

Дозирование антибиотиков у пациентов с сепсисом, которым проводится заместительная почечная терапия

А. О. Шалгинских¹, С. В. Яковлев², Д. Н. Проценко³, И. Н. Сычев³, М. П. Суворова², А. О. Быков³

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б. В. Петровского», г. Москва,

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы

Dosing of antibiotics in patients with sepsis, including those undergoing renal replacement therapy

A. O. Shalginskikh, S. V. Yakovlev, D. N. Protsenko, I. N. Sychev, M. P. Suvorova, A. O. Bykov

Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, City Clinical Hospital n.a. S. S. Yudin; Moscow, Russia

Резюме

У больных, находящихся в критическом состоянии, адекватность стартовой эмпирической антимикробной терапии является определяющим фактором выживания пациентов с сепсисом. В статье рассмотрены основные аспекты эмпирического назначения антибиотиков у пациентов с сепсисом, находящихся на заместительной почечной терапии. Описаны изменения механизмов фармакокинетики и фармакодинамики, которые приводят к выбору особых режимов дозирования антибиотиков. Представлена информация об изменении дозирования для актуальных групп антибактериальных препаратов. Целью данной статьи является рационализация антибактериальной терапии у выбранной группы пациентов.

Ключевые слова: сепсис, антимикробная терапия, заместительная почечная терапия.

Summary

In critically ill patients the adequacy of starting empirical antimicrobial therapy is a determining factor of the survival of patients with sepsis. This article describes the main aspects of the empirical prescription of antibiotics in patients with sepsis who are on renal replacement therapy. Changes in the pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms that lead to the selection of specific dosing regimens for antibiotics are described. Information on dosing changes for current groups of antibacterial drugs is presented. The purpose of this article is to rationalize antibiotic therapy in a selected group of patients.

Key words: sepsis, antimicrobial therapy, renal replacement therapy.

Изменение фармакокинетики (ФК) антибиотиков у пациентов, находящихся в критическом состоянии

Международные рекомендации по сепсису Surviving Sepsis Campaign подчеркивают важность достижения адекватной антимикробной терапии уже на первом этапе, что подразумевает назначение антибиотика, проявляющего активность в отношении предполагаемого возбудителя заболевания в режиме дозирования, который позволит создать терапевтическую концентрацию в очаге инфекции. Рациональная антибактериальная терапия (АБТ) требует соблюдения баланса между дозами, достаточными для компенсации изменений ФК у тяжелых пациентов, и дозами, преодолевающими резистентность микроорганизмов, вызывающих нозокомиальные инфекции в ОРИТ, а также с учетом потенциальной токсичности антибиотиков [1].

У пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) воспалительные медиаторы в значительной степени изменяют физиологию сердечно-сосудистой системы: манифестируют гипердинамические эффекты сердечно-сосудистой системы, увеличивается проницаемость мембран капилляров. Провоспалительные цитокины, вызывающие ССВР, также способствуют развитию органной дисфункции, что требует применения экстракорпоральных методик коррекции, в том числе заместительной почечной терапии (ЗПТ). До 70 % пациентов с сепсисом нуждаются в ЗПТ. Кроме того, у большинства таких пациентов изменяются объемы жидкостных компартментов организма вследствие активной инфузионной терапии, синдрома капиллярной утечки, измененной функции сердечно-сосудистой системы и почек. [2, 4]. В обобщенном виде факторы, влияющие на ФК антибиотиков, представлены в табл. 1.

Объем распределения

Гемодинамические изменения при сепсисе и септическом шоке приводят к изменению фармакокинетики антибиотиков. Обычно развивается гипоперфузия органов и тканей, что приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН). ПОН ассоциирована с изменением объема распределения антибиотиков (V_d) и клиренсом — двумя параметрами, которые в значительной мере определяют режимы дозирования лекарственных препаратов [3].

Объем распределения значительно увеличивается у критических пациентов во многом вследствие интенсивной инфузионной терапии и присутствия ССВР, когда присутствует утечка жидкости через поврежденные капиллярные мембраны [4].

Глобально объем распределения гидрофильных антибиотиков возрастает в большей степени, чем липофильных вследствие их интенсивного

Таблица 1
Факторы, влияющие на фармакокинетику антибиотиков [2]

	Класс антибиотиков	Основная область распределения	Основной путь выведения	Факторы, увеличивающие Vd	Факторы, увеличивающие клиренс	Факторы, уменьшающие клиренс
Гидрофильные	Бета-лактамы: • пенициллины • цефалоспорины • карбапенемы Аминогликозиды Гликопептиды	Внеклеточное пространство	Почечная экскреция	- Повреждение стенок капиллярного русла - Гипоальбуминемия - Инфузионная терапия - Вазотропные препараты - Плевральный выпот - Асцит - Медиастинит	Усиленный почечный клиренс - увеличение сердечного выброса - увеличение интенсивности почечного кровотока - снижение резистентности сосудистого русла - гипоальбуминемия - вазотропные препараты - инфузионная терапия	Острое повреждение почек
Липофильные	Фторхинолоны Макролиды Тетрациклины Оксазалидины Стрептограмины Линкозамиды Метронидазол	Внеклеточное и внутриклеточное пространства	Печеночный метаболизм	Значительного влияния не оказывает	Увеличение интенсивности печеночного кровотока Индукция ферментов (вследствие лекарственных взаимодействий)	Повреждение печени и острое повреждение почек

проникновения внутрь клеток и пенетрации в жировую ткань [4–5]. Основные физико-химические свойства антибиотиков и изменения фармакокинетики у тяжелых больных в ОРИТ представлены в табл. 2.

Гипоальбуминемия — это еще один фактор, увеличивающий объем внеклеточной жидкости (следовательно, Vd) путем снижения онкотического давления. Гипоальбуминемия увеличивает свободную концентрацию препарата в плазме, которая может быть распределена во внеклеточную жидкость при движении воды между компартментами. Дополнительные факторы, увеличивающие Vd, включают патологическую аккумуляцию жидкостей в виде плеврального выпота, асцита, медиастинита [2].

Гипоальбуминемия оказывает значительное влияние на концентрацию в плазме крови свободного антибиотика, высоко связывающегося с белками, например, цефтриаксона, цефазолина, эртапенема, даптомицина. В таком случае будет наблюдаться временное увеличение концентрации препарата, а затем увеличение объема распределения и клиренса [4].

Для антибиотиков, которые в высокой степени связываются с белком (белоксвязывающие, БС), например, даптомицин, эртапенем, наличие сниженного альбумина плазмы ассоциировано с увеличением Vd и клиренса. [6–7].

При ОПН повышаются уремические молекулы (креатинин, мочевины), которые конкурентно вытесняют

антибиотики из связи с альбумином, что приводит к увеличению Vd анти-микробных препаратов.

Экскреция

Снижение элиминации лекарственного препарата обычно связано с развитием органной дисфункции (почечной и/или печеночной). Повреждение почек приводит к значительному изменению ФК антибиотиков, элиминирующихся почками, особенно это касается высокогидрофильных антибиотиков; большинство наиболее часто используемых в ОРИТ антибиотиков относятся к гидрофильным. Напротив, снижение частоты дозирования антибиотиков, элиминирующихся печенью, рекомендуется только при наличии декомпенсации печени [4].

Усиленный почечный клиренс (augmented renal clearance)

Компенсаторной реакцией организма на изменения периферического звена кровообращения у пациентов в критическом состоянии служит повышение минутного объема кровообращения за счет тахикардии и регионарного артериовенозного шунтирования, особенно выраженное в легких и сосудах брюшной полости, — гипердинамическая фаза септического шока. Увеличенный сердечный выброс в свою очередь

Таблица 2

Основные физико-химические свойства антибиотиков и изменения фармакокинетики у тяжелых больных в ОРИТ [4]

	Гидрофильные антибиотики	Липофильные антибиотики
Общая ФК	- Низкий Vd - Низкая внутриклеточная пенетрация - Преимущественно почечный Cl	- Высокий Vd - Высокая внутриклеточная пенетрация - Преимущественно печеночный Cl
Изменение ФК в ОРИТ	↑ Vd - Cl ↑ или ↓ в зависимости от функции почек ↓ Пенетрация в ткани	↔ Vd - Cl ↑ или ↓ зависит от функции печени ↔ Пенетрация в ткани
Классы антибиотиков	- Бета-лактамы - Аминогликозиды - Гликопептиды - Линезолид - Колистин - Флуконазол	- Фторхинолоны - Макролиды - Линкозамиды - Тигециклин

увеличивает почечный кровоток и, следовательно, клубочковую фильтрацию. Также свой вклад в увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) вносят агрессивная инфузионная терапия и применение вазоактивных препаратов, а гипоальбуминемия увеличивает долю лекарственного вещества, доступного для фильтрации (рис. 1). Этот феномен увеличения почечного клиренса антибиотиков у пациентов с сепсисом был назван «усиленный почечный клиренс» (УПК) (augmented renal clearance, ARC). Критерием УПК считается клиренс креатинина $> 130 \text{ мл/мин./1,73 м}^2$ [2].

Многоцентровое исследование показало, что у 65 % критических пациентов без предшествующего повреждения почек выявляется усиленный почечный клиренс. Более того, многие исследования демонстрируют увеличенный клиренс антибиотиков при наличии ожогов, ССВР, поли-traвме, обширных медицинских вмешательств, применении инотропов и увеличенном сердечном выбросе, что увеличивает риск создания субтерапевтической концентрации антибиотика и, следовательно, неэффективного лечения [7].

Увеличение элиминации посредством УПК оказывает заметное влияние на времязависимые антибиотики, для которых требуется поддержание оптимальной концентрации в течение длительного времени в пределах интервала дозирования, например, β -лактамов и гликопептидов. Можно сказать, что высокий клиренс креатинина у критически больных пациентов может являться предиктором недостижения целевых параметров ФК и фармакодинамики (ФД) для бета-лактамов [4]. В последних исследованиях выявлена корреляция УПК и неэффективного лечения вследствие недостижения целевых параметров ФК/ФД при назначении некоторых β -лактамов с целью эскалации [8].

Клиренс при заместительной почечной терапии (ЗПТ)

ЗПТ также увеличивает почечный клиренс (особенно бета-лактамов и других гидрофильных, мало

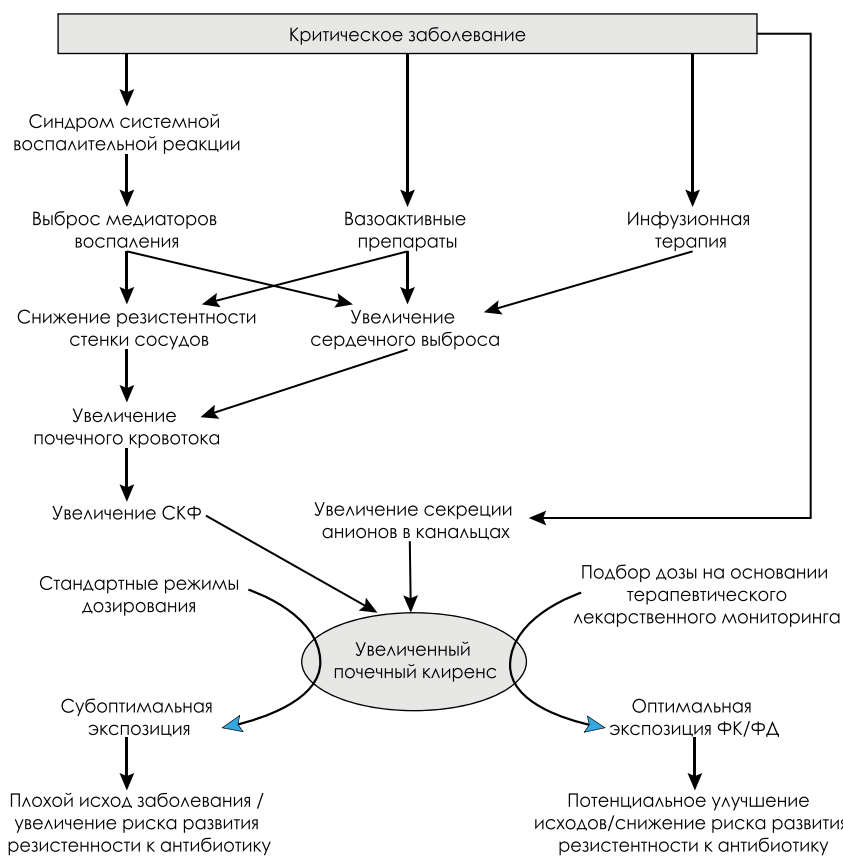


Рисунок 1. Причины и последствия усиленного почечного клиренса у пациентов, находящихся в критическом состоянии [7].

связывающимися с белком молекул) у пациентов с почечной дисфункцией. Интенсивность экстракорпорального клиренса варьируется в зависимости от различных настроек и режимов ЗПТ, а также типа гемодиализа [4, 9]

Гидрофильные антибиотики (β -лактамы, аминогликозиды, гликопептиды) в значительной мере будут удаляться при ЗПТ. Липофильные препараты (фторхинолоны) распределяются преимущественно вне сосудистого русла, поэтому влияние ЗПТ на их клиренс, как и изменение V_d минимально [3].

Исследования, изучающие фармакокинетику антибиотиков у пациентов, которым проводится экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), ведутся в основном в педиатрии и на животных. Несмотря на то что существует большая вариабельность результатов исследований, в группах ЭКМО отмечается увеличение V_d и снижение клиренса [10].

Изменения фармакодинамики (ФД) антибиотиков

У пациентов в ОРИТ эффективность лечения антибиотиками определяется не только чувствительностью к ним микроорганизма, вызвавшего инфекцию, но и во многом зависит от соотношения фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

Антибиотики можно классифицировать в соответствии с их физико-химическими свойствами или активностью в отношении определенных микроорганизмов. Понимание этих характеристик позволяет сформулировать оптимальный режим антибактериальной терапии для каждого конкретного пациента [4].

Минимальная подавляющая концентрация

Один из первых вопросов при назначении антибактериальной терапии — чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Существует общее представление о том, что сниженная чувствительность

Таблица 3
Показатели фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков
и целевые значения фармакодинамических показателей (предикторы эффекта) [3–4]

Характеристика киллинга микробов	Времязависимый	Концентрационно зависимый	Концентрационно зависимый и времязависимый
Оптимальный фармакодинамический показатель — предиктор эффекта	$fT > MIC$	fC_{max}/MIC	AUC_{0-24}/MIC
Антимикробные средства	Бета-лактамы Эритромицин Кларитромицин Линкозамиды Линезолид	Аминогликозиды Даптомицин Метронидазол Эхинокандины Полиены	Фторхинолоны Гликопептиды Даптомицин Азитромицин Тигециклин Линезолид Эхинокандины Триазолы
Целевой фармакодинамический параметр киллинга микробов	Карбапенемы: >40 % Пенициллины: >50 % Цефалоспорины: >70 %	8–10	Ванкомицин: ≥400 Даптомицин: 100 Фторхинолоны: Грам(+) >30 Грам(–) >125 Линезолид: >50

Обозначения: MIC — минимальная подавляющая концентрация (МПК); C_{max} — максимальная концентрация в крови; $fT_{>MIC}$ — время в интервале дозирования, в течение которого концентрации антибиотика превышают значение MIC; AUC_{0-24} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» в диапазоне от 0 до 24 ч.

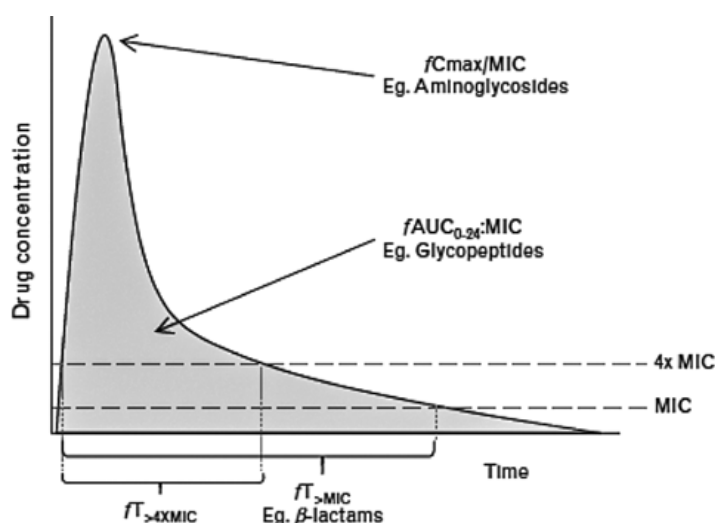


Рисунок 2. Фармакодинамика антибиотиков и предикторы эффективности [4].

Обозначения: C_{max} — максимальная концентрация в крови; AUC_{0-24} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» в диапазоне от 0 до 24 часов; $fT_{>MIC}$ — время в интервале дозирования, в течение которого концентрации антибиотика превышают значение MIC; MIC — минимальная подавляющая концентрация.

микроорганизмов, особенно у тяжелых пациентов в ОРИТ, неизбежно требует увеличение дозы антибиотика. Резистентность микроорганизмов может быть документирована еще до начала АБТ или же выявиться во время лечения [2].

При определении режима дозирования антибиотика на основании не качественного изучения чувствительности микроба (категории «устойчивый» или «резистентный»), а количественного с определением

показателей минимальной подавляющей концентрации (МПК), можно предположить более высокую вероятность достижения целевых параметров ФК/ФД, особенно если речь идет о микроорганизмах со сниженной чувствительностью к антибиотику. Однако достижение целевых параметров ФК/ФД только с учетом МПК недостаточно, так как несмотря на достижение клинического эффекта, может формироваться устойчивость в результате селекции

устойчивых мутантов. Чтобы это предотвратить, предлагается добиваться достижения концентраций антибиотика не только превышающих МПК, но и более высоких — подавляющих селекцию мутантных штаммов (так называемые концентрации, предотвращающие мутации — MPC), но в этом случае следует учитывать неизбежное увеличение риска токсичности препарата [2].

Основные типы фармакодинамики антибиотиков и предикторы эффекта представлены на рис. 2 и в табл. 3.

Концентрационно зависимые антибиотики

Фармакодинамическая активность концентрационно зависимых антибиотиков зависит от того, насколько максимальной концентрации свободного препарата (fC_{max}) выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) патогена (fC_{max}/MIC) (аминогликозиды, фторхинолоны, даптомицин, метронидазол). Самым важным вопросом при назначении концентрационно зависимых антибиотиков является выбор правильной адекватной дозы [4].

Для концентрационно зависимых антибиотиков наибольшая вероятность достижения эффекта наблюдается в случае, если C_{max} превышает МПК возбудителя в 8–10 раз. В этом

случае ожидаемая активность антибиотика в отношении микроорганизма будет максимальной даже несмотря на потенциальную токсичность антибиотика [3].

Времязависимые антибиотики

Для времязависимых антибиотиков фармакодинамическая активность зависит от времени поддержания концентрации свободного препарата (f) выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в течение интервала дозирования ($fT > \text{МПК}$) (β -лактамы, макролиды, линкозамиды, линезолид). Частое введение или продленная инфузия антибиотика позволяет увеличить продолжительность времени, когда концентрация препарата в плазме крови превышает МПК [3]. Идеальная продолжительность инфузии составляет как минимум 3 часа. После назначения нагрузочной дозы постоянное поддержание дозы должно основываться на показателях ФК/ФД в соответствии с МПК. Рекомендуется достигнуть 100% $fT > \text{МПК}$, в этом случае дальше можно ориентироваться на $C_{\min}$ для последующих доз. Для продленной инфузии у пациентов в критическом состоянии, при сепсисе рекомендуется использовать более высокие целевые концентрации антибиотика — не менее 4-х МПК [4].

Третья группа — это концентрационно и времязависимые антибиотики, фармакодинамическая активность которых зависит от экспозиции свободного препарата в течение 24 часов относительно МПК возбудителя и представляет собой площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC_{24}). К таким антибиотикам относятся гликопептиды, фторхинолоны, тигециклин). Выбор дозы и режима для таких антибиотиков индивидуален для каждого препарата [4, 3].

Достижение целевых показателей фармакодинамики

Своевременное назначение адекватного антимикробного препарата необходимо для раннего достижения терапевтической концентрации препарата в плазме крови. Ситуация при

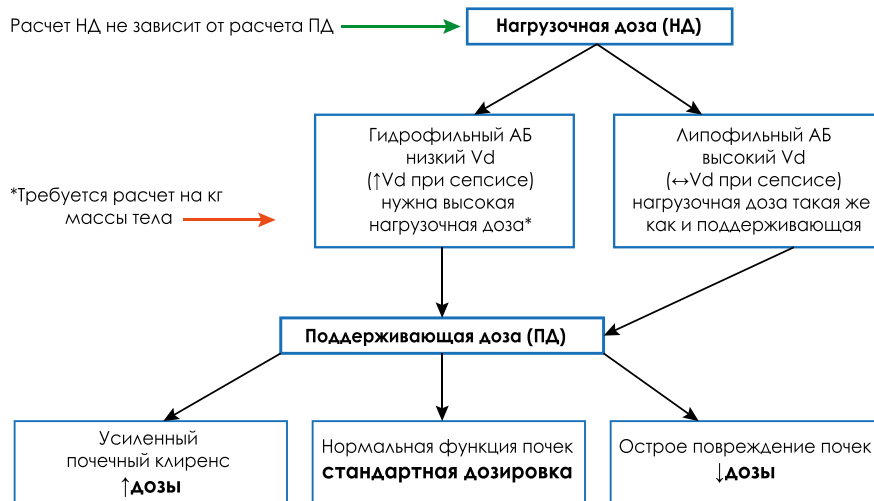


Рисунок 3. Схема оптимизации дозирования антибиотиков с преимущественно почечной элиминацией у пациентов, находящихся в критическом состоянии [3].

этом часто напоминает теорию ковша, когда нужно наполнить ковш (распределение антибиотика) до того, как вода утечет (клиренс). Следовательно, наличие терминальной органной недостаточности не должно препятствовать назначению нагрузочной дозы [4].

Начальную дозу препарата рекомендуется определять исходя из опубликованных данных по объему распределения для определенного антибиотика, и целевых концентраций этого препарата. Так как V_d или не изменяется или увеличивается у критических пациентов, необходимо начинать как минимум со стандартной дозы антибиотика. Это верно даже для пациентов с повреждением почек; опасения, связанные с развитием токсических эффектов антибиотика и, следовательно, назначение меньших доз тяжелым пациентам с сепсисом не оправданы, риск безуспешного этиотропного лечения инфекции превышает риски развития нежелательных лекарственных реакций [11].

Для определения поддерживающей дозы необходимо проводить расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), это необходимо для антибиотиков с почечным клиренсом. Также нужно учитывать общую массу тела, или скорректированную массу тела, или сухую массу тела у пациента с ожирением или с кахексией [4]. В наиболее обобщенном виде схема оптимизации дозирования

антибиотиков с преимущественно почечной элиминацией у пациентов, находящихся в критическом состоянии, представлена на рис. 3.

Сепсис и острое повреждение почек

Сепсис является наиболее частой причиной острого повреждения почек (ОПП) и встречается, по разным данным, от 26,9 [12] до 58,4% [13–15]. Сепсис-ассоциированное острое повреждение почек (СА-ОПП) ассоциировано с ухудшением исхода, большей длительностью госпитализации, более выраженными нарушениями гемодинамических и лабораторных параметров и большими затратами на лечение по сравнению с пациентами с сепсисом, но без повреждения почек. Кроме того, СА-ОПП ассоциировано с более тяжелым состоянием пациента при оценке по шкале SOFA, потребностью в больших дозах вазопрессоров и более агрессивной инфузионной терапией.

Современные диагностические критерии ОПП основаны на степени нарушения диуреза и уровне сывороточного креатинина. Эти критерии были представлены группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) в 2012 году [16]. Данные диагностические критерии и система стратификации применимы при ОПП различной этиологии, в том числе при сепсисе.

Заместительная почечная терапия в ОРИТ

Различные подходы к ЗПТ в ОРИТ и снижение чувствительности возбудителя осложняют выбор оптимального режима дозирования антибиотиков в популяции тяжелых больных. Тем не менее всестороннее понимание параметров и режимов ЗПТ (скорость тока крови, потока замещающего раствора, размера пор фильтра, материала фильтра) и знаний о характеристиках антибиотиков (размер молекул, гидрофильность, связывание с белками плазмы), изменениях ФК/ФД при критических заболеваниях (органный дисфункция и нарушения баланса жидкости) могут помочь врачам предсказать изменения фармакокинетических параметров [3, 11].

Существуют различные методики применения ЗПТ в ОРИТ. При интермиттирующем гемодиализе (ИГД) скорость тока жидкости выше, чем за равнозначный период в случае непрерывных методик. Стандартный режим подразумевает повторение сеансов диализа длительностью 3–5 часов три раза в неделю. Высокая скорость тока жидкости и быстрое снижение осмолярности плазмы позволяет проводить такие сеансы гемодиализа лишь у пациентов со стабильной сердечно-сосудистой деятельностью.

Продленную интермиттирующую ЗПТ (ПИЗПТ) первоначально использовали в качестве замены продленной ЗПТ (ПЗПТ) у больных с ОПП в критическом состоянии и с нестабильной гемодинамикой. В некоторых учреждениях ПИЗПТ используется как переходная терапия от ПЗПТ к ИГД, поскольку за время госпитализации состояние гемодинамики пациента медленно улучшается. Если состояние гемодинамики улучшилось настолько, что позволяет прекратить ПЗПТ, но еще недостаточно стабильно для проведения ИГД, разумным выбором является ПИЗПТ, позволяющий предотвратить дополнительные эпизоды гипотензии, которые препятствуют восстановлению функции почек [17].

Продленные методики ЗПТ чаще применяются в ОРИТ в течение 24 часов. Такой режим позволяет лучше

контролировать объем жидкости и создает меньше гемодинамических нарушений, помимо этого требуется постоянная антикоагулянтная терапия. Для достижения в процессе ПЗПТ целевого баланса жидкостей могут применяться конвекция, диффузия, адсорбция и восполнение. Методики ПЗПТ различаются по преимущественно применяемому механизму, и это будет также определять терминологию. Продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ) удаляет растворы путем конвекции; продленный вено-венозный гемодиализ (ПВВД) — методом диффузии; продленная вено-венозная гемодиалитрация (ПВВДФ) является комбинацией этих двух техник. Различные типы мембран позволяют селективно очищать плазму от молекул разной величины [18].

Клиренс раствора при применении этих методик зависит от ряда факторов, что можно описать уравнениями, из которых следует, что основными детерминантами элиминации при ПЗПТ являются коэффициент просеивания или сатурации и скорость потока (ультрафильтрата, диализата или сумма этих двух потоков). Скорость потока крови играет значительно меньшую роль. Коэффициенты просеивания и сатурации описывают отношение концентрации раствора ультрафильтрата (коэффициент просеивания, Sc) или диализата (коэффициент сатурации, Sd) к концентрации раствора в крови. Лекарственные препараты, которые связываются с белками плазмы, являющимися крупными молекулами, не могут проходить через диализную мембрану или гемофильтр. Таким образом, Sc и Sd относятся только к несвязанной фракции лекарства. Острофазовые изменения концентрации белков плазмы являются обычным проявлением критического состояния, изменяющим Sc и Sd . Более того, эти параметры могут отличаться у разных пациентов. Кроме того, оказывают влияние тип фильтра, а также прерывание процедуры ЗПТ по техническим причинам или при транспортировке пациента [11].

Помимо существующих методик ЗПТ, одной из главных детерминант

клиренса лекарственных препаратов является степень связывания препарата с белком. Вследствие своего размера молекулы белка, а также его электрического потенциала, протеинсвязанные молекулы не проходят через мембрану фильтра, таким образом, только несвязанные молекулы элиминируются при ПЗПТ. Это настолько важно, что существуют такие параметры, как коэффициент просеивания и коэффициент сатурации для несвязанной фракции. Поскольку у пациентов реанимации часто имеются нарушения плазменного гомеостаза белка (от 40 до 50 % пациентов в ОРИТ имеют концентрацию альбумина плазмы менее 25 г/л [19]), а также другие экзогенные препараты, высокосвязывающиеся с белком, и эндогенные молекулы (креатинин, мочевина). Это может приводить к повышенному клиренсу антибиотика. Другой фактор, который влияет на клиренс антибиотика при ПЗПТ — это интенсивность ПЗПТ. Вопрос оптимальной интенсивности ПЗПТ является обсуждаемым с того момента, как данная технология была применена впервые, множество исследований на эту тему показывают различные результаты. Вследствие недостатка убедительных доказательств существующие клинические рекомендации основываются на лучших практических рекомендациях, согласно которым оптимальная интенсивность ПЗПТ 20–40 мл/кг/ч, однако в ряде случаев необходим индивидуальный подбор [20–22].

Механизмы удаления веществ

Гемофильтрация подразумевает перемещение крови через экстракорпоральную систему, содержащую полупроницаемую мембрану. Гидростатическое давление, возникающее с той стороны фильтра, где находится кровь, заставляет воду плазмы перемещаться через фильтр. Этот процесс называется ультрафильтрацией. Молекулы, размер которых достаточно мал (менее 50 кДа), чтобы проходить через мембрану в процессе конвекции, вместе с водой проходят сквозь мембрану. Отфильтрованная

жидкость (ультрафильтрат) удаляется и замещается новой (субститутом) в объеме, необходимом для желаемого водного баланса.

Гемодиализ подразумевает перемещение крови через экстракорпоральную систему, которая содержит диализатор. Кровь протекает через сектор диализатора, отделенного полупроницаемой мембраной от кристаллоидного раствора (диализата) во втором отсеке. Вещества проходят сквозь мембрану по градиенту концентрации из одного сектора диализатора в другой (закон диффузии Фика). Чтобы поддерживать необходимые градиенты концентрации и увеличить эффективность системы, диализат течет в направлении, противоположном току крови (противоток). Когда требуется удаление избытка воды, необходимо увеличить гидростатическое давление со стороны крови, чтобы направить молекулы воды в контур диализата.

Гемодиализация является комбинацией фильтрации и диализа. Считается, что этот способ эффективен в отношении увеличения клиренса молекул малого размера.

Медленная постоянная ультрафильтрация используется только при необходимости удалить избыток воды, по сути, это гемофильтрация с низкой скоростью фильтрации [23].

Фармакокинетические параметры антибактериальных препаратов широко варьируются в зависимости от метода ЗПТ, опубликовано много статей и обзоров, в которых в виде таблицы приводятся эти параметры и дозировки для многих антибиотиков при различных видах ЗПТ [3]. Однако способствуют ли предлагаемые режимы достижению целевых параметров ФК/ФД, все еще не до конца понятно. Использовались критерии устойчивости микроорганизмов по определению European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) для наиболее часто встречающихся патогенов ОРИТ, чтобы оценить частоту достижения ФК/ФД целей для различных классов антибиотиков [<http://www.eucast.org>]. Больше число исследований ФК антибиотиков проводилось на пациентах,

находящихся на продленной ЗПТ, нежели на интермиттирующей или пролонгированной интермиттирующей ЗПТ. При этом доступные исследования предполагают, что назначение стандартных доз антибиотиков недостаточно для оптимальной ФК/ФД [3].

Таким образом, при назначении антибактериальной терапии следует принимать во внимание чувствительность патогена к антибиотикам, минимальную подавляющую концентрацию, скорость потока и коэффициенты просеивания или сатурации (которые могут варьировать при изменении концентрации плазменных белков), а также характеристики пациента: изменение объема распределения, изменения внепочечного клиренса. Учитывая все вышесказанное, неудивительно, что попытки назначения каких-либо стандартизированных дозировок наиболее часто оборачиваются или субтерапевтической концентрацией препарата, или передозировкой препарата. Целесообразно применять индивидуальный подход, основываясь на фармакокинетических и микробиологических рекомендациях. Стартовую дозу необходимо рассчитывать исходя из опубликованных данных по объему распределения, а поддерживающую — на основании общего клиренса (сумма собственного клиренса, внепочечного не ЗПТ-клиренса и ПЗПТ-клиренса, который можно рассчитать, используя уравнения [11]). Тем не менее в настоящее время отсутствуют данные, оценивающие такой подход с позиций доказательной медицины [3, 24–26].

β-лактамы

β-лактамы наиболее распространены и наиболее широко изучены антибактериальные препараты в ОРИТ. Максимальное $fT > МПК$ может быть достигнуто путем продления времени инфузии [4]. Ряд последних больших моноцентровых исследований показывают хорошие клинические результаты при назначении продленных инфузий [27–28].

Большой мета-анализ 19 исследований, включавших 1 620 госпитализированных пациентов,

демонстрирует улучшение клинических исходов и значительное снижение смертности при назначении β-лактамов в продленной инфузии, при этом не отмечалось увеличение токсичности антибиотиков [29].

Влияние усиленного почечного клиренса (УПК) на параметры фармакокинетики / фармакодинамики особенно характерно для β-лактамов, поскольку они времязависимы и имеют короткий период полувыведения. При наличии УПК низкая концентрация β-лактамов встречается в три раза чаще, чем у пациентов без УПК [30].

Поскольку β-лактамы являются гидрофильными молекулами малого размера, они в значительной степени будут элиминироваться при проведении ПЗПТ. Тем не менее этот показатель может варьироваться у разных пациентов при различных методах ЗПТ, что связано с гетерогенностью этих пациентов [31].

Существует два важных периода, о которых необходимо помнить при назначении антибактериального препарата пациенту с сепсисом. Первый период соответствует первому дню терапии, когда главной детерминантой дозой должен быть объем распределения, от которого будет зависеть, как быстро концентрация антибиотика достигнет минимальной подавляющей концентрации. Для гидрофильных антибиотиков (β-лактамов, аминогликозидов и гликопептидов) это имеет большое значение, поскольку молекулы препарата начинают перемещаться из центрального компартмента (сосудистого русла) в периферические компартменты (главным образом экстрацеллюлярную жидкость). При этом концентрация антибиотика в плазме значительно снижается, следовательно, его концентрация в плазме становится меньше, чем МПК. Критические пациенты, таким образом, нуждаются в нагрузочных дозах β-лактамов в течение первых 24–48 часов, несмотря на наличие дисфункции органов, поскольку нужна компенсация увеличенного V_d . При проведении ПЗПТ необходимо следовать несколько иному сценарию, когда нагрузочные дозы нужны

не в каждом случае. В момент начала ПЗПТ антибиотик в плазме крови находится в равновесной концентрации (если антибактериальная терапия была начата до сеанса ЗПТ), однако можно предположить, что изменение клиренса вследствие ПЗПТ приведет к нарушению равновесия, следовательно, к снижению концентрации. Новая равновесная концентрация установится спустя семь периодов полужизни после внедрения иного источника клиренса лекарственного препарата. В течение этого периода концентрация антибиотика может упасть ниже минимальной терапевтической концентрации. В таком случае дополнительная нагрузочная доза может способствовать поддержанию терапевтического уровня. Тем не менее это лишь теоретические предположения, на основании принципов фармакокинетики, поскольку исследований не проводилось.

Второй период наступает на второй день. С этого момента основной детерминантой дозы является клиренс, который определяет достижение равновесной концентрации. В контексте ПЗПТ имеется определенная сложность с точки зрения дозирования, особенно для гидрофильных антибиотиков, так как их концентрация варьируется в зависимости от степени просеивания, что в свою очередь зависит от метода ПЗПТ, физико-химических свойств препарата и интенсивности ПЗПТ. Более того, остаточная функция почек обычно варьирует, ее сложно оценить и ее редко учитывают при назначении дозы [31].

Пенициллины

Высоко связывающиеся с белком пенициллины (флуклоксациллин 90–95 % связывания с белком) ассоциированы с низким коэффициентом просеивания (0,2) по сравнению с пиперациллином (30 % связывания с белком, коэффициент просеивания 0,4–0,8) при различных настройках ЗПТ (поток раствора 27–57 мл/мин.). На ПЗПТ приходится приблизительно 10 % клиренса флуклоксациллина, в то время как для пиперациллина данные варьируются между 2 и 42 % общего клиренса во время

проведения ПЗПТ/ПВВГДФ (поток раствора 10–50 мл/мин.). Такая широкая фармакокинетическая вариабельность предполагает, что на клиренс лекарства влияют интенсивность ЗПТ и характеристики пациента, например, функция почек [3].

Дозы 8/1–16/2 г/сут. пиперацилина/тазобактама обеспечивают концентрацию препарата, превышающую порог устойчивости 16 мг/л для различных настроек ЗПТ (скорость потока 10–40 мл/мин.) [32]. Тем не менее такие дозы могут приводить к кумуляции тазобактама. Таким образом, любое изменение дозировки для этих препаратов требует тщательного клинического мониторинга и мониторинга концентрации для оценки потенциальных токсических эффектов антибиотиков в комбинации [3].

Цефалоспорины

Коэффициент просеивания для цефтазидима варьируется между 0,7 и 1,0 при проведении ПЗПТ/ПВВГДФ (поток замещающего раствора 20–50 мл/мин.). Объем распределения при сепсисе у пациентов с ОПН увеличивается у цефтазидима с 20 до 37 л цефепима с 18 до 43 л. На ЗПТ приходится более 50 % общего клиренса цефтазидима, особенно когда применяются высокие дозы ПЗПТ (скорость потока более 25 мл/мин.). Подобным образом коэффициент просеивания цефепима тоже высок (0,7–0,9) в исследованиях с варьирующимися настройками ПЗПТ (скорость потока 16–42 мл/мин.). В этих исследованиях клиренс цефепима при ЗПТ составляет 20–50 % [3].

Дозы 4–8 и 2–6 г/сут. для цефтазидима и цефепима позволяют достичь минимальной концентрации выше пограничной МПК 8 мг/л. Тем не менее более высокие дозы могут потребоваться при лечении заболевания, вызванного патогеном с более высокой МПК. Можно обсуждать продленную инфузию (ПИ) для того, чтобы достичь целевых параметров ФК/ФД для цефалоспоринов (концентрация антибиотика выше целевого МПК как минимум на 50 % во время интервала дозирования) [3].

Карбапенемы

Влияние режимов ЗПТ на клиренс меропенема было показано для скоростей потоков 10–70 мл/мин. В этих исследованиях на ПЗПТ приходилось более 50 % клиренса меропенема, когда использовались более высокие потоки (более 70 мл/мин.) [33].

Данные для имипенема сходны с таковыми для меропенема для потоков 20–37 мл/мин., когда на ЗПТ приходится 20–30 % общего клиренса [3].

При сепсисе у пациентов с ОПН Vd меропенема увеличивается с 13 до 33 л, имипенема — с 15 до 32 л.

В литературе доступны некоторые данные для других карбапенемов при продленной гемодиализации (скорость потока раствора 13,3–33,3 мл/мин), клиренс дорипиенема 20–30 % [34]. ПИЗПТ и ПЗПТ также значительно влияют на клиренс эртапенема [35].

Более высокие дозы нужны при подозрении на инфицирование патогенами с более высоким МПК. Для остальных β -лактамов клиренс может являться альтернативной стратегией для лучшего достижения целей ФК/ФД меропенема ($T > \text{МПК} > 40\%$) у пациентов, получающих ПЗПТ [36].

Стандартные дозы имипенема (1–2 г/сут.) не позволяют стабильно достигать требуемых целей ФК/ФД при потоке раствора около 20 мл/мин., в ряде исследований показана необходимость использования более высоких доз. Для оптимизации параметров ФК/ФД нагрузочную дозу карбапенемов необходимо ввести после ЗПТ, а затем перейти на продленную инфузию не менее 3 часов [3].

Аминогликозиды

При назначении амикацина в дозе 25 мг/кг у 25–33 % пациентов не удастся достичь целевых параметров ФК/ФД, то есть C_{max} более 60–64 мг/л. Это связано с тем, что Vd амикацина увеличивается с 15 до 32 л. При этом ни в одном исследовании не было верхнего ограничения C_{max} , однако случаев токсичности антибиотика также не было зарегистрировано. Недостижение целевых параметров коррелировало

с положительным балансом жидкости за 24 часа, а также индексом массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м² [37]. Такие результаты означают, что крайне важно при подборе дозы ориентироваться на скорректированную массу тела (ABW) или сухую массу тела (LBW), особенно у пациентов со сниженным ИМТ [4]. Тем не менее такие расчеты нельзя считать окончательно доказанными [38].

Амикацин и гентамицин в значительной степени элиминируются при проведении продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) и продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ) (поток замещающего раствора 40–68 мл/мин.), когда на ЗПТ приходится до 80 % общего клиренса [39–41]. Оба препарата имеют коэффициент просеивания (Sc) примерно 0,9, это означает, что они свободно проникают через полупроницаемую мембрану фильтра при ПЗПТ [39].

Назначение высоких доз амикацина, например, 29 мг/кг [41] может способствовать созданию целевого отношения $C_{max} > МПК$ в 8 раз. Вводить амикацин необходимо за 1 час до начала ЗПТ. На самом деле при наличии постантибиотического эффекта (ПАЭ — супрессия роста бактерий после короткого периода воздействия антибиотика в течение 1–2 часов) следует начать введение с более низких и менее частых доз (например, 36–48-часовое дозирование) для лучшего достижения целей ФК/ФД. Необходимо быть настороженным в отношении нежелательных токсичных эффектов аминогликозидов. При применении ИГД или ПЗПТ введение аминогликозидов до начала процедуры (за 30 минут до начала) может способствовать достижению целей ФК/ФД, не приводя к чрезмерному токсическому воздействию на организм [3].

Фторхинолоны

Фармакокинетика левофлоксацина и ципрофлоксацина наиболее изучена среди всех фторхинолонов, применяющихся у критических пациентов отделения реанимации, получающих ЗПТ. Фторхинолоны — это липофильные препараты. Объем

распределения фторхинолонов практически не изменяется у пациентов с сепсисом. У левофлоксацина в норме V_d составляет 86 л, у пациентов с сепсисом V_d — 97 л. При проведении ПВВГФ/ПВВГДФ использовались потоки 20 и 37 мл/мин., а в исследовании ПЗПТ скорость потока составляла 160 мл/мин. В этих исследованиях на ЗПТ приходилось около 40 % общего клиренса левофлоксацина. При этом в исследованиях ципрофлоксацина, где применялись ПВВГФ/ПВВГДФ и потоки 19 и 60 мл/мин. влияние ЗПТ на общий клиренс составляло меньший процент — около 20 % [42].

На основании опубликованных данных, можно считать, что если целью лечения является воздействие на грамотрицательные патогены с $МПК < 1$ мг/л, то доза левофлоксацина 0,25–0,5 г/сут. позволит достичь минимальных целевых параметров ФК/ФД, $AUC/МПК > 125$, а у критических пациентов, получающих ПЗПТ, могут потребоваться более высокие дозы, особенно для патогенов с $МПК > 1$ мг/л. Для ципрофлоксацина доза 0,4–0,8 г/сут. может быть достаточной для достижения целевых значений ФК/ФД для патогенов с $МПК \leq 0,5$ мг/л [42].

Необходим тщательный клинический мониторинг (ЭКГ) или лекарственный мониторинг для минимизации нежелательных лекарственных явлений, таких как удлинение интервала QT, что может развиваться при назначении высоких доз фторхинолонов [3].

Оксазалидины

Общий клиренс линезолида при ЗПТ составляет 8–40 % при ПВВГФ и ПВВГДФ, скорость потока 17–40 мл/мин. ПЗПТ также оказывает значительное влияние на клиренс линезолида. Согласно доступным данным, стандартные дозы линезолида (1,2 г/сут.) могут не привести к достижению целевых параметров ФК/ФД ($AUC/МПК > 50$), особенно для возбудителей с $МПК 4$ мг/л, поэтому могут требоваться более высокие дозы препарата для преодоления устойчивости патогена [3, 43].

Гликопептиды

В последних исследованиях предполагается, что ванкомицин-индуцированная нефротоксичность снижается при назначении его в продленной инфузии. Продленная инфузия также ассоциировалась с более ранним достижением целевых параметров ФК/ФД и меньшей частотой выявления субтерапевтических концентраций. Однако снижение площади под кривой «концентрация — время» к концу первых 24 часов с момента введения ванкомицина является независимым фактором риска неуспешного лечения MRSA бактериемии, поэтому рекомендуется начинать лечение с нагрузочных доз, а затем переходить на продленные инфузии [44].

Тейкопланин несколько отличается от ванкомицина. В ретроспективном фармакокинетическом исследовании рекомендуются три нагрузочные дозы тейкопланина 11–15 мг/кг в течение 12 часов, целевая остаточная концентрация (C_{min}) составляет 15–30 мг/л [45]. Тейкопланин высоко связывается с белками плазмы, что усложняет его ФК/ФД у тяжелых пациентов, так как при гипоальбуминемии возрастает его свободная концентрация в плазме крови [4].

Коэффициент просеивания ванкомицина варьируется между 0,7 и 0,9 при ПВВГФ/ПВВГДФ и скорости потока раствора 20–50 мл/мин. [46]. ЗПТ в значительной степени влияет на клиренс ванкомицина, причем это влияние усиливается при увеличении потока выше 65 мл/мин. ПЗПТ также существенно увеличивает клиренс ванкомицина [47]. Более агрессивные режимы дозирования могут включать нагрузочную дозу (например, 25 мг/кг для высокообъемной ПЗПТ) для достижения целей ФК/ФД. V_d ванкомицина значительно изменяется у пациентов с сепсисом с 27 до 45 л. При проведении ЗПТ ванкомицин лучше вводить за 1 час до ее окончания. На самом деле такие данные присутствуют в исследовании [48]. ПЗПТ ассоциирована с различной степенью удаления высокосвязывающихся с белком гликопептидами, тейкопланином

(15–50 %). Такое различие может быть связано с различной интенсивностью ПЗПТ или различными уровнями гипоальбуминемии, т. е. концентрацией несвязанного тейкопланина. [3].

Липопептиды

Даптомицин имеет коэффициент просеивания около 0,2 при исследовании ПЗПТ с потоками 33–45 мл/мин. Такой низкий коэффициент просеивания можно объяснить высоким связыванием даптомицина с белком (около 90 %). На ПВВГД приходится около 30 % общего клиренса, в то время как ПЗПТ также оказывает влияние на клиренс даптомицина (около 23 % удаляется за один сеанс гемодиализа при потоке раствора 160 мл/мин.). Оптимальной дозировкой для достижения целевых показателей ФК/ФД ($Stax/MПК > 8$ и $AUC/MПК = 100$) являются дозы 4–6 мг/кг (каждые 24 часа) для чувствительных патогенов (например, с МПК до 1 мг/л) у критических пациентов, получающих ПВВГД/ПВВГДФ со скоростью потока 33 мл/мин. Назначение нагрузочной дозы например, 8 мг/кг, по некоторым данным, может способствовать лучшему достижению целевых показателей ФК/ФД [3, 49–51].

Ввиду бактерицидности и токсических характеристик даптомицин следует использовать в режиме продленной инфузии. При инфекции кровотока, вызванной *Staphylococcus aureus* с МПК 0,5 мг/л, для пациента весом 70 кг с анурией и применением ВППГД с полисульфоновым фильтром и общим потоком 35 мл/кг/ч нагрузочная доза даптомицина 800 мг с поддерживающей дозой через 34 часа, отношение $Stax/MПК$ будет равно 100 при минимальных нежелательных эффектах. Алгоритм подбора дозы приведен в статье [11].

Полипептиды

В РФ зарегистрированы и применяются 2 формы колистина: в виде колистина сульфата и колестиметата натрия, применяемого для аэрозольной / ингаляционной терапии. В России не зарегистрированы препараты колистина для внутривенного

введения, тем не менее опубликовано множество зарубежных исследований, где оценивается эффективность внутривенного введения этого препарата [52–55].

Если говорить о внутривенном применении (при ингаляционном введении кровотока достигает крайне незначительное количество колистина — около 3 %). И колистина сульфат и колестиметат натрия элиминируются при ПЗПТ. Суммарный эффект плазменной концентрации колистина будет зависеть от скорости потока раствора. При высокой скорости потока концентрация колестиметата увеличивается в небольшой степени, а клиренс значительно усиливается, поэтому может потребоваться увеличение поддерживающей дозы. При низкой скорости потока, наоборот, может потребоваться снижение поддерживающей дозы. Для пациентов, получающих ПЗПТ со скоростью потока 2,1–3,4 л/ч (33–50 мл/мин.) снижение дозы колистина (2 млн. ЕД каждые 8 часов) приводит к субоптимальной концентрации препарата в плазме, поэтому требуется увеличение поддерживающей дозы препарата. Существуют значительные различия концентраций колистина до фильтра и после фильтра, это означает, что осуществляется также адсорбция, однако факторы, которые определяют степень элиминации колистина не ясны [56–57].

Поскольку фармакокинетика колистина не до конца ясна, а целевые параметры ФК/ФД не определены, рассчитывать дозу достаточно сложно. Однако для пациентов с нормальной функцией почек оптимальной можно считать рекомендуемую дозу 3 млн ЕД каждые 8 часов для пациентов на ПЗПТ со скоростью потока 33–50 мл/мин. В некоторых публикациях приводятся более агрессивные режимы нагрузочных доз — 9 млн ЕД с последующей поддерживающей дозой до 4,5 млн ЕД каждые 8 часов без увеличения токсичности [11, 58].

Список литературы

1. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: "Enough But Not Too Much". *J Intensive Care Med* 2016;31(3):164–176.

2. Sime F. B., Roberts M. S., Roberts J. A. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(10):886–893. doi:10.1016/j.cmi.2015.05.002
3. Jamal J-A, Mueller BA, Choi GYS, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82(1):92–103.
4. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin in Critical Care* 2015;21(5):412–420.
5. Wong WT, Choi G, Gomersall CD, Lipman J. To increase or decrease dosage of antimicrobials in septic patients during continuous renal replacement therapy: the eternal doubt. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:68–78.
6. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokin* 2011; 50(2):99–110.
7. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implication for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:1–6.
8. Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, Wallis SC, Hope WW, Sharma R, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(5): 1495–1502.
9. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37(7):2268–2282.
10. Shekar K, Roberts JA, Welch S, Buscher H, Rudham S, Burrows F, et al. ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO. *BMC Anesthesiology* 2012;12(1):12–29
11. Wong W-T, Choi G, Gomersall C. D, Lipman J. To increase or decrease dosage of antimicrobials in septic patients during continuous renal replacement therapy: the eternal doubt. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:68–78.
12. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest* 2017;151(2):278–285.
13. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Artigas A. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care* 2015;7(1). doi:10.1186/s13613-017-0241-1
14. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Pettilä V. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39(3): 420–428.
15. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41(8):1411–1423
16. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17(1):204.
17. Edrees F, Li T, Vijayan A. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *Adv Chron Kidney Dis* 2016; 23(3):195–202.

18. Macedo E, Mehta RL. Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *Amer J Kidney Dis* 2016;68(4):645–657.
19. Saline versus Albumin Fluid Evaluation Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;333(7577):1044–1049. doi:10.1136/bmj.38985.398704.7c
20. Ulldemolins M, Vaquer S, Llauredó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, Martín-Loeches I. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014;18(3):227.
21. Romagnoli S, Clark WR, Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? Best Pract Research Clin Anaesthesiol 2017;31(3): 371–385.
22. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. doi:10.1002/14651858.cd010613.pub2.
23. Руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA): Основы интенсивной терапии / Bruce McCormick. Пер. англ. под ред. В.В. Кузькова, Э.В. Недашковского. Издание 2-е, переработанное и дополненное, 2016 — Гл. VIII. — с. 375–378
24. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2012;40(5):1523–1528.
25. Goldstein S. L, Nolin TD. Lack of Drug Dosing Guidelines for Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Pharmacol Therap* 2014;96(2), 159–161.
26. Awdishu L, Bouchard J. How to Optimize Drug Delivery in Renal Replacement Therapy. *Seminars Dialysis* 2011;24(2):176–182.
27. Hsaiky L, Murray K P, Kokoska L, Desai N, Cha R. Standard Versus Prolonged Doripenem Infusion for Treatment of Gram-Negative Infections. *Ann Pharmacother* 2013;47(7–8): 999–1006.
28. Bauer, K. A., West, J. E., O'Brien, J. M., Goff, D. A. Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with Pseudomonas aeruginosa Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(7): 2907–2912.
29. Teo, J., Liew, Y., Lee, W., Kwa, A. L.-H. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 43(5): 403–411. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027
30. Huttner, A., Von Dach, E., Renzoni, A., Huttner, B. D., Affaticati, M., Pagani, L., et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study. *Intern J Antimicrob Agents* 2015; 45(4): 385–392.
31. Ulldemolins M, Vaquer S, Llauredó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D and Martín-Loeches I. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy *Crit Care* 2014;18:227
32. Bauer, S. R., Salem, C., Connor, M. J., Groszek, J., Taylor, M. E., Wei, P., et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin-Tazobactam in 42 Patients Treated with Concomitant CRRT. *Clin J Amer Soc Nephrology* 2012; 7(3): 452–457.
33. Bilgrami, I., Roberts, J. A., Wallis, S. C., Thomas, J., Davis, J., Fowler, S., et al. Meropenem Dosing in Critically Ill Patients with Sepsis Receiving High-Volume Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(7): 2974–2978.
34. Roberts, J. A., Udy, A. A., Bulitta, J. B., Stuart, J., Jarrett, P., Starr, T., et al. Doripenem population pharmacokinetics and dosing requirements for critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(9): 2508–2516.
35. Eyler, R. F., Vilay, A. M., Nader, A. M., Heung, M., Pleva, M., Sowinski, K. M., et al. Pharmacokinetics of Ertapenem in Critically Ill Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodialysis or Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 58(3): 1320–1326.
36. Jamal, J.-A., Mat-Nor, M.-B., Mohamad-Nor, F.-S., Udy, A. A., Wallis, S. C., Lipman, J., & Roberts, J. A. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Intern J Antimicrob Agents* 2015 45(1):41–45.
37. De Montmollin, E., Bouadma, L., Gault, N., Mourvillier, B., Mariotte, E., Chemam, S., et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Medicine* 2014; 40(7): 998–1005.
38. De Rosa, F. G., & Roberts, J. A. Amikacin dosing in the ICU: we now know more, but still not enough... *Intensive Care Med* 2014; 40(7): 1033–1035.
39. Akers, K. S., Cota, J. M., Frei, C. R., Chung, K. K., Mende, K., & Murray, C. K. Once-Daily Amikacin Dosing in Burn Patients Treated with Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10): 4639–4642.
40. D'Arcy, D. M., Casey, E., Gowing, C. M., Donnelly, M. B., & Corrigan, O. I. An open prospective study of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients during treatment with continuous venovenous haemodiafiltration. *BMC Pharmacol Toxicol* 2012; 13(1).
41. Taccone, F. S., de Backer, D., Laterre, P.-F., Spapen, H., Dugernier, T., Delattre, I., et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intern J Antimicrob Agents* 2011; 37(6): 531–535.
42. Spooner, A. M., Deegan, C., D'Arcy, D. M., Gowing, C. M., Donnelly, M. B., & Corrigan, O. I. An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11(1).
43. Swoboda, S., Ober, M. C., Lichtenstern, C., Saleh, S., Schwenger, V., Sonntag, H.-G., et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Europ J Clin Pharmacol* 2009 66(3): 291–298.
44. Tafelski, S., Nachtigall, I., Troeger, U., Deja, M., Krannich, A., Günzel, K., & Spies, C. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. *J Infect Public Health* 2015 8(4): 355–363.
45. Matsumoto, K., Kanazawa, N., Watanabe, E., Yokoyama, Y., Fukamizu, T., Shimodozono, Y., et al. Development of Initial Loading Procedure for Teicoplanin in Critically Ill Patients with Severe Infections. *Biolog Pharmaceut Bull* 2013; 36(6): 1024–1026.
46. Beumier, M., Roberts, J. A., Kabtouri, H., Hites, M., Cotton, F., Wolff, F., et al. A new regimen for continuous infusion of vancomycin during continuous renal replacement therapy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(12): 2859–2865.
47. Escobar, L., Andresen, M., Downey, P., Gai, M. N., Regueira, T., Bórquez, T., et al. Population pharmacokinetics and dose simulation of vancomycin in critically ill patients during high-volume haemofiltration. *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 44(2):163–167.
48. Beumier, M., Roberts, J. A., Kabtouri, H., Hites, M., Cotton, F., Wolff, F., et al. A new regimen for continuous infusion of vancomycin during continuous renal replacement therapy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(12): 2859–2865.
49. Vessal, G., Sagheb, M. M., Shilian, S., Jafari, P., & Samani, S. M. Effect of oral cromolyn sodium on CKD-associated pruritus and serum tryptase level: a double-blind placebo-controlled study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 25(5):1541–1547.
50. Wenisch, J. M., Meyer, B., Fuhrmann, V., Saria, K., Zuba, C., Dittich, P., & Thalhammer, F. Multiple-dose pharmacokinetics of daptomycin during continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 67(4): 977–983.
51. D. Khadzhynov, T. Slowinski, I. Lieker, C. Spies, B. Puhlmann, T. König, et al. Plasma pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with renal failure and undergoing CVVHD. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Volume 49 — November (656–665)
52. Nation, R. L., Garonzik, S. M., Thamlikitkul, V., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Forrest, A., Paterson, D. L., et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2016. doi:10.1093/cid/ciw839
53. Vardakas, K. Z., Mavroudis, A. D., Georgiou, M., & Falagas, M. E. Intravenous vs inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2018; 76(4): 321–327.
54. Vardakas, K. Z., Mavroudis, A. D., Georgiou, M., & Falagas, M. E. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Antimicrob Agents* 2018; 51(4): 535–547.
55. Biswas, S., Brunel, J.-M., Dubus, J.-C., Reynaud-Gaubert, M., & Rolain, J.-M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2012;10(8): 917–934.
56. Karvanen, M., Plachouras, D., Friberg, L. E., Paramythiotou, E., Papadomichelakis, E., Karaïskos, I., et al. Colistin Methanesulfonate and Colistin Pharmacokinetics in Critically Ill Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 57(1): 668–671.
57. Markou, N., Foustieri, M., Markantonis, S. L., Zidi-anakis, B., Hroni, D., Boutzouka, E., & Baltopoulos, G. Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(10): 2459–2462.
58. Honoré, P. M., Jacobs, R., De Regt, J., Van Gorp, V., De Waele, E., & Spapen, H. D. Colistin dosing for treatment of multidrug-resistant Pseudomonas in critically ill patients — please, be adequate! *Crit Care* 2014; 18(1): 412.

Для цитирования. Шалгинских А.О., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Сычев И.Н., Суворова М.П., Быков А.О. Дозирование антибиотиков у пациентов с сепсисом, которым проводится заместительная почечная терапия // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 47–57.

