



Терапевтический лекарственный мониторинг антибиотиков: практическое значение в терапии сепсиса

Г. П. ПЛОТНИКОВ¹, А. Н. КУДРЯВЦЕВ¹, А. А. КЛЕУЗОВИЧ¹, А. Г. ЧИЖОВ¹, А. А. ПОНОМАРЕВ¹, С. С. ЛАРИН², Е. А. ЛИТВИН², Л. А. АНАСТАСЕВИЧ²

¹Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского, Москва, РФ

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты проспективного одноцентрового обсервационного клинического исследования, в ходе которого определяли необходимый уровень терапевтического лекарственного мониторинга использования антибиотиков у больных с сепсисом.

Цель исследования: изучение влияния особенностей фармакокинетики и фармакодинамики основных классов антибактериальных препаратов с использованием специфических индексов для повышения эффективности проводимой антимикробной терапии у больных с сепсисом при ассоциации инфекционного процесса с панрезистентной нозокомиальной микрофлорой.

Материалы и методы. В исследование включено 8 больных с сепсисом по критериям Сепсис-3. В лечении применяли карбапенемы, оксазолидиноны, аминогликозиды. Концентрации препаратов в плазме крови исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Анализ эффективности лечения проводили на 3-и сут терапии.

Результаты. Для карбапенемов II группы показатель $T > MIC$ достигал 40% временного интервала между двумя введениями в отношении минимальной подавляющей концентрации для синегнойной палочки только в 2 случаях. В обоих случаях наблюдали высокие пиковые концентрации препарата (19,5 и 35,4 мг/л соответственно), низкий статический объем распределения антибиотика (0,06 и 0,09 л/кг) и сниженный общий клиренс препарата (7,18 и 4,11 мл/ч). Пиковая концентрация амикацина была низкой (3,35 мг/л), а время ее достижения и уровень статического объема распределения (356,5 л) – увеличены. Пиковая концентрация линезолида была снижена во всех наблюдениях и составила 4,04 и 3,35 мг/л. Время ее достижения было увеличено (3,27 и 6,6 ч). Соотношение ПФК/МИК оказалось низким – 76,8 и 59,2. К 3-м сут наблюдения разрешение органной дисфункции и снижение проявлений инфекционной интоксикации отмечали только у 3 больных.

Заключение. Статические фармакокинетические/фармакодинамические критерии могут служить ориентиром для антимикробной терапии. Ограничения в изменении тактики антимикробной терапии, определяемые инструкцией по применению препарата, тем не менее позволяют оптимизировать лечение за счет контроля за объемом распределения препарата, наличием почечной или печеночной недостаточности, что, однако, не гарантирует отсутствия неудач в лечении. Объем терапевтического лекарственного мониторинга антибиотиков, достаточный для построения статических фармакинетических моделей, не удовлетворяет требованиям современной интенсивной терапии.

Ключевые слова: сепсис, антибиотики, терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Плотников Г. П., Кудрявцев А. Н., Клеузович А. А., Чижов А. Г., Пономарев А. А., Ларин С. С., Литвин Е. А., Анастасевич Л. А. Терапевтический лекарственный мониторинг антибиотиков: практическое значение в терапии сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 62-71. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-62-71

Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics Is Needed in the Treatment of Sepsis

G. P. PLOTNIKOV¹, A. N. KUDRYAVTSEV¹, A. A. KLEUZOVICH¹, A. G. CHIZHOV¹, A. A. PONOMAREV¹, S. S. LARIN², E. A. LITVIN², L. A. ANASTASEVICH²

¹National Medical Research Center of Surgery Named after A. V. Vishnevsky, Moscow, Russia

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the results of a prospective one-center observational clinical study.

The level of therapeutic drug monitoring antibiotics was studied in patients with sepsis.

The objective: to assess the impact of pharmacokinetics and pharmacodynamics parameters of the main classes of antibacterial drugs using specific indices to improve the effectiveness of ongoing antimicrobial therapy in patients with sepsis associated with the infectious process with pan-resistant nosocomial microflora.

Subjects and Methods. A total of 8 patients with sepsis meeting the criteria of Sepsis-3 were included. Carbapenems, oxazolidinones, and aminoglycosides were used in the treatment. Concentrations of drugs in blood plasma were studied by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry. Analysis of the effectiveness of treatment was performed on the third day of therapy.

Results. The $T > MIC$ index reached 40% of the time interval between the two administrations for MIC for *Pseudomonas aeruginosa* in only two cases for group II carbapenems.

In both cases, high peak concentrations of the drug (19.5 and 35.4 mg/L, respectively) were observed, a low static volume of antibiotic distribution (0.06 l/kg and 0.09 l/kg) and reduced total clearance of the drug (7.18 and 4.11 ml/hr) were noted. The peak concentration of amikacin was low (3.35 mg/l), while the time to achieve it and the level of static volume distribution (356.5 liters) increased. The peak concentration of linezolid was reduced in all observations and amounted to 4.04 and 3.35 mg/l. The time of its achievement was increased (3.27 and 6.6 hours), the ratio of AUC/MIC was low and made 76.8 and 59.2.

The resolution of organ dysfunction and reduction of manifestations of infectious intoxication were noted only in three patients on the third day of observation.

Conclusion. Static pharmacokinetic/pharmacodynamic criteria may serve as a guideline for antimicrobial therapy.

Limitations in changing the tactics of antimicrobial therapy based on the use instruction nevertheless allow optimizing treatment by controlling the volume of distribution of the drug, presence of renal or hepatic insufficiency that, however, does not guarantee treatment success. The volume

of therapeutic drug monitoring of antibiotics sufficient for compilation of static pharmacokinetic models, does not meet the requirements of modern intensive care.

Key words: sepsis, antibiotics, therapeutic drug monitoring

For citations: Plotnikov G. P., Kudryavtsev A. N., Kleuzovich A. A., Chizhov A. G., Ponomarev A. A., Larin S. S., Litvin E. A., Anastasevich L. A. Therapeutic drug monitoring of antibiotics is needed in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 6, P. 62-71. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-62-71

Для корреспонденции:

Кудрявцев Антон Николаевич
E-mail: katerpillar74Y@yandex.ru

Correspondence:

Anton N. Kudryavtsev
Email: katerpillar74Y@yandex.ru

Антимикробной терапии уделяется особое внимание при лечении сепсиса. По мнению ведущих экспертов профессиональных сообществ, врачей интенсивной терапии Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM), передовой (наилучшей) клинической практикой (BPS-best practice statements) являются стратегии оптимизации использования средств антимикробной химиотерапии с учетом основных фармакокинетических/фармакодинамических принципов. Иначе говоря, у пациентов в критическом состоянии с сепсисом требуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга, особенно на ранней (стартовой) фазе лечения [4].

Важность подобного подхода определяется серьезными отличительными особенностями пациентов в критическом состоянии от типичных больных с инфекцией. Прежде всего это наличие явной, скрытой или нераспознанной органной дисфункции у больных данной группы. В случае сепсиса она определяется не только ишемически-гипоксическим поражением клеток, но и тяжелой им-мунной дисрегуляцией [6].

Почечная и печеночная дисфункция, а также методы протезирования данных нарушений, в первую очередь способны повлиять на концентрацию лекарственного средства в доступных для контроля паттернах организма, например в крови, и тем самым нарушить взаимосвязь между фармакологическими и токсическими эффектами используемого препарата.

Кроме того, большинство случаев сепсиса в клинической практике связаны с инфекциями, ассоциированными с микроорганизмами, обладающими множественными детерминантами устойчивости к антимикробным препаратам [2]. Немаловажно, что резистентность возбудителей может развиваться и прогрессировать уже в ходе проведения лечения [8]. В последнее время появляются данные, указывающие, что оптимизация фармакокинетических и фармакодинамических факторов этиотропного лечения инфекционных осложнений, на основании показателей соответствующего мониторинга, позволяет повысить эффективность антимикробной терапии у пациентов в отделениях реанимации [5].

В рамках решения данной проблемы на базе ФГБУ «НИИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России проводилось проспективное клиническое исследование. Его целью являлось изучение влияния фармакокинетических/фармакодинамических критериев применения основных классов антибак-

териальных препаратов на эффективность проводимой антимикробной терапии у больных с сепсисом. Работа выполнялась как этап зарегистрированного государственного задания «Разработка и внедрение инновационных методов лечения инфекционных осложнений ран, в том числе хирургических, ожогов и патологических рубцов с использованием инвазивных технологий, технологий и продуктов регенеративной медицины» и не требовала дополнительного разрешения локального этического комитета.

Материалы и методы

В исследование были включены взрослые (более 18 лет) пациенты хирургического профиля с сепсисом и септическим шоком.

Критериями исключения являлись: непереносимость антимикробных препаратов исследуемых групп, проведение терапии изучаемыми антибиотиками на предыдущих этапах лечения, беременность.

Назначение антимикробной терапии проводили в соответствии с рекомендациями «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами», утвержденными рабочей группой экспертов в 2020 г. [1]. Пациентов включали в исследование сразу после принятия решения о проведении у них антибактериальной терапии. Изменения режима введения или дозировок препаратов на основании получаемых данных не производили. Антибактериальная терапия была представлена тремя классами антибактериальных препаратов: β -лактамы (группа карбапенемов), оксазолидиноны, аминогликозиды.

Во всех случаях режим дозирования препаратов соответствовал инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств (табл. 1).

План исследования предполагал длительность курса антибактериальной терапии у включенных пациентов до 7 дней.

Оценку эффективности проводимой программы лечения проводили на 3-й день (72 ч) от момента включения пациента в исследование. Критериями эффективности проводимого лечения служили: показатели температуры тела, положительная динамика лабораторных показателей, отсутствие прогрессирования органной дисфункции (по шкале Sequential Organ Failure Assessment – SOFA), снижение абсолютных показателей прокальцитонина (снижение менее 1 нг/мл, или 25–35% от исходного значения), длительность пребывания пациентов в отделении реанимации.

Таблица 1. Антибактериальные препараты и режимы их дозирования у пациентов в исследовании

Table 1. Antibacterial drugs and their dosing regimens in the studied patients

Антибактериальный препарат	Дозы, способы введения
Меропенем (Меропенем Джодас (Meropenem Jodas); Джодас Экспоим Pvt.; Индия)	Разовая доза 1 г, внутривенно, инфузия в течение 3 ч, каждые 8 ч, 3 г/сут
Имипенем/циластатин (Имипенем и Циластатин Джодас (Imipenem + Cilastatin Jodas); Джодас Экспоим Pvt.; Индия)	Разовая доза 0,5 г (по имипенему), внутривенно, инфузия в течение 1 ч, каждые 6 ч, 2 г/сут (по имипенему)
Эртапенем (Инванз® (Invanz); LABORATOIRES MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET; Франция)	Разовая доза 1 г, внутривенно, инфузия в течение 30 мин, каждые 24 ч, 1 г/сут
Линезолид (ООО «ИСТ-ФАРМ; Россия)	Разовая доза 0,6 г, внутривенно, инфузия в течение 1 ч, каждые 12 ч, 1,2 г/сут
Амикацин (Амикацин; Курган Синтез; Россия)	Разовая доза 1,5 г, внутривенно, инфузия в течение 1 ч, каждые 24 ч, 1,5 г/сут

При этом пациенты, у которых осуществляли смену антимикробной терапии до 3 сут от начала лечения, должны были исключаться из исследования.

Всего было включено 8 больных, диагноз «сепсис» у которых был установлен в соответствии с диагностическими принципами Сепсис-3 (Surviving Sepsis Campaign 2021 г., SSC 2021). У всех пациентов имело место осложненное инфекцией хирургическое заболевание. У 5 пациентов первичный инфекционный очаг был расположен в брюшной полости, у 1 – имела место нозокомиальная пневмония тяжелой степени, 2 пациента проходили лечение по поводу инфекции кожи и мягких тканей. Все больные были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с имевшей место органной дисфункцией. В 1-й ч от момента постановки диагноза пациентам были введены антимикробные препараты. Отделяемое из первичного инфекционного очага и пробы крови отбирались для дальнейшего микробиологического исследования до начала антимикробной терапии в соответствии с принципами диагностической программы руководства Сепсис-3. Идентификацию возбудителей проводили культуральными метода-

ми в условиях сертифицированной лаборатории ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского». Антибиотикочувствительность определяли методами серийных разведений с определением величины минимальной подавляющей концентрации (МПК). Критерии чувствительности определялись на основании данных Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antinicrobial Susceptibility testing-EUCAST). Актуальные «эпидемиологические значения отсечения» (epidemiological cut-off values) получали при обращении к ресурсу <https://mic.eucast.org/>.

Поступление пациентов в отделение реанимации было связано с имевшей место органной дисфункцией более 2 баллов по шкале SOFA вследствие течения у них сепсиса. Всего в соответствии с критериями включения в исследование были скринированы 11 пациентов, 3 из которых затем были исключены по причине смены антибактериальной терапии. Все пациенты в исследовании получали комплексную интенсивную терапию. Большинству больных проводили искусственную вентиляцию легких, инфузионно-трансфузионную терапию, вазопрессорную поддержку (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов (N) в исследовании

Table 2. Characteristics of the patients (N) enrolled in the study

Показатель	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	N 6	N 7	N 8	Медиана	25% квартильный размах	75% квартильный размах
Пол, мужчины/женщины	м	ж	м	м	м	ж	м	ж			
Возраст, годы	59	67	58	60	47	53	56	51	57,25	52	60,25
Рост, см	178	165	162	183	170	156	166	172	168	163,5	175
Масса тела, кг	80	70	85	74	75	60	52	76	74,5	65	78
Площадь поверхности тела, кг/м²	1,9	1,7	1,87	1,86	1,8	1,54	1,48	1,82	1,75	1,62	1,87
Объем инфузионной терапии, л	1,75	1,7	2	1,5	1,75	3	1,75	0,5	1,75	1,62	1,9
SOFA	5	14	6	9	5	10	9	5	7,5	5	9,5
Искусственная вентиляция, да/нет	да	да	да	да	да	да	да	да			
Вазопрессоры, да/нет	нет	да	да	нет	да	да	нет	нет			
Креатинин в плазме, мкмоль/л	78,5	104	60,5	71,5	202	227	101	80,8	90,9	75	153
Билирубин в плазме, мкмоль/л	9,8	11	23	14	78	6,3	15	21	14,5	10,4	22
Селективная плазмосепарация, да/нет	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет			

В 1-й ч от момента постановки диагноза пациентам были введены антимикробные препараты и в соответствии с протоколом исследования начато взятие проб крови для фармакокинетического анализа (табл. 3).

Таблица 3. Кратность взятия проб крови для фармакокинетического анализа
Table 3. Frequency of blood sampling for pharmacokinetic analysis

Антибактериальный препарат	Интервалы взятия проб крови (ч)
Меропенем	0*; 1; 3; 5; 7
Имипенем/циластатин	0; 1; 3; 5; 7
Эртапенем	0; 1; 3; 5; 7
Линезолид	0; 2; 6; 12
Амикацин	0; 2; 6; 12

Карбапенемы получали 7 пациентов (из них карбапенемы II группы – 6 человек, карбапенемы I группы – 1 человек). Двое больных получали комбинированное лечение, дополнительно к карбапенему был назначен линезолид в одном случае, и амикацин – в другом. Одному пациенту проводили монотерапию линезолидом.

Анализ лекарственных средств

Для количественного определения антимикробных препаратов в сыворотке крови был применен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Исследование проводили на базе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. В работе использовали хроматографическую систему Shimadzu LC-20 Prominence. Качественный и количественный анализ хроматограмм и масс-спектров проводили с использованием компьютерного обеспечения, предоставляемого вместе с прибором LabSolutions v. 5.75.

Фармакокинетический анализ

Практическую однокамерную фармакинетическую модель для каждого наблюдаемого случая формировали на основании полученных данных о периоде полувыведения ($T_{1/2}$; ч), площади под фармакокинетической кривой (ПФК – area under the curve AUC; мг/мл в 1 ч), полного клиренса препарата (Cl мл/ч) и статического объема распределения (Vst; л/кг) с использованием программы FreeKin® Modeler Version 1.1 ©Copyright 2014, Rick Tharp, RxKinetics.

Клиренс общей суточной дозы лекарственного средства (Cl) определяли от средней концентрации препарата в плазме крови (C_{mean} ; мг/мл) с использованием формулы [8]:

$$2000 / (24 \times C_{mean})$$

Фармакодинамический анализ

В качестве предикторов эффективности применяемых антибиотиков использовали соответствующие критерии. Для β -лактамов антибиотиков таким

критерием являлся временной промежуток (T), в течение которого концентрация данных препаратов в плазме крови превосходит его МПК (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) в отношении возбудителя ($T > MIC$). Данный параметр рассматривали как удовлетворительный, если он составлял 40–60% времени длительности интервала дозирования [1]. Для оксазолидинонов в качестве такого показателя принимали отношение площади под фармакокинетической кривой (ПФК; Area Under the Curve – AUC) к МПК препарата в отношении возбудителя (AUC/MIC), наибольшую эффективность препарата предполагали при уровне данного параметра в 80–120 [1,3]. При оценке предикторов эффективности аминогликозидов использовали соотношение максимальной концентрации (C_{max}) препарата в сыворотке крови пациента к площади под фармакокинетической кривой (C_{max}/AUC). Максимальный бактерицидный эффект предполагали при уровне этого отношения $> 8-10$ [7].

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). В связи с небольшим количеством пациентов в исследовании были представлены индивидуальные данные клинического наблюдения на момент подключения пациента к монитору, обобщение клинических данных проводили с использованием медианы, 25% и 75% квартильных размахов.

При анализе динамики фармакокинетических характеристик исследуемых препаратов использовали средние значения (гармоническое среднее) (Mean) с мерами изменчивости в виде стандартных отклонений ($\pm SD$ -standard deviation).

При необходимости сравнений для независимых переменных использовали непараметрическую альтернативу t-тесту (учитывая общее количество наблюдений в исследовании $n < 100$) U-критерий Манна – Уитни, при необходимости парных сравнений в пределах одной группы применяли критерий Вилкоксона для зависимых переменных, статистическая значимость принималась при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всего в ходе исследования получено 17 изолятов микроорганизмов, выделенных из первичного инфекционного очага. У всех больных выявлены микробные ассоциации.

Преобладала грамотрицательная микрофлора (15 изолятов против 2). Из грамотрицательных возбудителей наиболее часто наблюдали выделение синегнойной палочки (6 изолятов), из грамположительных отмечено выделение метициллин-резистентного эпидермального стафилококка (Methicillin-Resistance Staphylococcus Epidermidis/MRSE) – 1 изолят и метициллин-резистентного золотистого стафилококка (Methicillin-Resistance Staphylococcus Aureus/MRSA) – 1 изолят (табл. 4).

Таблица 4. Микробиологический спектр отделяемого из первичного инфекционного очага
Table 4. Microbiological spectrum of discharge from the primary infectious focus

Возбудитель	Изоляты	Антибиотики	МИК, мг/л	МИК (ECOFF) (eucast.org)* мг/л
<i>P. aeruginosa</i>	6	карбапенемы	16	2
		аминогликозиды	64	16
<i>A. baumannii</i>	4	карбапенемы	0,25	2
		аминогликозиды	8	8
<i>K. pneumoniae</i>	2	карбапенемы	0,25	0,125
		аминогликозиды	8	8
<i>E. coli</i>	3	карбапенемы	0,064	0,125
		аминогликозиды	8	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	1	линезолид	0,5	ND**
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	линезолид	0,5	ND

Большинство возбудителей, в согласии с характеристикой микробиологической чувствительности/устойчивости EUCAST, относились к понятию «недикий тип» (non-wild type).

Всего в ходе исследования удалось сформировать 10 фармакокинетических моделей.

Для карбапенемов II группы получено 6 фармакокинетических кривых (рис. 1). Концентрация лекарственного средства в плазме крови пациентов превышала уровень эпидемиологических значений отсечения (epidemiological cut-off values) в течение как минимум 40% длительности временного интервала между введениями во всех наблюдаемых случаях для *E. coli* и *Kl. pneumoniae*. Однако показатель $T > MIC$ достигал 40% временного интервала между двумя введениями в отношении фактической минимальной ингибирующей концентрации для выделенной синегнойной палочки только в двух случаях (кривые C1 и C5). Данные кривые представляли совершенно отличный паттерн динамики плазменной концентрации исследованных карбапенемов II группы от наблюдаемого у остальных больных.

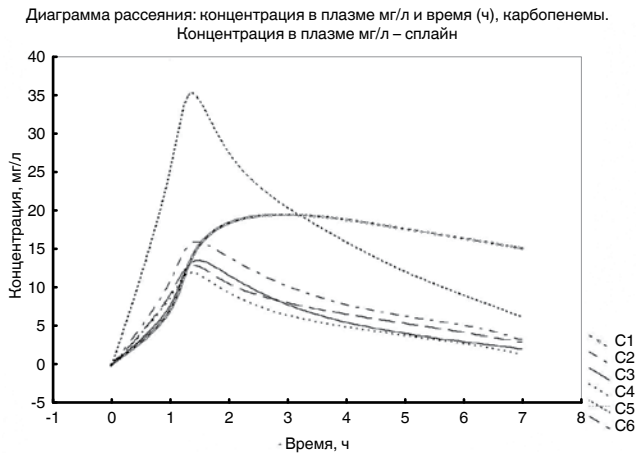


Рис. 1. Фармакокинетические кривые у пациентов в исследовании, карбапенемы II группы
Fig. 1. Pharmacokinetic curves of the patients enrolled in the study, group II carbapenems

В первом случае сходное с другими нарастание концентрации меропенема в плазме крови больного привело к недостоверно более высокой пиковой концентрации препарата ($C_{peak} = 19,5$ мг/л). В этом же случае отмечены наиболее низкий статический объем распределения лекарственного средства ($V_{st} = 0,06$ л/кг) в исследовании и относительно сниженный (по сравнению с наблюдаемыми в случаях C2, C3, C4, C6) общий клиренс препарата. Соответственно, отмечали и значимое увеличение времени полувыведения меропенема в данном наблюдении ($T_{1/2} = 12,9$ ч). Это значение было наибольшим в исследовании.

В случае C5 отмечали самый высокий уровень пиковой концентрации карбапенема в крови больного ($C_{peak} = 35,4$ мг/л), причем время ее достижения существенно не отличалось от наблюдаемого в других случаях. При этом наблюдали существенно сниженный уровень статического объема распределения и самый низкий показатель общего клиренса препарата в исследовании ($Cl = 4,11$ мл/ч) (табл. 5).

Обсуждение результатов

В соответствии с полученными данными, у больных в исследовании были изучены факторы, способные повлиять на уровень объема распределения и общий (тотальный клиренс) лекарственного вещества. Учитывая, что все больные находились на лечении в отделении реанимации с диагнозом «сепсис», прежде всего оценены объемы инфузионной и трансфузионной терапии, значения гидробаланса, уровни сывороточного белка, степень вазопрессорной поддержки, проведение экстракорпоральной детоксикации.

В ходе наблюдения отмечено, что у пациентов, у которых получены фармакокинетические кривые C1 и C5, отмечались достоверно более низкие уровни гидробаланса на момент проведения терапевтического лекарственного мониторинга. В случае C5 гидробаланс был отрицательный. Кроме того, в данном случае наблюдали наибольшие показатели

Таблица 5. Фармакокинетические модели для карбапенемов, полученные в исследовании

Table 5. Carbapenems' pharmacokinetic models built up during the study

Показатель	Объем распределения статический (л/кг), Vst	Объем распределения общий (л), V	Пиковая концентрация (мг/л), Cpeak	Средняя концентрация (мг/л), Cmean	Период полувыведения, (час) T _{1/2}	Клиренс препарата (мл/ч), Cl
C1	0,06	4,5	19,5	11,6 ± 6,7	12,9*	7,18
C2	0,19	14,5	15,96	9,3 ± 4,9	4,02	8,9
C3	0,06	4,9	13,6	7,2 ± 4,3	3,3	11,6
C4	0,27	26,2	11,96	6,7 ± 3,7	3,8	12,4
C5	0,09	7,8	35,4*	20,2 ± 10,8*	4,2	4,11*
C6	0,21	11,6	12,9	7,6 ± 3,9	4,1	11,01

Примечание: * – различия достоверны, Манна – Уитни U-критерий ($p \leq 0,05$)

ли альбумина, зафиксированные в исследовании (41,2 г/л) (рис. 2).



Рис. 2. Уровни альбумина у пациентов в исследовании, получавших карбапенемы II группы
Fig. 2. Albumin levels in patients in the study treated with group II carbapenems

В случае С1 степень вазопрессорной поддержки была максимальной из наблюдаемых в исследовании, кроме того, у данного пациента отмечали прогрессирование связанной с течением сепсиса органной дисфункции, в том числе почечной (рост уровня креатинина в 1,5 раза за 6 ч наблюдения, от 178 до 264 мкмоль/л) (рис. 3 и 4). В С5 же отмечали достоверное снижение исходных показателей креатинина. В отношении карбапенема I группы (эртапенем) получена одна фармакокинетическая кривая (рис. 5). Показатель $T > MIC$ достигал 60% временного интервала между двумя введениями в отношении фактической минимальной ингибирующей концентрации для *K. pneumoniae* и *E. coli*. Основные фармакокинетические параметры, данные о которых получены в ходе исследования, не отличались от заявленных в инструкции по медицинскому использованию препарата (табл. 6).

Применение амикацина проводили в рамках комбинированной терапии с целью преодоления антибактериальной резистентности синегнойной палочки

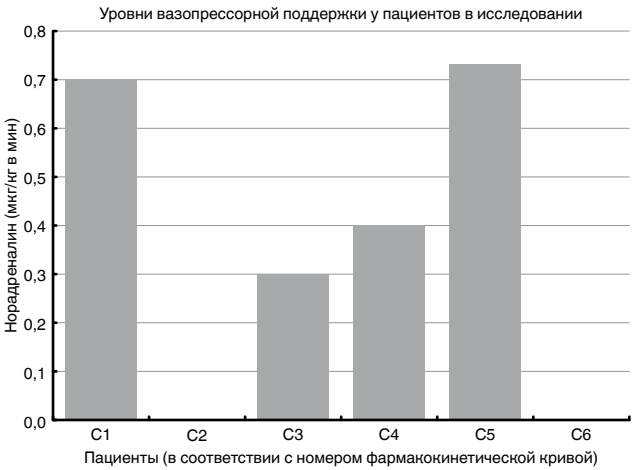


Рис. 3. Уровни вазопрессорной поддержки у пациентов в исследовании, получавших карбапенемы II группы
Fig. 3. Levels of vasopressor support in patients in the study treated with group II carbapenems

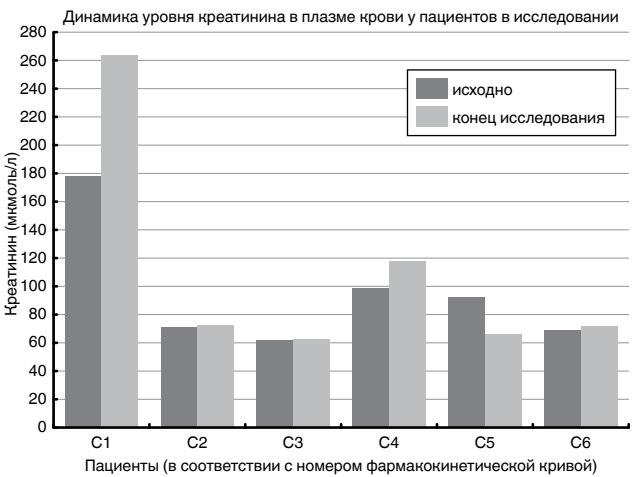


Рис. 4. Динамика уровней креатинина у пациентов в исследовании, получавших карбапенемы II группы
Fig. 4. Changes in creatinine levels in the patients treated with group II carbapenems

(в соответствии с фармакокинетической кривой данный случай рассматривался выше, как С5) (рис. 6).

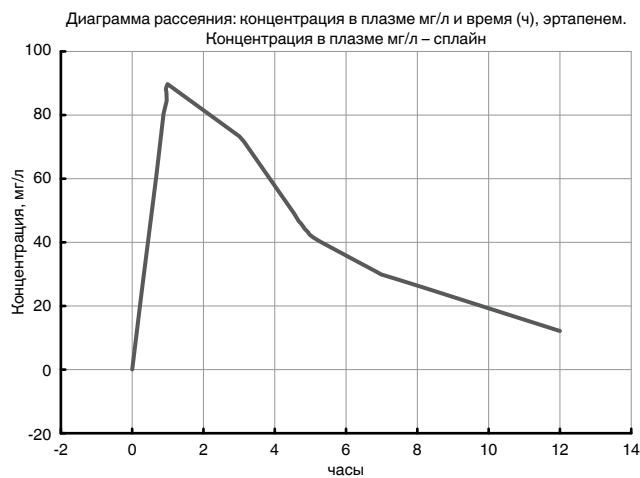


Рис. 5. Фармакокинетическая кривая у пациента в исследовании, эртапенем
Fig. 5. Pharmacokinetic curve in the patient enrolled in the study, ertapenem

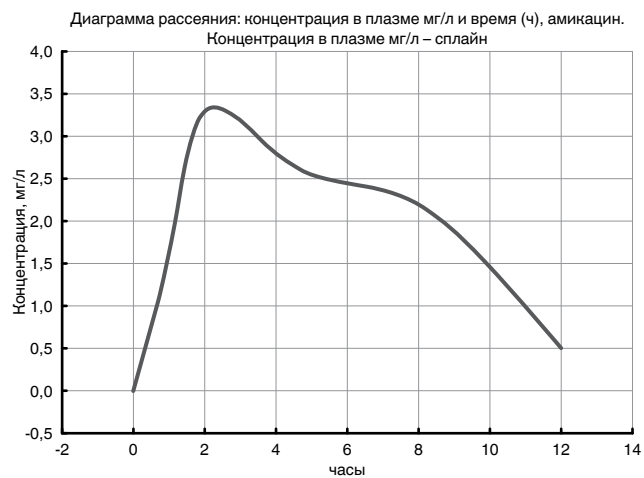


Рис. 6. Фармакокинетическая кривая у пациента в исследовании, амикацин
Fig. 6. Pharmacokinetic curve in the patient enrolled in the study, amikacin

Таблица 6. Фармакокинетическая модель для эртапенема
Table 6. Ertapenem pharmacokinetic model

Показатель	Объем распределения статический (л/кг), Vst	Объем распределения общий (л), V	Пиковая концентрация (мг/л), Cpeak	Средняя концентрация (мг/л), Cmean	Период полувыведения, (ч) T _{1/2}	Клиренс препарата (мл/ч), Cl
C1	0,132	7,12	89,4	33,3 ± 4,7	5,2	2,5

В ходе построения фармакокинетической модели отмечено, что пиковая концентрация препарата в крови крайне низкая (3,35 мг/л), а время ее достижения увеличено до 2 ч (по сравнению с данными, публикуемыми в инструкции по медицинскому применению). При этом отмечались существенное увеличение статического объема распределения (356,5 л) и удовлетворительные показатели общего клиренса препарата (табл. 7). Соотношение фармакодинамических/фармакокинетических критериев не достигало рационального уровня ($C_{max}/MIC \geq 10$) и составило 0,42.

В ходе исследования получены две фармакокинетические кривые для линезолида (рис. 7). В первом случае проводили комбинированную терапию (в соответствии с фармакокинетической кривой данный случай рассматривался выше, как C6), во втором случае использовали монотерапию по поводу поздней нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с метициллинрезистентным золотистым стафилококком.

После введения стандартной дозы линезолида не отмечали достижения пиковой концентрации,



Рис. 7. Фармакокинетические кривые и площадь под фармакокинетической кривой у пациентов в исследовании, линезолид
Fig. 7. Pharmacokinetic curves and area under the pharmacokinetic curve in patients enrolled in the study, linezolid

Таблица 7. Фармакокинетическая модель для амикацина
Table 7. Amikacin pharmacokinetic model

Показатель	Объем распределения статический (л/кг), Vst	Объем распределения общий (л), V	Пиковая концентрация (мг/л), Cpeak	Средняя концентрация (мг/л), Cmean	Период полувыведения, (ч) T _{1/2}	Клиренс препарата (мл/ч), Cl
C1	4,63	356,5	3,35	1,99 ± 0,90	10,2	41,2

указанной в инструкции по медицинскому применению, в обоих наблюдаемых случаях. В первом случае она составила 4,04 мг/л, во втором – 3,35 мг/л. Время достижения данных максимальных показателей также было достоверно увеличено (3,27 и 6,6 ч соответственно). Практически в 2 раза был увеличен и период полувыведения (14,8 и 12,5 ч соответственно) в сравнении с данными из инструкции по применению препарата. Кроме того, наблюдали существенное увеличение объема распределения препарата и достаточно высокие показатели общего

клиренса. Соотношение ПФК/МИК оказалось низким по сравнению с рекомендуемыми значениями и составило 76,8 и 59,2 соответственно (табл. 8).

В целом эффективность проводимой антибактериальной терапии оказалась довольно низкой. К 3-м сут лечения у 4 пациентов отмечали уменьшение показателей клинических и молекулярных биомаркеров, однако у 1 пациента подобные изменения сопровождались ростом уровня органной дисфункции и, скорее, свидетельствовали о прогрессировании сепсиса с развитием иммуносупрес-

Таблица 8. Фармакокинетическая модель для линезолида
Table 8. Linezolid pharmacokinetic model

Показатель	Объем распределения статический (л/кг), Vst	Объем распределения общий (л), V	Пиковая концентрация (мг/л), Cpeak	Средняя концентрация (мг/л), Cmean	Период полувыведения, (ч) T _{1/2}	Клиренс препарата (мл/ч), Cl	ПФК (мг×ч/л)	ПФК/МИК
C1	1,78	144,18	4,04	2,90 ± 1,03	14,8	28,73	38,4	76,8
C2	2,33	186,4	3,35	2,10 ± 1,03	12,5	39,6	29,6	59,2

Таблица 9. Клинические критерии эффективности проводимой антибактериальной терапии
Table 9. Clinical criteria for the effectiveness of ongoing antibacterial therapy

Показатели	Прокальцитонин, нг/мл		Лейкоциты, ×10 ⁹ /л		Палочкоядерные лейкоциты, %		Температура тела, °С		SOFA, баллы		Сутки
	0	3	0	3	0	3	0	3	0	3	
Дни											
C1	22,42	6,46*	25,9	2,2*	22,5	22,5	38	35,4	5	5	15
C2	1,09	2,71	15,9	31,8	24,0	24,5	37,8	35,9	5	9	7
C3	19,3	2,1*	23,4	15,2*	18,4	12,3	38,7	37,6*	8	3*	7
C4	10,6	17,47	23,7	30,4	19,4	22,5	38	35,9	3	14	18
C5, карбапенем + амикацин	1,91	1,45	17,4	31,6	9	29,5	38,9	38	6	8	5
C6, карбапенем + линезолид	198	3,2*	27,3	13,4*	22	14	38,4	37,8	5	1*	3
C7, эртапенем	29,87	6,3*	26,2	19,7	15,5	16,5	37,8	37*	9	2*	8
C8, линезолид	2,6	5,4	41	38,5	29	27,3	38,6	38,8	14	15	5

Примечание: * – критерий Вилкоксона для зависимых переменных (p ≤ 0,05)

сивной, анергической фазы системного воспаления (табл. 9).
У 3 больных (в соответствии с фармакокинетическими кривыми случаи C3, C6 и пациент, получавший эртапенем) отмечали разрешение органной дисфункции и снижение проявлений инфекционной интоксикации. Эти больные выжили, средняя длительность их пребывания в отделении реанимации составила 6,0 ± 2,6 дня. Остальные пациенты, включенные в исследование, погибли. Основной причиной их смерти стала органная дисфункция, связанная с прогрессированием сепсиса. Средняя длительность пребывания в отделении реанимации в этой группе пациентов составила 10,0 ± 6,1 дня, что статистически значимо отличалось от длительности пребывания для выживших больных.
В итоге клинические эффекты от применения этиотропного лечения наблюдали только у 3 па-

циентов. У этих больных показатели клинического лекарственного мониторинга указывали на незначительные различия в отношении сочетания фармакокинетических и фармакодинамических критериев от здоровых добровольцев и данных предшествующей исследовательской практики, позволяли предположить получение желаемых эффектов от проводимого лечения. Это впоследствии и наблюдали в исследовании.
У погибших пациентов выявлены значимые отличия от уровней рациональных соотношений фармакокинетических/фармакодинамических индексов.
Заключение
Статические фармакокинетические модели и фармакокинетические/фармакодинамические отношения могут служить ориентиром для повышения

клинической эффективности использования анти-микробных лекарственных средств, однако не гарантируют отсутствия неудач в лечении, в особенности в ходе динамического изменения фармакокинетических процессов, и нарастания лекарственной устойчивости микроорганизмов у больных с сепсисом в критическом состоянии. Объем данного мониторинга, достаточный для построения статических фармакокинетических моделей, не вполне удовлетворяет требованиям современной интенсивной терапии.

В соответствии с полученными данными, повышения эффективности антимикробного лечения у пациентов с сепсисом можно добиться за счет контроля объема распределения, уровней гидробаланса, степени выраженности почечной и печеночной дисфункции. Приближение показателей соответствующих фармакокинетических/фармакодинамических

индексов к показателям, заявленным в инструкции по медицинскому использованию препарата, может увеличить эффективность применяемых антимикробных средств.

Требуется проведение дополнительных клинических исследований, которые позволят определить клинические критерии для расширения терапевтического лекарственного мониторинга, с учетом динамики изменения состояния пациента и применения различных методов лечения, а также формирование альтернативных фармакокинетических/фармакодинамических критериев и моделей, применимых при различных клинических состояниях у пациентов с сепсисом. Полученные данные могут лечь в основу специфических алгоритмов применения антимикробной терапии у пациентов с сепсисом.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В. Б., Гусаров В. Г., Дехнич А. В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
2. Руднов В. А., Кулабухов В. В. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается // Инфекции в хирургии. – 2015. – № 2. – С. 6–10.
3. Adembri C., Fallani S., Cassetta M. I. et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 122–129. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009.
4. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Int. Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. doi: 10.1186/s13613-021-00862-0.
5. Roberts J. A., Paul S. K., Akova M. et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 1072–1083. DOI: 10.1093/cid/ciu027.
6. Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Taccone F. S., Laterre P. F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 53. DOI: 10.1186/cc8945.
8. Van Zanten A. R. H., Oudijk M., Nohlmans-Paulssen M. K. E. et al. Continuous vs. intermittent cefotaxime administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 1. – P. 100–109. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02730.x. Epub 2006 Jul 21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» МЗ РФ,
115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
Тел.: +7 (499) 236–20–23.

REFERENCES

1. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnic A.V. et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 52–83. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
2. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Evolving understanding of sepsis: the ongoing story. *Infeksii v Khirurgii*, 2015, no. 2, pp. 6–10. (In Russ.)
3. Adembri C., Fallani S., Cassetta M.I. et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2008, vol. 31, no. 2, pp. 122–129. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009.
4. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Int. Care Med.*, 2021, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247. doi: 10.1186/s13613-021-00862-0.
5. Roberts J.A., Paul S.K., Akova M. et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 58, no. 8, pp. 1072–1083. doi: 10.1093/cid/ciu027.
6. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Taccone F.S., Laterre P.F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 2, pp. 53. doi: 10.1186/cc8945.
8. Van Zanten A.R.H., Oudijk M., Nohlmans-Paulssen M.K.E. et al. Continuous vs. intermittent cefotaxime administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 2007, vol. 63, no. 1, pp. 100–109. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02730.x. Epub 2006 Jul 21.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Surgery
Named after A. V. Vishnevsky,
27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093.
Phone: +7 (499) 236–20–23.

Плотников Георгий Павлович

доктор медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии-реанимации с палатами реанимации
и интенсивной терапии.
E-mail: georgpp@mail.ru

Кудрявцев Антон Николаевич

кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации с палатами реанимации
и интенсивной терапии.
E-mail: katerpillar74Y@yandex.ru

Клеузович Артем Александрович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации с палатами реанимации
и интенсивной терапии.
E-mail: akleuzovich@gmail.com

Чижов Андрей Геннадьевич

кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации с палатами реанимации
и интенсивной терапии.
E-mail: agchizhov@gmail.com

Пономарев Анатолий Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации с палатами реанимации
и интенсивной терапии.
E-mail: Ponomarev_1988@mail.ru

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава
России,
117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1.
Тел.: +7 (495) 287–65–70.

Ларин Сергей Сергеевич

кандидат биологических наук,
заместитель директора Высшей школы молекулярной
и экспериментальной медицины.
E-mail: info@fnkc.ru

Литвин Евгений Александрович

кандидат биологических наук,
научный сотрудник лаборатории экспериментальной
и клинической фармакологии.
E-mail: info@fnkc.ru

Анастасевич Людмила Александровна

кандидат медицинских наук, заведующая отделом высшего
профессионального образования, эксперт по клиническим
испытаниям испытательного центра.
E-mail: lanastasevich@gmail.com

Georgiy P. Plotnikov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department with Intensive Care Wards.
Email: georgpp@mail.ru

Anton N. Kudryavtsev

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Intensive Care Wards.
Email: katerpillar74Y@yandex.ru

Artem A. Kleuzovich

Anesthesiologist and Emergency
Physician of Anesthesiology and Intensive
Care Department with Intensive Care Wards.
Email: akleuzovich@gmail.com

Andrey G. Chizhov

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive
Care Department with Intensive Care Wards.
Email: agchizhov@gmail.com

Anatoliy A. Ponomarev

Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Intensive Care Wards.
Email: Ponomarev_1988@mail.ru

Dmitry Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
1, Samory Mashela St., GSP-7, Moscow, 117997.
Phone: +7 (495) 287–65–70.

Sergey S. Larin

Candidate of Biological Sciences,
Deputy Director of the Higher School of Molecular
and Experimental Medicine.
Email: info@fnkc.ru

Evgeniy A. Litvin

Candidate of Biological Sciences,
Researcher of Laboratory of Experimental and Clinical
Pharmacology.
Email: info@fnkc.ru

Lyudmila A. Anastasevich

Candidate of Medical Sciences,
Head of Higher Professional Education Department,
Expert in Clinical Trials of the Testing Center.
Email: lanastasevich@gmail.com