эритромицин)  
системы цитохрома P450.***

**Клиренс** – объем плазмы, который очищается от препарата в единицу времени (мл / мин.)

$$CI = CI_{\text{печ}} + CI_{\text{поч}} + CI_{\text{др}}$$

$$CI = CI_{\text{печ}} \text{ (амиодарон)}$$

$$CI = CI_{\text{поч}} \text{ (амикацин)}$$

# Клиренс аминогликозидов пропорционален СКФ

Мужчина, европеоид, 67 лет, 78 кг

креатинин = 350 мкмоль/л

СКФ = 16 мл / мин

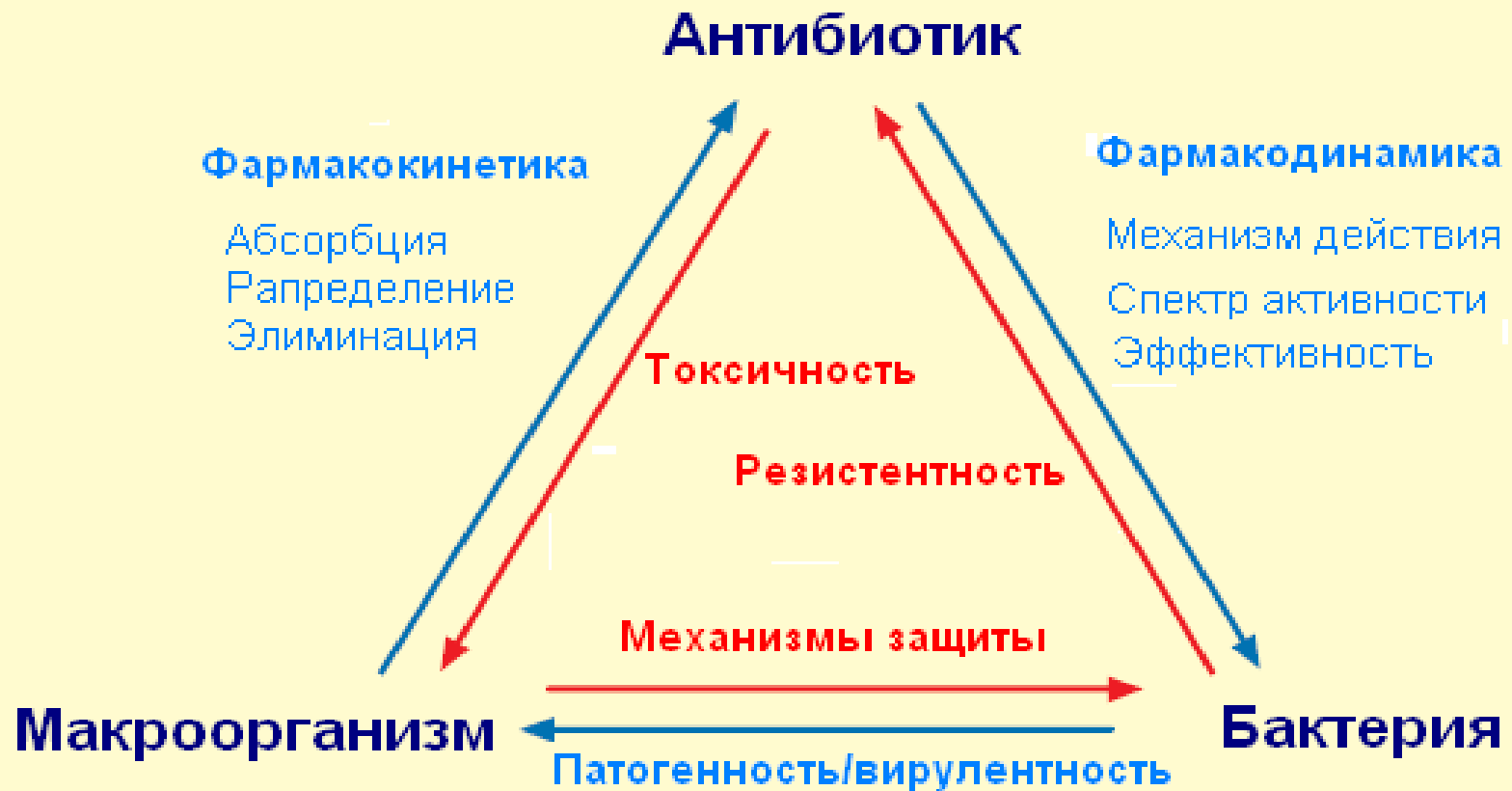
*N: Clпоч (амикацин) = 80 - 100 мл / мин,  $T_{1/2} = 3$  ч*

***Изменение фармакокинетики при нарушении  
функции почек!***

***Мониторинг концентрации (< 30 мкг / мл)***

***Доза (мг/кг) =  $16 / 80 * 7,5$  мг/кг = 1,5 мг/кг***

# Взаимосвязь макроорганизм – микроорганизм – антибиотик



# Фармакодинамика АБП

1. Механизм действия.
2. Спектр антимикробной активности.
3. Степень активности в отношении того или иного вида бактерий .

# Особенности фармакодинамики АБП

## Минимальная подавляющая концентрация (МПК)

наименьшая концентрация АБП, способная подавлять видимый рост микроорганизма *in vitro*.

## Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)

наименьшая концентрация АБП при которой погибает 99,9% микроорганизмов *in vitro*.

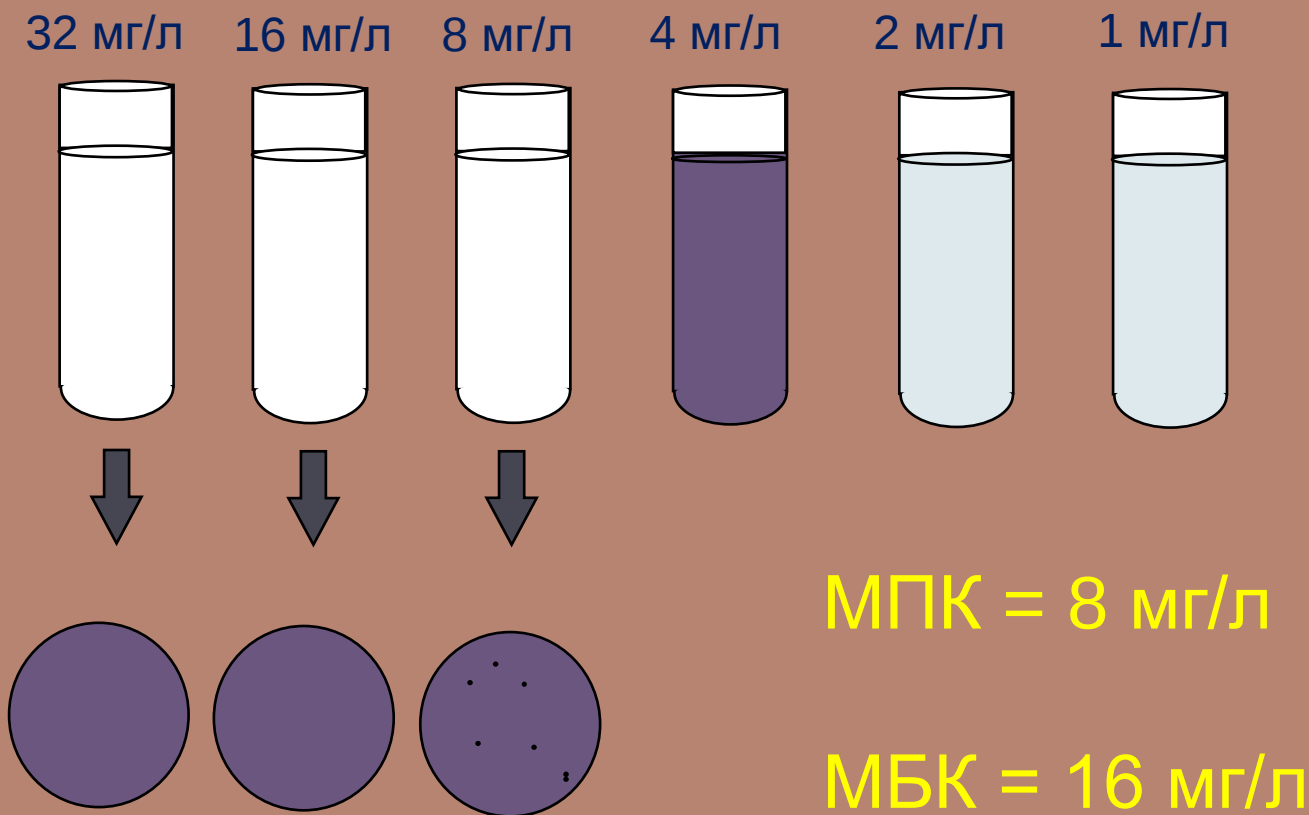
# Особенности фармакодинамики АБП

## Минимальная подавляющая концентрация (МПК)

- количественное выражение активности АБП

*(чем она меньше, тем более активен препарат).*

# Минимальная подавляющая концентрация



# Особенности фармакокинетики

1. Биодоступность.

2. Способность проникать в очаг инфекции.

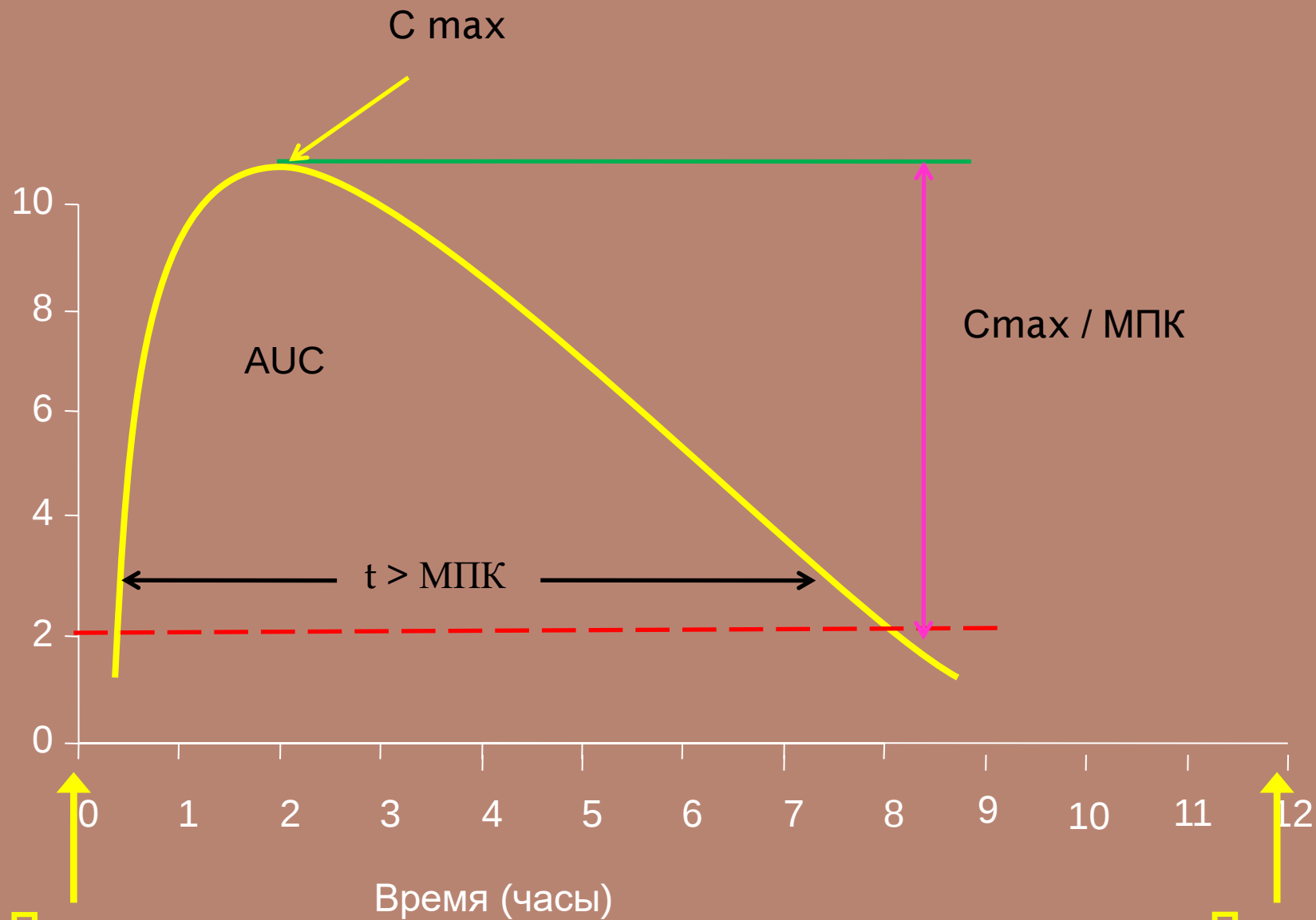
3. Экскреция.

4. Период полувыведения.

**Взаимоотношение между  
концентрацией АБП и  
выраженностью  
антибактериального действия  
(ФК/ФД)**

Плазменная концентрация антибиотика

(мкг/мл)



Доза

Доза

Взаимоотношение между концентрацией АБП и выраженностью антибактериального действия (ФК/ФД)

АБП с «времязависимой» антибактериальной активностью

Бета-лактамы

Необходимо длительное поддержание концентрации в плазме крови и очаге инфекции на относительно невысоком уровне (в 4-5 раз выше МПК). При ее повышении эффективность не возрастает.

*Достаточно, чтобы концентрация препарата превышала МПК в течение 40-60% междозового интервала.*

Пациент (65 лет, 100 кг)

цефотаксим в/в 500 мг через 12 ч.

Ф-кинетика ( $F = 100\%$ ,  $V_d = 0,39$  л/кг,  $T_{1/2} = 1$  ч)

Ф-динамика (МПК в *S. pneumoniae* = 0,5 мг/л)

$$V_d = 0,39 * 100 = 39 \text{ л}$$

$$C = 500 : 39 = 12.8 \text{ мг/л}$$

Через 1 ч – 6,4 мг/л

Через 2 ч – 3,2 мг/л

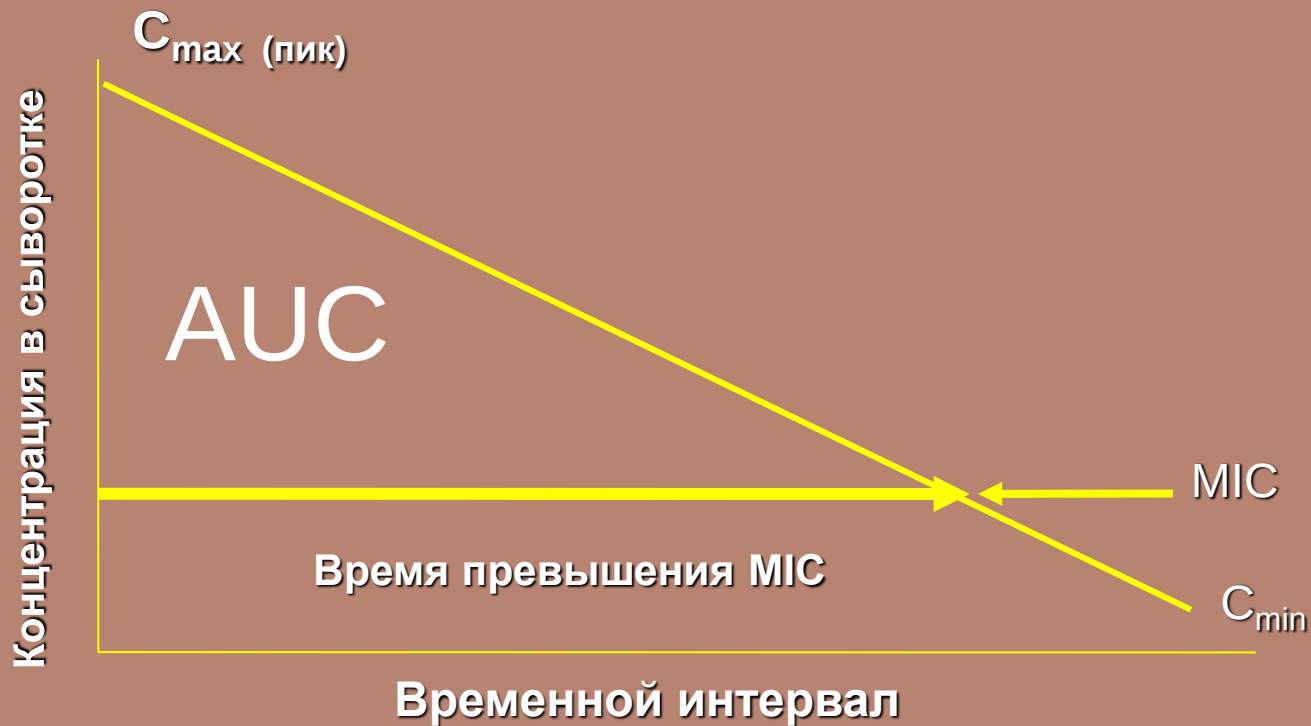
Через 3 ч – 1,6 мг/л

Через 4 ч – 0,8 мг/л

Через 5 ч – 0,4 мг/л

# ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ / ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ (PK/PD) ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ

- $C_{\max} / \text{MIC}$
- Длительность превышения концентрации МИК
- $\text{AUC} / \text{MIC}$



Взаимоотношение между концентрацией АБП и выраженностью антибактериального действия (ФК/ФД)

**АБП с «концентрационнозависимой»  
антибактериальной активностью**

Аминогликозиды, фторхинолоны

Бактерицидная концентрация коррелирует с концентрацией в плазме крови.

Цель режима дозирования: достижение максимально переносимой концентрации препарата в крови.

# Глобальная проблема: **резистентность микроорганизмов к АМП**



## **HIGH-LEVEL MEETING ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE**



21 SEPTEMBER 2016, UN HEADQUARTERS, NEW YORK

Если не предпринять мер, из-за устойчивости бактерий к АМП к 2050 г. ежегодно будет умирать 10 млн. чел.

21 сентября 2016 г. – первое заседание Генеральной Ассамблеи ООН, полностью посвящённое вопросам борьбы с угрозой АМП-резистентности.

Государства-члены ООН единогласно приняли декларацию по борьбе с первопричинами устойчивости к АМП.

# Механизмы формирования резистентности бактерий к АМП

- **Ферментативная инактивация (гены в плазмидах)** за исключением *S. pneumonia* и *H. pylori*
- Модификация мишени связывания
- Нарушение экспрессии и/или структуры пориновых каналов (гены в хромосомах)
- Активное выведение (эффлюкс, гены в хромосомах)

# Оценка угроз резистентности патогенов

| Максимальная угроза                                                                                        | Серьезная угроза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Clostridium difficile</i><br><u><i>Enterobacteriaceae</i>-карба-рез</u><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> | <b><i>Enterobacteriaceae (ESBLs)</i></b><br><i>MDR Acinetobacter</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Enterococcus (VRE)</i><br><i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i><br><i>Candida-флуконазол-рез</i><br><i>Campylobacter</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Salmonella</i><br><i>Shigella</i><br><i>M. tuberculosis</i> |

# Молекулярная классификация бета-лактамаз (Ambler RP, 1980)

## Класс А, С, D

Сериновые бета-лактамазы  
Класс А и D – карбапенемазная  
активность

## Класс В

Металло-бета-лактамазы  
Карбапенемазная активность

**Различаются по механизму гидролитической активности  
и чувствительности к ингибиторам**

Класс А – подавляются клавулановой к-той (напр., пенициллиназа *S. aureus*, карбапенемазы (разная чув-ть карбапенемов): хромосомные (редко), плазмидные (KPC, распространены среди Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae*))

Класс D – карбапенемазы OXA-группы, распространены среди *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* (OXA-23, -40, -58), Enterobacteriaceae (OXA-48)

Класс В – VIM-, IMP-, NDM-карбапенемазы распространена глобально среди *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, Enterobacteriaceae

# **Изменение парадигмы эмпирической терапии в XXI веке**

В лечении госпитальных инфекций, вызванных Гр(-)-бактериями практически полностью утратили свое значение

- 1) цефалоспорины
- 2) ингибитор-защищенные пенициллины/цефалоспорины
- 3) фторхинолоны
- 4) гентамицин

**Современная эмпирическая терапия тяжелых инфекций  
основана на применении карбапенемов**

тигециклин, фосфомицин

**Угроза здравоохранению – глобальное распространение  
карбапенемаз**

# Стратификация пациентов в стационаре – основа рационального эмпирического выбора АМП

## 1. Инфекция внебольничная

Тип I без факторов риска резистентности

Тип II факторами риска продуцентов БЛРС + тяжелая сопутствующая патология (предшествующая госпитализация, предшествующий прием АБП, проживание в домах престарелых, лечение в дневных стационарах, гемодиализ)

## 2. Инфекция нозокомиальная

Тип IIIa вне ОРИТ без риска БЛРС

Тип IIIb ОРИТ с ф-рами риска полирезистентного возбудителя (БЛРС, MRSA, *Ps. aeruginosa*), тяжелое течение основного заболевания, сопутствующая патология

Тип IV с факторами риска инвазивного кандидоза

- Тип II – показание для применения неантисинегнойных карбапенемов (эртапенем)
- Тип IIIб – показание для применения антисинегнойных карбапенемов (ими-, меро-, дорипенем)
- При ф-рах риска – антиMRSA
- Стратегия укорочения продолжительности терапии АМП

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**