



Влияние заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови у пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек

А. В. МАРУХОВ¹, М. В. ЗАХАРОВ¹, Е. В. МУРЗИНА¹, Л. В. БУРЯКОВА¹, Г. А. СОФРОНОВ¹, И. К. ЖУРКОВИЧ², Е. В. ОСТРОВИДОВА², Д. Ю. ЛАЗАРЕНКО¹, Т. Г. КРЫЛОВА¹

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Нирова, Санкт-Петербург, РФ

² Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить воздействие заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови при лечении пациентов с сепсисом и острым повреждением почек.

Материалы и методы. Выполнен анализ сывороточного уровня тигециклина у трех пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек на фоне проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в режиме гемодиализации. Количественное содержание тигециклина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Выявлена существенная вариабельность сывороточного уровня тигециклина у пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек (ОПП) в условиях применения ЗПТ. Использование стандартных схем дозирования тигециклина в данной ситуации может сопровождаться как значительным повышением концентрации препарата в крови относительно целевых значений, так и ее низким уровнем, не достигающим значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) для патогенных штаммов.

Заключение. Значительная вариабельность сывороточных концентраций тигециклина у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП на фоне проведения ЗПТ обуславливает возникновение потенциальных рисков, связанных как с недостаточной безопасностью лечения вследствие возможной кумуляции и существенного превышения целевого значения концентрации на фоне угнетения функций физиологических экскреторных систем организма, так и с низкой эффективностью антибактериальной терапии в условиях повышения скорости элиминации препарата из системного кровотока за счет экстракорпорального клиренса и снижения концентрации антибиотика до субтерапевтической.

Ключевые слова: сепсис, тигециклин, острое повреждение почек, гемодиализация, антибактериальная терапия

Для цитирования: Марухов А. В., Захаров М. В., Мурзина Е. В., Бурякова Л. В., Софронов Г. А., Журкович И. К., Островидова Е. В., Лазаренко Д. Ю., Крылова Т. Г. Влияние заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови у пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 46–52. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-46-52.

The effect of renal replacement therapy on the concentration of tigecycline in the blood in patients with sepsis-associated acute kidney injury

A. V. MARUKHOV¹, M. V. ZAKHAROV¹, E. V. MURZINA¹, L. V. BURYAKOVA¹, G. A. SOFRONOV¹, I. K. ZHURKOVICH², E. V. OSTROVIDOVA², D. U. LAZARENKO¹, T. G. KRIYLOVA¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effect of renal replacement therapy on the concentration of tigecycline in the blood in the treatment of patients with sepsis and acute kidney injury.

Materials and methods. The serum level of tigecycline was analyzed in three patients with sepsis-associated acute kidney injury against the background of renal replacement therapy (RRT) in the hemodiafiltration mode. The quantitative content of tigecycline was determined by high-performance liquid chromatography.

Results. Significant variability of serum tigecycline levels was revealed in patients with sepsis-associated acute kidney injury (AKI) under the conditions of the use of RRT. The use of standard dosage regimens of tigecycline in this situation may be accompanied by both a significant increase in the concentration of the drug in the blood relative to the target values, and its low level, which does not reach the values of the minimum inhibitory concentration (MIC) for pathogenic strains.

Conclusion. Significant variability of serum concentrations of tigecycline in patients with sepsis-associated AKI against the background of RRT causes the emergence of potential risks associated with both insufficient safety of treatment due to possible accumulation and significant excess of the target concentration value against the background of inhibition of the functions of the physiological excretory systems of the body, so with the low effectiveness of antibacterial therapy in conditions of increasing the rate of elimination of the drug from the systemic bloodstream due to extracorporeal clearance and reducing the concentration of the antibiotic to subtherapeutic.

Key words: sepsis, tigecycline, acute kidney injury, hemodiafiltration, antibacterial therapy

For citation: Marukhov A. V., Zakharov M. V., Murzina E. V., Buryakova L. V., Sofronov G. A., Zhurkovich I. K., Ostrovidova E. V., Lazarenko D. U., Kriylova T. G. The effect of renal replacement therapy on the concentration of tigecycline in the blood in patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 46–52. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-46-52.

Для корреспонденции:
Артем Владимирович Марухов
E-mail: marukhov84@mail.ru

Correspondence:
Artem V. Marukhov
E-mail: marukhov84@mail.ru

Введение

Проведение адекватной антибактериальной терапии сепсиса при развитии острого повреждения почек (ОПП) и на фоне применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) представляется достаточно сложной задачей, что обусловлено наличием значительного числа факторов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику антибиотиков в данных условиях [3, 9]. Одним из наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов для лечения пациентов с сепсисом, особенно на фоне персистенции полирезистентных штаммов, является антибиотик с широким спектром активности тигециклин, представляющий группу глицилциклинов. Тигециклин преимущественно выводится из организма через кишечник с желчью, однако порядка 33% препарата элиминируется почками [13–15].

В современной литературе содержатся противоречивые данные относительно изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств тигециклина на фоне развития сепсис-ассоциированного ОПП и применения ЗПТ. Ряд исследователей, опираясь на результаты изучения фармакокинетики и фармакодинамики тигециклина, указывают на отсутствие необходимости изменения дозы препараты при почечной недостаточности и на фоне проведения ЗПТ [5, 11]. С другой стороны, отмечается, что изменение режимов и параметров ЗПТ может приводить к увеличению экстракорпорального клиренса тигециклина и снижению его эффективной концентрации в крови [7, 10]. Также следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных изучению изменений фармакокинетики и фармакодинамики тигециклина на фоне сепсис-ассоциированного ОПП и ЗПТ, рассматривается назначение стандартных доз препарата, предусматривающих его двукратное введение по 50 мг в течение суток, тогда как в ряде случаев при развитии сепсиса, вызванного полирезистентными возбудителями, может потребоваться увеличение дозировки вдвое [8].

Целью исследования являлась оценка влияния заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови при лечении пациентов с сепсисом и острым повреждением почек.

Материалы и методы

В ходе проведения исследования выполняли анализ сывороточного уровня тигециклина у 3 пациентов, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиник Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург). Течение основного заболевания у всех включенных в исследование пациентов осложнилось развитием сепсиса с органными дисфункциями, в том числе ОПП, что послужило основанием для применения ЗПТ. Всем пациентам проводили стандартный комплекс интенсивной терапии, включающий назначение антибактериальных препаратов, инфузионно-трансфузионную терапию, респираторную поддержку, нутритивную поддержку, при развитии септического шока – вазопрессорную поддержку. В составе лечения всех пациентов применяли ЗПТ в режиме гемодиализации (ГДФ) (постдилюция) в интермиттирующем, продленном или продолжительном вариантах.

Тигециклин применяли при лечении всех пациентов в составе эмпирической или целенаправленной (по результатам бактериологического исследования и определения спектра чувствительности штаммов к антибиотикам) антибактериальной моно- или комплексной терапии в лекарственной форме «порошок для приготовления раствора для инфузий» (Pfizer). Препарат вводили путем 30-минутных внутривенных инфузий по 100 мг каждые 12 часов (в среднем продолжительность курса составляла 7 суток).

Характеристика клинического состояния пациентов и проведенного лечения. Пациент М., 72 года, находился на лечении по поводу острого пиелонефрита, осложненного развитием сепсиса, септического шока. При поступлении в ОРИТ отмечалась недостаточность четырех витальных органов и систем, выраженность полиорганной недостаточности на момент отбора проб для определения концентрации тигециклина в крови составляла 14 (10; 16) баллов по шкале SOFA (табл. 1). ИВЛ со дня поступления проводили в течение 14 дней; вазопрессорную поддержку норадреналином от 0,5 до 0,1 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ – в течение 7 дней. Курсовая терапия тигециклином была назначена в соответствии

Тяжесть органных дисфункций по шкале SOFA на момент отбора проб из крови (медиана, 25-й и 75-й перцентили – Ме (25; 75))

Severity of organ dysfunctions on the SOFA scale at the time of selection blood samples (median, 25th and 75th percentiles – Me (25; 75))

Показатель по шкале SOFA	Балльная оценка		
	Пациент М., 72 года	Пациент Р., 20 лет	Пациент Т., 43 года
Дыхание	3 (2; 3)	3 (3; 4)	4 (3; 4)
Коагуляция	0 (0; 0)	1 (1; 1)	0 (0; 1)
Печень	1 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (0; 1)
Сердечно-сосудистая система	3 (2; 4)	4 (3; 4)	4 (4; 4)
ЦНС	3,5 (3; 4)	3 (2; 3)	4 (4; 4)
Почки	3,5 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (3; 4)
Общий балл	14 (10; 16)	15 (12; 16)	17 (14; 18)

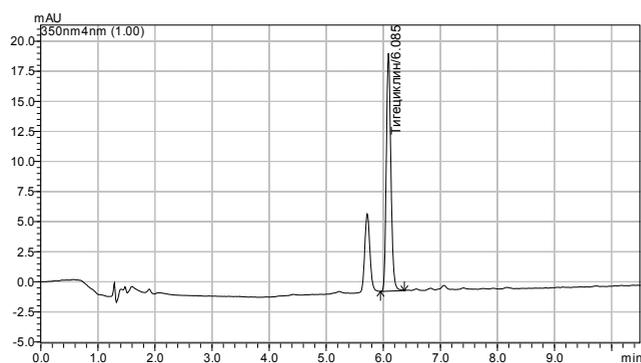


Рис. 1. Определение тигециклина в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Fig. 1. Determination of tigecycline in human serum by high-performance liquid chromatography

с результатами бактериологического исследования крови и мочи, проводилась в течение 13 дней. Микробиологический пейзаж биоматериала, взятого у пациента М., характеризовался незначительным ростом БЛРС-продуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae* и высоким уровнем устойчивого к карбапенемам *Acinetobacter baumannii* – патогенов, в отношении которых тигециклин проявляет высокую активность. В первые 4 суток применения тигециклина было проведено 2 сеанса продленной ГДФ продолжительностью 8 часов и 1 интермиттирующая 4-часовая ГДФ, после чего на фоне улучшения состояния (купирование септического шока, регрессирование полиорганной недостаточности, постепенное восстановление выделительной функции почек) ЗПТ была отменена. ГДФ проводили с использованием высокопоточного диализатора ELISIO 19H (Nipro, ЯФДия) со скоростью кровотока 220–250 мл/мин, скорость подачи диализата – 600 мл/мин, замещения (подачи субституата) – 50–60 мл/мин. Объем ультрафильтрации за одну операцию составлял 200, 1700 и 1400 мл соответственно.

Пациент Р, 20 лет, поступил в ОРИТ с диагнозом «Внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Сепсис. Двусторонний экссудативный плеврит. Острая дыхательная недостаточность 3 ст.». ИВЛ и вазопрессорная поддержка назначены на 3-и сутки нахождения пациента в ОРИТ вследствие прогрессирования основного заболевания, развития септического шока. Микробиологические исследования выявили в отделяемом из трахеобронхиального дерева *Ac. Baumannii*, чувствительный к тигециклину, что потребовало включения его в состав проводимой антибактериальной терапии. Выраженность органных дисфункций по шкале SOFA на момент отбора проб составляла 15 (12; 16) баллов (табл. 1). ЗПТ была начата на 6-е сутки лечения пациента в ОРИТ в связи с развитием выраженного ОПП. ГДФ выполняли в непрерывном режиме в течение 22 часов, при этом использовали высокопоточный гемофильтр «AV 1000» (Fresenius Med Care, ФРГ). Параметры ГДФ: кровоток 200 мл/мин, скорость подачи диализата – 3000 мл/ч, скорость замещения – 2000 мл/ч, ультрафильтрация – 2000 мл/ч.

зата – 3000 мл/ч, скорость замещения – 2000 мл/ч, ультрафильтрация – 0–150 мл/мин. Несмотря на проводимое лечение, пациент скончался через 7 суток от момента поступления в ОРИТ вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности.

Пациент Т., 43 года, поступил в стационар с внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонией. Течение основного заболевания сопровождалось прогрессирующей дыхательной недостаточностью, осложнилось развитием сепсиса, тромбоэмболией ветвей легочных артерий и сердечно-сосудистой недостаточностью. В качестве этиологического фактора инфекционно-воспалительного процесса в легких в отделяемом из трахеобронхиального дерева были выделены *Kl. pneumoniae* и *Ac. baumannii*. Тигециклин применяли в составе комплексной интенсивной терапии. На момент отбора проб для определения концентрации тигециклина тяжесть состояния по шкале SOFA оценивали в 14 (10; 15) баллов (таблица). Со дня поступления пациенту выполняли респираторную поддержку (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку; вазопрессорную/инотропную поддержку норадреналином в дозах от 0,4 до 1,3 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. Проведение ЗПТ начали в связи с появлением и прогрессированием ОПП на фоне течения септического шока. Были проведены 2 операции продолжительной ГДФ, длительность которых составила 24 и 20 часов. В качестве массообменного устройства применяли высокопоточные диализаторы «AV 1000». Параметры ГДФ: скорость перфузии крови – 220–260 мл/мин, скорость подачи диализата – 2000–2500 мл/час, скорость замещения – 2000–2200 мл/ч, ультрафильтрация – 100–300 мл/ч. Пациент скончался спустя 14 суток лечения в ОРИТ. Непосредственной причиной смерти послужили выраженные нарушения газообмена, стойкая гипоксемия на фоне обширного поражения легких, прогрессирование острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Все пациенты, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Анализ концентрации тигециклина в крови. Образцы крови для определения содержания тигециклина отбирали преимущественно через 10,5–11 часов после окончания предыдущей (до начала очередной) инфузии антибиотика или после окончания очередной операции ЗПТ. Всего у 3 пациентов было отобрано 17 образцов. Для определения концентрации тигециклина образцы крови пациентов в объеме 5 мл отбирали в пробирки с активатором свертывания и центрифугировали с величиной центробежного ускорения 1 250 g в течение 15 мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили в морозильной камере при –80 °С. Для хроматографического анализа в пробирку Vacuette объемом 9 мл вносили 1 мл размороженной сыворотки крови, 1 мл ацетонитрила,

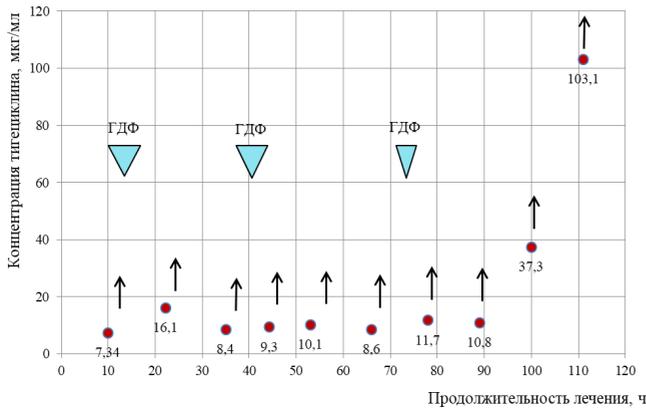


Рис. 2. Содержание тигециклина в плазме крови пациента М. до начала инфузии антибактериального препарата на фоне продленной гемодиализаффилтрации: ● – начало введения тигециклина (100 мг); ↑ – концентрация тигециклина, мкг/мл

Fig. 2. The content of tigecycline in the blood plasma of the patient M. before the infusion of the antibacterial drug against the background of prolonged hemodiafiltration: ↑ – the beginning of tigecycline administration (100 mg); ● – tigecycline concentration, mcg/ml

10 мкл трифторуксусной кислоты и 3 мл хлористого метилена. Пробы встряхивали на вортексе со скоростью 400 колебаний в минуту в течение 15 мин, затем центрифугировали при центробежном ускорении 3 550 g в течение 10 мин. Водную фазу переносили в хроматографические вials. Анализ проводили с использованием жидкостного высокоэффективного хроматографа Prominence с диодной матрицей SPD-M20A (рис. 1). Рабочая длина волны УФ-детектора $\lambda = 350$ нм. В качестве подвижной фазы использовали смесь 0,05% трифторуксусной кислоты с ацетонитрилом в соотношении 7 : 3. Концентрацию тигециклина в плазме крови определяли методом абсолютной калибровки с помощью градуировочного графика, построенного в опытах *in vivo*.

Результаты

Данные об остаточных концентрациях тигециклина в сыворотке крови пациента М. перед очередным введением антибиотика на фоне проведения ГДФ представлены на рис. 2.

В течение 4-х суток от начала мониторинга концентрации тигециклина в крови сывороточный уровень антибиотика, оцененный непосредственно перед очередной инфузией препарата, был достаточно стабильным, составлял 10,1 (8,5; 13,9) мкг/мл, в том числе при проведении ГДФ. Однако после отмены ЗПТ на фоне субкомпенсированной почечной недостаточности наблюдалось нарастание концентрации тигециклина в крови пациента, достигающей десятикратного превышения указанного показателя.

Данные об уровне остаточных концентраций тигециклина в сыворотке крови пациентов Р. и Т. на фоне проведения ГДФ в продолжительном режиме представлены на рис. 3.

В целом, отмечены достаточно стабильные показатели концентрации тигециклина в крови пациен-

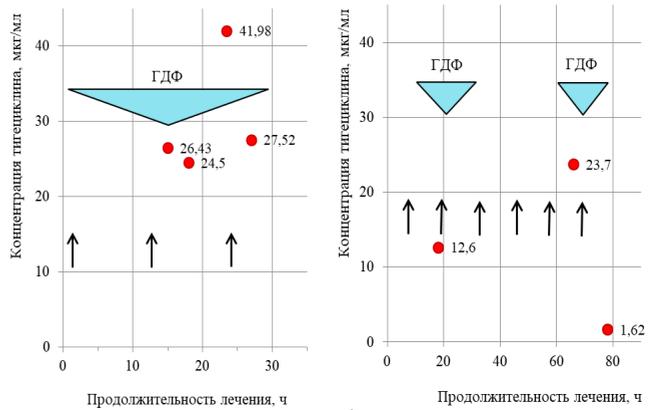


Рис. 3. Содержание тигециклина в крови пациентов Р. (а) и Т. (б) на фоне проведения ГДФ в продленном режиме: ↑ – начало введения тигециклина (100 мг, 30-минутная в/в инфузия); ● – концентрация тигециклина, мкг/мл

Fig. 3. The content of tigecycline in the blood of patients R. (a) and T. (b) against the background of prolonged GDF: ↑ – the beginning of tigecycline administration (100 mg, 30-minute intravenous infusion); ● – tigecycline concentration, mcg/ml

тов на фоне проведения ГДФ в продленном режиме. При этом выявлено снижение данного показателя до значения менее 2 мкг/мл у пациента Т. после завершения второй ГДФ.

Обсуждение

Следует отметить, что тигециклин относится к антибиотикам с концентраций-зависимым типом антимикробной активности. Основная цель при разработке режимов дозирования для концентраций-зависимых АБП заключается в достижении максимального значения концентрации в очаге инфекции. При этом необходимо учитывать, что чрезмерная концентрация АБП в крови может привести к системным токсическим проявлениям [3, 14].

Обращают на себя внимание достаточно существенные различия в уровнях концентрации тигециклина в крови 3 пациентов, вошедших в исследование (рис. 2 и 3), что, на наш взгляд, свидетельствует об индивидуальной вариабельности фармакокинетики антибиотика у больных с сепсис-ассоциированным ОПП на фоне полиорганной недостаточности.

Причины кумуляции препарата в крови пациента М. в периоде после окончания проведения ГДФ, вероятно, обусловлены все еще сохраняющейся несостоятельностью экскреторных систем организма больного. В данном случае, по нашему мнению, повышение концентрации тигециклина в крови могло быть связано с прекращением выполнения ЗПТ на фоне устойчивого, но неполного восстановления выделительной функции почек, а также сниженного печеночного клиренса. Также нельзя исключать изменение объема распределения препарата, что характерно для пациентов в критических состояниях [7, 8]. Таким образом, повышение концентрации антибиотика в крови больного М., по нашему мнению,

было обусловлено перераспределением препарата между жидкостными секторами организма, а также снижением его клиренса на фоне прекращения выполнения ГДФ, проведение которой, по данным ряда авторов, обеспечивает выведение тигециклина через мембрану гемофильтра [6, 7].

Следует отметить, что проведение ЗПТ может сопровождаться избыточным удалением антибактериальных препаратов, что наиболее характерно для ГДФ, потенциально обладающей наибольшей способностью к выведению несвязанных с белком фракций антибиотиков за счет сочетания конвекционного и диффузионного механизмов массопереноса [1, 2]. Вероятно, применение продолжительной ГДФ стало одним из факторов, которые способствовали снижению концентрации тигециклина в крови пациента Т. за счет экстракорпоральной экскреции препарата. Наименьшая сывороточная концентрация тигециклина у данного больного (менее 2 мкг/мл) выявлена в образце крови, взятом сразу после окончания проведения ГДФ. При этом МПК тигециклина изолятов *Kl. pneumoniae* и *Ac. baumannii*, выделенных из образцов биоматериала пациента, составляло 2,0 мкг/мл. Таким образом, снижение сывороточной концентрации препарата до 1,6 мкг/мл после проведения ГДФ могло стать причиной недостаточной эффективности антибактериальной терапии и потенциальным фактором неблагоприятного исхода лечения.

Избыточной элиминации антибактериальных препаратов из крови при проведении ЗПТ может способствовать применение высоко- и сверхвысокопроницаемых гемофильтров/диализаторов, повышение скоростных параметров подачи диализата и/или субституата, увеличение продолжительности периода выполнения ЗПТ, а также сорбция антибиотика на мембране массообменного устройства [4, 5, 11]. При этом сорбционная способность мембраны гемофильтра определяется составом материала и площадью ее поверхности. На модели *in vitro* показано, что при использовании гемофильтров с полиамидными мембранами сорбция тигециклина может достигать 90% введенной дозы, в то время как полисульфоновые мембраны обладают гораздо меньшей связывающей способностью в отношении данного препарата [12].

Необходимо отметить, что представленное нами исследование имеет определенные ограничения, связанные в том числе с отсутствием данных, необходимых для построения фармакокинетической кривой и достоверного расчета фармакокинетики параметров. В данном случае о достижении целевых значений показателей фармакокинетики и фармакодинамики судили по минимальной (остаточной) концентрации препарата перед очередным его введением и после окончания выполнения ЗПТ. При этом, даже учитывая относительно небольшое число проанализированных проб крови, можно говорить о том, что

применение рекомендованных доз тигециклина при лечении пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП и полиорганной недостаточности на фоне выполнения ГДФ сопровождалось не только значительной вариабельностью сывороточных концентраций препарата, но и в ряде случаев существенным превышением или снижением относительно целевых значений. В свою очередь, указанные обстоятельства могут неблагоприятно отражаться на результатах лечения вследствие реализации токсических эффектов препарата или недостаточного антибактериального воздействия на патогенные штаммы.

Заключение

Результаты анализа сывороточных концентраций тигециклина у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП и полиорганной недостаточностью на фоне проведения ЗПТ продемонстрировали наличие значимой вариабельности данного показателя, что обуславливает возникновение потенциальных рисков, связанных как с недостаточной безопасностью лечения вследствие возможной кумуляции и существенного превышения целевого значения концентрации на фоне угнетения функций физиологических экскреторных систем организма, так и с низкой эффективностью антибактериальной терапии в условиях повышения скорости элиминации препарата из системного кровотока за счет экстракорпорального клиренса, снижением концентрации антибиотика до субтерапевтической.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования схем антибактериальной терапии у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП и полиорганной недостаточностью. При этом следует отметить, что разработка унифицированных режимов дозирования антибиотиков в данном случае осложняется наличием множества индивидуальных факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, которые связаны с патофизиологическими механизмами развития и течения критического состояния, а также с конкретными параметрами операций ЗПТ и особенностями массообменных устройств, применяемыми в каждом отдельном случае. Таким образом, можно сделать вывод о необходимости разработки и внедрения в клиническую практику методов прикроватного мониторинга плазменных концентраций тигециклина у данной категории пациентов.

Результаты исследования, приведенные в данной статье, подтверждают значимость вопроса оптимизации антибактериальной терапии септических состояний в условиях применения методов экстракорпоральной детоксикации, а также несомненную актуальность проведения дальнейших исследований в данном направлении.

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. Ким Т. Г., Магомедов М. А., Проценко Д. Н. и др. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80–89. DOI : 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89.
2. Марухов А. В., Мурзина Е. В., Захаров М. В. и др. Оценка плазменного уровня меропенема у пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации // Медицинский академический журнал – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 81–94. DOI: 10.17816/MAJ54636.
3. Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В. и др. 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.
4. Полушин Ю. С., Древал П. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7–20. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
5. Полушин Ю. С., Соколов Д. В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 54–64. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64.
6. Broeker A., Wicha S. G., Dorn C. et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study // Crit Care. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 341. DOI: 10.1186/s13054-018-2278-4.
7. Cutuli S. L., De Pascale G., Lisi L. et al. Tigecycline pharmacokinetics in critically ill patients on renal replacement therapy: possible warnings and potential perspectives for the research agenda // Ann Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 141. DOI: 10.1186/s13613-020-00759-4.
8. De Pascale G., Lisi L., Ciotti G. M. et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections // Ann Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 94. DOI: 10.1186/s13613-020-00715-2.
9. Gatti M., Pea F. Antimicrobial dose reduction in continuous renal replacement therapy: myth or real need? A practical approach for guiding dose optimization of novel antibiotics // Clin Pharmacokinet. – 2021. – Vol. 60, № 10. – P. 1271–1289. DOI: 10.1007/s40262-021-01040-y.
10. Honore P. M., David C., Kugener L. et al. No dose adjustment of tigecycline is necessary during continuous renal replacement therapy: we are not sure // Crit Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 59. DOI: 10.1186/s13054-020-2775-0.
11. Li L., Li X., Xia Y. et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy // Front Pharmacol. – 2020. – № 11. – P. 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
12. Onichimowski D., Ziolkowski H., Nosek K. et al. Comparison of adsorption of selected antibiotics on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in vitro studies // J Artificial Organs. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 163–170. DOI: 10.1007/s10047-019-01139-x.
13. Xu Y., Jin L., Liu N. et al. Evaluation of the ratio of the estimated area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration (estimated AUIC) as a predictor of the outcome for tigecycline treatment for pneumonia due to multidrug-resistant bacteria in an intensive care unit // Int J Infect Dis. – 2019. – Vol. 82. – P. 79–85. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.03.011.
14. Yaghoubi S., Zekiy A. O., Krutova M. et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2022. – Vol. 41, № 7. – P. 1003–1022. DOI: 10.1007/s10096-020-04121-1.
15. Zhou C. C., Huang F., Zhang J. M. et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review // Drug Des Devel Ther. – 2022. – Vol. 16. – P. 1885–1896. DOI: 10.2147/DDDT.S365512.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Марухов Артем Владимирович

канд. мед. наук, преподаватель кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. E-mail: maruxov84@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2673-8081, SPIN: 6428-0402

REFERENCES

1. Kim T.G., Magomedov M.A., Protsenko D.N. et al. The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 80–89. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89.
2. Marukhov A.V., Murzina E.V., Zakharov M.V. et al. Evaluation of plasma levels of meropenem in septic patients during extracorporeal blood purification. *Medical Academic Journal*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 81–94. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ54636.
3. Marukhov A.V., Zakharov M.V., Chubchenko N.V. et al. Antibacterial therapy of sepsis in extracorporeal detoxification: current problems and ways to solve them. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 80–87. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87.
4. Polushin Yu.S., Dreval R.O., Zabolina A.N. Clinical and economic assessment of the therapy of acute kidney injury in sepsis with continuous combined methods of renal replacement therapy. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 7–20. (In Russ.) DOI : 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
5. Polushin Yu.S., Sokolov D.V. Kidney dysfunction in critically ill patients. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 54–64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64.
6. Broeker A., Wicha S.G., Dorn C. et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study. *Crit Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 341. DOI: 10.1186/s13054-018-2278-4.
7. Cutuli S.L., De Pascale G., Lisi L. et al. Tigecycline pharmacokinetics in critically ill patients on renal replacement therapy: possible warnings and potential perspectives for the research agenda. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 141. DOI: 10.1186/s13613-020-00759-4.
8. De Pascale G., Lisi L., Ciotti G. M. et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 94. DOI: 10.1186/s13613-020-00715-2.
9. Gatti M., Pea F. Antimicrobial dose reduction in continuous renal replacement therapy: myth or real need? A practical approach for guiding dose optimization of novel antibiotics. *Clin Pharmacokinet*, 2021, vol. 60, no. 10, pp. 1271–1289. DOI: 10.1007/s40262-021-01040-y.
10. Honore P.M., David C., Kugener L. et al. No dose adjustment of tigecycline is necessary during continuous renal replacement therapy: we are not sure. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 59. DOI: 10.1186/s13054-020-2775-0.
11. Li L., Li X., Xia Y. et al. Recommendation of Antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy. *Front Pharmacol*, 2020, vol. 11, pp. 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
12. Onichimowski D., Ziolkowski H., Nosek K. et al. Comparison of adsorption of selected antibiotics on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in vitro studies. *J Artificial Organs*, 2020, vol. 23, no. 2, pp. 163–170. DOI: 10.1007/s10047-019-01139-x.
13. Xu Y., Jin L., Liu N. et al. Evaluation of the ratio of the estimated area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration (estimated AUIC) as a predictor of the outcome for tigecycline treatment for pneumonia due to multidrug-resistant bacteria in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*, 2019, vol. 82, pp. 79–85. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.03.011.
14. Yaghoubi S., Zekiy A.O., Krutova M. et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, vol. 41, no. 7, pp. 1003–1022. DOI: 10.1007/s10096-020-04121-1.
15. Zhou C.C., Huang F., Zhang J.M. et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review. *Drug Des Devel Ther*, 2022, vol. 16, pp. 1885–1896. DOI: 10.2147/DDDT.S365512.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Military Medical Academy,
6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

Marukhov Artem V.

Dr. of Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Military Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy. E-mail: maruxov84@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2673-8081, SPIN: 6428-0402

Захаров Михаил Владимирович

канд. мед. наук, доцент, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации., E-mail: zamivlad@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6549-3991, SPIN-код: 4732-9877

Мурзина Елена Викторовна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. E-mail: elenmurzina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7052-3665, SPIN: 5188-0797

Бурякова Людмила Владимировна

канд. биол. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского центра. E-mail: ludmila.buryakova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6737-1450, SPIN: 3355-9862

Софронов Генрих Александрович

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, начальник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра; научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: gasofronov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8587-1328, SPIN: 7334-4881

Лазаренко Диана Юрьевна

канд. биол. наук, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. E-mail: ldianka@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9067-9333, SPIN: 2944-6872

Крылова Татьяна Георгиевна

канд. биол. наук, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. E-mail: niurakr@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8867-0054, SPIN: 3797-6757

Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

Журкович Инна Константиновна

канд. хим. наук, зав. лабораторией токсикологической химии органических соединений. E-mail: zhurkovich@toxicology.ru, ORCID: 0000-0001-7547-7725, SPIN: 7165-0981

Островидова Екатерина Викторовна

младший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии органических соединений. E-mail: yekaterina.ostrov@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-8254-9075, SPIN-код: 6951-0522

Zakharov Mikhail V.

Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Military Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy. E-mail: zamivlad@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6549-3991, SPIN: 4732-9877

Murzina Elena V.

Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center. ORCID: elenmurzina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7052-3665, SPIN: 5188-0797

Buryakova Lyudmila V.

Cand. of Sci. (Biol.), Research Fellow of Research Laboratory (Military Surgery), Research Center. E-mail: ludmila.buryakova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6737-1450, SPIN: 3355-9862

Sofronov Genrikh A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Head of the Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center; Scientific Supervisor, Institute of Experimental Medicine. E-mail: gasofronov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8587-1328, SPIN: 7334-4881

Lazarenko Diana Yu.

Cand. of Sci. (Biol.), Junior Research Fellow of Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center. E-mail: ldianka@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9067-9333, SPIN: 2944-6872

Krylova Tatyana G.

Cand. of Sci. (Biol.), Junior Research Fellow of Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center. E-mail: niurakr@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8867-0054, SPIN: 3797-6757

Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov, 1, Bekhtereva str., Saint Petersburg, 192019, Russia.

Zhurkovich Inna K.

Cand. of Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Toxicological Chemistry of Organic Compounds. E-mail: zhurkovich@toxicology.ru, ORCID: 0000-0001-7547-7725, SPIN: 7165-0981

Ostroidova Ekaterina V.

Junior Research Fellow of the Laboratory of Toxicological Chemistry of Organic Compounds. E-mail: yekaterina.ostrov@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-8254-9075, SPIN: 6951-0522