

Министерство обороны Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное военное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»  
министерства обороны российской федерации (ВМедА)

*ПРОВЕДЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕПСИСА  
В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ  
МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ  
ДЕТОКСИКАЦИИ*

*Методические рекомендации*



Нордмедиздат  
Санкт-Петербург  
2026

УДК 34

Проведение антибактериальной фармакотерапии сепсиса в условиях применения методов экстракорпоральной детоксикации. Методические рекомендации – СПб.: Нордмедиздат, 2026. – 66 с.

В методических рекомендациях на современном уровне изложены актуальные вопросы поиска путей оптимизации антибактериальной терапии септических состояний, основные принципы оценки микробиологической эффективности антибактериальных препаратов в условиях применения методов экстракорпоральной детоксикации и факторы, влияющие на фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибиотиков. Представлены данные об уровне концентраций клинически значимых антибиотиков в крови пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек на фоне проведения заместительной терапии функции почек и алгоритм их количественного определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Методические рекомендации предназначены для использования в клинической практике анестезиологов-реаниматологов, хирургов, нефрологов и врачей других специальностей медицинской службы армии и флота.

Разработаны кандидатом медицинских наук подполковником медицинской службы А.В. Маруховым, кандидатом биологических наук доцентом Л.В. Буряковой, кандидатом медицинских наук полковником медицинской службы М.В. Захаровым, академиком РАН доктором медицинских наук профессором Г.А. Софроновым, кандидатом биологических наук Е.В. Мурзиной, А.И. Полосковым, Е.В. Островидовой, член-корреспондентом РАН доктором медицинских наук профессором А.Н. Бельских, кандидатом биологических наук Т.Г. Крыловой, доктором биологических наук Т.Н. Суборовой, О.П. Сидельниковой, кандидатом медицинских наук Д.Ю. Лазаренко, О.М. Веселовой, кандидатом медицинских наук Н.В. Чубченко.

Рецензент – доктор медицинских наук профессор полковник медицинской службы А.В. Щеголев

ISBN 978-5-98306-176-7

© Коллектив авторов, 2026

Оригинал-макет подготовлен в издательстве  
«Центр современной литературы и книги на Васильевском»  
199004, Санкт Петербург, Биржевой пер., д. 1/10  
www.nordmedizdat.com www.litcenterspb.com (812)934-79-05.



## Содержание

---

<i>Список сокращений</i> .....	5
<i>Понятия и термины</i> .....	7
<i>Введение</i> .....	9
1. Современные представления о патогенезе сепсиса .....	11
2. Применение методов экстракорпоральной детоксикации при септических состояниях .....	16
3. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации .....	20
3.1. Факторы, влияющие на фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибиотиков при проведении экстракорпоральной детоксикации .....	22
3.1.1. Физико-химические свойства антибактериальных препаратов .....	22
3.1.2. Клиническое состояние больных .....	23
3.1.3. Особенности операций экстракорпоральной детоксикации .....	24
3.2. Основные принципы оценки эффективности антибактериальных препаратов .....	25
4. Пути решения проблемы дозирования антибиотиков при проведении экстракорпоральной детоксикации .....	28
5. Мониторинг концентрации антибактериальных препаратов в крови септических больных в условиях применения методов экстракорпоральной детоксикации .....	31
5.1. Антибактериальная терапия .....	31

5.2. Проведение методик экстракорпоральной детоксикации .....	38
5.3. Оценка уровня антибактериальных препаратов в крови пациентов с сепсисом на фоне проведения методов экстракорпоральной детоксикации .....	40
5.3.1. Оценка плазменного уровня полимиксина В .	41
5.3.2. Оценка плазменного уровня ванкомицина .....	47
5.3.3. Оценка плазменного уровня амикацина .....	49
5.3.4. Оценка плазменного уровня завицефта .....	51
5.3.5. Оценка плазменного уровня азтреонама .....	53
5.3.6. Оценка плазменного уровня тигециклина .....	54
5.3.7. Оценка плазменного уровня дорипенема .....	56
5.3.8. Оценка плазменного уровня меропенема .....	56
5.3.9. Оценка плазменного уровня сульзонцефа .....	59
5.3.10 Оценка плазменного уровня зирфоро (цефтаролина) .....	60
<i>Заключение</i> .....	62
<i>Список литературы</i> .....	47





## Список сокращений

---

- АБП – антибактериальный препарат  
АБТ – антибактериальная терапия  
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия, (англ. ESBL)  
ГД – гемодиализ  
ГДФ – гемодиализация  
ГФ – гемофильтрация  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИГД – интермиттирующий гемодиализ  
ИЛ-1 – интерлейкин-1  
ЛПС – липополисахарид  
ЛС – лекарственное средство  
МПК – минимальная подавляющая концентрация (англ. MIC)  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ОПП – острое повреждение почек  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПГД – продленный/продолжительный гемодиализ  
ПГДФ – продленная/продолжительная гемодиализация  
ПГФ – продленная/продолжительная гемофильтрация  
ПОН – полиорганная недостаточность  
ПФК – площадь под фармакокинетической кривой «время – концентрация свободного препарата» (англ. AUC *Area under the curve*)  
СВО – системный воспалительный ответ  
СПФ – селективная плазмофильтрация  
СРБ – С-реактивный белок  
ССВО – синдром системного воспалительного ответа  
ФД – фармакодинамика  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ФК – фармакокинетика  
ЭКД – экстракорпоральная детоксикация

APACHE II – оценка для оценки тяжести состояния пациента в ОРИТ (англ. *Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation*)

$Cl_{er}$  – внепочечный клиренс

$Cl_{cr}$  – клиренс креатинин

$Cl_r$  – почечный клиренс

$Cl_t$  – общий клиренс

$C_{ma}$  – максимальная концентрация лекарственного средства в крови

$C_{min}$  – минимальная концентрация лекарственного средства в крови

NO – оксид азота

SOFA – шкала для оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (англ. *Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

$T_{1/2}$  – период полувыведения лекарственного средства из организма

TLR – Toll-подобные рецепторы

$V_d$  – объем распределения





В настоящих Методических рекомендациях применяются следующие понятия и термины:

Гемодиализ (ГД) – мембранный метод экстракорпоральной детоксикации, основанный на принципе диффузного переноса молекул через полупроницаемую, низкопоточную или высокопоточную мембрану между плазмой крови и диализирующим раствором за счет градиента концентрации, обеспечивая эффективное удаление низкомолекулярных субстанций плазмы крови.

Гемодиализация (ГДФ) – мембранный метод экстракорпоральной детоксикации, основанный на комбинации принципов диффузного и конвекционного переноса через полупроницаемую высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко- и среднемолекулярных субстанций плазмы крови.

Гемофильтрация (ГФ) – специализированный полуселективный мембранный метод экстракорпорального очищения крови, основанный на фильтрационном и конвекционном переносе через высокопроницаемую, высокопоточную мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды и низко- и среднемолекулярных субстанций плазмы крови.

Заместительная терапия функции почек (ЗПТ) – замещение утраченной функции почек специализированными методами лечения.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) – показатель действия химиотерапевтического препарата на бактериальную культуру, равный его минимальной концентрации, при которой происходит полное угнетение роста бактерий *in vitro*.

Объем распределения ( $V_d$ ) – условный фармакокинетический параметр, представляющий собой величину, отражающую степень захвата препарата тканями из плазмы крови

Общий клиренс ( $Cl_T$ ) – фармакокинетический параметр, характеризующий скорость «очистения» организма от препарата. Объем плазмы крови, очищаемый от лекарственных средств за единицу времени (мл/мин) за счет выведения почками, печенью и др. выделительными органами.

Острое повреждение почек (ОПП) – патологическое состояние, характеризующееся быстрым развитием дисфункции почек в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов.

Площадь под фармакокинетической кривой (ПФК, AUC) – площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осью абсцисс; характеризует суммарное содержание препарата в плазме крови за определенный промежуток времени.

Почечный клиренс ( $Cl_r$ ) – объем плазмы крови, очищаемый от лекарственных средств за единицу времени (мл/мин) почками.

Фармакодинамика (ФД) – раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.

Фармакокинетика (ФК) – раздел фармакологии, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме животного или человека.





## Введение

---

Наиболее важным компонентом лечения пациентов с сепсисом, наряду с хирургической санацией очага инфекции, гемодинамической поддержкой, является антибактериальная терапия (АБТ) [1]. Раннее назначение антибактериальных препаратов (АБП), а также их эффективность в отношении патогенных микроорганизмов, которая достигается, в том числе, адекватной дозировкой, представляют собой факторы, влияющие на летальность при сепсисе. Для осуществления полной эрадикации возбудителя необходимо поддержание оптимальной концентрации антибиотика в очаге септического процесса. Следует отметить, что превышение целевой концентрации АБП в крови увеличивает риск развития токсических эффектов, в то время как ее снижение приводит к развитию резистентности патогенных микроорганизмов, что, несомненно, неблагоприятно влияет на исход лечения. Можно выделить три основных принципа, обеспечивающих эффективность проведения АБТ сепсиса:

- 1) раннее назначение антибиотика;
- 2) назначение препарата, эффективного в отношении конкретного патогенного штамма или нескольких штаммов, являющихся причинной развития сепсиса;
- 3) подбор оптимальной дозы антибиотика, предотвращающей передозировку и, соответственно, развитие токсических эффектов, с одной стороны, и обеспечивающей поддержание адекватной концентрации антибиотика для осуществления полной эрадикации возбудителя, с другой.

Острое повреждение почек (ОПП) у пациентов с сепсисом и септическим шоком является независимым фактором риска смерти и

требует применения методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). Однако применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) в условиях сепсис-ассоциированного ОПП может привести к увеличению клиренса антибиотиков, снижению эффективности проводимой АБТ и, как следствие, к развитию антибиотикорезистентности возбудителя, что, в свою очередь, представляет собой значимый потенциальный фактор прогрессирования сепсиса. Нередко наблюдается обратная ситуация, когда на фоне проведения ЗПТ антибиотики назначаются в дозах, рекомендованных для применения пациентам с нормальной функцией почек. При этом возрастает риск существенного повышения концентрации АБП в тканях, что может приводить к проявлению токсических эффектов препаратов.

Данные обстоятельства обуславливают актуальность проблемы подбора адекватной дозировки АБП при проведении ЭКД пациенту с сепсисом в реальных клинических условиях.

Современные авторы предлагают два основных способа решения данной проблемы:

1. Применение мониторинга концентрации АБП в крови (therapeutic drug monitoring (TDM) – лекарственный терапевтический мониторинг), позволяющего получать и анализировать информацию в режиме реального времени.

2. Разработка протоколов на основании проведенных клинических исследований фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) свойств антибиотиков на фоне применения ЭКД.





## 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА

---

Сепсис, несомненно, является одной из важнейших проблем медицины. На современном этапе экспертами разработаны положения консенсуса Sepsis-3 [2], характеризующие это тяжелое патологическое состояние. В основе сепсиса лежит формирование генерализованного воспаления, инициированного инфекционным агентом. Реакцией на любое повреждающее воздействие в организме является стадийное развертывание системного воспалительного ответа (СВО), выражающееся клинико-лабораторным синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS). Проявлениями ССВО принято считать совокупность признаков – SIRS-критериев, а именно: тахикардии  $> 90$  уд/мин; тахипноэ  $> 20$  в 1 мин или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст. на фоне искусственной вентиляции легких; температуры  $> 38$  °C или  $< 36$  °C; количества лейкоцитов в периферической крови  $> 12 \times 10^9$ /л или  $< 4 \times 10^9$ /л либо числа незрелых форм клеток  $> 10$  %.

В соответствии с современными представлениями о сепсисе данное патологическое состояние определяется как жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. Критерием наличия сепсиса является подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по повышению индекса шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения. Септический шок определяют как клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего АД более 65 мм рт. ст.

Основой для формирования патогенетических механизмов, определяющих развитие сепсиса на фоне течения инфекционного процесса, служит системное воспаление. Первичным фактором, запускающим системную воспалительную реакцию, является активация макрофагов. В настоящее время полагают, что взаимодействие между патогенными микроорганизмами и макрофагами опосредовано Toll-подобными рецепторами (TLR). Для каждой группы возбудителей существует определенный тип TLR, что, наряду с индивидуальными особенностями микроорганизмов, обуславливает различия в механизмах развития сепсиса и его течения. Так, пусковым фактором формирования патогенетических механизмов грамотрицательного сепсиса является попадание липополисахарида (ЛПС), входящего в структуру клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в системный кровоток. ЛПС связывается с липополисахарид-связывающим белком, с помощью которого происходит их транспортировка на CD-14-рецепторы макрофагов. Далее под воздействием белка MD2 при взаимодействии с TLR 4-го типа через систему протеинов TIRAP, MyD88 и IRAK активируется транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, запуская процесс транскрипции ранних провоспалительных генов, которые кодируют синтез фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1). При грамположительном сепсисе иницирующим звеном патогенеза является взаимодействие TLR 2-го типа с липотейхоевой кислотой и пептидогликаном, входящим в структуру клеточной стенки грамположительных бактерий. Существенную роль в патогенезе сепсиса при грамположительной инфекции играют такие факторы дополнительной агрессии, как гемолизины, пенициллин-связывающие белки, лейкоцидины.

Повышение концентрации в крови ИЛ-1 и ФНО потенцирует запуск патогенетических механизмов развития сепсиса, основными из которых являются: увеличение синтеза оксида азота (NO) ввиду активации индуцибельной NO-синтазы, запуск коагуляции на фоне угнетения процессов фибринолиза, повышение проницаемости эндотелиального слоя сосудов микроциркуляторного русла, повреждение коллагеновых структур легких. Увеличение концентрации NO приводит к высвобождению свободных радикалов, повышению проницаемости микроциркуляторных сосудов, увеличению артериовенозного шунтирования крови, ухудшению функционирования ми-

тохондрий, изменению активности ферментов, снижению адгезивной способности лейкоцитов, нарушению процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличению выраженности апоптоза.

Ведущая роль в развитии системного воспаления и нарушении функционирования органов и систем организма при сепсисе принадлежит цитокинам. Цитокины вырабатываются активированными макрофагами, Т-клетками, другими видами лейкоцитов, тромбоцитами, эндотелиоцитами посткапиллярных венул, а также стромальными клетками. Цитокины представляют собой водорастворимые молекулы средней массы, свободно циркулирующие в кровотоке. Молекулярная масса цитокинов находится в диапазоне от 500 до 60 000 Да. На начальном этапе развития инфекционного процесса цитокины контролируют местную воспалительную реакцию. При этом основными модулирующими агентами являются такие провоспалительные агенты, как ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, интерфероны, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, а также противовоспалительные факторы: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО, рецепторные антагонисты ИЛ-1. При дальнейшем прогрессировании процесса локального воспаления происходит повреждение структур, составляющих местный биологический барьер, что приводит к попаданию цитокинов в системный кровоток. Данный процесс в обычных условиях носит адаптационный характер, проявлениями которого являются: реализация стрессорной реактивности нейроэндокринной системы, поступление нейтрофилов из естественных депо в циркуляторное русло, гипертермия, увеличение активности лейкопоэза, повышение синтеза белков острой фазы, развитие системных иммунных реакций. При избыточном поступлении цитокинов в кровоток системная воспалительная реакция перестает выполнять адаптационную функцию, что проявляется в развитии органных дисфункций на фоне прогрессирующей несостоятельности регуляторных механизмов генерализованного процесса воспаления. Уровни цитокинов в крови при сепсисе существенно варьируют в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, тяжести септического процесса и времени от момента развития сепсиса.

Высокие концентрации цитокинов в крови ассоциированы с замедленным восстановлением функции почек и повышением леталь-

ности при септическом ОПП. Деструктивное воздействие цитокинов на системном уровне выражается в появлении нарушений в системе гемостаза с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушении проницаемости эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, развитии тяжелых иммунологических нарушений в виде избыточной иммуносупрессии и иммунологического диссонанса.

Все вышеперечисленные процессы являются важными факторами патогенеза полиорганной недостаточности (ПОН) при сепсисе. Помимо инфекционного агента, находящегося в первичном очаге гнойно-септического процесса, в развитии ПОН определенную роль играют ишемия и реперфузия, приводящие к системному тканевому повреждению и к транслокации микроорганизмов из кишечника. Дополнительными факторами системного органного поражения на последующих этапах развития сепсиса являются коагуляционные протеины, система активации комплемента, тучные клетки, тромбоциты.

У 11 - 60 % пациентов с сепсисом в составе синдрома ПОН развивается ОПП – клинический синдром, который определяется как резкое снижение скорости клубочковой фильтрации, вызывающее накопление азотистых продуктов (мочевины и креатинина) и быстрое развитие расстройств водно-солевого, электролитного и кислотно-щелочного балансов. Летальность при сепсис-ассоциированном ОПП колеблется от 20,9 % до 56,8 %. Частота развития ОПП увеличивается с выраженностью сепсиса: от 4 % до 23 % – у пациентов с сепсисом и 51 - 64 % – у пациентов с септическим шоком. Среди всех случаев ОПП – 45 - 70 % обусловлены сепсисом. Риск развития септического ОПП повышают сопутствующие патологические состояния, особенно хронические заболевания почек, печени, сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания, применение нефротоксичных препаратов. Вероятность развития ОПП повышается при абдоминальном сепсисе, инфекционно-воспалительном поражении мочеполовых путей и инфекционном эндокардите. Ключевая роль в развитии ОПП принадлежит TLR4 рецепторам. Основными факторами возникновения и развития сепсис-ассоциированного ОПП являются нарушения регуляции сосудистого тонуса микроциркуляторного русла почек, эндогенная интоксикация, тканевая

и клеточная гипоксия, обусловленные дисрегуляцией транскрипционных механизмов, митохондриальной активности [3, 4].

Определение развития септического ОПП основано на общепринятых критериях диагностики, разработанных рабочей группой KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012): повышение содержания креатинина в плазме на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч; повышение уровня креатинина  $\geq 1,5$  раза по сравнению с исходным (если известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/ч за 6 ч. Важным фактором принятия решения о реализации конкретной лечебной тактики при септическом ОПП является определение стадии патологического процесса. ОПП у пациентов с сепсисом и септическим шоком является независимым фактором риска смерти и в тяжелых случаях требует применения методов ЗПТ. Помимо этого, в ряде случаев при лечении пациентов с сепсисом и в большей степени с септическим шоком возможно применение других мембранных и сорбционных методов ЭКД [5].





## 2. Применение методов экстракорпоральной детоксикации при септических состояниях

---

Первоочередным мероприятием детоксикации при развитии септического процесса является проведение инфузионно-трансфузионной терапии, целью которой, наряду с коррекцией объема циркулирующей крови, стабилизацией АД, восстановлением тканевой перфузии, является удаление медиаторов септического каскада и токсических метаболитов. В условиях ПОН при снижении естественного печеночно-почечного клиренса особенно актуальным становится применение методов ЭКД. В основе операций ЭКД лежит очищение крови от продуктов эндогенной интоксикации вне организма. Наиболее часто в состав комплексного лечения сепсиса включают следующие методы ЭКД: различные модификации ЗПТ, такие как гемодиализ (ГД), гемофильтрация (ГФ), гемодиофильтрация (ГДФ), сорбционные методики, например, селективная адсорбция липополисахарида (ЛПС-сорбция), гемосорбция и сорбция цитокинов, ЗПТ с применением гемофильтров с адсорбционными свойствами, селективная плазмофильтрация и др.

По временным характеристикам методы ЗПТ можно разделить на прерывистые/интермиттирующие (до 6 ч), продленные (8 - 12 ч) и непрерывные/постоянные или продолжительные (12 ч и более). К прерывистым методам относятся интермиттирующий вено-венозный ГД, интермиттирующая вено-венозная ГФ, интермиттирующая вено-венозная ГДФ, изолированная ультрафильтрация. Особенностью прерывистых методов является высокая эффективность в элиминации водорастворимых токсических веществ. Постоянные или продолжительные методики ЭКД:

- постоянный/продолжительный вено-венозный ГД,
- постоянная/продолжительная вено-венозная ГФ,
- постоянная/продолжительная вено-венозной ГДФ.

В основе удаления токсичных и лекарственных веществ методом ЗПТ лежат два вида физических процессов – диффузия и конвекция. Диффузия представляет собой движение растворенных веществ через полупроницаемую мембрану гемофильтра/диализатора по градиенту концентрации и является способом удаления веществ с низкой молекулярной массой. Диффузионный массоперенос лежит в основе гемодиализа. Конвекция предусматривает движение растворенных веществ через микропористую мембрану гемофильтра под действием гидростатического давления, в силу чего происходит удаление молекул средней массы. Этот механизм используется при проведении гемофильтрации. Одновременная реализация диффузионного и конвекционного механизмов характерна для гемодиализации.

ЗПТ у пациентов с сепсисом и септическим шоком должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водно-электролитного баланса, а также кислотно-щелочного состояния. Экстренные показания для начала ЗПТ:

- гиперкалиемия ( $K^+$  – более 6,5 ммоль/л) при отсутствии декомпенсированного метаболического ацидоза ( $pH > 7,300$ ) и наличии ЭКГ-признаков гиперкалиемии при отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии;

- гиперволемиа, приводящая к развитию отека легких и/или головного мозга, резистентного к применению диуретиков;

- декомпенсированный метаболический ацидоз ( $pH < 7,150$ ), не поддающийся консервативной коррекции.

ЗПТ при сепсисе начинают при отсутствии эффекта от консервативной интенсивной терапии, направленной на восстановление функции почек в течение 12 - 24 ч, и прогрессировании ОПП.

Целью ЗПТ при сепсисе является предотвращение органных нарушений, поддержание водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, обеспечение восстановления функции почек; использование нутритивной поддержки с высокой объемной нагрузкой, коррекция системной воспалительной реакции, гиперкатаболизма, тяжелых нарушений терморегуляции при остром респираторном дистресс-синдроме. В указанных ситуациях, у пациентов с полиорганной дисфункцией начало ЗПТ возможно уже на 1 - 2 стадиях ОПП.

Решение о начале ЗПТ при септическом ОПП рекомендуется принимать не только на основании анализа показателей содержания мочевины и креатинина, но в большей мере исходя из оценки динамики лабораторных данных и на основании всестороннего изучения клинической ситуации в целом с учетом тяжести органной дисфункции, основного и сопутствующих заболеваний. Такими показателями являются:

- азотемия с уровнем мочевины в плазме  $\geq 30$  ммоль/л;
- необструктивная олигоанурия (диурез  $< 200$  мл в течение 12 ч) или анурия (при отсутствии данных за постренальное ОПП и адекватную коррекцию гиповолемии и/или дегидратации);
- уремические осложнения (перикардит, энцефалопатия, нейромиопатия);
- гипермагниемия ( $Mg \geq 4$  ммоль/л) с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов;
- выраженная диснатриемия.

Выбор в пользу применения продолжительных, продленных или интермиттирующих методик ЗПТ зависит от технических возможностей стационара и конкретной клинической ситуации. У пациентов с ОПП в сочетании с сепсисом и, особенно септическим шоком, рекомендуется проведение продленных (6 - 12 ч) или продолжительных (12 ч и более) операций ЗПТ. На фоне выраженной эндогенной интоксикации следует отдавать предпочтение гемодиализу как методике, сочетающей конвекционный и диффузионный механизмы массопереноса и обладающей большей детоксикационной эффективностью в отношении среднемолекулярных факторов по сравнению с гемодиализом.

Необходимо также рассмотреть возможность раннего применения ЗПТ (при ОПП 1 - 2 стадиях) с использованием гемофильтров/диализаторов, обеспечивающих высокий клиренс медиаторов воспаления, таких как высоко- и сверхвысокопроницаемые гемофильтры, диализаторы на основе адсорбирующих мембран. Применение данного подхода может способствовать предупреждению развития и/или прогрессирования септической ПОН за счет выведения из организма патогенетически значимых факторов эндогенной интоксикации (цитокинов, эндотоксинов и др.).

При развитии септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями, неэффективности мероприятий консервативной

интенсивной терапии, направленных на стабилизацию гемодинамических показателей, и высокой активности эндотоксина (ЕАА 0,6 и более) в крови может быть рекомендовано выполнение операции селективной гемосорбции липополисахаридов (ЛПС-сорбции) на колонке.

В качестве адьювантной терапии пациентов с септическим шоком возможно применение селективной гемосорбции цитокинов метода ЭКД, обеспечивающего удаление широкого спектра про- и противовоспалительных цитокинов из системного кровотока, блокирование «цитокинового шторма». Основным потенциальным клиническим эффектом применения селективной гемосорбции цитокинов является купирование септического шока или снижение выраженности гемодинамических нарушений. Наилучшие клинические результаты наблюдаются в случаях, когда селективную гемосорбцию цитокинов начинают в течение 24 ч от момента развития септического шока.

Необходимость применения ЭКД в составе комплексного лечения сепсиса и септического шока определяется индивидуально на основании оценки выраженности органных дисфункций, динамики клинико-лабораторных показателей и рассматривается в контексте множественной органной поддерживающей терапии. Одним из основных условий эффективности применения ЭКД является своевременность ее включения в состав интенсивной терапии. Развитие выраженной ПОН, осложняющей течение септического процесса, существенно снижает вероятность достижения цели применения этих методов.





### 3. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации

---

Антибактериальная терапия является единственным эффективным методом этиотропного лечения бактериального сепсиса. Ее адекватность критически влияет на улучшение результатов лечения. Антибиотики при сепсисе рекомендуется назначать неотложно – до получения результатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). Выбор эмпирического режима АБТ сепсиса базируется на следующих данных: спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага; уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга; условия возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный); при нозокомиальном сепсисе – факторы риска наличия полирезистентных возбудителей, прежде всего метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA), *P. aeruginosa*, грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС); тяжесть инфекции, оцененная по наличию ПОН или по шкале APACHE II. После получения результатов бактериологического исследования режим АБТ может быть скорректирован с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности. Таким образом, условно можно выделить три основных принципа, обеспечивающих эффективность проведения АБТ сепсиса:

1. Раннее назначение антибиотика. Доказано, что снижение длительности периода от момента развития сепсиса до начала введения АБП приводит к улучшению исходов, снижению летальности.
2. Назначение препарата, эффективного в отношении конкретного патогенного штамма или нескольких штаммов, являющихся причиной развития сепсиса.

3. Подбор необходимой дозы антибиотика. Соблюдение данного принципа позволяет решить две проблемы: во-первых, предотвращение передозировки препаратом и развития связанных с этим токсических эффектов, во-вторых, поддержание адекватной концентрации антибиотика для осуществления полной эрадикации возбудителя.

Оптимизация АБТ у больных в критических состояниях является сложной задачей, обусловленной непредсказуемым характером патофизиологических изменений, способных оказать модифицирующее влияние на ФК и ФД лекарственных веществ. Данная ситуация может усугубиться при развитии ОПП и проведении ЗПТ. Большинство рекомендаций по режиму дозирования АБП разработаны на основании результатов однократного введения дозы антибиотика некритическим больным, получающим интермиттирующий гемодиализ (ИГД). Клинические рекомендации нередко базируются на результатах исследований здоровых добровольцев или разнородных групп пациентов, что существенно ограничивает их практическую значимость. Кроме того, данные о клиренсе АБП, используемые при разработке рекомендаций по их дозированию у тяжелобольных пациентов, в том числе с ОПП, достаточно ограничены и быстро теряют актуальность в связи с технологическим усовершенствованием и расширением возможностей методов ЗПТ. В результате дозирование АБП у тяжелобольных пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью при применении разных методов и режимов ЗПТ может не приводить к достижению терапевтических концентраций лекарственных средств (ЛС).

Оптимизация АБТ, в конечном счете, сводится к поддержанию оптимальной концентрации антибактериального ЛС в месте действия. В частности, при сепсисе для осуществления полной эрадикации возбудителя следует поддерживать необходимый уровень антибиотика в очаге септического процесса. Это особенно важно для препаратов, имеющих узкий терапевтический коридор, поскольку повышение дозировки увеличивает риск развития токсических эффектов, а снижение концентраций АБП до субтерапевтических значений может приводить к снижению клинической эффективности и к появлению резистентности патогенных микроорганизмов.

### *3.1. Факторы, влияющие на фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибиотиков при проведении экстракорпоральной детоксикации*

Наиболее значимыми критериями, определяющими параметры ФК/ФД АБП при проведении ЭКД, являются физико-химические свойства антибиотиков, особенности состояния пациента и показатели, связанные непосредственно с ЭКД, ее видами, режимами и параметрами, применяемыми массообменными устройствами.

#### *3.1.1. Физико-химические свойства антибактериальных препаратов*

На степень удаления ЛС при проведении ЭКД влияют их физико-химические свойства и ФК характеристики препаратов, в частности, размер молекул, растворимость, липофильность, константа диссоциации, способность связываться с белками плазмы и тканей, объем распределения ( $V_d$ ) и общий клиренс ЛС ( $Cl_t$ ). В целом, препараты с большой молекулярной массой, высоким сродством к белкам плазмы ( $> 80 \%$ ), большим  $V_d$  ( $> 1$  л/кг) или внепочечным клиренсом ( $Cl_{er}$ ) наименее подвержены влиянию ЗПТ.

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

Для прогнозирования вероятности удаления ЛС диализатором может быть использован коэффициент просеивания, определяемый как отношение концентрации препарата в ультрафильтрате к его концентрации в плазме пациента, поступающей в диализатор или гемофильтр. Однако, поскольку многие схемы настроены на прямой отвод смеси диализата и ультрафильтрата, сбор последнего может быть затруднен. Кроме того, после завершения процедуры ЭКД могут иметь место флуктуации уровня АБП в крови в результате перераспределения из периферической камеры (плохо перфузируемые ткани и органы – мышцы, кожа, жир) в центральную (плазма крови, составляющие ее элементы, внеклеточная жидкость и сильно васкуляризованные ткани сердца, печени, легких, почек, эндок-

ринных желез). Этот эффект, наиболее выраженный на фоне стандартного ИГД, может длиться в течение нескольких часов и включать продолжительные периоды понижения концентраций АБП до неэффективных значений.

### 3.1.2. Клиническое состояние больных

Инвазивные вмешательства и нарушение функционального состояния органов и систем, участвующих в процессах всасывания, распределения, метаболизма и элиминации АБП в организме, способны существенным образом модифицировать клиническую и микробиологическую эффективность ЛС, вплоть до развития токсических эффектов. Например, снижение моторики желудка и повышение рН могут влиять на всасывание перорально вводимых ЛС.

Одним из основных ФК параметров АБП, значительно изменяющихся у больных в критических состояниях, является  $V_d$ , что необходимо учитывать при дозировании препаратов.  $V_d$  ЛС зависит от их физико-химических свойств, прежде всего гидрофильности/липофильности. Гидрофильные ЛС распределяются в межклеточном пространстве и имеют низкий  $V_d$ . Липофильные соединения способны мигрировать через клеточные мембраны и накапливаться в клетках, вследствие чего имеют большие значения  $V_d$ .

Одним из ключевых в патогенезе сепсиса является нарушение функций эндотелия сосудов, вызванное гиперактивацией эндотелиоцитов провоспалительными цитокинами, важным проявлением которого выступает синдром капиллярной утечки. Повышение проницаемости капилляров приводит к перемещению значительного объема плазмы с содержащимися в ней веществами и макромолекулами из сосудистого русла в межклеточное пространство и, соответственно, к повышению  $V_d$  гидрофильных АБП и снижению их плазменного уровня. У липофильных АБП, способных накапливаться в жировой ткани, синдром капиллярной утечки не приводит к значимому изменению  $V_d$ . Введение больших объемов жидкости при проведении инфузионно-трансфузионной терапии и нутритивной поддержки также может увеличить  $V_d$  гидрофильных препаратов.

На  $V_d$  и клиренс многих АБП оказывает влияние на их способность связываться с белками плазмы и тканей. У больных сепсисом ФК препаратов, обладающих высокой степенью связывания с бел-

ками, может подвергаться значительной модификации, что, прежде всего, связано с развитием гипоальбуминемии. Снижение концентрации сывороточного альбумина, основного транспортного белка крови, происходящее в результате нарушения функций сосудистого эндотелия, приводит к повышению свободной (несвязанной с белками) фракции АБП, которая подвергается более быстрому распределению и ускоренной элиминации из организма.

Развитие почечной дисфункции в составе СПОН, приводящее к нарушению процессов метаболизма эндогенных веществ и поступивших в организм ксенобиотиков, также может стать причиной неадекватного уровня плазменных концентраций АБП и изменения их терапевтического действия. При этом более подвержена модуляции фаза 1 биотрансформации в результате оксидативного повреждения системы микросомальных монооксигеназ; угнетение фазы 2 метаболизма чаще имеет место в заключительной стадии сепсис-индуцированного поражения печени.

Гипоальбуминемия может стать причиной повышения фракции несвязанного препарата, что приводит к большему распределению в интерстициальном пространстве и в конечном итоге к увеличению клиренса печенью, почками и/или к ускоренной элиминации АБП при проведении экстракорпорального очищения крови. Необходимо также учитывать остаточную функцию почек, сопутствующую печеночную недостаточность и накопление жидкости в интерстициальном пространстве. В целом, многие из вышеупомянутых изменений приводят к снижению или чрезмерному повышению терапевтических концентраций антибиотиков, что вызывает у клиницистов серьезную обеспокоенность тем, что больные в критическом состоянии при применении различных методов ЭКД, получают недостаточную дозу АБП.

### *3.1.3. Особенности операций экстракорпоральной детоксикации*

На клиренс токсичных веществ и ЛС влияет не только продолжительность проведения ЭКД, но и ряд других параметров, включая состав материала, площадь поверхности и размер пор гемофильтра/диализатора, скорость кровотока, скорость потока диализата и/

или субституата. В целом, с учетом механизма клиренса препаратов и продолжительности процедуры ЭКД эффективность удаления растворенных веществ выглядит следующим образом: ПГДФ > ПГД > ПГФ > ИГД. Однако если учитывать другие переменные, в частности, скорости кровотока и потока диализата и/или субституата, точку отсечки (*cut-off point*) и сорбционную способность мембраны гемофильтра, то последовательность может иметь иной порядок. В частности, применение гемофильтров с высоко- и сверхвысокопроницаемыми мембранами и высокая скорость ультрафильтрации могут привести к большему удалению ЛС с большой молекулярной массой (например, ванкомицина).

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.

### 3.2. Основные принципы оценки эффективности антибактериальных препаратов

Информация о содержании АБП в различных биологических жидкостях больных может быть получена при проведении ФК исследований. Основными ФК параметрами, необходимыми для оценки эффективности АБП, в том числе на фоне проведения методов ЭКД, являются площадь под кривой «концентрация – время» (площадь под фармакокинетической кривой, ПФК, АУС), характеризующая суммарное содержание ЛС в плазме крови в определенный промежуток времени, и максимальная концентрация препарата в крови ( $C_{\max}$ ). основополагающим ФД параметром для оценки мик-

робиологической активности АБП является минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация (МПК или МИК) – наименьшая концентрация антибиотика, которая подавляет видимый рост исследуемого микроорганизма *in vitro* (в бульонных или на агаровых питательных средах) в стандартных условиях постановки опыта.

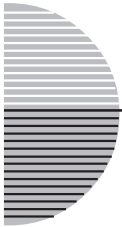
Различают два основных типа антимикробной активности: зависящая от времени и зависящая от концентрации. К препаратам с время-зависимой активностью относятся бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) и некоторые макролиды. Концентрационно-зависимый тип антимикробной активности характерен для аминогликозидов, азалидов (азитромицин), кетолидов и ванкомицина. Некоторые АБП обладают свойствами, которые позволяют отнести их и к первой, и ко второй группам (фторхинолоны, колистин).

Время-зависимая бактерицидная активность препарата характеризуется необходимым для гибели конкретного микроорганизма временем воздействия антибиотика. Основным ФК/ФД параметром, определяющим клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, является процент времени, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает МПК для данного возбудителя ( $\% fT > \text{МПК}$ ). Для определения корреляций между показателем  $\% fT > \text{МПК}$  и исходами лечения (микробиологической и клинической эффективностью) необходимо выяснить, позволяют ли существующие режимы дозирования достичь сывороточных концентраций антибиотиков, достаточно высоких для того, чтобы превышать МПК для данного возбудителя в течение 40 - 50 % времени интервала дозирования (100 % – для нозокомиальных полирезистентных возбудителей). На основании этой информации, а также значений периода полувыведения препарата можно предсказать, является ли данный режим дозирования адекватным.

Основная цель при разработке режимов дозирования для АБП с концентрация-зависимым типом бактерицидной активности заключается в достижении  $C_{\max}$  и создании предельно возможной концентрации в очаге инфекции. ФК/ФД параметрами, определяющими клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, являются соотношения  $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$  и  $C_{\max}/\text{МПК}$ . О клини-

ческой и микробиологической эффективности препарата свидетельствуют следующие значения  $\Phi\text{К}/\Phi\text{Д}$  параметров:  $\text{П}\Phi\text{К}_{24}/\text{МПК} \geq 25 - 30$  у пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и  $\geq 100 - 125$  – у иммунокомпromетированных пациентов, а также соотношение  $\text{C}_{\text{max}}/\text{МПК} \geq 8 - 12$ .





#### 4. Пути решения проблемы дозирования антибиотиков при проведении экстракорпоральной детоксикации

---

Решение проблемы рационального дозирования антибиотиков при проведении ЭКД кажется очевидным – следовать 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, получающим программный гемодиализ. Существенно ограничивает использование аннотаций к АБП при проведении антибактериальной терапии сепсиса на фоне ЭКД тот факт, что в них зачастую не учитываются возможности применения продолжительных и «гибридных» методов ЗПТ; методик на основе конвекционного массопереноса (ГФ, ГДФ); современных высокопроницаемых и сверхвысокопроницаемых гемофильтров; 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, необходимо учесть 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.

В последние годы в зарубежной научной литературе увеличивается количество публикаций, посвященных изучению ФК и ФД

АБП у тяжелобольных пациентов с септическими осложнениями, в комплексной терапии которых применялись методы ИГД, ПГФ, ПГД и ПГДФ. Обобщение этой информации позволило Li L. и соавторам, 2020 г. представить рекомендации по дозированию АБП на фоне продолжительной ЗПТ (Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy). Однако данные рекомендации являются, по существу, обзором результатов, так как разные авторы дают отличающиеся друг от друга рекомендации, причем зачастую эти различия весьма значительны [6].


Современные авторы предлагают два основных способа решения представленной проблемы.

1. Применение мониторинга концентрации АБП в крови – лекарственного терапевтического мониторинга (therapeutic drug monitoring, TDM), позволяющего в режиме реального времени исследовать концентрации АБП в крови. Однако в настоящий момент применение прикроватного мониторинга плазменной концентрации антибиотиков возможно лишь для немногих препаратов (амикацин, гентамицин, ванкомицин, пиперациллин/тазобактам), что значительно ограничивает клиническую ценность данного метода. Один из перспективных способов обеспечения более эффективного и безопасного проведения АБТ при ЭКД – разработка и внедрение в широкую клиническую практику прикроватного мониторинга плазменной концентрации всего спектра используемых для лечения пациентов с сепсисом АБП. К сожалению, в современных реалиях подобные технологии отсутствуют.

2. Разработка протоколов на основании проведенных клинических исследований ФК/ФД свойств антибиотиков на фоне применения ЭКД. Данный метод основан на анализе динамики уровней плазменной концентрации препаратов, проведенном уже после лечения пациента. При этом для изучения отобранных в ходе лечения проб применяют сложные и дорогостоящие методики, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография и жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией. В дальнейшем результаты исследований экстраполируют на данные аналогичной популяции пациентов, что позволяет использовать их в качестве основы для соответствующих протоколов. В настоящее время именно использование протоколов дозирования антибиотиков с учетом

локальность факторов (состава и профиля антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов; видов, режимов и параметров ЭКД; имеющихся массообменных устройств) в условиях определенного стационара или ряда стационаров можно считать единственным методом, доступным для широкого клинического применения. Подобный подход позволит повысить эффективность АБТ сепсиса при проведении ЭКД.





## *5. Мониторинг концентрации антибактериальных препаратов в крови септических больных в условиях применения методов экстракорпоральной детоксикации*

---

ФК/ФД индекс антибиотиков дает врачу достаточно точную информацию об эффективности проводимого лечения и необходимости корректировки используемого режима дозирования АБП, однако получение данных о ФК характеристиках ЛС – трудоемкий, продолжительный по времени процесс, требующий многократного забора биоматериала у пациентов для проведения ФК исследований, высокотехнологичного оборудования и специальных компьютерных программ. Эти сложности диктуют необходимость поиска новых путей решения данной проблемы, направленных на снижение трудозатрат и сокращение продолжительности времени от момента взятия образцов крови больных для анализа содержания АБП до получения необходимой врачу сведений.

С этой целью проведено исследование содержания АБП в крови пациентов с сепсисом, находившихся на лечении в ОРИТ клиник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, на фоне проведения методов ЭКД. В исследование было включено 24 пациента в возрасте от 18 до 80 лет, течение основного заболевания которых осложнилось развитием сепсис-ассоциированного ОПП в составе синдрома ПОН, что послужило основанием для применения методик ЗПТ.

### *5.1. Антибактериальная терапия*

АБТ включала назначение следующих препаратов:

- полимиксина В (Jodas Exproim, Pvt. Ltd., Индия, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- ванкомицина (ОАО «Красфарма», Россия, порошок для приготовления раствора для инфузий);

- амикацина (ОА «Химфарм», Россия, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- азтреонама (ООО «Компания Деко», Россия, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- завицефта (цефтазидим/авибактам) (Pfizer, США, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- тигециклина (Pfizer, США, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- дорипенема (Дорипрекс, ООО «Рузфарма», Россия, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- меропенема (Меропенем-Деко, ООО «Компания Деко», РФ, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- сульзонцефа (цефоперазон/сульбактам) (ОАО «Синтез», Россия, порошок для приготовления раствора для инфузий);
- зинforo (цефтаролин) (Jodas Exroim, Pvt. Ltd., Индия, порошок для приготовления раствора для инфузий).

*Полимиксин В* антибиотик липополипептидной природы. Препарат демонстрирует эффективную бактерицидную активность в отношении большинства грамотрицательных бактерий. При в/в введении полимиксина В в дозе 2 - 4 мг/кг  $C_{\max}$  в плазме крови составляет 2 - 8 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 50%. Препарат плохо проникает через тканевые барьеры и не проникает через гематоэнцефалический барьер. Полимиксин В не метаболизируется. В основном антибиотик в неизменном виде выводится почками (60 % в течение 3 - 4 дней) и частично через кишечник.  $T_{1/2}$  составляет 3 - 4 ч, при тяжелой почечной недостаточности – 2 - 3 суток. При повторном введении препарат кумулируется. Показателем ФК/ФД, наилучшим образом коррелирующим с антибактериальной активностью препарата, является соотношение площади под фармакокинетической кривой «время – концентрация свободного препарата» к МПК в течение 24 ч к МПК ( $f\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$ ,  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК}$ ). В литературе представлены немногочисленные клинические данные по ФК/ФД полимиксина В. Отмечено, что снижение клиренса креатинина ( $\text{Cl}_{\text{Cr}}$ ) приблизительно на 50 % наблюдалось у 26,4 % пациентов [7].

*Ванкомицин* антибиотик-гликопептид, действует бактерицидно на большинство микроорганизмов. Активен в отношении грамп-

ложительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (включая пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp. Антибиотик активно подавляет только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения. Действие ванкомицина зависит как от времени, так и от концентрации, и лучшим предиктором его активности является отношение fПФК/МПК.  $C_{\max}$  после внутривенной инфузии препарата в дозе 500 мг 49 мкг/мл через 30 мин и 20 мкг/мл через 1 - 2 ч; после внутривенной инфузии в дозе 1 г 63 мкг/мл через 60 мин и 23 - 30 мкг/мл через 1-2 ч. Связь с белками плазмы 55 %. Объем распределения 0,4 - 1 л/кг. Ванкомицин практически не метаболизируется. Период полувыведения при нормальной функции почек около 6 ч, при хронической почечной недостаточности 6 - 10 дней. При многократном введении возможна кумуляция, 75 - 90 % препарата выводится почками путем пассивной фильтрации в первые 24 ч. В умеренных количествах антибиотик может выводиться с желчью [8].

*Амикацин* аминогликозидный антибактериальный препарат широкого спектра действия. Он высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов; некоторых грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus* spp. (в т.ч. устойчивых к пенициллину, некоторым цефалоспорином); умеренно активен в отношении *Streptococcus* spp. Препарат не действует на анаэробные микроорганизмы. Амикацин проникает во все ткани организма, накапливается внутриклеточно и распределяется во внеклеточной жидкости. Средняя терапевтическая концентрация при внутривенном введении сохраняется в течение 10 - 12 ч. Связь с белками плазмы 4 - 11 %. Препарат не метаболизируется.  $T_{1/2}$  – 2 - 4 ч. Выводится почками путем клубочковой фильтрации (65 - 94 %) преимущественно в неизмененном виде. Почечный клиренс – 79 - 100 мл/мин.  $T_{1/2}$  при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения – до 100 ч. При гемодиализе выводится 50 % препарата за 4 - 6 ч. Амикацин проявляет концентрационно-зависимое бактерицидное действие и обладает продленным постантибиотическим эффектом. Целевыми предикторами ФК/ФД препарата, ассоциированными с максимальным бактериальным киллингом и кли-

нической эффективностью, является соотношение  $C_{\max}/\text{МПК} - 8 - 10$  и соотношение площади под кривой концентрация-время от 0 до 24 ч  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} \geq 75$  [9].

*Азтреонам* – первый и единственный в настоящее время моноциклический бета-лактамный антибиотик – монобактам, который используется в клинической практике для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Азтреонам характеризуется низким аффинитетом к пенициллинсвязывающим белкам грамположительных и анаэробных бактерий, что объясняет сравнительно узкий спектр действия данного антибиотика, ограниченный аэробными грамотрицательными бактериями. Наиболее важной характеристикой препарата является то, что он не подвергается гидролизу металло-бета-лактамазами. Для большинства энтеробактерий МПК азтреонама не превышает 1,0 мг/л, однако для некоторых штаммов *Enterobacter* spp. и *Citrobacter* spp. МПК > 8 мг/л. Степень связывания с альбуминами плазмы крови составляет 56 %. При многократных внутривенных введениях кумуляции препарата не наблюдается. Большая часть антибиотика – от 62 до 74 % – выводится в течение первых 8 ч путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде. Элиминация с желчью составляет около 12 % от введенной дозы [10, 11].

*Завицефта (цефтазидим/авибактам)*. Препарат представляет собой комбинацию  $\beta$ -лактама и ингибитора  $\beta$ -лактамазы. Авибактам является ингибитором  $\beta$ -лактамазы класса диазабициклооктанов. Цефтазидим – антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов. Цефтазидим/авибактам проявляет высокую активность против продуцентов сериновых карбапенемаз классов А, С и некоторых  $\beta$ -лактамаз класса D, а так же против *P. aeruginosa* и *Enterobacterales*, продуцирующих ESBL или AmpC. Он эффективно ингибирует карбапенемазы *K. pneumoniae* и OXA-48. Степень связывания цефтазидима и авибактама с белками плазмы низкая, примерно 10 % и 8 %, соответственно.  $V_d$  цефтазидима и авибактама в равновесном состоянии сопоставимы, примерно 22 л и 18 л. Цефтазидим и авибактам проникают в жидкость эпителиальной выстилки бронхов в концентрациях, составляющих 30 % от концентраций в плазме.  $T_{1/2}$  цефтазидима и авибактама составляет приблизительно 2 ч [12, 13].

*Тигециклин* (антибиотик группы глицилциклинов) обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая мультирезистентные микроорганизмы, в частности, ванкомицин-резистентные штаммы *Enterococci* (VRE), метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) и пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*. ФК тигециклина характеризуется высокой степенью связывания с белками (71 - 89 %) и интенсивным распределением в тканях.  $V_d$  в равновесном состоянии составляет 7 - 9 л.  $T_{1/2}$  – от 37 до 67 ч (в среднем 42 ч).  $Cl_t$  при в/в введении – 24 л/ч, при этом менее 20 % препарата подвергается метаболизму, 59 % дозы выводится через кишечник, 33 % – почками [14].

*Дорипенем* высокоэффективный синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия. Помимо бактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы широкого спектра (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), дорипенем активен в отношении *P. aeruginosa*, метициллиночувствительных стафилококков, пневмококков (пенициллинорезистентных), микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp. Период полураспада дорипенема *in vivo* составляет примерно 1 ч. Наиболее важным фармакодинамическим параметром, для прогноза эффективности *in vivo*, является (% fT > МПК).

*Меропенем* – антибиотик широкого спектра действия группы карбапенемов с высоким уровнем активности в отношении практически всех клинически значимых грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов; является одним из наиболее часто назначаемых АБП при эмпирической терапии многих тяжелых инфекций. Меропенем представляет собой небольшую гидрофильную молекулу, имеет низкие объем распределения (0,3 л/кг) и степень связывания с белками ( 2 %). Хорошо проникает в большинство жидкостей и тканей организма. Бактерицидные концентрации достигаются через 0,5 - 1,5 ч после начала инфузии. 70 % поступившего в кровь препарата выводится почками в неизмененном виде, остальная часть подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием неактивного метаболита.  $T_{1/2}$  составляет 1 ч. У здоровых добровольцев после внутривенного введения препарата в дозе 250 мг в течение 30 мин  $C_{max}$

находится на уровне 11 мг/л, в дозе 500 мг – 23 мг/л, в дозе 1 г – 49 мг/л [15].

*Сулзонцеф (цефоперазон/сульбактам)*. Антибактериальным компонентом цефоперазона/сульбактама является цефоперазон – цефалоспорин III поколения, действующий на чувствительные микроорганизмы во время их активного размножения путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной стенки. Сулзонцеф активен в отношении широкого спектра клинически значимых микроорганизмов. Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют только *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*). Он является необратимым ингибитором I поколения большинства основных  $\beta$ -лактамаз, продуцирующихся микроорганизмами, устойчивыми к  $\beta$ -лактамам антибиотикам [16]. МПК цефоперазона для чувствительных микроорганизмов меньше либо равна 16 мкг/мл, для организмов с промежуточной чувствительностью находится в интервале 17 - 63 мкг/мл, а для резистентных – более 64 мкг/мл.  $C_{\max}$  цефоперазона и сульбактама после внутривенного введения 2 000 мг цефоперазона/сульбактама в течение 5 мин составили в среднем 236,8 и 130,2 мкг/мл, соответственно. Это отражает более высокий объем распределения сульбактама ( $V_d = 18,0 - 27,6$  л) по сравнению с таковым цефоперазона ( $V_d = 10,2 - 11,3$  л). Цефоперазон и сульбактам хорошо распределяются в различные ткани и жидкости. При введении препарата каждые 8 - 12 ч кумуляции не наблюдалось. Приблизительно 25 % и 84 % количества цефоперазона и сульбактама, соответственно, выводится почками. Большая часть оставшейся дозы цефоперазона выводится с желчью.  $T_{1/2}$  цефоперазона составляет 1,7 ч, сульбактама – в среднем около 1 ч [17].

*Зинforo (цефтаролин)* – представитель цефалоспоринов V поколения, обладает антимикробной активностью в отношении широкого спектра бактериальных возбудителей инфекций человека, включая некоторые «проблемные» с точки зрения антибиотико-резистентности микроорганизмы. Введение цефтаролина в дозе 600 мг в/в каждые 12 ч в течение 14 дней добровольцам привело к достижению  $C_{\max}$  21 мг/л и  $AUC_0 - 56$  мкг·ч/мл. Препарат не обладает накопительным эффектом. У здоровых взрослых мужчин средний  $V_d$  цефтаролина в равновесном состоянии составил 20,3 л (диапа-

зон: 18,3 - 21,6 л). Фармакокинетический профиль цефтаролина является линейным, и концентрация увеличивается пропорционально увеличению дозы. Активный препарат при концентрации 5 мг/л примерно на 20 % связывается с белком плазмы человека. По мере увеличения концентрации препарата процент связывания уменьшается. Примерно 64 % дозы цефтаролина выводится почками в неизменном виде, средний почечный клиренс (Cl<sub>r</sub>) – 92,7 мл/мин. T<sub>1/2</sub> препарата составляет 2,48 ± 0,30 ч при Cl<sub>r</sub> 82,0 ± 16,4 мл/мин [18, 19].

Полимиксин В вводили по схемам:

1) в/в капельно в дозе 100 мг в 50 мл физраствора в течение двух ч со скоростью 25 мл/ч два раза в сутки;

2) в/в капельно в дозе 50 мг в 50 мл физраствора в течение двух ч со скоростью 25 мл/ч два раза в сутки;

3) в/в капельно в дозе 50 мг в 200 мл физраствора в течение двух ч со скоростью 100 мл/ч два раза в сутки;

4) в/в капельно в дозе 25 мг в 100 мл физраствора в течение двух ч со скоростью 50 мл/ч два раза в сутки.

Ванкомицин вводили в/в капельно в дозах 1 000 мг в 50 мл физраствора и 500 мг в 500 мл раствора 5 % глюкозы в течение двух ч два раза в сутки.

Амикацин вводили в/в болюсно в дозах 2 000 мг, 1500 мг, 500 мг и в/в капельно в дозе 500 мг в 50 мл физраствора в течение двух ч со скоростью 25 мл/ч один раз в сутки.

Азтреонам в зависимости от показаний вводили пациентам в/в капельно дозе 2000 мг в 50 мл физраствора в течение двух ч со скоростью 25 мл/ч и в дозе 1 000 мг в 50 мл физраствора со скоростью 100 мл/ч три раза в сутки.

Завицефта вводили по схемам:

1) 2 000/500 мг в 20 мл физраствора в/в дозатором в течение двух ч два раза в сутки;

2) 2 000/500 мг в 20 мл физраствора в/в дозатором в течение двух ч три раза в сутки;

3) 2 000/500 мг в 100 мл физраствора в/в дозатором в течение двух ч два раза в сутки.

Тигецилин всем пациентам вводили по 100 мг каждые 12 ч в виде 30-минутных в/в инфузий, курс в среднем 7 дней.

Дорипенем (дорипрекс) в зависимости от показаний вводили по схемам:

1) 1 000 мг в 50 мл воды для инъекций в/в дозатором в течение 4-х ч (12,5 мл/час) три раза в сутки;

2) 500 мг в 50 мл физраствора в/в дозатором в течение двух ч три раза в сутки;

3) 250 мг в/в дозатором в течение 4-х ч два раза в сутки.

Меропенем в зависимости от показаний вводили пациентам по схемам: 1 000 мг каждые 12 ч инфузионно в течение 30 мин или 1 000 мг каждые 8 ч в виде в/в инфузий продолжительностью 30 мин или двух ч, курс 6 - 7 дней.

Сульзонцеф (цефоперазон/сульбактам) вводили по схемам:

1) (2 000 + 2 000) мг в/в болюсно два раза в сутки

2) (500 + 500) мг в/в болюсно два раза в сутки.

Зинforo (цефтаролин) вводили в дозе 200 мг в/в в течение одного часа два раза в сутки.

## **5.2. Проведение методик экстракорпоральной детоксикации**

Проведение ЗПТ начинали в случае отсутствия эффекта от консервативной интенсивной терапии, направленной на восстановление функции почек в течение 12 ч, и прогрессировании ОПП. Экстренными показаниями для начала заместительной терапии функции почек являются:

- гиперкалиемия ( $K^+$  более 6,2 ммоль/л) при отсутствии декомпенсированного метаболического ацидоза ( $pH > 7,3$ ) и наличии ЭКГ-признаков гиперкалийгестии;

- гиперволемиа (ЦВД  $> 20$  см рт. ст., ПДКВ  $> 10$  см  $H_2O$  ст.) с угрозой развития отека легких и головного мозга, резистентных к применению диуретиков;

- декомпенсированный метаболический ацидоз ( $pH < 7,200$ ), не поддающийся консервативной коррекции.

Показаниями, предполагающими возможность проведения консервативной терапии, служат:

- азотемия с уровнем мочевины в плазме  $\geq 30$  ммоль/л;

- необструктивная олигоанурия (диурез  $< 200$  мл в течение 12 ч) или анурия (при отсутствии данных о постренальном (обструктив-

ном) ОПП и адекватной коррекции гиповолемии и/или дегидратации);

- уремические осложнения (перикардит, энцефалопатия, нейро-миопатия);

- гипермагниемия  $\geq 4$  ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов;

- выраженная диснатриемия;

- тяжелое (3 стадия) и/или быстро прогрессирующее ОПП;

- элиминация диализируемого яда (рекомендуется начинать ЗПТ во время токсикогенной стадии острого отравления).

Относительными показаниями к проведению ЗПТ являются необходимость предотвращения органных нарушений (поддержание водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, обеспечение восстановления функции почек, использование нутритивной поддержки без ограничения объема, коррекции системной воспалительной реакции, гиперкатаболизма), септический шок, синдром острого легочного повреждения. В этих ситуациях у пациентов с полиорганной дисфункцией начало ЗПТ возможно уже на 2 стадии ОПП.

Противопоказаниями для ЭКД являются:

- продолжающееся кровотечение;

- агональное состояние пациента.

Операции ЗПТ проводились в интермиттирующем (3 - 5 ч), продленном (6 - 12 ч) или продолжительном режимах (> 12 ч). Проведение интермиттирующих операций осуществлялось с использованием аппарата «искусственная» почка Dialog+ (B. Braun, Германия), продленных и продолжительных – MultiFiltrate (Fresenius Med Care, Германия). Скорость перфузии крови при интермиттирующих операциях составляла  $260 \pm 34$  мл/мин, при продленных –  $251 \pm 22$  мл/мин, при продолжительных –  $233 \pm 27$  мл/мин. Скорость замещения при проведении ГФ и ГДФ составляла  $38 \pm 9$  мл/кг/ч. Скорость подачи диализата при ГД и ГДФ в интермиттирующем режиме –  $500 \pm 100$  мл/мин, в продленном –  $400 \pm 100$  мл/мин, в продолжительном –  $42 \pm 9$  мл/мин. Для проведения ЗПТ в качестве масообменных устройств использовали высокопроницаемые гемофильтры AV 1000 (Fresenius Med Care, Германия) и Elisio-H (NiproCorp, Япония). СПФ проводили с применением плазмосепараторов Evaclio

(Kawasumi, Япония). Удаляемый ультрафильтрат замещался комбинацией готовых стандартных лактат- и бикарбонат содержащих буферных растворов Hemofiltrasol HF-42 (Fresenius Med Care, ФРГ) и Duosol (B. Braun, ФРГ) с профилированием калия в зависимости от уровня калиемии, в объеме  $55 \pm 4,5$  л/сут в режиме постдилюции. Объем ультрафильтрации за процедуру в среднем составляла  $2,5 \pm 1,5$  л/сут в зависимости от выраженности гиперволемии и гипергидратации. ЛПС адсорбция проводилась с использованием колонки Alteco LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Швеция) со скоростью кровотока 100 мл/мин. Продолжительность операции составляла 120 мин, за одну операцию обрабатывалось 13 л крови.

ЗПТ продолжался до восстановления функций органа, обеспечивающего достаточное водовыделение, азотистый и электролитный баланс, поддержание кислотно-основного состояния.

В качестве ориентировочных критериев для принятия решения о прекращении процедур ЗПТ использовались следующие показатели:

- диурез более 0,5 мл/кг/ч при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг/сут и центральное венозное давление не выше 15 см водн.ст.;
- концентрация калия в сыворотке крови не выше 5,6 ммоль/л;
- отсутствие тяжелого метаболического ацидоза (SB более 15 ммоль/л без инфузий бикарбоната натрия);
- концентрация мочевины в сыворотке крови перед началом очередного гемодиализа менее 20 ммоль/л.

### ***5.3. Оценка уровня антибактериальных препаратов в крови пациентов с сепсисом на фоне проведения методов экстракорпоральной детоксикации***

Кровь пациентов в объеме 5 мл центрифугировали в гепаринизированных пробирках при температуре +4°C со скоростью 1 250 g в течение 15 мин. Плазму отбирали в стерильные пробирки и хранили в морозильной камере при температуре -80°C до проведения анализа.

Анализ содержания АБП *Полимиксин В, Ванкомицин, Амикацин, Азтреонам, Завицефта, Дорипенем, Меропенем* проводили с исполь-

зованием ВЭЖХ-МС системы (Agilent 1260 Infinity II, USA и Bruker maXis impact, Germany). Количественный анализ плазменного уровня АБП *Сульзонцеф*, *Зинforo (цефтаролин)* и *Тигециклин* проводили с помощью жидкостного высокоэффективного хроматографа Prominence с диодной матрицей SPD-M20A (Shimadzu, Япония).

### 5.3.1. Оценка плазменного уровня полимиксина В

*Полимексин В* при лечении больных применялся как монотерапия, так и в комбинации с другими АБП. На фоне ГД определение уровня полимиксина В было проведено у пяти пациентов. У четырех больных (К., 56 лет; Н., 42 года; Д., 28 лет и Г., 53 года) содержание препарата в плазме крови при режиме дозирования – 50 - 100 мг в 50 мл физраствора на инфузомате в течение двух часов со скоростью 25 мл/ч – не изменялось (рисунок 1).

Осуществление ГД при заданных параметрах (таблицы 1, 2) не повлияло на концентрацию антибиотика в плазме крови. Однако у пациента М. (28 лет) на фоне ГД происходило снижение содержания препарата. Уже через час после начала проведения операции ГД в интермиттирующем режиме уровень полимиксина В в крови пациента был в 1,5 раза меньше исходного. Далее на фоне ГД про-

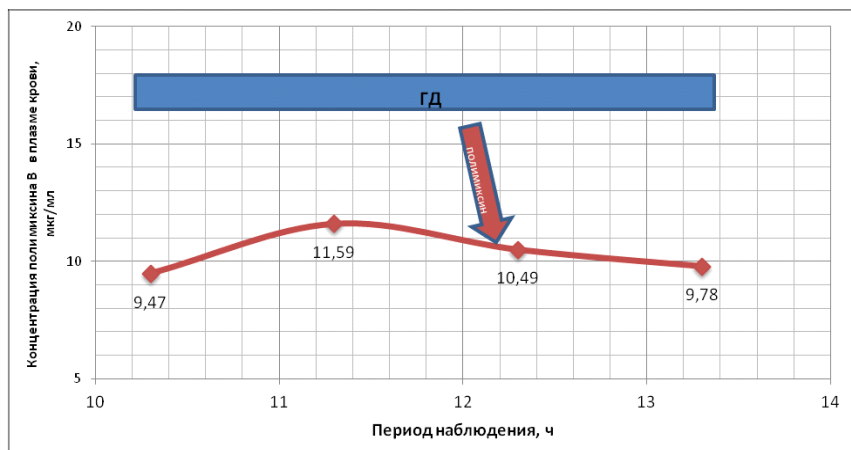


Рисунок 1 – Динамика содержания полимиксина В в плазме крови пациента К. (56 лет) на фоне гемодиализа

Таблица 1 – Параметры операций ЗПТ, проводимых на фоне введения полимиксина В.

Пациент	Операция	Продолжительность, ч	Диализатор (фильтр)	Скорость кровотока, мл/мин	Поток диализата, мл/мин	Поток замещения, мл/мин	Ультрафильтрация (мл)
К., 56 лет	Гемодиализ	3	ВК-2,1U	250-270	500	-	0
М., 28 лет	Гемодиализ	4	ВК-2,1U	230	500	-	1 000
Н., 42 года	Гемодиализ	4	ВК-2,1U	200	700	-	2 000
К., 66 лет	Гемодиализация	8	AV 1000S	230	80	33,3	3 000
И., 27 лет	Гемодиализация	3	ВК-2,1U	250	60	60	2 000

Таблица 2 – Параметры операций ЗПТ на фоне комбинированного применения полимиксина В и ванкомицина

Пациент	Операция	Продолжительность, ч	Диализатор (фильтр)	Скорость кровотока, мл/мин	Поток диализата, мл/мин	Поток замещения, мл/мин	Ультрафильтрация(мл)
Д., 30 лет	Гемодиализ	4	Elisio-19 M	230	700	-	2 000
Г., 53 года	Гемодиализ	4	ВК-2,1U	250	800	-	300

Таблица 3 – Параметры операций ЗПТ, проводимых на фоне введения полимиксина В, тигециклина, амикацин, завицефта и азтреонама при комбинированном применении

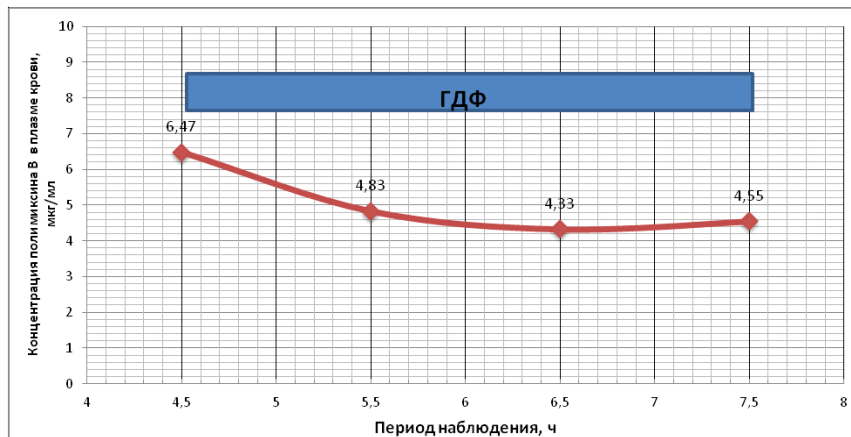
Пациент	Операция	Продолжительность, ч	Диализатор (фильтр)	Скорость кровотока, мл/мин	Поток диализата, мл/мин	Поток замещения, мл/мин	Ультра фильтрация (мл)
К., 48 лет	Гемодиализация	4	ВК-2,1U	250	500	40	2500
Н., 46 лет	Гемодиализация	8	V-20HF	250	600	40	3000
	Гемосорбция ЛПС	2	Токси пак 150	100	-	-	-
П., 24 года	Гемодиализация + селективная гемосорбция цитокинов	10	V-22HF + HA330	230	500	40	3000
П., 55 лет	Гемодиализация	6	AV100 OS	250	70	30	3200
Б., 34 года	Гемодиализация	6	ВК-2,1U	250	600	40	2500

должалось снижение содержания препарата ( $C_{\max}$  20,3 мкг/мл,  $C_{\min}$  10,86 мкг/мл).

При проведении операций ГДФ (7 пациентов) полимиксин В применялся как монотерапия (2 пациента) и в составе комбиниро-

ванной АБТ (5 пациентов). Препарат вводили в дозе 25 - 50 мг в 50 мл физраствора на инфузомате в течение двух часов со скоростью 25 мл/ч. Продолжительность процедур ГДФ от 3-х до 8-и часов. Использовались диализаторы AV 1000S, ВК-2,1U, V-20HF (таблица 3).

У 4-х больных после начала операции ГДФ уровень полимиксина В уменьшался в 1,3 - 2,6 раза (рисунок 2).

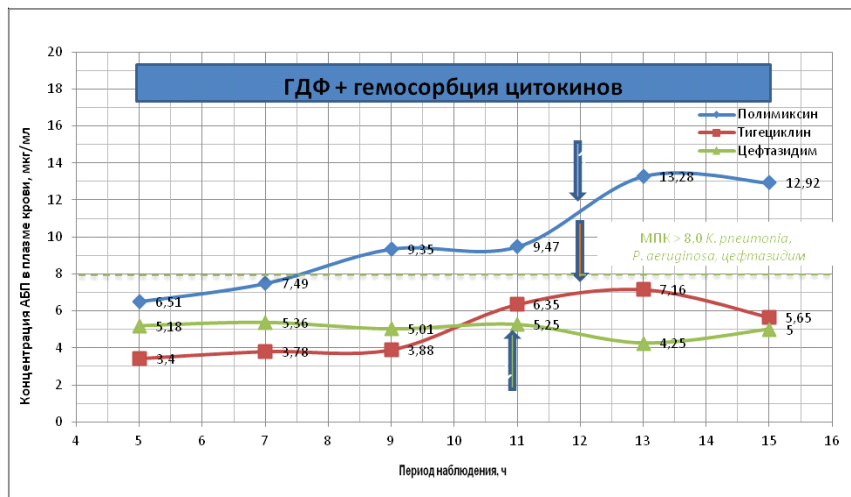


*Рисунок 2 – Динамика содержания полимиксина В в плазме крови пациента И. (27 лет) на фоне гемодиафильтрации*

Отмеченное понижение уровня полимиксина В обусловлено, вероятно, не только особенностями ФК препарата у больных с сепсис-ассоциированным ОПП, но и его элиминацией на фоне проведения ЭКД.

У трех пациентов изменение содержания полимиксина В носило противоположенный характер. Пациенту П. (24 года) полимиксин В вводили в дозе 50 мг в 50 мл физраствора в течение двух часов со скоростью 25 мл/ч два раза в сутки в составе комбинированной антибактериальной терапии, включающей в себя тигециклин и завицефта. Больному была проведена операция ГДФ с одновременной селективной гемосорбцией цитокинов на колонке Jafron HA330. Процедура продленной ГДФ продолжалась в течение 10 ч и проводилась с использованием фильтра V-20HF со скоростью кровотока

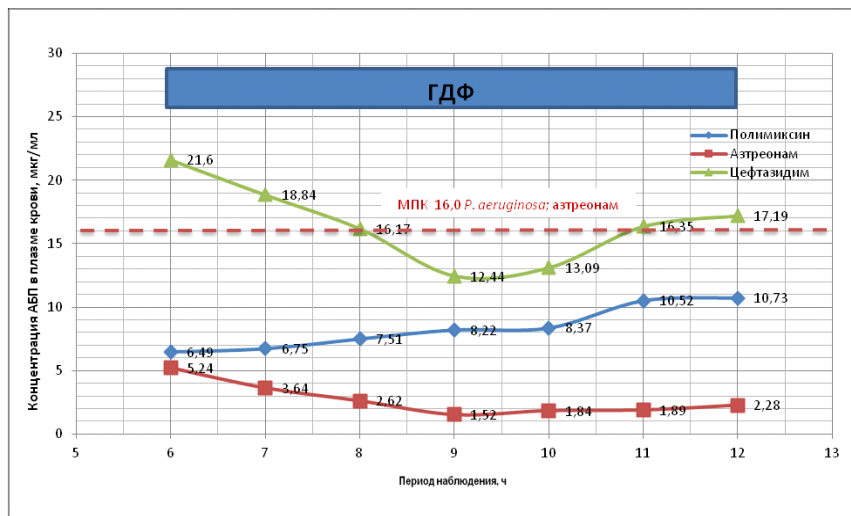
– 230 мл/мин; потока диализата – 500 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3 000 мл (таблица 3). В течение всего периода отмечался неуклонный рост уровня полимиксина В в плазме крови пациента ( $C_{\min}$  6,51 мкг/мл,  $C_{\max}$  13,28 мкг/мл), обусловленный, вероятно, снижением клиренса препарата на фоне уменьшения темпа диуреза и перераспределением препарата между тканями и кровью (рисунок 3).



*Рисунок 3 – Динамика содержания полимиксина В, тигециклина и цефтазидима при комбинированном применении в плазме крови пациента П. (24 года) на фоне гемодиафильтрации*

Аналогичные изменения содержания полимиксина В наблюдались в плазме крови пациентов П. (55 лет) и Б. (34 года). В первом случае препарат вводили в/в капельно в дозе 25 мг в течение часа со скоростью 50 мл/ч два раза в сутки совместно с азтреонамом и завицефта (рисунок 4), во втором – совместно с азтреонамом и амикацином. ГДФ продолжалась в течение 6 ч. При проведении операции пациенту П. (55 лет) использовался фильтр AV1000S. Скорость кровотока составляла 250 мл/мин, потока диализата – 70 мл/мин, потока замещения – 30 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3 200 мл. Больному Б. (34 года) ЗПТ проводилась с использо-

ванием фильтра ВК-2,1U, скоростью кровотока – 250 мл/мин, потока диализата – 600 мл/мин, потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 2 500 мл.



*Рисунок 4 – Динамика содержания полимиксина В, цефтазидима и азтреонама при комбинированном применении в плазме крови пациента П. (55 лет) на фоне гемодиализации*

Существует несколько сообщений о ФК полимиксина В у пациентов, находящихся на ЗПТ. У двух пациентов, получавших непрерывный вено-венозный ГД, общий клиренс полимиксина В был на уровне 5,6 % и 12,2 %. У больного находящегося на непрерывной вено-венозной ГФ клиренс полимиксина В составил 5,0 %. Этот уровень элиминации аналогичен таковому у пациентов в критическом состоянии, не получающих экстракорпоральную поддержку. На основании этой ограниченной информация авторами был сделан вывод, что пациентам, получающим указанные виды ЗПТ, коррекция дозы полимиксина В не требуется [20-22].

В нашем исследовании изменения уровня полимиксина В на фоне операций ЗПТ (ГД, ИГДФ и ПГДФ) оценивались у 12 пациентов. Полученные результаты достаточно противоречивы. При проведе-

нии ГД содержание препарата как понижалось, так и находилось на одном уровне. На фоне операций ГДФ отмечалось и уменьшение, и повышение концентраций полимиксина В в плазме крови пациентов. К сожалению, в рамках данного исследования нам не удалось найти объяснение полученным результатам.

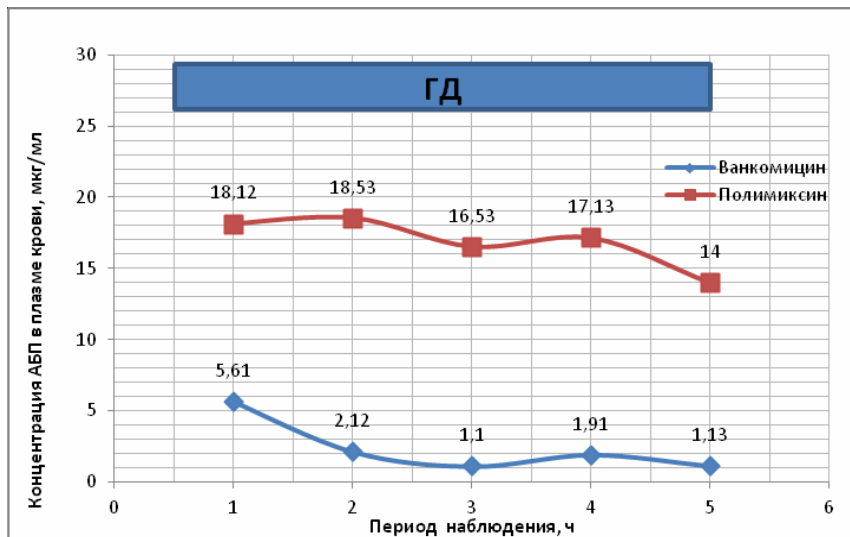
Необходимо отметить, что у большинства пациентов вне зависимости от формы проводимой операции ЗПТ и направленности динамики изменения уровня полимиксина В его концентрация превышала МПК (2,00 мкг/мл) от двух до десяти раз. Учитывая, что полимиксин В является нефотоксичным препаратом, его введение в дозах, превышающих МПК, в данном случае нежелательно, так как может привести к усилению токсических эффектов.

Одновременно с этим обращает на себя внимание резкое падение концентраций полимиксина В у двух пациентов при проведении операции продленной ГДФ (К., 66 лет) и ГДФ с одновременной гемосорбцией липосахаридов на колонке ТОКСИПАК-150 (Н., 46 лет). И в том и в другом случае концентрация препарата в плазме крови пациентов в течение длительного периода не достигала значений МПК ( $C_{\min 1} - 1,31$  мкг/мл;  $C_{\min 2} - 0,66$  мкг/мл). Такое падение уровня антибиотка потенциально опасно, так как увеличивает риск развития резистентности у патогенных микроорганизмов и может привести к ухудшению исхода лечения. В случае пациента Н., (46 лет) выраженное снижение плазменной концентрации АБП, вероятно, объясняется характером операции ЭКД: продленной ГДФ с использованием высокого потока диализата с селективной гемосорбцией, что может повышать клиренс диализируемых препаратов, снижая их эффективную концентрацию. Соответственно, применение комбинированных операций ЭКД, а также ГДФ с высокой скоростью потоков подачи диализата и субституата требует увеличения дозы вводимых АБП с целью сохранения необходимой эффективности.

### **5.3.2. Оценка плазменного уровня ванкомицина**

В исследование было включено три пациента, получающих в качестве АБТ ванкомицин в комбинации с полимиксином В и меропенемом. При проведении иГД продолжительностью 4 ч (больные Д. 30 лет и Г. 53 года; таблица 2) ванкомицин вводили в дозе 1 000

мг в/в капельно два раза в сутки в комбинации с полимиксином В. И в том и в другом случае наблюдалось понижение плазменной концентрации ванкомицина. Степень выраженности была различной: на 80 % ( $C_{\max}$  5,61 мкг/мл,  $C_{\min}$  1,31 мкг/мл) и 20 % ( $C_{\max}$  3,17 мкг/мл,  $C_{\min}$  2,56 мкг/мл) соответственно (рисунок 5).



*Рисунок 5 – Динамика содержания ванкомицина и полимиксина В при комбинированном применении в плазме крови пациента Д. (30 лет) на фоне гемодиализа*

При применении ванкомицина в комбинации с меропенемом пациенту (К., 31 год) проводили операцию иГДФ продолжительностью 4 ч. Процедура иГДФ продолжалась в течение 4 ч и проводилась с использованием фильтра ВК-2,1U со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 500 мл/мин; потока замещения – 50 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3500 мл. В течение всего периода наблюдения содержание ванкомицина в крови практически не менялось ( $C_{\max}$  32,62 мкг/мл,  $C_{\min}$  29,66 мкг/мл) и превышало МПК (2 мкг/мл). Действие ванкомицина зависит как от времени, так и от концентрации. Соотношение  $C_{\max}$ /МПК (показатель терапевтической активности) было достаточно высоким 16.

### 5.3.3. Оценка плазменного уровня амикацина

Амикацин при проведении операций ЗПТ применяли как монотерапию, так и в составе различных комбинаций в дозах от 500 мг до 1500 мг один раз в сутки. У пациента А. (29 лет) на фоне продленной ГДФ отмечалось снижение концентрации антибиотика с 6,98 мкг/мл до 4,06 мкг/мл. Инфузию препарата проводили один раз в сутки в дозе 500 мг. Продолжительность операции 6 ч, использовался фильтр AV 1000S, скорость кровотока – 220 мл/мин; потока диализата – 70 мл/мин; потока замещения – 25 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3000 мл.

Продленная ГДФ (таблица 3) также проводилась при применении амикацина в составе сложных комбинаций: амикацин, полимиксин В, тигециклин (пациент Н, 46 лет) и амикацин, полимиксин, азтреонам, завицефта (пациент Б., 34 года).

Пациенту Н. (46 лет) амикацин вводили в дозе 1500 мг один раз в сутки совместно с полимиксином В и тигециклином. Операция ГДФ проводилась в течение 8 ч с одновременной гемосорбцией липосахаридов на колонке ТОКСИПАК-150. Использовался фильтр V-20HF, скорость кровотока была 250 мл/мин, потока диализата – 600 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3000 мл. В данном случае также наблюдалось постепенное понижение концентрации амикацина от 14,75 мг/мл до 6,26 мг/мл (в 2,3 раза). Необходимое для проявления терапевтической активности амикацина соотношение  $C_{\max}/\text{МПК}$  должно быть выше 8. МПК амикацина для *A. baumannii* и *K. pneumoniae* 8 мг/мл, для *P. aeruginosa* – 16 мкг/мл. [23, 24].  $C_{\max}/\text{МПК}$  1,8 и 0,9, соответственно.

Пациенту Б. (34 года) амикацин вводили в дозе 1 000 мг один раз в сутки в комбинации с полимиксином В, азтреонамом и завицефта. Процедура ГДФ продолжалась в течение 6 ч и проводилась с использованием фильтра ВК-2,1U со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 600 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 2500 мл. В течение проведения ЗПТ содержание амикацина понижалось в 2,6 раза ( $C_{\max}$  33,22 мкг/мл;  $C_{\min}$  12,69 мкг/мл).  $C_{\max}/\text{МПК}$  равнялось 4 и 2 для *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, соответственно.

На фоне поведения операции ГД (пациент Ч., 29 лет) содержание амикацина в плазме крови пациента резко падало от 44,11 мкг/

мл до 5,93 мкг/мл,  $C_{max}$ /МПК равнялось 5,5. Амикацин вводили в дозе 500 мг один раз в сутки в комбинации с дорипенемом. Процедура ГД продолжалась в течение трех ч и проводилась с использованием диализатора V-20HF со скоростью кровотока – 200 мл/мин; потока диализата – 300 мл/мин; потока замещения – 0. Объем ультрафильтрации составлял 0 (рисунок 6).

При проведении операций ЗПТ, как продленной ГДФ, так и ГД при использовании различных диализаторов (AV 1000S, V-20HF, ВК-2,1U) и диапазона доз амикацина от 500 мг до 1 500 мг наблюдалось понижение содержания препарата. В плазме крови всех четырех пациентов концентрация амикацина была значительно ниже концентрации, позволяющей проявить терапевтическую активность. Использование стандартных дозировок не приводило к достижению желаемого терапевтического эффекта.

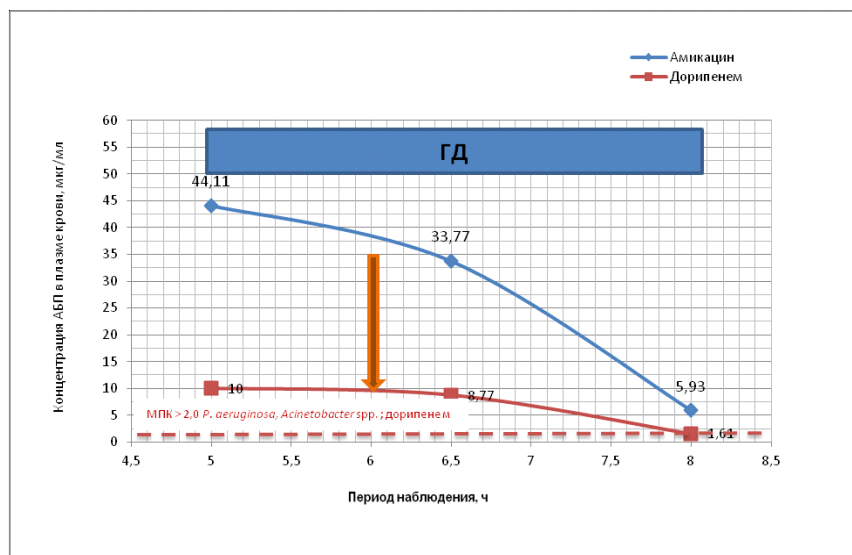


Рисунок 6 – Динамика содержания амикацина и дорипенема в плазме крови пациента Ч. (29 лет) на фоне гемодиализа

Таким образом, режим дозирования амикацина у пациентов с ОПП, в состав интенсивной терапии которых включена ЗПТ, требует существенного изменения в зависимости от вида, режима и

параметров экстракорпорального лечения. Применение низкоэффективных продленных или продолжительных методик, вероятно, требует сохранения стандартной дозы, тогда как при использовании операций, подразумевающих высокие значения потока диализата (онлайн-ГД или онлайн-ГДФ), следует вводить препарат строго после завершения сеанса ЗПТ, учитывая крайне высокий экстракорпоральный клиренс.

### 5.3.4. Оценка плазменного уровня завицефта

Инфузию препарата завицефта в дозе 2 500 мг два-три раза в сутки осуществляли при проведении операций продленной ЭКД в качестве монотерапии и в составе комбинированной антибактериальной терапии пяти больным.

Пациенту П. (24 года) процедуру продленной ГДФ с одновременной селективной гемосорбцией цитокинов на колонке Jafron HA330 проводили в течение 10 ч с использованием фильтра V-20HF со скоростью кровотока – 230 мл/мин; потока диализата – 500 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3000 мл. Препарат завицефта вводили в дозе 2 500 мг три раза в сутки совместно с полимиксином В и тигециклином. Концентрация цефтазидима (основного компонента препарата завицефта) в течение всего периода наблюдения, несмотря на очередную инфузию завицефта через 6 ч после начала проведения ЗПТ, находилась на одном уровне –  $C_{\max}$  5,18 мкг/мл,  $C_{\min}$  4,25 мкг/мл и не достигала МПК. Значение МПК цефтазидима для *K. pneumonia* и *P. aeruginosa* – 8 мкг/мл (рисунок 3).

При проведении ГДФ пациенту П. (55 лет) вводили завицефта в дозе 2 500 мг два раза в сутки в/в капельно в течение часа со скоростью 50 мл/ч в комбинации с полимиксином В и азтреонамом. Процедура ГДФ продолжалась в течение 6 ч и проводилась с использованием фильтра AV1000S со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 70 мл/мин; потока замещения – 30 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3 200 мл. Динамика изменения содержания цефтазидима при проведении операции продленной ГДФ носила волнообразный характер. В течение первых трех часов уровень антибиотика значительно понижался – с  $C_{\max}$  21,60 мкг/мл

до  $C_{\min}$  12,44 мкг/мл, далее наблюдалось его увеличение. Концентрация цефтазидима в течение всего периода наблюдения превышала МПК для *K. pneumonia* в 1,6 - 2,7 раза (рисунок 4).

Больному Б. (34 года) завицефта вводили в дозе 2 500 мг два раза в сутки в/в капельно в течение двух часов со скоростью 25 мл/ч совместно с полимиксином В, азтреонамом и амикацином. Процедура ГДФ продолжалась в течение 6 ч и проводилась с использованием фильтра ВК-2,1U со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 600 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 2500 мл. Концентрация цефтазидима в течение всего периода проведения продленной ГДФ была достаточно высокой – 12 - 13 мкг/мл, причем ее уровень не изменялся даже после очередной инфузии препарата завицефта (через 5 ч после начала проведения ЗПТ) и превышала МПК для *P. aeruginosa* (8 мкг/мл).

У пациента М (69 лет) содержание цефтазидима на фоне ГДФ или ГД в интермиттирующем режиме в течение, соответственно, 2,5 и 1,5 ч происходило быстрое снижение концентрации цефтазидима, вероятно, за счет выведения препарата через мембраны гемофильтра (Elisio 19H). При проведении операций продленной ГДФ и ЛПС-сорбции уровень остаточных концентраций цефтазидима не достигал значения МПК, превышение которого было зафиксировано лишь после отмены заместительной почечной терапии. При проведении операций продленной ГДФ и ЛПС-сорбции уровень остаточных концентраций цефтазидима не достигал значения МПК (*K. pneumonia* – 8 мкг/мл), превышение которого было зафиксировано лишь после отмены заместительной почечной терапии.

У пациента З. (72 года) через 4 ч после окончания введения завицефты в дозе 2000/500 мг концентрация цефтазидима в плазме крови превышала МПК, находясь на уровне 9,76 мкг/мл. Подключение ЗПТ (продленной ГДФ) привело к ее быстрому снижению, и к окончанию сеанса она оказалась в два раза ниже МПК.

Анализ результатов хроматографического определения концентраций цефтазидима (основного компонента завицефта) в плазме крови пациентов с сепсисом свидетельствует не только о значительной индивидуальной вариабельности показателя, но и о его зависимости от клинического состояния больных. В результате нарушения функций эндотелия сосудов и повышения проницаемости ка-

пиляров происходит увеличение  $V_d$ . Значительный объем плазмы перемещается с содержащимися в ней веществами и макромолекулами из сосудистого русла в межклеточное пространство. Процедура продленной ГДФ с одновременной селективной гемосорбцией цитокинов на колонке Jafron HA330 (пациенты П., 24 года и М., 69 лет) приводит к ускоренной элиминации цефтазида из кровотока и недостижению целевой концентрации препарата, что требует коррекции режимов дозирования антибиотика.

### 5.3.5. Оценка плазменного уровня азтреонама

Азтреонам совместно с другими препаратами также использовали в составе антибактериальной терапии, проводимой при процедурах ЗПТ. У пациента П. (55 лет) процедура ГДФ продолжалась в течение 6 ч и проводилась с использованием фильтра AV1000S со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 70 мл/мин; потока замещения – 30 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3200 мл. Антибактериальная терапия включала азтреонам, полимиксин В и завицефта. Азтреонам вводили в дозе 1 000 мг в 50 мл физраствора в/в капельно со скоростью 100 мл/ч.

За период проведения операции ГДФ концентрация препарата азтреонам в плазме крови пациента постепенно понижалась от  $C_{\max}$  5,24 мкг/мл до  $C_{\min}$  1,52 мкг/мл. Изоляты *K. pneumoniae*, выделенные из раневого отделяемого больного, были резистентны к азтреонаму. МПК препарата для чувствительных штаммов *K. pneumoniae* – < 1 мкг/мл, для резистентных – 4 мкг/мл (рисунок 4).

Больному Б. (34 года) азтреонам вводили в дозе 2 000 мг три раза в сутки в/в капельно в течение часа со скоростью 25 мл/ч в комбинации с полимиксином В и амикацином. Процедура ГДФ продолжалась в течение 6 ч и проводилась с использованием фильтра ВК-2,1U со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 600 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 2 500 мл.

На фоне проведения ЭКД уровень азтреонама понизился от 2,05 мкг/мл до 1,21 мкг/мл. Изоляты *P. aeruginosa*, выделенные из мокроты ТБД пациента, были резистентны к действию азтреонама. МПК азтреонама в данном случае для чувствительных микроорганизмов – < 0,001 мкг/мл, для резистентных – 16 мкг/мл.

Необходимо отметить, что вне зависимости от доз вводимого препарата (1 000 мг и 2 000 мг) и различных параметров проводимых процедур (скоростей кровотока и потока диализата) уровень азтреонама на фоне ГДФ понижался и не соответствовал необходимым МПК.

### 5.3.6. Оценка плазменного уровня тигециклина

*Тигециклин* входил в состав комплексной антибактериальной терапии четырех пациентов, получающих ЗПТ. Пациенту К. (48 лет) тигециклин вводили в/в капельно в дозе 50 мг в течение 30 мин два раза в сутки совместно с полимиксином В. Процедура и ГДФ продолжалась в течение 4 ч и проводилась с использованием фильтра ВК-2,1U со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 500 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 2 500 мл. На фоне проведения ЗПТ отмечалось значительное колебание уровня тигециклина (от 0,36 мкг/мл до 2,28 мкг/мл).

Антибактериальная терапия, проведенная пациенту Н. (46 лет), включала тигециклин в дозе 100 мг два раза в сутки, полимиксин В и амикацин. Была осуществлена операция ГДФ с одновременной гемосорбцией липосахаридов на колонке ТОКСИПАК-150. Процедура продленной ГДФ продолжалась в течение 8 ч и проводилась с использованием фильтра V-20HF со скоростью кровотока – 250 мл/мин; потока диализата – 600 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3 000 мл.

Содержание тигециклина через два часа после начала ГДФ (6,5 ч после начала введения антибиотика) возрастало почти в три раза и в дальнейшем на фоне проведения ЗПТ находилось практически на одном уровне (8,8 мкг/мл – 6,29 мкг/мл). МПК тигециклина для изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из образцов биоматериала пациента, составляла 2,0 мкг/мл. Отметим, что в данном случае соотношение  $C_{\max}/\text{МПК}$  соответствовало 4,4; в то время как для достижения терапевтического эффекта  $C_{\max}/\text{МПК}$  должно быть  $\geq 10 - 12$ .

Пациенту П. (24 года) тигециклин вводили в дозе 100 мг 2 раза в сутки совместно с полимиксином В и завицефта. Больному была проведена операция ГДФ с одновременной селективной гемосорб-

цией цитокинов на колонке Jafron HA330. Процедура продленной ГДФ продолжалась в течение 10 ч и проводилась с использованием фильтра V-20HF со скоростью кровотока – 230 мл/мин; потока диализата – 500 мл/мин; потока замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 3000 мл.

Содержание тигециклина в плазме крови пациента в течение первых шести часов операции ЗПТ не изменялось и находилось на достаточно низком уровне: 3,40 мкг/мл – 3,88 мкг/мл (рисунок 3). Концентрации препарата, необходимой для иррадикации обнаруженных патогенов, не удалось достичь и после очередной его инфузии на фоне проведения ЗПТ. Несмотря на увеличение концентрации антибиотика в 1,8 раза,  $C_{\max}$ /МПК соответствовало 3,8 (рисунок 3).

Пациенту С. (30 лет) была проведена курсовая комплексная АБТ, включающая тигециклин в дозе 50 мг (вводили в/в на 20 мл физраствора на инфузомате в течение часа два раза в сутки) и сульзонцеф. Продолжительность ГФ составила 8 ч. Параметры ГФ: скорость кровотока – 250 мл/мин, потока диализата – 3 000 мл/ч, потока замещения – 60 мл/мин в течение двух ч, далее – 50 мл/мин, ультрафильтрация – 3000 мл (312 – 375 мл/ч). Аппарат: Dialog+, фильтр – Elisio 25H. Концентрация тигециклина в крови больного составляла 1,1 мкг/мл – 1,7 мкг/мл.

Обращает на себя внимание низкий уровень тигециклина у всех четырех пациентов, вошедших в исследование. Ранее нами был проведен анализ динамики изменения концентрации тигециклина (монотерапия) в крови пациентов на фоне проведения ЗПТ. Различия в уровнях концентрации антибиотика в крови трех пациентов, вошедших в исследование, были достаточно существенными [25].

Результаты анализа динамики содержания тигециклина в совокупности с ранее представленными нами данными [25] свидетельствуют о вариабельности данного показателя. Было отмечено как значительное превышение целевого значения концентрации, так и снижение уровня антибиотика до субтерапевтического. Это обуславливает возникновение рисков, связанных с безопасностью лечения, как вследствие кумуляции препарата, так и из-за низкой эффективности антибактериальной терапии.

### 5.3.7. Оценка плазменного уровня дорипенема

Изучение концентрационного профиля дорипенема (дорипрекса), высокоэффективного карбапенемового антибиотика, было проведено в плазме крови четырех пациентов с сепсисом и септическим шоком, осложненным развитием ОПП.

У пациентки К. (48 лет) при проведении ГФ в продленном режиме, начатой на фоне инфузии препарата, отмечалось снижение концентрации антибиотика с 1,94 мкг/мл до 0,97 мкг/мл.

У пациента Д. (28 лет) введение антибиотика осуществлялось на фоне ГФ в постоянном режиме в сочетании с сорбцией цитокинов. В пределах интервала дозирования дорипенема отмечалось снижение его плазменного уровня в 1,8 раз – с 3,3 до 1,73 мкг/мл.

В плазме крови пациента Р. (74 года) плазменное содержание антибиотика снижалось с 6,02 до 2,29 мкг/мл в условиях продленной ГДФ.

Больному Ч. (29 лет) дорипенем вводили в дозе 500 мг в/в капельно три раза в сутки. Процедура ГД продолжалась в течение трех ч и проводилась с использованием диализатора V-20HF со скоростью кровотока – 200 мл/мин; потока диализата – 300 мл/мин; потока замещения – 0. Объем ультрафильтрации составлял 0. На фоне поведения операции ГД (в течение трех часов). Несмотря на очередную инфузию препарата в период проведения ГД, концентрация антибиотика продолжала понижаться от 10,00 мкг/мл до 1,61 мкг/мл (в 6,2 раза) (рисунки 6).

Дорипенем относится к антибактериальным препаратам с время-зависимым типом бактерицидной активности, МПК дорипенема для *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa* 2,00 мкг/мл. Таким образом, в данном случае проведение ГД и ГДФ в продленном или постоянном режимах приводило к ускорению элиминации дорипенема из сосудистого русла и нивелированию терапевтического эффекта препарата.

### 5.3.8. Оценка плазменного уровня меропенема

Результаты определения плазменной концентрации меропенема у пациента М. (72 года) на фоне ежедневного проведения продленной ГДФ продемонстрировали, данный показатель составил менее

2 мг/л, что свидетельствует о неэффективности применения препарата с целью эрадикации чувствительных к нему штаммов патогенных микроорганизмов.

Отсутствие выраженного снижения функции почек у пациентки К. (65 лет) обуславливало достаточно высокий естественный клиренс препарата, что объясняет относительно невысокую концентрацию меропенема в образце плазмы, взятом непосредственно до введения очередной дозы антибиотика вне проведения ЭКД (5,3 мг/л). Данное значение концентрации препарата в крови не позволяет рассчитывать на достижение заданной ФК/ФД цели для штаммов с промежуточной чувствительностью к меропенему ( $2 < \text{МПК} \leq 8$  мг/мл), однако выбранный режим дозирования оказался потенциально эффективным для лечения сепсиса, вызванного чувствительными к меропенему возбудителями ( $\text{МПК} \leq 2$  мг/мл). Две следующие пробы крови для определения концентрации препарата брали уже после проведения ЛПС-сорбции. Забор второй пробы выполнили сразу после проведения ЛПС-сорбции. Несмотря на то, что после очередного введения меропенема прошло лишь 4 ч, концентрация препарата в данном случае оказалась существенно ниже (3,7 мг/л), чем в предыдущей пробе, что может свидетельствовать о значимой элиминации антибиотика из системного кровотока при ЛПС-сорбции. Данное предположение подтверждается результатом, полученным при анализе третьей пробы, забранной через два ч после ЛПС-сорбции перед очередным введением препарата. Концентрация меропенема равнялась 1,4 мг/л, что не позволяло рассчитывать на достижение заданной ФК/ФД цели даже для чувствительных к препарату штаммов. Таким образом, применявшийся для лечения данной пациентки режим дозирования меропенема (по 1 000 мг три раза в сутки), который, согласно аннотации к препарату, должен обеспечивать высокую эффективность антибактериальной терапии оказался недостаточным на фоне проведения ЛПС-сорбции, что, вероятно, является следствием значимой адсорбции препарата на колонке.

У пациента П. (73 года) при режиме дозирования 1 000 мг каждые 12 ч (в/в капельно в 100 мл физраствора) плазменный уровень меропенема был достаточно высоким, снижаясь на фоне 7-часового сеанса ГФ с 25,3 мг/л до 8,7 мг/л. При этом в конце интервала дози-

рования без применения ЗПТ концентрация меропенема в плазме крови достигала значения 43,5 мг/л, значительно превышая целевые значения МПК возбудителей с промежуточной чувствительностью. Опираясь на полученные результаты, можно предположить, что при условии развития выраженного нарушения функции почек, требующего проведения ЗПТ, уровень клиренса меропенема при ГФ позволяет поддерживать эффективную концентрацию препарата в течение 100 % времени.

Как и все представители карбапенемов, меропенем относится к препаратам с время-зависимой антимикробной активностью, основным фармакодинамическим предиктором микробиологической эффективности для которых является процент временного интервала между двумя введениями антибиотика, в течение которого плазменная концентрация его свободной (несвязанной с белками) фракции превышает МПК для конкретного микроорганизма ( $\% T > \text{МПК}$ ). *In vitro* и на животных моделях показано, что для полной эрадикации большинства микроорганизмов  $\% \text{ мг } T > \text{МПК}$  карбапенемов составляет 40 %. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют, что для лечения тяжелой инфекции у пациентов с сепсисом или септическим шоком необходимо более длительное воздействие АБП. Имеются данные о благоприятном исходе лечения критических больных при концентрации АБП, превышающей МПК в течение 100 % времени интервала дозирования [26, 27]. Более того, есть мнение, что бактерицидная эффективность препарата максимально проявится в случаях, когда его  $C_{\min}$  в плазме в 4 - 5 раз будет превышать МПК возбудителя [28]. Вместе с тем физико-химические свойства меропенема создают предпосылки для существенных изменений ФК и ФД свойств препарата на фоне применения методик ЭКД у больных с развитием почечной дисфункции, поскольку основными детерминантами повышения клиренса лекарственных средств являются низкая молекулярная масса препарата, высокая гидрофильность, малый объем распределения и преобладание несвязанной с белками фракции препарата [29].

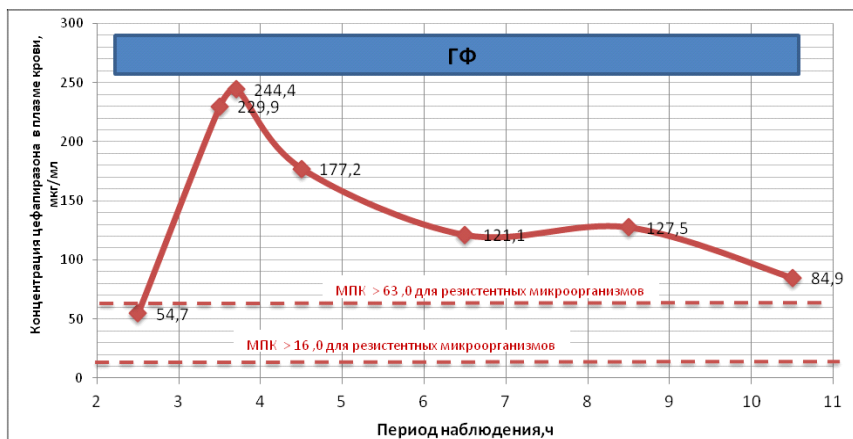
Таким образом, изучение уровня остаточных концентраций меропенема в плазме крови больных с сепсисом в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, в комплексной терапии которых применялись

продленные методы ГДФ и ГФ и/или ЛПС-сорбция, показало, что стандартные схемы введения меропенема, не всегда позволяют достигнуть целевых значений плазменных концентраций антибиотика в течение 100 % времени интервала дозирования не только для патогенов с промежуточной устойчивостью ( $8 \leq \text{МПК} < 16$  мг/л), но даже для чувствительных штаммов ( $\text{МПК} \leq 2$  мг/л), что требует корректировки стандартной дозировки антибиотика на фоне ПЗПТ. Для повышения эффективности АБТ больных в критических состояниях, в протоколы лечения которых включены методики ЗПТ, необходима индивидуализация дозирования АБП с учетом данных о плазменной концентрации и клинических и микробиологических показателей.

### *5.3.9. Оценка плазменного уровня сульзонцефа*

Изучение концентрационного профиля сульзонцефа, а так же сульзонцефа и тигациклина при совместном применении проведено в плазме крови двух пациентов. Пациентке М. (80 лет) сульзонцеф вводили в дозе 500+500 мг болюсно два раза в сутки. ГДФ продолжалась в течение 4,5 ч и проводилась с использованием фильтра ELISIO 19H со скоростью кровотока – 240 мл/мин, диализата – 600 мл/мин, замещения – 40 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 2100 мл. Через сутки был проведен иГД. Параметры иГД: фильтр ELISIO 19H, скоростью кровотока – 240 мл/мин, диализата – 600 мл/мин, замещения – 60 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 1100 мл.

Пациенту С. (30 лет) была проведена курсовая комплексная АБТ, включающая сульзонцеф в дозе 2 000 + 2 000 мг (вводили болюсно два раза в сутки) и тигециклин. (Методика позволяет проводить определение концентрации только одного компонента сульзонцефа – цефоперазона). Параметры ГФ: скорость кровотока – 250 мл/мин, потока диализата – 3000 мл/ч, потока замещения – 60 мл/мин в течение двух ч, далее – 50 мл/мин, ультрафильтрация – 3000 мл (312 – 375 мл/ч). Аппарат: Dialog+, фильтр – Elisio 25H. При проведении ГФ в продленном режиме, которая была начата на фоне инфузии препарата, отмечалось снижение концентрации антибиотика с 244,4 мкг/мл до 84,9 мкг/мл (рисунок 7).



*Рисунок 7 – Динамика содержания цефоперазона в плазме крови пациента С. (30 лет) при совместном введении с тигациклином на фоне гемофильтрации*

Несмотря на это, плазменное содержание препарата оставалось на высоком уровне, достаточном для эрадикации всех выявленных в образцах биоматериала пациентки патогенов. МПК цефоперазона для чувствительных микроорганизмов меньше либо равна 16 мкг/мл, для организмов с промежуточной чувствительностью находится в интервале 17 - 63 мкг/мл.

### 5.3.10. Оценка плазменного уровня зинforo (цефтаролина)

Оценка плазменного уровня зирфоро (цефтаролина) была произведена у одной пациентки А. (76 лет). Цефтаролин вводили в дозе 200 мг в/в в течение одного часа два раза в сутки. Параметры ГДФ приведены в таблице 4.

Для исследования было взято два образца плазмы крови. При проведении ГДФ, которая была начата через 1,5 ч после начала инфузии препарата, отмечалось увеличение концентрации антибиотика с 2,26 мкг/мл до 3,22 мкг/мл (рисунок 8).

Операция ГДФ при выбранных параметрах не влияла на изменение уровня цефтаролина в плазме крови. Наблюдаемое повыше-

Таблица 4 – Параметры ГДФ, проводимой на фоне введения препарата Зинforo (цефтаролин)

Пациент	Продолжительность, ч	Диализатор	Скорость кровотока, мл/мин	Поток диализата, мл/мин	Поток замещения, мл/мин	Ультрафильтрация, мл
А, 76 лет	3	Elisio 19H	300	700	60	2500

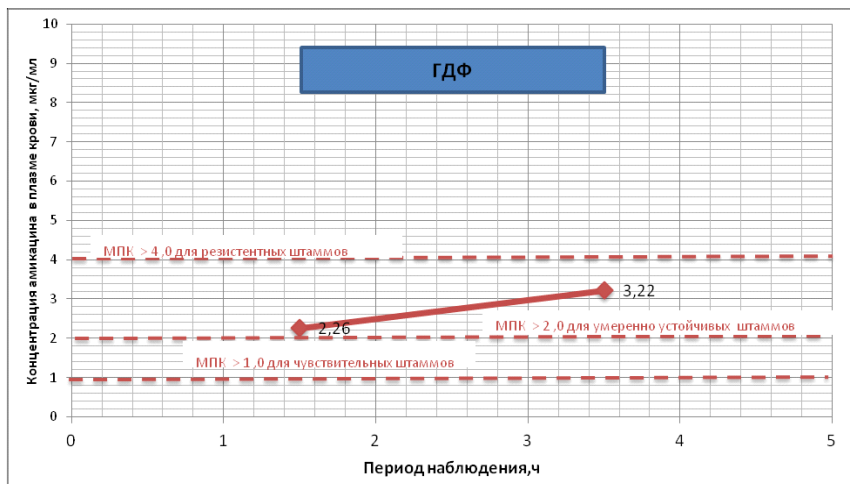


Рисунок 8 – Динамика содержания цефтаролина в плазме крови пациента А. (76 лет) на фоне гемодиализации

ние его содержания связано, вероятно, с перераспределением препарата между кровью и органами. МПК цефтаролина для чувствительных штаммов  $\leq 1$  мкг/мл, для умеренно устойчивых – 2 мкг/мл, для резистентных – 4 мкг/мл и выше.





## Заключение

---

Сложность оптимизации АБТ больных с септическими осложнениями определяется непредсказуемым характером патофизиологических изменений, способных оказать модифицирующее влияние на ФК и ФД большого числа лекарственных веществ, включая антибактериальные. Существенные коррективы в ФК и ФД антибиотиков вносит проведение ЗПТ. Рекомендации по режиму дозирования АБП, указываемые в аннотациях, нельзя применять бесспорно, поскольку зачастую они разработаны на основе результатов лечения больных находящихся в некритическом состоянии, получающих ИГД и однократную дозу антибиотика. Нередко клинические рекомендации основаны на результатах исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев и неоднородных групп пациентов, что существенно ограничивает их практическую значимость. Они не учитывают значимость методов ЗПТ при лечении критически тяжелых пациентов с сепсис-ассоцированным ОПП. Кроме того, данные о клиренсе АБП, используемые при разработке рекомендаций по их дозированию у тяжелобольных пациентов, в том числе с ОПП, достаточно ограничены и быстро устаревают в связи с технологическим усовершенствованием и расширением возможностей методов ЭКД. В результате дозирование АБП у тяжелобольных пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью при применении разных методов и режимов ПЗПТ может не приводить к достижению терапевтических концентраций ЛС.

Оптимизация АБТ в конечном счете сводится к поддержанию оптимальной концентрации антибактериального ЛС в месте действия. В частности, при сепсисе для осуществления полной эрадикации возбудителя необходимо поддержание достаточного уровня антибиотика в очаге септического процесса. Это особенно важно для

препаратов, имеющих узкий терапевтический коридор, поскольку повышение дозировки увеличивает риск развития токсических эффектов, а снижение концентрации АБП до субтерапевтических значений может приводить к снижению клинической эффективности и, как следствие, к появлению резистентности патогенных микроорганизмов.

Решению этой проблемы способствует разработка протоколов по применению АБП при проведении ЗПТ. Данный метод базируется на оценке ФК и ФД антибиотиков на фоне ЭКД при проведении клинических исследований. Метод основан на анализе динамики уровней плазменной концентрации препаратов с дальнейшей экстраполяцией результатов на аналогичную популяцию пациентов. Приведенный метод исследования ФК характеристик лекарственных средств – трудоемкий, длительный процесс, требующий многократного забора образцов крови, высокотехнологичного оборудования и специальных компьютерных программ. Более технологичный путь решения проблемы оптимизации АБТ у больных с сепсисом в критических состояниях – применение мониторинга концентрации антибактериальных препаратов в крови (терапевтический лекарственный мониторинг), позволяющего в режиме реального времени исследовать концентрации АБП в крови. При этом получить необходимую информацию можно, не прибегая к процедуре многократного забора биоматериала, путем оценки остаточных концентраций АБП в определенных контрольных точках. В частности, для АБП с время-зависимой бактерицидной активностью информативными могут быть данные о концентрации АБП в конце интервала дозирования перед очередным введением антибактериального ЛС. Для АБП с концентрация-зависимым типом активности – в пределах интервала дозирования. Технологические сложности применения этих новаторских методов компенсируются возможностью достижения существенного снижения осложнений и летальных исходов у септических больных.





## Список литературы

---

1. Esposito, S. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches / S. Esposito [et al.] // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2017. – Vol. 10. – P. 204–212.
2. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 801–810.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практ. рук-во / под ред. Б.П. Гельфанда. – М.: ООО «Изд-во «Мед. информ. Агентство», 2017. – 408 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. – СПб.: 2017. – 78 с.
5. Shaw, A.R. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy / A.R. Shaw, B.A. Mueller // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2017. – Vol. 24, N 4. – P. 219–227.
6. Li, L. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy / L. Li [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 11, Article 786. – p. 16. Ferrer, R. *Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour* / R.Ferrer [et al.] // Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 42, N 8. – P. 1749–1755.
7. Елисеева, Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов / Е.В. Елисеева, И.С. Азизов, Н.А. Зубарева // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 282–309.
8. Егоров, А.М. Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам / А.М. Егоров, М.М. Уляшова, М.Ю. Рубцова // Acta Naturae. – 2018. – Т. 10, № 4 (39). – С. 33–48.
9. Carrii, C. Population pharmacokinetic study of the suitability of standard dosing regimens of amikacin in critically ill patients with open-abdomen and negative-pressure wound therapy / C. Carrii [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2020. – V. 64, № 4: e02098-19. – 26 p.
10. Sykes, R.B. Monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotics produced by bacteria. / R.B. Sykes [et al.] // Nature. – 1981. – №. 291. – P. 489. DOI: 10.1038/291489a0
11. Bush, K. A resurgence of beta-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gramnegative pathogens. / K. Bush // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2015. – Vol. 46. – P. 483–493. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.011

12. Эйдельштейн, М.В. Оценка чувствительности клинических изолятов *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России: (по данным локальных микробиологических лабораторий / Эйдельштейн М.В. [и др.] // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 264–278.

13. Principe, L. Microbiological, clinical, and PK/PD features of the new anti-gram-negative antibiotics: *v-lactam/v-lactamase inhibitors* in combination and *cefiderocol* - an all-inclusive guide for clinicians / L. Principe [et al.] // *Pharmaceuticals.* – 2022. – № 15, 463, 25 p. <https://doi.org/10.3390/ph15040463/>

14. Muralidharan, G. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects / G. Muralidharan [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 4, N 1, – P. 220–229.

15. Nicolau, D.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem / D.P. Nicolau // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47. – P. 32–40.

16. Ji, J. In vitro activity of sulbactam in combination with imipenem, meropenem, panipenem or cefoperazone against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* / J. Ji [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2013. – Vol. 41, № 4. – P. 400–401.

17. Temocin, F. Synergistic effects of Sulbactam in multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* / F. Temocin [et al.] // *Braz. J. Microbiol.* – 2015. – Vol. 46, №4. – P. 1119–1124.

18. Karlowsky, J.A. In vitro activity of ceftaroline-avibactam against gram-negative and gram-positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals from 2010 to 2012: results from the CANWARD surveillance study / J.A. Karlowsky [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57. – P. 5600–5611.

19. Riccobene, T.A. Singleand multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftaroline fosamil in combination with avibactam in healthy subjects / T.A. Riccobene, S.F. Su, D. Rank // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 1496–1504.

20. Sandri, A.M. Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous haemodialysis / A.M. Sandri [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* 2013. – V. 68. – P. 674–677.

21. Baird, J.S. Polymyxin B and haemofiltration in an adolescent with leukaemia / J.S. Baird // *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. – V. 5: 1434. – 8 p.

22. Sandri, A.M. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens / A.M. Sandri [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2013. – V. 57, № 4. – P. 524–531.

23. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.

24. Aliska, G. Optimal amikacin levels for patients with sepsis in intensive care unit of CiptoMangunkusumo hospital, Jakarta, Indonesia / G. Aliska [et al.] // *Acta Med. Indones.* – 2017. – V. 49, № 3. – P.227–235.

25. Марухов, А.В. Влияние заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови у пациентов с сепсис-ассоциированным острым

повреждением почек / Марухов, А.В. [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 46–52. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-46-52

26. Roberts, J.A. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? / J.A. Roberts [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 58, N 8. – P. 1072–1083.

27. De Waele, J.J. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients / J.J. De Waele [et al.] // Intensive Care Med. – 2014. – Vol. 40, N 9. – P. 1340–1351.

28. Uldemolins, M. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy / M.Uldemolins[et al.] // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18, N 3. – P. 227. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075152/>

29. Broeker, A. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study / A. Broeker [et al.] // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 341. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296114/>



Отпечатано в типографии «Art-Xpress»  
199155, Санкт Петербург, В.О., Уральская ул., 17.  
Подписано в печать 12.01.2026 г. Тираж 100 экз.  
Печать цифровая. Бумага офсетная. 4 печ.л. Заказ № 12345.