



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.041>



Мательский Н.А.¹ ✉, Пузанов Р.М.², Горбич Ю.Л.³, Горбич О.А.⁴, Солнцева А.В.¹,
Белевцев М.В.¹, Походня Ю.Г.², Костин Д.Г.², Кулагин А.Е.⁵, Солоненко Д.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

² Национальная антидопинговая лаборатория, Минск, Беларусь

³ Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁴ 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁵ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Терапевтический лекарственный мониторинг колистина в отделении реанимации и интенсивной терапии детского онкогематологического стационара

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мательский Н.А. – сбор материала, обработка результатов, статистический анализ, написание статьи; Пузанов Р.М. – сбор материала, обработка результатов; Горбич Ю.Л. – дизайн исследования, обработка результатов, статистический анализ, редактирование статьи; Горбич О.А. – дизайн исследования, редактирование статьи; Солнцева А.В. – дизайн исследования; Белевцев М.В. – редактирование статьи; Походня Ю.Г. – дизайн исследования; Костин Д.Г. – дизайн исследования; Кулагин А.Е. – редактирование статьи; Солоненко Д.А. – сбор материала.

Подана: 28.03.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: matselski@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить особенности фармакокинетики колистина среди пациентов с сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. В настоящее когортное исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 1 года до 25 лет, которые находились в отделении реанимации и интенсивной терапии онкогематологического стационара с диагнозом «сепсис». Всем пациентам с целью лечения MDR/XDR Грам– сепсиса назначался колистин в виде непрерывной суточной инфузии в дозе 150 тыс. МЕ/кг/сут, с предварительной нагрузочной дозой, равной 150 тыс. МЕ/кг, за полчаса. Целевые значения равновесной плазменной концентрации колистина были приняты в диапазоне от 2 до 4 мг/л.

Результаты. Терапевтический диапазон был достигнут лишь у 11 человек (36,7%). В 15 случаях (50,0%) плазменная концентрация была ниже терапевтического диапазона, а в 4 (13,3%) – повышена. У пациентов, которым проводилась почечно-заместительная терапия, повышенные значения плазменной концентрации колистина чаще были в случае применения диализата менее 30 мл/кг/ч, сниженные значения – в случае применения скорости диализата более 40 мл/кг/ч, целевой терапевтический диапазон чаще достигался в интервале от 30 до 40 мл/кг/ч. Неадекватная плазменная концентрация колистина ассоциировалась с риском неблагоприятного исхода.

Заключение. Для подбора эффективной и безопасной дозы колистина необходимо в обязательном порядке осуществлять проведение терапевтического лекарственного

мониторинга с дальнейшей своевременной коррекцией дозы, особенно для пациентов на фоне проводимой почечно-заместительной терапии.

Ключевые слова: сепсис, CCBO, SOFA, терапевтический лекарственный мониторинг, колистин, почечно-заместительная терапия

Nikita A. Matselski¹ ✉, Roman M. Puzanov², Yuri L. Gorbich³, Olga A. Gorbich⁴, Anzhelika V. Solntseva¹, Mikhail V. Belevtsev¹, Yuri G. Pohodnya², Dmitry G. Kostin², Aleksei E. Koulagin⁵, Dmitry A. Salanenko¹

¹ Republic Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² National Anti-Doping Laboratory, Minsk, Belarus

³ Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ 1-st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁵ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Therapeutic Drug Monitoring of Colistin in the Intensive Care Unit of a Pediatric Oncohematology Hospital

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Nikita A. Matselski – collection of material, processing of results, statistical analysis, writing an article; Roman M. Puzanov – collection of material, processing of results; Yuri L. Gorbich – research design, processing of results, statistical analysis, article editing; Olga A. Gorbich – research design, article editing; Anzhelika V. Solntseva – research design; Mikhail V. Belevtsev – article editing; Yuri G. Pohodnya – research design; Dmitry G. Kostin – research design; Aleksei E. Koulagin – article editing; Dmitry A. Salanenko – collection of material.

Submitted: 28.03.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: matselski@gmail.com

Abstract

Purpose. To explore the characteristics of the pharmacokinetics of colistin among patients with sepsis in the intensive care unit.

Materials and methods. The cohort study included 30 patients aged 1 to 25 years who were in the intensive care unit of an oncohematology hospital with a diagnosis of sepsis. For the treatment of MDR/XDR gram negative sepsis, all patients were prescribed colistin as a continuous daily infusion at a dose of 150.000 IU/kg/day, with loading dose of 150.000 IU/kg per during 30 min. Target values for steady-state plasma colistin concentrations were adopted in the range of 2 to 4 mg/L.

Results. The therapeutic range was reached in only 11 people (36.7%). In 15 cases (50.0%) the plasma concentration was below the therapeutic range, and in 4 (13.3%) it was increased. In patients undergoing renal replacement therapy, elevated values of plasma colistin concentrations were more likely to occur when dialysate was used less than 30 ml/kg/h, decreased values were observed when dialysate rates were more than 40 ml/kg/h, and the target therapeutic range was more often achieved in the range from 30 to 40 ml/kg/h. Inadequate plasma concentrations of colistin were associated with a risk of adverse outcome.

Conclusion. To select an effective and safe dose of colistin, it is important to carry out therapeutic drug monitoring with further timely dose adjustment, especially for patients undergoing renal replacement therapy.

Keywords: sepsis, SIRS, SOFA, therapeutic drug monitoring, colistin, renal replacement therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Неэффективность антибактериальных лекарственных средств (АБЛС) представляется одной из самых тревожных проблем здравоохранения во всем мире. Механизмы резистентности проявляются почти во всех клинических изолятах бактерий, а рецидивирующие инфекции, вызванные персистентными бактериями, препятствуют успешному лечению инфекционной патологии. Наиболее часто микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью вызывают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). В последние годы увеличилось число пациентов, подверженных риску развития сепсиса, в связи с появлением новых режимов агрессивной иммуносупрессивной химиотерапии, а также ростом частоты проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в том числе для пациентов, которые еще двадцать лет назад не рассматривались в качестве кандидатов на проведение данного медицинского вмешательства.

В этом контексте изучаются и разрабатываются новые противoinфекционные стратегии, направленные на борьбу с бактериями, обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и экстремальной лекарственной устойчивостью (ЭЛУ) [1].

Ряд приоритетных возбудителей, наиболее часто вызывающих инфекции в стационаре, был выделен в группу ESCAPES (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Следует отметить, что реальная опасность появилась с распространением карбапенемаз – микробных ферментов, обуславливающих устойчивость к карбапенемам [2]. Таким образом, для карбапенем-резистентных штаммов, в том числе продуцирующих MBL (устойчивость к цефтазидиму/авибактаму), ввиду отсутствия регистрации антибактериальных лекарственных средств из группы монобактамов – азтреонама, а также недоступности нового АБЛС из группы цефалоспоринов – цефидерокола – единственной возможной опцией остается назначение полимиксинов.

Колистин относится к группе полимиксинов, которые характеризуются активным бактерицидным действием в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, имеющих гидрофобную внешнюю мембрану, а именно *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenza*, *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. [3–5]. Следует отметить, что колистин был представлен на фармацевтическом рынке еще в 1959 году, однако из-за выраженной нейро- и нефротоксичности, а также по причине открытия аминогликозидов он длительное время позиционировался в качестве лекарственного средства второй линии [6–8].

Колистин представляет собой смесь из 30 полипептидов. Основными полипептидами являются колистин А (полимиксин E1) и колистин В (полимиксин E2), сумма

которых составляет >90% от общей суммы всех полипептидов. Несмотря на долгую историю, только в 2006 году выяснилось, что колистиметат натрия является неактивным пролекарством колистина, в то время как антимикробным эффектом в большей степени обладает именно активный колистин [9].

На территории Республики Беларусь единственным представителем среди полимиксинов выступает лекарственное средство Колилат, которое содержит в качестве действующего вещества колистиметат натрия, также известно как колистина метансульфонат (CMS), являющийся пролекарством и под действием гидролиза превращающийся в активную форму – колистин.

Существуют различные подходы к маркировке флаконов и доз для парентерального применения CMS. Первый подход, используемый в странах Южной и Северной Америки, – это указание миллиграммов активности основания колистина (CBA). Другой подход – это представление дозы в виде международных единиц (МЕ), применяемый в странах Европы. Коэффициент пересчета: 1 млн МЕ соответствует 80 мг колистиметата натрия (пролекарства) и 33 мг активного основания колистина [10].

Ввиду неуклонного роста устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам единственным выходом для борьбы против штаммов микроорганизмов с МЛУ и ЭЛУ является оптимизация и персонализация дозы и режимов дозирования антимикробных лекарственных средств для каждого пациента с целью создания максимальной терапевтической эффективности при сведении к минимуму токсических эффектов, базируясь на особенностях фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) лекарственных средств.

Исходя из вышеизложенного, следует обратить особое внимание на имеющиеся пограничные значения чувствительности/устойчивости основных возбудителей к колистину. Рабочие группы обществ CLSI (33st Edition, 2023) и EUCAST (v. 14.0, 2024) по определению чувствительности и пограничных значений для колистина определили рекомендуемые значения МПК (табл. 1) [11, 12].

Согласно данным табл. 1, целевые значения равновесной плазменной концентрации (C_{ss}), которые необходимо поддерживать, должны находиться в пределах 2–4 мг/л.

Таблица 1
Пограничные значения, рекомендованные CLSI/EUCAST для колистина
Table 1
CLSI/EUCAST recommended breakpoints for colistin

Микроорганизм	МПК колистина, мг/л		
	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
CLSI 33 st Edition, 2023			
Acinetobacter spp.	–	≤2	≥4
Pseudomonas aeruginosa	–	≤2	≥4
Enterobacterales	–	≤2	≥4
EUCAST v. 14.0, 2024			
Acinetobacter spp.	≤2	–	>2
Pseudomonas aeruginosa	≤4	–	>4
Enterobacterales	≤2	–	>2

Колистин является концентрационно-зависимым АБЛС, и его эффективность определяется отношением площади под фармакокинетической кривой (AUC) к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Целевые значения AUC/MIC варьируют от 27,6 до 45,9 [13]. В то же время, согласно обзору международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов, площадь под фармакокинетической кривой должна быть порядка $50 \text{ мг} \times \text{ч/л}$, таким образом обеспечивается поддержание усредненной плазменной концентрации ($C_{ss,avg}$) на уровне 2 мг/л . В некоторых случаях допустимо придерживаться целевого показателя AUC порядка $100 \text{ мг} \times \text{ч/л}$, который будет соответствовать $C_{ss,avg} 2\text{--}4 \text{ мг/л}$, представленные концентрации позволяют избежать токсического воздействия [14]. Следует отметить, что данной плазменной концентрации может быть недостаточно для лечения инфекций нижних дыхательных путей, поэтому в таких случаях существует острая необходимость в добавлении ингаляций колистина.

Основными параметрами фармакокинетики являются клиренс (объем плазмы, очищающийся от препарата за единицу времени), объем распределения и период полувыведения (время, в течение которого концентрация лекарственного средства в плазме уменьшится вдвое).

Объем распределения (Vd) – это гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения введенной дозы лекарственного средства в концентрации, равной его концентрации в сыворотке крови. Объем распределения рассчитывается как соотношение введенной дозы антимикробного лекарственного средства и его плазменной концентрации. Более высокое значение показателя Vd свидетельствует о том, что лекарственное средство интенсивно распределяется в тканях, а низкое значение Vd – о том, что оно концентрируется в плазме. На объем распределения влияют свойства лекарственного средства, такие как липофильность, гидрофильность, степень связывания с белками плазмы и молекулярная масса. Для липофильных антимикробных лекарственных средств, которые легко проникают через тканевые барьеры, в целом характерны высокие значения Vd, в то время как гидрофильные антимикробные лекарственные средства характеризуются более низкими значениями Vd [15]. При ожирении увеличивается Vd как гидрофильных, так и (особенно) липофильных антимикробных лекарственных средств из-за увеличенных безжировой массы тела и жировой ткани, что приводит к более низким (по сравнению с ожидаемыми) концентрациям антимикробных лекарственных средств в плазме. Принимая во внимание другие свойства антимикробных лекарственных средств и клиническую картину инфекционного заболевания, в целом рекомендуется использовать фактическую массу тела для дозирования липофильных антимикробных лекарственных средств и идеальную (или скорректированную) массу тела для дозирования гидрофильных антимикробных лекарственных средств.

Заслуживает внимания тот факт, что септические состояния могут оказывать выраженное влияние на фармакокинетику лекарственных средств. Например, объем распределения у таких пациентов значительно увеличивается для гидрофильных антимикробных лекарственных средств за счет повышенной проницаемости капилляров (синдром капиллярной утечки), поэтому требуются гораздо большие дозы для достижения оптимальной концентрации в очаге инфекции [16].

Дозирование антимикробных лекарственных средств для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вызывает еще большие трудности,

поскольку необходимо учитывать сопутствующую полиорганную недостаточность, проводимую массивную инфузионную терапию, сопутствующую гипопроотеинемии и т. д. Известно, что различные антимикробные лекарственные средства имеют разную степень связывания с белками. Так, например, меропенем и дорипенем связываются с белками плазмы крови на 5–10%, в то время как ванкомицин – на 55–60%, тейкопланин – на 95%. Снижение уровня сывороточного альбумина у пациентов в критическом состоянии приводит к снижению связывания антимикробного лекарственного средства с белками и повышению уровня свободной фракции для антимикробного лекарственного средства с высокой степенью связывания с белком. Это в свою очередь может увеличивать вероятность побочных эффектов, например, развития почечной недостаточности при использовании ванкомицина или тейкопланина. Гипоальбуминемия может быть вызвана снижением синтеза альбумина, увеличением катаболизма альбумина (инфекционные заболевания, сепсис), повышенной потерей (нефротический синдром, обширные ожоги), гемодилюцией. По данным проспективного обзорного исследования среди пациентов, находившихся в ОРИТ и получавших антимикробные лекарственные средства, увеличенный почечный клиренс (клиренс креатинина >130 мл/мин/1,73 м²) имел место у 51,6% и приводил к более высоким показателям неэффективности лечения в сравнении с пациентами отделений общего профиля (27,3% против 12,9%, $p=0,04$). По результатам проведенного исследования DALI (Defining antibiotic levels in intensive care unit patients), которое включало около 500 пациентов из 70 ОРИТ, эксперты пришли к выводу о том, что дозирование антимикробных лекарственных средств у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии должно отличаться от стандартного режима дозирования в силу проведения инфузионной терапии, наличия полиорганной недостаточности, увеличения объема распределения и не может быть идентичным рекомендуемому для общесоматического профиля, так как ФК/ФД на начальном этапе исследуется среди здоровых добровольцев. Изучение концентрации антимикробных лекарственных средств у пациентов в ОРИТ демонстрирует, что для достижения эффекта дозу необходимо увеличивать на 74% от рекомендуемой [17].

С учетом распределения МПК колистина в отношении большинства микроорганизмов стандартный режим дозирования не позволяет достичь оптимального значения фармакодинамического показателя индекса AUC/MIC (50–100), что соответствует равновесной концентрации (C_{ss}), равной 2–4 мг/л, у подавляющего большинства пациентов. Более того, расчет AUC с целью проведения терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации PK/PD индекса крайне трудоемкий и сложный. С этой целью предложено суточное титрование колистина с предварительной загрузочной дозой [18]. В данном случае определение достижения целевой плазменной концентрации возможно производить на протяжении всего режима дозирования на основании однократного определения плазменной концентрации через 4–5 интервалов $T_{1/2}$ от момента назначения препарата, где полученный результат будет трактоваться как равновесная плазменная концентрация (C_{ss}).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности фармакокинетики колистина среди пациентов с сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 30 пациентов в возрасте от 1 года до 25 лет ($M_e = 12$ (8; 15) лет), которые находились в ОРИТ онкогематологического стационара с диагнозом «сепсис» в период с сентября 2023 г. по февраль 2024 г. Из них представители мужского пола составили 18 человек (60,0%), женского пола – 12 (40,0%). Всем пациентам колистин назначался строго по показаниям в качестве препарата резерва для лечения MDR/XDR Грам– инфекции. Для внутривенного введения использовали лекарственное средство Колилат производства Республики Беларусь. Все пациенты получали колистин в виде непрерывной суточной инфузии в дозе 150 тыс. МЕ/кг/сут, с предварительной нагрузочной дозой, равной 150 тыс. МЕ/кг, за полчаса.

Клиренс колистина и, как следствие, равновесная плазменная концентрация зависят от функции почек. Оценка почечной функции проводилась на протяжении 24 ч. от начала фармакокинетического исследования путем определения клиренса эндогенного креатинина методом Тареева – Реберга.

Пациенты, которым проводилась почечно-заместительная терапия (ПЗТ), имели стадию согласно RIFLE классификации F (failure) или L (lost) и сопутствующую анемию. Все пациенты без исключения получали колистин согласно стандартному режиму дозирования (150 тыс. МЕ/кг/сут, с нагрузочной дозой 150 тыс. МЕ/кг). Всем лицам, включенным в выборку, ПЗТ проводилась в режиме продленного вено-венозного гемодиализа (CVVHD), скорость потока 3–5 мл/кг/мин, объем ультрафильтрации (УФ) выставлялся индивидуально в зависимости от возраста пациента и состояния воле-мического статуса. Скорость диализата (мл/кг/ч) – основного показателя, обуславливающего «интенсивность» диффузии (обмена молекулами между контуром крови и диализным контуром через полупроницаемую мембрану по градиенту концентрации), определялась степенью выраженности метаболических и электролитных нарушений и могла варьировать от 15 мл/кг/ч до 65 мл/кг/ч. Выбор гемофильтра был продиктован идеальной массой тела (ИМТ) пациента (до 25–30 кг применялись AV 400S, 30–70 кг – AV 600S, для пациентов с ИМТ более 70 кг – AV 1000S).

Поскольку антимикробным эффектом обладает колистин, а не колистиметат натрия (пролекарство), то и в сыворотке крови проводилось определение двух основных полипептидов: колистин А (полимиксин E1) и колистин В (полимиксин E2). Определение плазменной концентрации остальных 28 полипептидов не выполнялось ввиду их незначительного вклада в общую концентрацию (менее 10%). Забор образцов крови у пациентов производили на третьи сутки от начала терапии колистином. После этого пробы центрифугировали, аликвотировали, замораживали и передавали в УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория», где и проводилось количественное определение день в день.

Целевые значения равновесной плазменной концентрации (C_{ss}) колистина были приняты в диапазоне от 2 до 4 мг/л. Полученные значения выше/ниже указанных трактовались как неадекватное дозирование, что в последующем требовало коррекции дозы антимикробного лекарственного средства. Общее количество проб плазмы крови, подвергшееся определению концентрации колистина, составило 90.

Для количественного определения колистина в плазме крови нами был применен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС). В работе использовали жидкостной хроматограф Sciex Exion LC с масс-спектрометрическим детектором типа «тройной квадруполь»

Sciex Triple Quad 6500+, а также жидкостной хроматограф Thermo Dionex Ultimate 3000 с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения типа «квадруполь – орбитальная ловушка» Q Exactive Plus. Разделение компонентов проб выполняли на колонке Thermo Hypersil Gold C18 (50×2,1 мм; 5 мкм). Оценка результатов инструментального анализа проводилась с помощью программного обеспечения используемой хромато-масс-спектрометрической системы: Analyst MultiQuant Software (AB Sciex, США) и Xcalibur Quan Browser (Thermo Fisher Scientific Inc., США) соответственно.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась в программах Statistica 12.0 (StatSoft®, США), Microsoft Excel 2016 (Microsoft®, США). Оценка нормальности распределения проводилась с использованием методики Шапиро – Уилка. Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Различия между группами считались статистически достоверными, если значение ошибки 1 рода (p) было менее 0,05. Для сравнения трех групп по количественному признаку применялся ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса (ANOVA). В случае получения статистически значимых различий проводились апостериорные сравнения для обнаружения, между какими группами имеются различия. С целью попарного сравнения нескольких групп применялся критерий Манна – Уитни с новым критическим уровнем значимости: $0,05 / 3 = 0,017$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 30 пациентов, включенных в выборку, терапевтический диапазон был достигнут лишь у 11 человек (36,7%). В 15 случаях (50,0%) плазменная концентрация была ниже терапевтического диапазона, а в 4 (13,3%) – повышена (рис. 1, 2).

Среди пациентов с адекватной плазменной концентрацией ($n=11$) нормальная почечная функция была отмечена лишь у 4 человек (36,4%), остальные 7 пациентов (63,6%) характеризовались сниженной функцией, троим проводилась почечная заместительная терапия.

У оставшихся 19 (63,3%) пациентов равновесная плазменная концентрация была отличной от целевой (2–4 мг/л): снижена у 15 человек (50,0%) и повышена у 4 (13,3%),

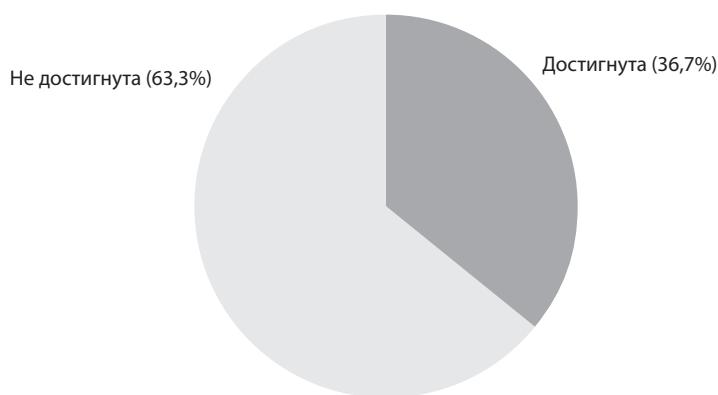


Рис. 1. Адекватность дозирования колистина ($C_{ss} = 2-4$ мкг/мл) среди 30 пациентов
Fig. 1. Adequacy of colistin dosing ($C_{ss} = 2-4$ µg/ml) among 30 patients

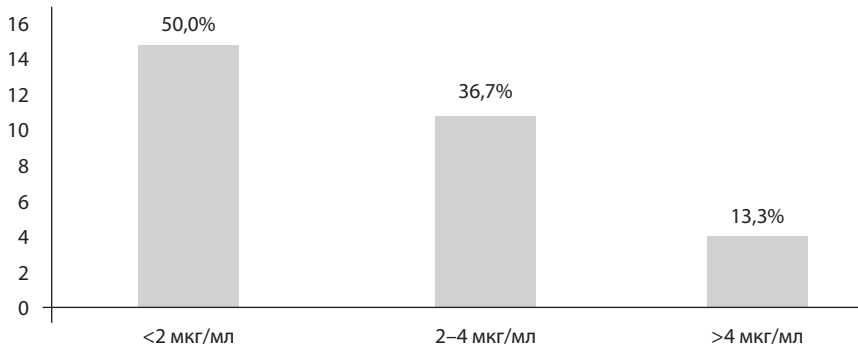


Рис. 2. Распределение пациентов (n=30) в зависимости от полученной C_{ss}
Fig. 2. Distribution of patients (n=30) depending on the received C_{ss}

ПЗТ проводилась 6 пациентам (31,6%). Среди пациентов со сниженной целевой плазменной концентрацией 7 человек (46,7%) из 15 имели повышенный почечный клиренс (табл. 2).

Исходя из результатов статистического анализа, неадекватная плазменная концентрация колистина ассоциировалась с риском неблагоприятного исхода (ОШ=1,9; 95% ДИ 0,6–8,9).

Более детальное изучение пациентов (n=7), которым проводилась почечно-заместительная терапия, показало вариабельность полученных плазменных концентраций (n=33) в зависимости от интенсивности проведения CVVHD (табл. 3).

Согласно данным, представленным в табл. 3, повышенные значения плазменной концентрации колистина чаще ассоциировались с применением скорости диализа менее 30 мл/кг/ч, сниженные значения – в случае применения скорости диализата более 40 мл/кг/ч, в то же время целевой терапевтический диапазон чаще достигался в интервале от 30 до 40 мл/кг/ч.

Таблица 2
Характеристика пациентов и адекватность дозирования
Table 2
Patient characteristics and dosing adequacy

	Адекватное дозирование	Неадекватное дозирование
Общее кол-во пациентов	11 (36,7%)	19 (63,3%)
Кол-во пациентов с C _{ss} <2 мг/л	–	15 (50,0%)
Кол-во пациентов с C _{ss} >4 мг/л	–	4 (13,3%)
Кол-во пациентов с ПЗТ	3 (27,2%)	4 (21,0%)
Повышенный почечный клиренс	–	7 (36,8%)*
Возрастная норма клиренса	4 (36,4%)	1 (5,4%)
Сниженный почечный клиренс	4 (36,4%)	7 (36,8%)
Благоприятный исход	7 (63,6%)	9 (47,4%)
Неблагоприятный исход	4 (36,4%)	10 (52,6%)

Примечание: * все пациенты имели равновесную плазменную концентрацию <2 мг/л.

Таблица 3
Терапевтический лекарственный мониторинг (общее количество проб = 33) у пациентов с различными параметрами ПЗТ
Table 3
Therapeutic drug monitoring (total number of samples = 33) in patients with different RRT parameters

Скорость диализата	<30 мл/кг/ч	30–40 мл/кг/ч	>40 мл/кг/ч	p
Общее кол-во проб	17	5	11	
Уровень плазменной концентрации:				
– снижен	–	–	8	
– нормальный	1	5	3	
– повышен	16	–	–	
Значение плазменной концентрации (Ме), мг/л	6,3 [5,2; 7,1]	3,3 [2,8; 3,9]	1,8 [1,5; 2,0]	<0,017
УФ (Ме), мл/кг/ч	2,8 [2,6; 4,0]	3,2 [3,1; 3,4]	5,6 [4,8; 6,2]	>0,017
Альбумин (Ме), г/л	38,8 [35,6; 40,7]	43 [41,0; 46,5]	40,3 [38,9; 42,1]	>0,017

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Среди пациентов онкогематологического профиля в связи с проведением массивной инфузионной терапии, наличием сопутствующих измененных показателей фармакокинетики на фоне развития ИСМП для подбора эффективной и безопасной дозы колистина необходимо в обязательном порядке осуществлять проведение терапевтического лекарственного мониторинга с дальнейшей своевременной коррекцией дозы лекарственного средства в зависимости от плазменной концентрации. Более того, полученные в этом исследовании данные указывают на необходимость индивидуального подбора режима дозирования колистина в зависимости от различных параметров проводимой почечно-заместительной терапии.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Pacios O, Blasco L, Bleriot I. Strategies to Combat Multidrug-Resistant and Persistent Infectious Diseases. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(2):65–70.
2. *Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria*. Eurosurveillance.org. Available at: <https://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/ee/v15n46/art19719.pdf> (accessed 10 February 2024).
3. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care*. 2015;3(1):3–7.
4. Lim LM., Ly N., Anderson D. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy*. 2010;30(12):1279–1291.
5. Li J. Difficulty in assaying colistin methanesulphonate. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;11(9):773–774.
6. Barnett M., Bushby S., Wilkinson S. Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins. *British journal of pharmacology and chemotherapy*. 2020;23(3):552–574.
7. Schwartz B., Warren M., Barkley F. Microbiological and pharmacological studies of colistin sulfate and sodium colistimethanesulfonate. *Antibiotics annual*. 1958;7:41–60.
8. Ji J., Cheon H., Jun J. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) on the expression of inflammatory cytokines and apoptosis induction in rheumatoid synovial fibroblasts and monocytes. *Journal of Autoimmunity*. 2001;17(3):215–221.
9. Bergen J., Li J., Rayner C. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;50(6):1953–1958.
10. Nation R., Velkov T., Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Infectious Diseases Society of America*. 2014;1(59):88–94.
11. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 33th Informational Supplement*. Wayne, PA: CLSI; 2023. CLSI.org. Available at: https://clsi.org/media/tc4b1paf/m10033_samplepages-1.pdf (accessed 20 March 2024).
12. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0*. 2024. Eucast.org. Available at: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=566&cHash=db55f3a8829726044512a1fe74cce41b (accessed 20 March 2024).
13. Bergen P.J., Li J., Nation R.L. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. *Current opinion in pharmacology*. 2011;11(5):464–469.
14. Eliseeva E.V., Azizov I.S., Zubareva N.A. Review of the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):282–309. doi: 10.36488/cmac.2019.4.282-309. (in Russian)
15. Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):634–49.
16. Udy A.A., Roberts J.A., Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2070–82.
17. Roberts D.M., Roberts J.A., Roberts M.S. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Critical care medicine*. 2012;40(5):1523–1528.
18. Zakharevich V.I., Dmitriev V.V. Colistine pharmacokinetics and Colistimethate sodium daily dose calculation in children with chemotherapy induced neutropenia. *Oncohematology*. 2014;9(2):53–57. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-53-57. (in Russian)