

# Влияние фармакологического профиля антимикробного препарата на эффективность терапии инфекций мочевыводящих путей

А.С. Духанин✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉ das03@rambler.ru**Аннотация**

Индивидуальный фармакологический профиль антимикробного препарата (АМП) определяется его фармакокинетическими/фармакодинамическими свойствами и обозначается как PK/PD профиль. На основании расчетных показателей PK/PD индекса выделены различные типы антимикробной активности: концентрация зависимые и время зависимые АМП. Фторхинолоны относятся к антимикробным средствам с концентрация зависимым эффектом, для которых важна пиковая концентрация действующего вещества для достижения бактерицидного эффекта. Наряду с минимальной ингибирующей концентрацией для оценки микробиологической эффективности ципрофлоксацина важен показатель минимальной концентрации, предотвращающей мутации, который отражает наличие «окна селекции мутации». Основным препятствием на пути повышения биодоступности и формирования максимальных плазменных концентраций ципрофлоксацина является «узкое окно всасывания». Оригинальная пролонгированная лекарственная форма ципрофлоксацина 1000 мг для однократного приема в день (Цифран® ОД 1000 мг) основана на ФДД технологии: флотирования, диспергирования и диффундирования. За счет создаваемых более высоких значений максимальной плазменной концентрации АМП таблетированная форма пролонгированного высвобождения позволяет преодолевать «окно селекции мутации» основных уропатогенов. Доказанное снижение частоты терапевтических неудач при использовании схемы дозирования ципрофлоксацина 1000 мг 1 раз в сутки обусловлено возможностью замедлить скорость мутационного процесса и препятствовать селекционному отбору резистентных штаммов уропатогенов на фоне антимикробной терапии, а также повышением приверженности терапии.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, фармакодинамика, антимикробная резистентность, фторхинолоны, ципрофлоксацин, лекарственная форма, эффективность терапии, терапевтические неудачи.

**Для цитирования:** Духанин А.С. Влияние фармакологического профиля антимикробного препарата на эффективность терапии инфекций мочевыводящих путей. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 69–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190509

Lecture

## Effect of antibacterial agent PK/PD index on efficacy of lower urinary tract infection therapy

Aleksandr S. Dukhanin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
✉ das03@rambler.ru**Abstract**

The individual pharmacological profile of an antimicrobial drug (AMP) is determined by its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties and is referred to as the PK/PD profile. Based on the estimated PK/PD index, various types of antimicrobial activity were identified: concentration dependent and time dependent AMP. Fluoroquinolones are antimicrobial agents with a concentration dependent effect, for which the peak concentration of the active substance is important to achieve a bactericidal effect. Along with the minimum inhibitory concentration, for assessing the microbiological efficacy of ciprofloxacin, an indicator of the minimum concentration preventing mutations, which reflects the presence of the “mutation selection window”, is important. The main obstacle to increasing bioavailability and the formation of maximum plasma concentrations of ciprofloxacin is a “narrow absorption window”. The original prolonged dosage form of ciprofloxacin 1000 mg for a single dose per day (Cifran® OD 1000 mg) is based on FDD technology: flotation, dispersion and diffusion. Due to the higher  $C_{max}$  values created, the tablet form of the sustained release allows overcoming the “window of selection mutation” of the main uropathogens. The proven reduction in the frequency of therapeutic failures when using the ciprofloxacin 1000 mg dosing regimen 1 time per day is due to the possibility of slowing down the mutation rate and preventing the selection of resistant strains of uropathogens against the background of antimicrobial therapy, as well as increasing adherence to therapy.

**Key words:** pharmacokinetics, pharmacodynamics, antimicrobial resistance, fluoroquinolones, ciprofloxacin, dosage form, therapeutic efficacy, therapeutic failure.

**For citation:** Dukhanin A.S. Effect of antibacterial agent PK/PD index on efficacy of lower urinary tract infection therapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 69–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190509

Две основные характеристики отличают один антимикробный препарат (АМП) от другого, определяя спектр чувствительных к нему микроорганизмов, способ применения, режим и схему дозирования [1]. К ним относятся фармакокинетика и фармакодинамика АМП (рис. 1). Что стоит за этими понятиями и почему они напрямую определяют эффективность антимикробной терапии (АМТ) инфекций мочевыводящих путей (ИМП)?

### Фармакокинетический/фармакодинамический профиль, типы антимикробной активности

Антибиотики относятся к современному классу таргетных лекарственных препаратов (от англ. target – мишень). Фосфодиэстераза 5-го типа,  $\alpha$ -адренорецепторы 1А типа, 5 $\alpha$ -редуктаза,  $M_2$ -холинорецепторы детрузора – все это молекулярные мишени действия активных веществ препаратов, широко ис-

пользуемых в урологической практике в настоящее время. Обязательным условием эффективной медикаментозной терапии является связывание таргетного препарата с соответствующей терапевтической мишенью действия, сопровождаемое, как правило, блокадой ее активности (ингибиторы ферментов, антагонисты или блокаторы рецепторов, переносчиков, ионных каналов) [2]. Для идеального с точки зрения фармакодинамики таргетного препарата количество активных молекул, содержащееся в разовой терапевтической дозе (в таблетке или капсуле), сопоставимо с числом его молекулярных мишеней в организме. На практике данное соотношение составляет более 1:1000, поэтому такое важное значение приобретает селективность таргетного препарата [3]. Общее свойство мишеней действия антибиотиков<sup>1</sup> (различных структур бактериальной клетки) заключается в том, что у них нет аналогов в клетках человека.

<sup>1</sup> Более корректно для обозначения лекарственных веществ с антимикробным действием использовать термин АМП, объединяющий антибактериальные средства различного происхождения – природные молекулы, синтетические или полусинтетические соединения.

**Рис. 1. Ключевые показатели фармакокинетических и фармакодинамических свойств АМП (антимикробных препаратов).**  
Fig. 1. Key parameters of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobial agents.



Примечание. МБК – минимальная концентрация АМП, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени.

Это характерные только для прокариотической/бактериальной клетки структуры [4]:

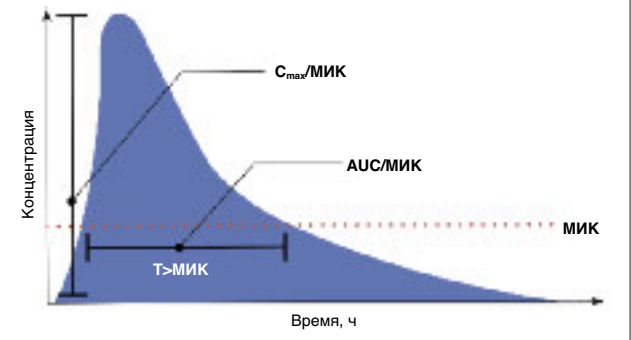
- 1) клеточная стенка, точнее ферменты, участвующие в ее построении (мишени действия  $\beta$ -лактамов, фосфомицина, ванкомицина);
- 2) бактериальные рибосомы, белоксинтезирующие органеллы, которые отличаются строением от рибосом эукариотической клетки (мишени действия аминогликозидов, тетрациклинов, макролидов, линкозамидов);
- 3) кольцевая ДНК и специфические ферменты-упаковщики и ферменты-полимеразы (мишени действия фторхинолонов, рифампицина).

Эти три группы мишеней не содержатся в клетках человека, что позволяет АМП избирательно подавлять активность и рост бактериальной клетки, оказывая точечное воздействие. На этом основаны показатели высокой безопасности и переносимости практически всех классов АМП в терапевтическом диапазоне доз. Количественные параметры фармакодинамических свойств АМП включают показатели микробиологической активности: минимальная ингибирующая концентрация антибиотика (МИК)<sup>2</sup>, бактериологическая эрадикация, частота рецидивирования, реинфекции, суперинфекции, наличие персистенции (рис. 2). Клинические показатели эффективности и переносимости терапии определяются конкретной нозологией.

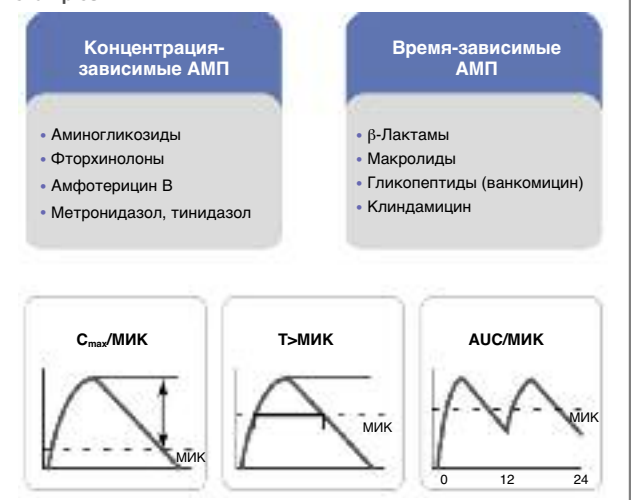
Фармакокинетические свойства АМП описываются в следующих терминах: всасывание, распределение, метаболизм и выведение из организма (ADME – в англоязычной литературе) [6]. К основным фармакокинетическим параметрам относятся значения:  $C_{max}$  – максимальная плазменная концентрация АМП,  $T_{max}$  – время до достижения  $C_{max}$ , AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время».

Системы ADME распознают лекарственные вещества исключительно как химические соединения, они не отличают фармакодинамических характеристик лекарственных препаратов, т.е. не отличают антибиотик от антидепрессанта, миорелаксанта – от спазмолитика и т.д. Для ключевых участников ADME все АМП являются чужеродными для организма, перед ними стоит задача по их быстрой элиминации АМП, настолько быстрой, насколько это возможно, так как нормальная физиологическая концентрация АМП равна нулю. Путь элиминации АМП, траектория прохождения в организме зависят исключительно от химической

**Рис. 2. Принципы определения РК/PD-профиля АМП: параметры  $C_{max}/\text{МИК}$ ;  $\text{AUC}/\text{МИК}$  и  $T>\text{МИК}$  [5].**  
Fig. 2. The principles of antimicrobial agents PK/PD profiling:  $C_{max}/\text{MIC}$ ;  $\text{AUC}/\text{MIC}$ , and  $T>\text{MIC}$  parameters [5].



**Рис. 3. Основные типы антимикробной активности и примеры АМП.**  
Fig. 3. Main types of antimicrobial activity and antimicrobial agents examples.



природы конкретного АМП. Идеальный с точки зрения фармакокинетики ксенобиотик нигде не задерживается и не накапливается в тканях, не метаболизируется в печени, выводится в неизменном виде. Какими фармакодинамическими свойствами должно обладать действующее начало препарата, соответствующее таким требованиям? Это инертное соединение, неактивное, у него нет предпочтений, и, следовательно, оно лишено селективности/избирательности. Очевидно, что при выборе эффективного и безопасного препарата для АМТ необходимо согласовать его фармакодинамические обязательства/предпочтения/потребности с сопутствующими фармакокинетическими задачами организма.

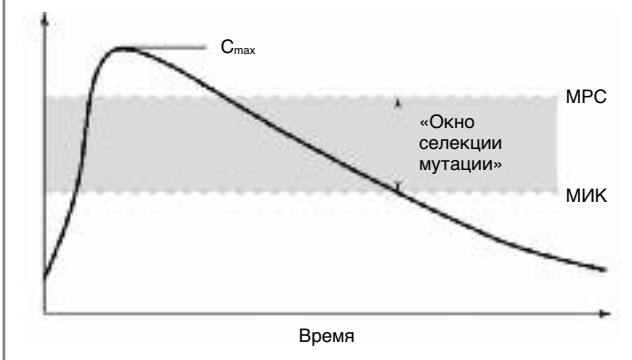
### Фармакокинетический/фармакодинамический профиль АМП

Фармакологический профиль, включающий показатели фармакокинетики/фармакодинамики (pharmacokinetic/pharmacodynamics), обозначается как РК/PD-профиль (или РК/PD-индекс) [7]. Расчетными показателями РК/PD-индекса АМП являются:  $C_{max}/\text{МИК}$ ;  $\text{AUC}/\text{МИК}$  и  $T>\text{МИК}$ . Они отражают различные типы антимикробной активности: наличия концентрация-зависимых АМП и время-зависимых АМП (рис. 3).

Для концентрация-зависимых АМП критерием эффективности АМТ является величина  $C_{max}/\text{МИК}$  или

<sup>2</sup>МИК способна подавлять патогенные микроорганизмы, входящие в спектр активности антибиотика;  $\text{МИК}_{50}$  – подавляет рост 50% штаммов.

**Рис. 4. Оптимальный фармакологический профиль фторхинолонов, учитывающий «окно селекции мутации» [15].**  
Fig. 4. Optimal pharmacologic profile of fluoroquinolones considering “mutant selection window” [15].



**Рис. 5. Три основные системы пролонгированного высвобождения лекарственных веществ в желудке [26].**  
Fig. 5. Three basic systems of extended medication release in stomach [26].



AUC/МИК. Примерами таких АМП служат аминогликозиды, фторхинолоны, амфотерицин В, нитроимидазолы [8]. Чем выше пиковые значения (пусть даже кратковременные)  $C_{max}$  в плазме крови, чем выше превышение МИК (1:5, 1:10), тем выше антимикробная активность. Несоблюдение фармакодинамического индекса увеличивает риск селекции резистентных штаммов микробов. Так, для цiproфлоксацина оптимальный PK/PD-профиль соответствует  $C_{max}/МИК > 10$ ,  $AUC/МИК > 100$ , минимальные ингибирующие концентрации – между 0,01 и 2 мкг/мл [9, 10]. Фактором, определяющим клиническую эффективность время-зависимых АМП, является длительность интервала времени, в течение которого концентрация свободного антибиотика в крови превышает МИК в отношении возбудителя, обозначается как  $T > МИК$ . К АМП этого типа антимикробной активности относятся  $\beta$ -лактамы, макролиды, гликопептиды, линкозамиды [11]. Например, снижение обсеменности очага инфекции в эксперименте и клиническую эффективность цефалоспоринов наблюдают при  $T > МИК$  в течение не менее 40% от интервала дозирования [12].

Возможности эффективной АМТ существенно ограничивает антибиотикорезистентность – снижение чувствительности микроорганизмов к АМТ, которая воспринимается в настоящее время как угроза национальной стабильности и безопасности [13].

Механизмы антибиотикорезистентности включают 4 основных типа [14].

1. Снижение внутриклеточной концентрации антибиотика.

- Препятствие входу антибиотика извне. Особенно выражено влияние этого механизма на формирование устойчивости грамотрицательных бактерий – возбудителей нозокомиальных инфекций (псевдомонад, клебсиелл, ацинетобактера), возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (гонококк).
- Стимуляция выброса (эффлюкс) антибиотика из клетки за счет повышенной продукции (гиперэкспрессии)

белка-переносчика, например MDR (multi drug resistance), ответственного за мультилекарственную резистентность. Эффлюкс индуцируется небольшими молекулами, такими как хинолы, желчь, содержание которых может повышаться при инфекционном процессе или активироваться в ответ на дефицит железа.

2. Инактивация антибиотика путем гидролиза или изменения его структуры.

Наиболее полно изученные примеры включают гидролиз  $\beta$ -лактамовых антибиотиков бактериальными ферментами  $\beta$ -лактамазами (пенициллиназы, карбепенемазы, IMP/VIM/KPC,  $\beta$ -лактамазы цефалоспоринов широкого спектра действия – ESBL). Аминогликозидмодифицирующие ферменты снижают активность антибактериальной терапии в результате ацетилирования, присоединения фосфатного или нуклеотидильного остатка к гидроксильным или аминным группам молекулы антибиотика. При этом значительно или полностью изменяется способность антибиотика находить и связывать мишень действия.

3. Амплификация гена, кодирующего белок-мишень (увеличение числа мишеней с сотен до тысяч, десятков тысяч в одной бактериальной клетке).

4. Модификация мишени действия, когда АМП перестает распознавать и связываться с привычной для него мишенью в бактериальной клетке.

Ключевые механизмы формирования устойчивости к фторхинолонам включают активацию эффлюксных помп и возможную модификацию двух мишеней действия – ферментов топоизомеразы IV и ДНК-гиразы. В связи с наличием у фторхинолонов двух мишеней действия устойчивость к ним формируется ступенчато [15]. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью, антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности второго фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие фторхинолонов на микроорганизм продолжается, то возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и как следствие – дальнейшее повышение МИК. У штаммов микроорганизмов с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обеих топоизомераз. Фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к топоизомеразам (ципрофлоксацин, левофлоксацин), по-видимому, в наименьшей степени способствуют селекции резистентности, так как для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов [16].

Детальное изучение антимикробной резистентности фторхинолонов от концентрации АМП в среде инкубации позволило установить закономерности доза-зависимых эффектов [17]. Частота мутаций скорее всего не зависит от воздействия фторхинолонов и составляет около  $10^{-7}$ . Вероятность одновременной двойной мутации в генах двух мишеней –  $10^{-14}$ . Учитывая, что количество патогенных микроорганизмов в очаге инфекции обычно не превышает  $10^{10}$  клеток, возможностью образования бактериальных клеток с двойной мутацией можно пренебречь.

На фоне действия фторхинолонов *in vitro* или *in vivo* происходит лишь селекция устойчивых микроорганизмов в результате подавления размножения чувствительных. Вполне очевидно, что выживание мутантных штаммов возможно лишь в том случае, если уровень приобретенной резистентности окажется выше той концентрации препарата, на фоне которой велась селекция. Соответственно, чем выше концентрация препарата, при которой ведется селекция, тем менее вероятно формирование устойчивости. При определенных концентрациях фторхинолонов селекции устойчивых мутантов вообще не происходит. Такие концентрации получили название «концентрации, предотвращающие мутации» (mutation prevention concentration – MPC).

**Рис. 6. Реализация принципа ФДД-технологии в таблетированной форме цiproфлоксацина 1000 мг пролонгированного высвобождения (А), сравнение высвобождения и абсорбции цiproфлоксацина при использовании обычной формы и препарата Цифран® ОД [24].**

Fig. 6. Implementation of FDD technology principle in tableted ciprofloxacin 1000 mg with prolonged release (A), comparison of ciprofloxacin release and absorption when using conventional form and Cifran® OD [24].



В результате целенаправленных исследований установлен диапазон концентраций фторхинолонов между МРС и МИК, в котором наблюдается селекция устойчивых к фторхинолонам штаммов (рис. 4) [18]. Он получил название «окно селекции мутации».

Таким образом, в задачи фармакотерапии фторхинолонами входит создание максимальных концентраций, превышающих верхнюю границу «окна селекции мутации».

К возможным способам повышения эффективности АМП для лечения ИМП за счет изменения РК/PD-индекса относятся [19–22]:

- основной путь выведения с мочой в неизменном виде;
- высокая концентрация в моче, многократно (в 100–1000 раз) превышающая минимальную подавляющую концентрацию, – необходимое свойство для АМП, используемых для лечения неосложненных ИМП;
- высокая проникающая способность в ткани мочеполовой системы, уреэпителий – необходимое свойство для АМП, используемых для лечения осложненных ИМП, рецидивирующих форм ИМП;
- снижение риска «селекции мутации» основных уропатогенов за счет создания более высокой концентрации  $C_{max}$  – необходимое свойство для АМП, используемых для лечения неосложненных и осложненных ИМП.

Все перечисленные подходы призваны замедлить скорость мутационного процесса и препятствовать селекционному отбору резистентных штаммов уропатогенов на фоне АМТ.

### Фармакокинетические факторы, влияющие на активность АМП. Понятие «окна всасывания»

Цiproфлоксацин относится к группе фторхинолонов, для которых важна пиковая концентрация действующего вещества для достижения бактерицидного эффекта [23]. Однако применение пероральных форм цiproфлоксацина сталкивается с фармакокинетическими ограничениями – наличием узкого «окна всасывания». В силу химической природы цiproфлоксацина площадь и время всасывания в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) существенно ограничены. Двенадцатиперстная кишка (ДПК) – основное место всасывания цiproфлоксацина, поэтому по мере пассажа от проксимального к конечным отделам ЖКТ шансы цiproфлоксацина на абсорбцию неуклонно снижаются. В результате биодоступность обычной формы цiproфлоксацина не превышает 70–80% [24]. Неабсорбированный фторхинолон остается в ЖКТ, повышая риск нежелательного действия на ЖКТ.

**Рис. 7. Сравнение частоты неудач АМТ при использовании цiproфлоксацина ОД 1000 мг 1 раз в сутки и цiproфлоксацина 500 мг 2 раза в сутки [31].**

Fig. 7. Comparison of antimicrobial therapy failure frequency after using ciprofloxacin OD 1000 mg once a day and ciprofloxacin 500 mg two times a day [31].



Узкое «окно всасывания» цiproфлоксацина создает предпосылки повышения риска неудач АМТ для вариативности РК/PD-профиля цiproфлоксацина; снижение всасывания и концентрации АМП в месте действия является основой для селекции устойчивых к нему микроорганизмов – резистентности к АМП [25].

С целью совершенствования фармакокинетических свойств лекарственных препаратов разработаны задерживающиеся в желудке (gastroretention) лекарственные формы (ЛФ) [26]. При этом фармацевтическая композиция таблетки остается в желудке в течение длительного времени для обеспечения адекватной абсорбции. Три системы позволяют задерживать ЛФ в ЖКТ, увеличивать «окно всасывания» и биодоступность, а также решать задачи целенаправленной доставки и всасывания лекарственных средств (рис. 5).

1. Expandable systems. Увеличение размера ЛФ препятствует ее прохождению через привратник в нижний отдел ЖКТ и, таким образом, высвобождение лекарственного средства происходит в желудке и верхнем отделе ЖКТ. Активный ингредиент диспергирован во множестве полимерных частиц, которые обладают способностью абсорбировать воду, что вызывает их набухание и постепенное выделение препарата – диспергирование и диффундирование.
2. Флотирующие системы. Механизм действия флотирующих систем доставки основан на изменении объемной плотности ЛФ. Плотность меньшая, чем плотность жидкости в желудке, позволяет ЛФ плавать на поверхности, избегая приближение к привратнику и эвакуацию из желудка, – флотирование. Увеличение времени нахождения в желудке способствует повышению абсорбции и биодоступности лекарственных веществ, а при сочетании с технологиями замедленного высвобождения – ФДД-технология: флотирования, диспергирования и диффундирования – поддерживается стабильная концентрация препарата в плазме крови.
3. Био/мукоадгезивные системы. Фиксация, задержка таблетки с контролируемой скоростью выделения действующего начала над «окном всасывания». Адгезия таких систем доставки может осуществляться с помощью специальных биоадгезивных материалов (желатин, хитозан, лектин, полимеры) непосредственно к слизистой оболочке ЖКТ или слою слизи, выстилающему ее поверхность.

Как обеспечить стабильную эффективность цiproфлоксацина, не повышая общую суточную дозу? Для этого необходимо повысить его абсорбцию за один прием. Улучшение РК/PD-профиля цiproфлоксацина достигается за счет использования ФДД-технологии в виде ЛФ Цифран® ОД 1000 мг, которая характеризуется увеличением времени прохождения цiproфлоксацина через «окно всасывания» [24].

ЛФ Цифран® ОД сочетает преимущества в виде ФДД-технологии (рис. 6): включает пероральную рецептуру в виде таблеток с контролируемым высвобождением, применяемую 1 раз в сутки, которая содержит 1000 мг ципрофлоксацина и загуститель гидроксипропил-метилцеллюлозу, гелеобразующий агент альгинат натрия, газообразующий агент (гидрокарбонат натрия) и агент, вызывающий набухание (сшитый поливинилпирролидон) кросповидон. Таким образом, препарат Цифран® ОД – ципрофлоксацин 1000 мг/сут оригинальной системы пролонгированного высвобождения за счет механизмов флотирования, диспергирования и диффундирования (ФДД-технология) достигает оптимального всасывания ципрофлоксацина в ДПК.

### **Клинические преимущества ципрофлоксацина с пролонгированным высвобождением**

Использование ЛФ пролонгированного высвобождения ципрофлоксацина с улучшенным РК/PD-профилем позволило повысить эффективность АМТ ципрофлоксацином за счет снижения выраженности межиндивидуальной вариабельности РК/PD-профиля (показателей  $C_{max}$ ,  $C_{max}/МИК$ ) и как следствие – повысить предсказуемость антимикробного действия (повышение эффективности АМП); снизить риск развития антимикробной резистентности (повышение безопасности АМП) [27–29].

При приеме ципрофлоксацина 1000 мг 1 раз в сутки величина  $C_{max}$  составляет  $3,11 \pm 1,08$  мг/л, в то время как прием обычной формы ципрофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки сопровождался увеличением плазменных концентраций, не превышающих значение  $2,06 \pm 0,41$  мг/л [30]. Следовательно, достигается увеличение  $C_{max}$  ципрофлоксаци-

на на 40–50%, а с ним и повышение ключевого индикатора РК/PD-профиля фторхинолонов –  $C_{max}/МИК$ .

Поскольку  $C_{max}$  у Цифран® ОД выше, чем у обычной формы ципрофлоксацинов, ОД-форма обладает преимуществом в преодолении «окна селекции мутации» по сравнению с обычным ципрофлоксацином двукратного приема в сутки.

Клинические исследования подтверждают, что назначение ципрофлоксацина с пролонгированным высвобождением снижает частоту терапевтических неудач (therapeutic failure); рис. 7.

Сформулируем место ципрофлоксацина в лечении ИМП. В соответствии с актуальными на данный момент федеральными клиническими рекомендациями Цифран® ОД как препарат 1-й линии терапии применяется для лечения:

- острого неосложненного пиелонефрита нетяжелого течения – 1000 мг каждые 24 ч продолжительностью 7 дней;
- острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения – после курса парентеральной терапии – 1000 мг 1 раз в сутки до 7 дней.

При осложненных инфекциях нижних мочевыводящих путей препаратом стартовой эмпирической терапии служат фторхинолоны (включая ципрофлоксацин), длительность курса терапии – от 7 до 14 дней.

И в заключение отметим перспективные направления создания новых форм АМП.

*Антивирулентная терапия*, поиск и разработка препаратов, не приводящих к селекции резистентных штаммов возбудителей [32]. Это новое направление АМТ находится в начале своего развития. От антибиотиков антивирулентные препараты выгодно отличаются тем, что напрямую не

вливают на рост и размножение бактерий, тем самым оказывая селективное давление.

**Влияние на межклеточную кооперацию.** Взаимодействие между бактериями в колонии, биопленке является аналогом гуморальной регуляции в организме млекопитающих. Вмешательство в активную кооперацию между отдельными бактериями, так называемую кворумную сигнализацию (quorum sensing), представляется перспективным фармакологическим инструментом регуляции вирулентности, формирования биопленки и патогенности микроорганизмов [33].

**Патологическая биопленка при ИМП как перспективная терапевтическая мишень.** Существует потребность в поиске, разработке и оценке безопасных и эффективных препаратов, способных нарушать и устранять биопленку мочевого тракта, они могут быть включены в комбинированную терапию наряду с противомикробными препаратами. Наблюдается повышенный интерес к исследованию роли биопленок в этиопатогенезе ИМП и как следствие – поиск фармакологических агентов, способных разрушать биопленку, включая антисептики (октенидин, хлоргексидин), ДНКазы, соединения пептидной структуры (синтетический полимер поли-L-лизин, антимикробные пептиды ретроциклин и субтилозин). К настоящему времени проведены успешные исследования по профилактике образования и удалению биопленок внутрисосудистых катетеров и имплантируемых устройств, протезов, используя различные экспериментальные модели in vitro [34].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- Asin Prieto E, Rodríguez Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015; 21 (5): 319–29.
- Dukhanin AS, Patrashev DV, Ogurtsov SI. Intracellular pH in thymocytes at the early stages of apoptosis and necrosis. *Bull Exp Biol Med* 1999; 128 (4): 991–3.
- Sergeev PV, Galenko Yaroshevskii PA, Khankoeva AI, Dukhanin AS. A study of the mechanism of action of befol on Ca<sup>2+</sup> metabolism in cardiomyocytes using a fura 2 fluorescent probe. *Bull Exp Biol Med* 1996; 121 (3): 265–7.
- Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti Infective Dosing. *Clin Ther* 2016; 38(9): 1930–47.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. <https://http://www.antibiotic.ru/ab/> [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Practical Guide to Anti infective Chemotherapy. <http://www.antibiotic.ru/ab/> (in Russian).]
- Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33 (3): 300–5.
- Owens RC, Shorr AF. Rational dosing of antimicrobial agents: Pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66 (Suppl. 4): S23–S30.
- MacDougall C, Chambers HF. Aminoglycosides. In: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Ed., edited by Brunton LL, Hilal Dandan R, Knollmann BC, New York, McGraw Hill Education, 2017; p. 1039–48.
- Sab A, Tomas A, Tomić N et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing of ciprofloxacin in complicated urinary tract infections. *Bangladesh J Pharmacol* 2015; 10: 621–6.
- Szalek E, Tomczak H, Kamińska A et al. The PK/PD index for ciprofloxacin in critically ill patients. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 409–13.
- Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019. DOI: 10.2215/CJN.08140718
- Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23 (4):791–vii.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther* 2015; 40 (4): 277–83.
- Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Rev Microbiol* 2015; 13 (1): 42–51.
- Drica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 11–7.
- Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry* 2014; 53 (10): 1565–74.
- Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drica K. Mutant Prevention Concentrations of Fluoroquinolones for Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (2): 433–8.
- Drica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 11–7.
- Barber A, Norton J, Spivak A, Mulvey M. Urinary tract infections: Current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 719–24.
- VanScoy BD, McCauley J, Ellis Grosse EJ et al. Exploration of the Pharmacokinetic Pharmacodynamic Relationships for Fosfomycin Efficacy Using an In Vitro Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (12): 7170–7.
- Novelli A, Rosi E. Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *J Chemother* 2017; 29 (Suppl.1): 10–8.
- Dalhoff A, Schubert S, Venteb A. Pharmacodynamics of Fluroxacin, Ciprofloxacin, and Levofloxacin in Serum and Urine against TEM and SHV Type Extended Spectrum  $\beta$  Lactamase Producing Enterobacteriaceae Isolates from Patients with Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (5): e02446–16.
- Davis SS. Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discov Today* 2005; 10 (4): 249–57.
- Arza RA, Gonugunta CS, Veerareddy PR. Formulation and evaluation of swellable and floating gastroretentive ciprofloxacin hydrochloride tablets. *AAPS Pharm Sci Tech* 2009; 10 (1): 220–6.
- Harder S, Fuhr U, Beermann D, Staib AH. Ciprofloxacin absorption in different regions of the human gastrointestinal tract. Investigations with the hf capsule. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30 (1): 35–9.
- Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A et al. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J Pharmaceut* 2016; 510: 144–58.
- Fourcroy JL, Berner B, Chiang YK et al. Efficacy and safety of a novel once daily extended release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (10): 4137–43.
- Hickerson AD, Carson CC. The treatment of urinary tract infections and use of ciprofloxacin extended release. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15 (5): 519–32.
- Mirone V, Fusco F, Tagliatela D et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin XR 1000 mg once daily versus ciprofloxacin 500 mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Chemother* 2009; 21 (6): 651–60.
- Иремашвили В.В. Новое в лечении инфекций мочевых путей: ципрофлоксацин с замедленным высвобождением. *РМЖ*. 2008; 16 (5): 312–5. [Iremashvili VV. New in the treatment of urinary tract infections: sustained release ciprofloxacin. *RMJ* 2008; 16 (5): 312–5 (in Russian).]
- Talan DA et al. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. *J Urol* 2004; 171 (2 Pt 1): 734–9.
- Rasko DA, Sperandio V. Anti virulence strategies to combat bacteria mediated disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9 (2): 117–28.
- Cantas L, Shah SQA, Cavaco LM et al. A brief multi disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol* 2013; 4: 1–14.
- Bjarnsholt T, Ciofu O, Molin S et al. Applying insights from biofilm biology to drug development can a new approach be developed. *Nature Rev Drug Discovery* 2013; 12: 791–808.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Духанин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. И.И. Пирогова». E-mail: das03@rambler.ru

Aleksandr S. Dukhanin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: das03@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019