



# Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения

А. В. МАРУХОВ, М. В. ЗАХАРОВ, Н. В. ЧУБЧЕНКО, А. Н. БЕЛЬСКИХ, Л. В. БУРЯКОВА, Д. Ю. ЛАЗАРЕНКО

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Эффективность антибактериальной терапии является критически важным фактором улучшения исходов лечения пациентов с сепсисом. Нарушение функции почек и проведение заместительной почечной терапии приводят к существенному изменению фармакокинетических параметров большинства вводимых внутривенно антибактериальных препаратов, что во многих случаях сопровождается их недостаточной или избыточной концентрацией в крови, становится причиной неэффективности антибактериальной терапии.

**Цель:** анализ литературы, посвященной проведению антибактериальной терапии на фоне применения экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом.

**Результаты:** наиболее доступным и эффективным методом решения проблемы неадекватного дозирования антибиотиков при применении экстракорпоральной детоксикации является разработка локальных протоколов, основанных на результатах проведения фармакокинетических исследований.

**Ключевые слова:** экстракорпоральная детоксикация, заместительная почечная терапия, антибактериальная терапия, фармакокинетика

**Для цитирования:** Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В., Бельских А. Н., Бурякова Л. В., Лазаренко Д. Ю. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 80-87. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87

## Antibacterial therapy of sepsis in extracorporeal detoxification: current problems and ways to solve them

A. V. MARUKHOV, M. V. ZAKHAROV, N. V. CHUBCHENKO, A. N. BELSKIKH, L. V. BURYAKOVA, D. YU. LAZARENKO

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The effectiveness of antibacterial therapy is a critical factor to improve treatment outcomes in sepsis patients. Impaired renal function and renal replacement therapy lead to a significant change in the pharmacokinetic parameters of most intravenous antibacterial drugs, which in many cases is accompanied by insufficient or excessive concentration in the blood which results in antibacterial therapy failure. The article presents current views and describes the current problems of antibacterial therapy for sepsis during the use of extracorporeal detoxification methods.

**The objective:** to analyze publications on antibacterial therapy of sepsis during the extracorporeal detoxification.

**Results:** the most accessible and effective method for solving the problem of inadequate dosage of antibiotics when using extracorporeal detoxification is to develop local protocols based on the results of pharmacokinetic studies.

**Keywords:** extracorporeal detoxification, renal replacement therapy, antibacterial therapy, pharmacokinetics

**For citations:** Marukhov A.V., Zakharov M.V., Chubchenko N.V., Belskikh A.N., Buryakova L.V., Lazarenko D.Yu. Antibacterial therapy of sepsis in extracorporeal detoxification: current problems and ways to solve them. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 80-87. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87

Для корреспонденции:

Марухов Артем Владимирович  
E-mail: maruxov84@mail.ru

Correspondence:

Artem V. Marukhov  
Email: maruxov84@mail.ru

Важность рассматриваемой темы обусловлена двумя основными факторами: первый связан с тем, что сепсис является основной причиной применения различных методов эфферентной терапии у пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [28]. Наиболее часто в состав комплексного лечения сепсиса включают следующие методики экстракорпоральной детоксикации (ЭКД): различные модификации заместительной почечной терапии (ЗПТ), такие как гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация; сорбционные методики, такие как селективная адсорбция липополисахарида (ЛПС-сорбция), сорбция цитокинов.

Вторая причина высокой актуальности рассматриваемого вопроса заключается в том, что антибактериальная терапия является единственным эффективным методом этиотропного лечения бак-

териального сепсиса и ее адекватность критически важна для улучшения исходов [2, 5]. Условно можно выделить три основных принципа, обеспечивающих эффективность проведения антибактериальной терапии сепсиса.

1. Назначение препарата, эффективного в отношении конкретного патогенного штамма или нескольких штаммов, являющихся причиной развития сепсиса.

2. Раннее назначение антибиотика. Доказано, что снижение длительности периода от момента развития сепсиса до начала введения антибактериального препарата (АБП) приводит к улучшению исходов, снижению летальности.

3. Подбор необходимой дозы антибиотика. Соблюдение данного принципа позволяет решить две проблемы: с одной стороны, предотвращение передозировки препаратом и развития связанных

с этим токсических эффектов, с другой – поддержание адекватной концентрации антибиотика для осуществления полной эрадикации возбудителя.

Говоря о последнем принципе, стоит подчеркнуть, что одним из ключевых факторов развития резистентности патогенных штаммов к АБП является именно недостаточная концентрация антибиотика в организме пациента, позволяющая ранее чувствительным микроорганизмам выработать устойчивость к применяемому препарату [2, 8]. Подобная ситуация нередко возникает на фоне развития острого почечного повреждения (ОПП) у пациента с сепсисом. При этом происходит закономерное снижение почечного клиренса антибиотика (почки являются основным органом элиминации большинства АБП). Врач обеспокоенно реагирует на данное обстоятельство снижением вводимой дозы АБП, ориентируясь на показатель изменяющейся скорости клубочковой фильтрации. Затем, в случае прогрессирования почечного повреждения, начинают ЗПТ, которая обуславливает увеличение клиренса антибиотика. При отсутствии коррекции дозировки это приводит к снижению его концентрации ниже терапевтического уровня. Таким образом, возникает ситуация, когда применение ЗПТ для лечения сепсис-ассоциированного ОПП снижает эффективность проводимой АБТ и способствует развитию антибиотикорезистентности возбудителя, что замыкает порочный круг, вызывая прогрессирование сепсиса [11, 12, 17, 26, 27].

Нередко в клинической практике наблюдается и обратная ситуация, когда на фоне проведения ЗПТ антибиотики назначаются в дозах, применяемых у пациентов с нормальной функцией почек, что особенно характерно при использовании продленных (8–12 ч) и продолжительных (более 12 ч) операций. В этих условиях возрастает риск существенного повышения концентрации АБП в тканях, что может приводить к появлению токсических эффектов препарата [14, 18].

Исследования, призванные изучить клиническую значимость проблемы подбора адекватной дозы АБП для лечения пациентов с сепсисом на фоне применения ЭКД, проводили многие, в основном зарубежные, авторы. Коллективом австралийских ученых выполнено проспективное наблюдательное исследование [22], в ходе которого проведен анализ лечения 24 пациентов с ОПП на фоне применения продолжительной ЗПТ (ПЗПТ). Все обследуемые пациенты получали один или несколько из следующих препаратов: меропенем, ципрофлоксацин, ванкомицин, пиперациллин/тазобактам. Дозы АБП лечащими врачами назначались исходя из их представлений о должных режимах дозирования антибиотиков в конкретной клинической ситуации. Авторы исследовали фармакокинетический профиль АБП, при этом выявляли частоту достижения терапевтической цели и значительного превышения необходимой концентрации препарата. При этом наблюдалась существенная

вариабельность концентраций всех антибиотиков: в 15–40% случаев терапевтическая цель не достигнута, в 10% отмечено существенное превышение целевой концентрации. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что эмпирический выбор дозирования антибиотиков при лечении пациентов в критическом состоянии с ОПП на фоне ПЗПТ сопровождается высоким риском неэффективности антибактериальной терапии или токсичности. Похожие результаты получены в ходе проведения мультинационального проспективного наблюдательного исследования SMARRT. Авторы изучили фармакокинетические параметры меропенема, пиперациллина/тазобактама и ванкомицина у пациентов в критическом состоянии, при лечении которых применяли ПЗПТ. В исследование включен 381 пациент из 29 ОРИТ лечебных учреждений в 14 странах. Установлено, что границы целевых терапевтических концентраций были превышены в 26, 36, 72% случаев и не достигнуты в 4, 4, 55% случаев соответственно [25].

Проблема недостаточной эффективности применяемых режимов дозирования актуальна не только для случаев использования продолжительных методов, но и для других разновидностей ЗПТ. L. A. Keough et al. [15] провели исследование, направленное на оценку адекватности проводимой антибактериальной терапии пациентам на фоне применения медленного низкоэффективного диализа (SLED). В исследование включены пациенты, получающие один или несколько из следующих АБП: ванкомицин, цефепим, даптомицин, меропенем, пиперациллин/тазобактам. Авторы установили, что дозы АБП недостаточны для достижения терапевтических целей на протяжении 63% времени, в течение которого проводили антибактериальную терапию.

Перечисленные обстоятельства обуславливают актуальность вопроса подбора адекватной дозы антибиотика при проведении ЭКД пациенту с сепсисом в реальных клинических условиях, с которым сталкивается практически каждый врач-реаниматолог. Причиной сложностей в составлении информативных рекомендаций по дозированию антибиотиков является наличие множества факторов, определяющих параметры фармакокинетики и фармакодинамики (ФК/ФД) АБП при проведении ЭКД.

#### **Факторы, влияющие на фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибиотиков при проведении ЭКД**

Наиболее значимыми факторами, определяющими параметры ФК/ФД АБП при проведении ЭКД, являются физико-химические свойства антибиотиков, особенности состояния пациента и факторы, связанные непосредственно с ЭКД, ее видами, режимами и параметрами, применяемыми массообменными устройствами [10, 13, 16] (табл. 1).

Основными параметрами, отражающими фармакокинетические свойства препаратов, являются

**Таблица 1. Основные факторы, определяющие фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибиотиков при экстракорпоральной детоксикации**

Table 1. The main factors that determine the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antibiotics in extracorporeal detoxification

Физико-химические свойства АБП	Факторы, связанные с ЭКД	Особенности состояния пациента
<ul style="list-style-type: none"> <li>молекулярная масса</li> <li>способность связываться с белками плазмы</li> <li>гидро- или липофильность</li> <li>эффект Гиббса – Доннана</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>скорость потока диализирующего и/или замещающего раствора</li> <li>продолжительность операции</li> <li>точка отсечения (cut-offpoint) мембраны гемофильтра</li> <li>сорбционная способность мембраны гемофильтра</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>остаточный почечный клиренс</li> <li>изменение объема распределения</li> <li>изменение печеночного клиренса</li> <li>уровень альбумина в крови</li> </ul>

биодоступность, клиренс и объем распределения. При внутривенном введении биодоступность любого препарата неизменна и составляет 100%. В свою очередь, значения клиренса и объема распределения являются переменными величинами, существенно изменяющимися у пациентов в критическом состоянии. Ведущая роль в элиминации большинства АБП принадлежит почкам, при этом почечный клиренс у пациентов, находящихся на лечении методами ПЗПТ, не всегда снижен до значений, позволяющих не принимать его в расчет при оценке ФК антибиотиков [31]. Объем распределения препарата зависит от сердечного выброса, тканевой перфузии, содержания воды во внутриклеточных и внеклеточных водных секторах, а также физико-химических свойств, таких как растворимость в воде и в жирах. Для липофильных антибиотиков характерен высокий объем распределения. В нормальных условиях большая часть липофильных АБП связана с белками плазмы, однако при наличии характерной для течения сепсиса гипоальбуминемии несвязанная фракция за счет облегченного проникновения в ткани имеет значительный объем распределения. Не связанная с альбумином фракция АБП становится более доступной для элиминации при проведении ЭКД. Гидрофильные препараты обладают меньшим объемом распределения, что обусловлено их сниженной способностью к проникновению через биологические мембраны. Для гидрофильных препаратов нехарактерно высокое сродство к белкам плазмы. Повышение объема распределения антибиотиков происходит при сепсисе на фоне значительного увеличения объема интерстициального пространства. Изменение объема распределения препаратов при сепсисе является следствием проведения активной инфузионной терапии и/или вазопрессорной поддержки, наличия системной вазодилатации, гипоальбуминемии, повышения проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла. При этом увеличение объема распределения сопровождается снижением клиренса препарата в результате проведения ПЗПТ [4, 10].

Способность антибиотика связываться с белками плазмы крови не только определяет объем его распределения в организме, но и характеризует возможность и степень его элиминации через мембрану гемофильтра (диализатора). Большой клиренс при

проведении ПЗПТ характерен для препаратов, не связывающихся с белками плазмы. Важным фактором, влияющим на степень удаления антибиотика из системного кровотока при ПЗПТ, является коэффициент просеивания, на величину которого влияют молекулярная масса препарата и точка отсечения мембраны гемофильтра, зависящая от размеров ее пор. Коэффициент просеивания возрастает при применении гемофильтра с более высокой точкой отсечения и снижается для препаратов с большей молекулярной массой. В целом, данная закономерность характерна не только для конвекционного, но и для диффузионного массопереноса. На элиминацию антибиотиков могут влиять такие параметры ПЗПТ, как скорость подачи диализирующего и/или замещающего раствора. Ряд материалов, из которых изготавливают мембраны современных гемофильтров и диализаторов, обладают сорбционной способностью, что является дополнительным фактором повышения степени удаления препарата при проведении ПЗПТ [7, 23].

Одним из потенциальных факторов, способных оказать влияние на степень элиминации антибиотиков при проведении ПЗПТ, является феномен Гиббса – Доннана, суть которого заключается в возвращении анионных белков (в том числе альбумина) в линию кровотока экстракорпорального контура через мембрану гемофильтра. При этом наблюдается возвращение катионных антибиотиков, таких как аминогликозиды и левофлоксацин. Следует отметить, что элиминация анионных молекул антибиотиков (цефотаксим, цефтазидим) в данном случае не меняется. Установлено, что феномен Гиббса – Доннана в большей степени проявляется при использовании гемофильтров с полиакрилонитрильными и полиамидными мембранами и в меньшей – с полисульфоновыми. Клиническая значимость данного феномена до конца не изучена [1].

Каждая из вышеприведенных особенностей потенциально влияет на клиренс антибиотиков. Среди факторов, которые способствуют повышению клиренса АБП и, соответственно, снижению их эффективной концентрации в организме пациента при проведении ЭКД, наиболее значимыми являются [10, 31]: 1) низкая молекулярная масса; 2) повышение «дозы» и продолжительности ЭКД; 3) высокая точка отсечения мембраны гемофильтра;

4) гидрофильность препарата; 5) снижение объема распределения; 6) связывание антибиотика на мембране гемофильтра.

Важным обстоятельством является то, что, помимо всех вышеперечисленных нюансов, которые определяют ФК/ФД свойства АБП при проведении ЭКД, существенное значение имеют различия данных свойств у разных антибиотиков. В соответствии с особенностями ФК/ФД выделяют три группы АБП [10, 19].

1. Препараты, эффективное антибактериальное действие которых зависит от времени поддержания их концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) (бета-лактамы, ванкомицин, линезолид).

2. Антибиотики, обладающие наибольшей эффективностью на фоне максимальных значений их пиковой концентрации (аминогликозиды, метронидазол).

3. АБП, свойства которых позволяют отнести их и к первой, и ко второй группам (фторхинолоны, колистин).

В соответствии с принадлежностью к одной из вышеперечисленных групп определяют адекватность режима дозирования антибиотика при проведении ЭКД с расчетом одного из следующих параметров:

- времени, в течение которого плазменная концентрация превышает МПК ( $T > MIC$ );
- отношение пиковой плазменной концентрации после однократного введения к МПК ( $C_{max} / MIC$ );
- отношение площади под кривой плазменной концентрации в течение 24 ч к МПК ( $AUC_{24} / MIC$ ).

#### **Пути решения проблемы дозирования антибиотиков при проведении экстракорпоральной детоксикации**

Решение проблемы рационального дозирования антибиотиков при проведении ЭКД кажется очевидным – применять аннотации к антибиотикам, в которых, как правило, приведены рекомендации по применению препарата при проведении ЗПТ. Однако в большинстве случаев подобные аннотации применимы только для интермиттирующих операций на основе диффузионного массопереноса и подходят пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих программный гемодиализ. Среди факторов, ограничивающих информативность аннотаций к АБП при проведении антибактериальной терапии сепсиса на фоне ЭКД, наиболее существенным является то, что в аннотациях зачастую не учитываются:

- возможности использования продолжительных и «гибридных» методов ЗПТ;
- применение методик на основе конвекционного массопереноса (гемофильтрация, гемодиализация);
- использование современных высокопроницаемых и сверхвысокопроницаемых гемофильтров;
- применение других современных методов ЭКД (селективная плазмофильтрация, сорбция цитокинов, ЛПС-сорбция) для лечения сепсиса.

Кроме того, рекомендации по дозированию АБП, приведенные в аннотациях, в большинстве случаев основаны на результатах исследований ФК препарата у здоровых добровольцев. Таким образом, существует комплекс обстоятельств, связанных как с возможным изменением длительности ЭКД, так и с ее видом, применением различных массообменных устройств и особенностями проведения исследований фармакокинетических свойств антибиотика, которые не позволяют на практике опираться на общедоступные данные, указанные в аннотации к АБП. Современные авторы предлагают два основных способа решения данной проблемы.

1. Применение мониторинга концентрации АБП в крови – therapeutic drug monitoring (TDM), позволяющего в режиме реального времени исследовать концентрацию АБП в крови [20]. Однако в настоящий момент применение прикроватного мониторинга плазменной концентрации антибиотиков возможно лишь для немногих препаратов (амикацин, гентамицин, ванкомицин, пиперацillin/тазобактам), что, конечно, значительно ограничивает клиническую ценность данного метода [24]. Безусловно, один из перспективных способов обеспечения более эффективного и безопасного проведения антибактериальной терапии при ЭКД – разработка и внедрение в широкую клиническую практику прикроватного мониторинга плазменной концентрации всего спектра используемых для лечения пациентов с сепсисом АБП. Однако в настоящее время подобные технологии отсутствуют.

2. Разработка протоколов на основании проведенных клинических исследований фармакокинетических и фармакодинамических свойств антибиотиков на фоне применения ЭКД. Данный метод основан на анализе динамики уровней плазменной концентрации препаратов, проведенном уже после лечения пациента. При этом для исследования отобранных в ходе лечения проб применяют сложные и дорогостоящие методики, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография и жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией. В дальнейшем результаты исследований экстраполируют на аналогичную популяцию пациентов, что позволяет использовать их в качестве основы для соответствующих протоколов [3, 9]. В настоящее время именно применение подобных протоколов можно считать единственным методом, доступным для широкого клинического применения.

Но и второй из описанных подходов не всегда оказывается эффективным. По данным результатов собственных исследований, разные авторы дают отличающиеся друг от друга рекомендации, причем зачастую эти различия являются существенными [6, 21, 32, 33]. В табл. 2 представлены результаты нескольких исследований разных лет, посвященных изучению ФК/ФД свойств меропенема при проведении ПЗПТ.

Как следует из представленных данных, каждая группа авторов предлагает свой режим дозирования.

**Таблица 2. Результаты клинических исследований фармакокинетических и фармакодинамических свойств меропенема при проведении ЗПТ****Table 2. Results of clinical studies of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem during RRT**

Автор и год публикации	Рекомендуемая доза меропенема
Thalhammer F. et al., 1998 [29]	1 г каждые 8 ч
Tegeder I. et al., 1999 [28]	500 мг каждые 12 ч или 250 мг каждые 6 ч
Giles L.J. et al., 2000 [5]	1 г каждые 12 ч
Robatel C. et al., 2003 [20]	750 мг каждые 8 ч или 1,5 г каждые 12 ч
Isla A. et al., 2005 [10]	500 мг каждые 6 ч
Seyler I. et al., 2011 [25]	1 г каждые 8 ч в течение первых 48 ч с последующим снижением
Ulldemolins M. et al., 2015 [30]	500 мг каждые 6–8 ч

Подобные различия в результатах исследований связаны с рядом причин, из которых можно выделить четыре основных.

1. Ограничения, связанные с проведением исследования (размер выборки, сопоставимость показателей пациентов и др.).

2. Разные параметры операции ЭКД, применяемые в рамках изучения одного метода.

3. Различия в характеристиках используемых гемофильтров/диализаторов (точка отсечки, тип мембраны).

4. ФК/ФД цели (т. е. целевая концентрация препарата), обусловленные чувствительностью (или степенью резистентности) конкретного патогенного штамма к данному антибиотику.

При этом первый из перечисленных факторов представляет собой ограничения, связанные с организацией исследования. Однако наиболее важными, на наш взгляд, являются причины, определяющие условия, в которых были проведены данные исследования.

Таким образом, можно резюмировать, что на основании исследований, проведенных в данных конкретных условиях, возможно разработать протоколы дозирования антибиотиков, которые будут применимы именно в этих условиях. Так, определенный стационар или ряд стационаров одного региона или одной страны, которые имеют схожие протоколы применения ЭКД при сепсисе, используют одни и те же или схожие по характеристикам гемофильтры, а также (и это немаловажно) имеют более или менее одинаковый спектр патогенной, прежде всего нозокомиальной, микрофлоры с похожим профилем чувствительности к антибиотикам. То есть для создания протоколов дозирования антибиотиков при ЭКД, которые могут эффективно применяться в условиях нашей страны, нашего региона или определенного стационара, вероятно, необходимо проводить подобные исследования именно в данных условиях, учитывающих все перечисленные факторы. Именно данный подход, наряду с разработкой и внедрением прикроватного мониторинга концентрации АБП, представляет собой основной путь к повышению эффективности антибактериальной терапии сепсиса при ЭКД.

В настоящее время в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова проходит исследование, посвященное разработке локальных протоколов дозирования АБП при использовании различных методов ЭКД. Одними из основных этапов данной работы являются:

1) изучение спектра основных возбудителей гнойно-септических осложнений заболеваний терапевтического и хирургического профилей с оценкой их фено- и генотипических особенностей, определения резистентности к АБП;

2) оценка эффективности интенсивной терапии у пациентов с сепсисом, с применением методов ЭКД;

3) оценка параметров ФК АБП и их изменений при применении ЭКД в составе интенсивной терапии сепсиса;

4) разработка локального протокола применения антибактериальной терапии при использовании методов ЭКД в комплексном лечении пациентов с сепсисом.

Считаем, что подобный подход, направленный на разработку протоколов дозирования АБП при ЭКД, учитывающий локальные факторы (основными из которых являются: состав и профиль антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов; применяемые виды, режимы и параметры ЭКД; используемые массообменные устройства), позволит повысить эффективность антибактериальной терапии сепсиса при проведении ЭКД.

### Заключение

Проведение антибактериальной терапии сепсиса на фоне применения ЭКД является вызовом для практикующего врача, что обусловлено наличием большого числа факторов, влияющих на ФК/ФД антибиотиков. Ситуация усугубляется тем, что в настоящее время методы прикроватного мониторинга плазменной концентрации недоступны для большинства АБП, а имеющиеся протоколы дозирования основаны на результатах исследований, не учитывающих локальных особенностей состава и спектра чувствительности к антибиотикам патогенных штаммов и применяемых операций ЭКД. Таким образом, основным путем повышения эффективности антибактериальной терапии при проведении

ЭКД в настоящее время является выполнение исследований, направленных на разработку локаль-

ных протоколов, с учетом всех вышеперечисленных факторов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Цветков Д. С., Громова Е. Г., Кузнецова Л. С. и др. Оптимизация антибактериальной терапии при проведении продленной заместительной почечной терапии // Инфекции в хирургии. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 6-14.
2. Шлык И. В. Опыт внедрения системы контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – № 6 (16). – С. 60-66.
3. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // J. Infect. Chemother. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 319-329. doi:10.1016/j.jiac.2015.02.001.
4. De Waele J.J., Lipman J., Akova M. et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients // Intens. Care Med. – 2014. – Vol. 23, № 40 (9). – P. 1340-1351. doi:10.1007/s00134-014-3403-8.
5. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour // Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 1749-1755. doi: 10.1097/ccm.0000000000000330.
6. Giles L., Jennings A., Thomson A. et al. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, № 3. – P. 632-637. doi: 10.1097/00003246-200003000-00005.
7. Harris L., Reaves A., Krauss A. et al. Evaluation of antibiotic prescribing patterns in patients receiving sustained low-efficiency dialysis: opportunities for pharmacists // Intern. J. Pharm. Pract. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 55-61. doi: 10.1111/j.2042-7174.2012.00226.x.
8. Heintz B., Matzke G., Dager W. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 562-577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
9. Hoff B., Maker J., Dager W. et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update // Ann. Pharmacother. – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 43-55. doi: 10.1177/1060028019865873.
10. Honore P. M., Jacobs R., De Waele E., Spapen H. D. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy // Anaesth. Intens. Therapy. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 412-418. doi: 10.5603/AITa.2017.0071.
11. Isla A., Maynar J., Sánchez-Izquierdo J. et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients // J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 45, № 11. – P. 1294-1304. doi: 10.1177/0091270005280583.
12. Jang S. M., Infante S. Abdi pour a. drug dosing considerations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy // Pharmacy [Internet]. MDPI AG. – 2020. – Vol. 7, № 8 (1). – P. 18. doi: 10.3390/pharmacy8010018.
13. Jang S. M., Pai M. P., Shaw A. R., Mueller B. A. Antibiotic exposure profiles in trials comparing intensity of continuous renal replacement // Therapy. Crit. Care Med. [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2019. – Vol. 47, № 11. – P. e863-e871. doi: 10.1097/ccm.00000000000003955.
14. Kächele M., Keller F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in extracorporeal renal replacement therapy // Med. Klin. Intensivmed Notfmed. – 2020. – Feb 11. doi:10.1007/s00063-020-00654-7.
15. Keough L. A., Krauss A., Hudson J. Q. Inadequate antibiotic dosing in patients receiving sustained low efficiency dialysis // Intern. J. Clin. Pharm. [Internet]. Springer Science and Business Media LLC. – 2018. – Vol. 26. – Vol. 40, № 5. – P. 1250-1256. doi: 10.1007/s11096-018-0697-6.
16. Kielstein J., Burkhardt O. Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2011. – Vol. 12, № 12. – P. 2015-2019. doi: 10.2174/138920111798808275.

1. Tsvetkov D.S., Gromova E.G., Kuznetsova L.S. et al. Optimization of antibiotic therapy during prolonged renal replacement therapy. *Infekcii v Khirurgii*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 6-14. (In Russ.)
2. Shlyk I.V. Experience of introduction of the antimicrobial therapy control system in a general hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, no. 6 (16), pp. 60-66. (In Russ.)
3. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J. Infect. Chemother.*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 319-329. doi:10.1016/j.jiac.2015.02.001.
4. De Waele J.J., Lipman J., Akova M. et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intens. Care Med.*, 2014, vol. 23, no. 40 (9), pp. 1340-1351. doi:10.1007/s00134-014-3403-8.
5. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 8, pp. 1749-1755. doi: 10.1097/ccm.0000000000000330.
6. Giles L., Jennings A., Thomson A. et al. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 3, pp. 632-637. doi: 10.1097/00003246-200003000-00005.
7. Harris L., Reaves A., Krauss A. et al. Evaluation of antibiotic prescribing patterns in patients receiving sustained low-efficiency dialysis: opportunities for pharmacists. *Intern. J. Pharm. Pract.*, 2012, vol. 21, no. 1, pp. 55-61. doi: 10.1111/j.2042-7174.2012.00226.x.
8. Heintz B., Matzke G., Dager W. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 2009, vol. 29, no. 5, pp. 562-577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
9. Hoff B., Maker J., Dager W. et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update. *Ann. Pharmacother.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 43-55. doi: 10.1177/1060028019865873.
10. Honore P.M., Jacobs R., De Waele E., Spapen H.D. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy. *Anaesth. Intens. Therapy*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 412-418. doi: 10.5603/AITa.2017.0071.
11. Isla A., Maynar J., Sánchez-Izquierdo J. et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 2005, vol. 45, no. 11, pp. 1294-1304. doi: 10.1177/0091270005280583.
12. Jang S.M., Infante S. Abdi pour a. drug dosing considerations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Pharmacy (Epub.) MDPI AG*, 2020, vol. 7, no. 8 (1), pp. 18. doi: 10.3390/pharmacy8010018.
13. Jang S.M., Pai M.P., Shaw A.R., Mueller B.A. Antibiotic exposure profiles in trials comparing intensity of continuous renal replacement. *Therapy Crit. Care Med. (Epub.) Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*, 2019, vol. 47, no. 11, pp. e863-e871. doi: 10.1097/ccm.00000000000003955.
14. Kächele M., Keller F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in extracorporeal renal replacement therapy. *Med. Klin. Intensivmed Notfmed*, 2020, Feb 11. doi:10.1007/s00063-020-00654-7.
15. Keough L.A., Krauss A., Hudson J.Q. Inadequate antibiotic dosing in patients receiving sustained low efficiency dialysis. *Intern. J. Clin. Pharm., (Epub.), Springer Science and Business Media LLC*, 2018, vol. 26, vol. 40, no. 5, pp. 1250-1256. doi: 10.1007/s11096-018-0697-6.
16. Kielstein J., Burkhardt O. Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2011, vol. 12, no. 12, pp. 2015-2019. doi: 10.2174/138920111798808275.

17. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving crrt: underdosing is overprevalent // *Semin. Dial.* 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 441–445. doi: 10.1111/sdi.12203.
18. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury // *J. Intens. Care Med.* – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 164–176. doi: 10.1177/0885066614555490.
19. Owen E. J., Gibson G. A., Buckman S. A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials in critically ill patients // *Surgical Infect.* [Internet]. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 155–162. doi: 10.1089/sur.2017.262.
20. Richter D., Frey O., Röhr A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience // *Infection.* – 2019. – Vol. 47, № 6. – P. 1001–1011. doi: 10.1007/s15010-019-01352-z.
21. Robatel C., Decosterd L. A., Biollaz J. et al. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43, № 12. – P. 1329–1340. doi: 10.1177/0091270003260286.
22. Roberts D., Roberts J., Roberts M. et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 1523–1528. doi: 10.1097/ccm.0b013e318241e553.
23. Roberts D.M., Liu X., Roberts J.A. et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 84. doi: 10.1186/s13054-015-0818-8.
24. Roberts J., Roberts D. Antibiotic dosing in critically ill patients with septic shock and on continuous renal replacement therapy: can we resolve this problem with pharmacokinetic studies and dosing guidelines? // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 156. doi: 10.1186/cc13939.
25. Roberts J. A., Joynt G., Lee A. et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational SMARTT Study // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – pii: ciaa224. doi:10.1093/cid/ciaa224.
26. Seyler L., Cotton F., Taccone F. et al. Recommended  $\beta$ -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 137. doi: 10.1186/cc10257.
27. Shaw A. R., Chaijamorn W., Mueller B. A. We underdose antibiotics in patients on CRRT // *Semin. Dialysis.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 278–280. doi: 10.1111/sdi.12496.
28. Shaw A. R., Mueller B. A. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy // *Advan. Chronic Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 219–227. doi: 10.1053/j.ackd.2017.05.004.
29. Tegeder I., Neumann F., Bremer F. et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration // *Clin. Pharmacology & Therapeutics.* – 1999. – Vol. 65, № 1. – P. 50–57. doi: 10.1016/s0009-9236(99)70121-9.
30. Thalhammer F., Schenk P., Burgmann H. et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Meropenem during Continuous Venovenous Hemofiltration // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42, № 9. – P. 2417–2420. doi: 10.1128/aac.42.9.2417.
31. Ulldemolins M., Soy D., Llaurodo-Serra M. et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements // *Antimikrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 9. – P. 5520–5528. doi: 10.1128/aac.00712-15.
32. Ulldemolins M., Vaquer S., Llaurodo-Serra M. et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 227. doi: 10.1186/cc13938.
33. Vaara S., Pettila V., Kaukonen K. Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 147–157. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02571.x.
17. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving crrt: underdosing is overprevalent. *Semin. Dial.*, 2014, vol. 27, no. 5, pp. 441–445. doi: 10.1111/sdi.12203.
18. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury. *J. Intens. Care Med.*, 2016, vol. 31, no. 3, pp. 164–176. doi: 10.1177/0885066614555490.
19. Owen E.J., Gibson G.A., Buckman S.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials in critically ill patients. *Surgical Infect.*, (Epub.) 2018, vol. 19, no. 2, pp. 155–162. doi: 10.1089/sur.2017.262.
20. Richter D., Frey O., Röhr A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection.* 2019, vol. 47, no. 6, pp. 1001–1011. doi: 10.1007/s15010-019-01352-z.
21. Robatel C., Decosterd L.A., Biollaz J. et al. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 2003, vol. 43, no. 12, pp. 1329–1340. doi: 10.1177/0091270003260286.
22. Roberts D., Roberts J., Roberts M. et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, no. 5, pp. 1523–1528. doi: 10.1097/ccm.0b013e318241e553.
23. Roberts D.M., Liu X., Roberts J.A. et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, pp. 84. doi: 10.1186/s13054-015-0818-8.
24. Roberts J., Roberts D. Antibiotic dosing in critically ill patients with septic shock and on continuous renal replacement therapy: can we resolve this problem with pharmacokinetic studies and dosing guidelines? *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 156. doi: 10.1186/cc13939.
25. Roberts J.A., Joynt G., Lee A. et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational SMARTT Study. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, pii: ciaa224. doi:10.1093/cid/ciaa224.
26. Seyler L., Cotton F., Taccone F. et al. Recommended  $\beta$ -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 3, pp. 137. doi: 10.1186/cc10257.
27. Shaw A.R., Chaijamorn W., Mueller B.A. We underdose antibiotics in patients on CRRT. *Semin. Dialysis*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 278–280. doi: 10.1111/sdi.12496.
28. Shaw A.R., Mueller B.A. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy. *Advan. Chronic Kidney Dis.*, 2017, vol. 24, no. 4, pp. 219–227. doi: 10.1053/j.ackd.2017.05.004.
29. Tegeder I., Neumann F., Bremer F. et al. Pharmacokinetics of meropenem critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin. Pharmacology & Therapeutics*, 1999, vol. 65, no. 1, pp. 50–57. doi: 10.1016/s0009-9236(99)70121-9.
30. Thalhammer F., Schenk P., Burgmann H. et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Meropenem during Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, vol. 42, no. 9, pp. 2417–2420. doi: 10.1128/aac.42.9.2417.
31. Ulldemolins M., Soy D., Llaurodo-Serra M. et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimikrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 9, pp. 5520–5528. doi: 10.1128/aac.00712-15.
32. Ulldemolins M., Vaquer S., Llaurodo-Serra M. et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 227. doi: 10.1186/cc13938.
33. Vaara S., Pettila V., Kaukonen K. Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 147–157. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02571.x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова» МО РФ,  
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

**Марухов Артем Владимирович**

кандидат медицинских наук, начальник отделения  
реанимации и интенсивной терапии № 1 клиники  
нефрологии и эфферентной терапии.

**Захаров Михаил Владимирович**

кандидат медицинских наук, доцент, заместитель  
начальника кафедры нефрологии  
и эфферентной терапии.

**Чубченко Наталья Валерьевна**

заведующая отделением, врач –  
анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации  
и интенсивной терапии № 2 клиники нефрологии и  
эфферентной терапии.

**Бельских Андрей Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент  
РАН, заведующий кафедрой нефрологии и эфферентной  
терапии.

**Бурякова Людмила Владимировна**

кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник  
научно-исследовательской лаборатории военной хирургии  
научно-исследовательского отдела экспериментальной  
медицины научно-исследовательского центра.

**Лазаренко Диана Юрьевна**

кандидат биологических наук, младший научный  
сотрудник научно-исследовательской лаборатории  
лекарственной и экологической токсикологии  
научно-исследовательского отдела экспериментальной  
медицины научно-исследовательского центра.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S.M. Kirov Military Medical Academy,  
6, Academician Lebedev St.,  
St. Petersburg, 194044.

**Artem V. Marukhov**

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology  
and Intensive Care Department no. 1 of the Nephrology  
and Extracorporeal Blood Purification Therapy Clinic.

**Mikhail V. Zakharov**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Deputy Head of Nephrology and Extracorporeal Blood  
Purification Therapy Unit.

**Natalia V. Chubchenko**

Head of the Department, Anesthesiologist and Emergency  
Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department  
no. 2 of the Nephrology and Extracorporeal Blood Purification  
Therapy Clinic.

**Andrey N. Belskikh**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member  
of the Russian Academy of Sciences, Head of Nephrology  
and Extracorporeal Blood Purification Therapy Unit.

**Ljudmila V. Buryakova**

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,  
Researcher of Research Laboratory of Military Surgery  
within Research Department of Experimental Medicine  
of the Research Center.

**Diana Yu. Lazarenko**

Candidate of Biological Sciences,  
Junior Researcher of Research Laboratory for Medicinal  
and Ecological Toxicology, Research Department  
of Experimental Medicine,  
Research Center.