

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Захаревич В.И.

заведующий отделением инфекционного контроля
Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии
ассистент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии
БелМАПО

ОСОБЕННОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

- Мишенью является клетка МИКРОорганизма, а не МАКРОорганизма
- Активность не является постоянной, со временем снижается вследствие развития резистентности
- Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АБ-ТЕРАПИИ

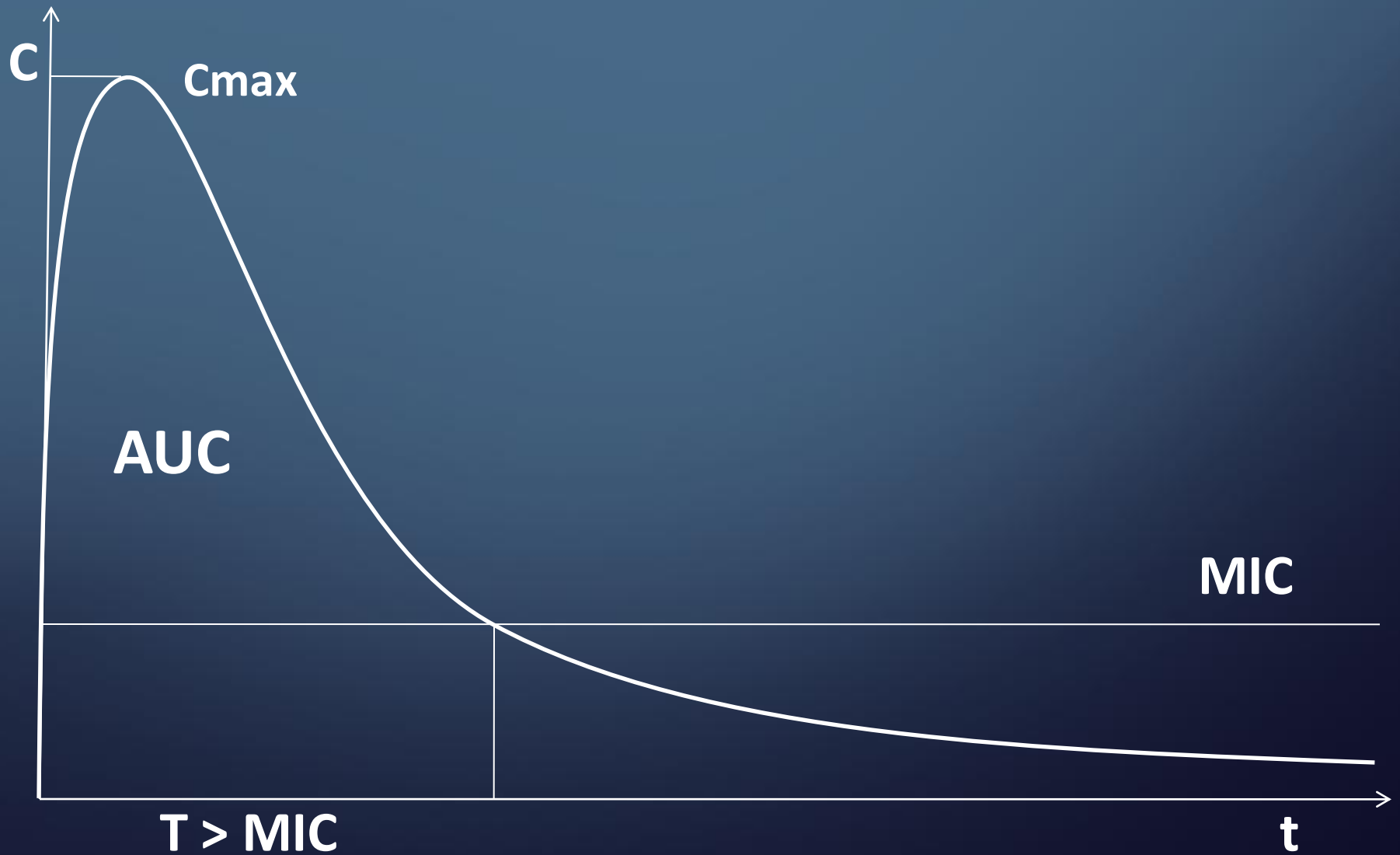


**КОНЦЕПЦИЯ
ФАРМАКОКИНЕТИКИ/
ФАРМАКОДИНАМИКИ
PK/PD**

ФК/ФД: ИСТОРИЯ

- Eagle и соавт. в 1950 г. на примере пеницилина в экспериментах со стрептококковой инфекцией у животных показали, что исход *in vivo* зависел от дозы и интервала введения препарата по отношению к MIC.
 - Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. Clin Infect Dis 2007;45:753-760.
- В 1976 г. Shah и соавт. в исследованиях *in vitro* установили, что антибиотики могут быть разделены на две группы: коцентрационно-зависимые и время-зависимые.
 - Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650-655.

ФАРМАКОКИНЕТИКА/ФАРМАКОДИНАМИКА



ВРЕМЯ-ЗАВИСИМЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

- β -лактамы, макролиды (кроме азитромицина), линкозамиды, флуцитозин
- Эффективность определяется $T > MIC$ (> 40% для карбапенемов, >50% для пенициллинов и >70% для цефалоспоринов)
- В интенсивной терапии желательно достижение $T > MIC$ равного 100% независимо от используемого β -лактама

Drusano GL: Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol 2004, 2:289-300.

Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Wong FA, Corrado M: Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1098-1104.

Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:63-8

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-10.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073-81.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009;49:325-7

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:3484-9.

Bergen P. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010 Sept; 54 (9): 3783 - 3789

Dudhani R. et al. J Antimicrob Chemother 2010 Sept; 65: 1984-90

КОНЦЕНТРАЦИОННО-ЗАВИСИМЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

- Аминогликозиды, даптомицин, метронидазол, эхинокандины, полиены
- Эффективность определяется соотношением $C_{max}/MIC (>10)$

Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Wong FA, Corrado M: Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1098-1104.

Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63–8

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–10.

Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325–7

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3484–9.

Bergen P. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Sept; 54 (9): 3783 – 3789

Dudhani R. et al. *J Antimicrob Chemother* 2010 Sept; 65: 1984-90

АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ

- Фторхинолоны, ванкомицин, азитромицин, линезолид, колистин, тигециклин, эхинокандины, триазолы и другие
- Эффективность определяется соотношением AUC/MIC (ванкомицин ≥ 400 , фторхинолоны >125 , линезолид >50 [80-120], даптомицин >100 , колистин $>36,9$ [*P. aeruginosa*] и $>22,5$ [*A. baumannii*])

Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Wong FA, Corrado M: Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1098-1104.

Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63–8

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–10.

Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325–7

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3484–9.

Bergen P. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Sept; 54 (9): 3783 – 3789

Dudhani R. et al. *J Antimicrob Chemother* 2010 Sept; 65: 1984-90

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Время-зависимые:**

- Предпочитать режимы дозирования с большей частотой
- Сокращать интервалы между введением
- Может быть использована нагрузочная доза
- Продленная инфузия в течение 3-4-24 часов с учетом стабильности в растворе

- **Концентрационно-зависимые:**

- Высокие дозы
- Большие разовые дозы и длинные интервалы между введениями
- Однократное введение всей суточной дозы (для аминогликозидов)
- Однократное введение курсовой дозы (азитромицин)

- **Смешанного действия:**

- Высокие дозы
- Поддержание высокой концентрации
- Может быть использована нагрузочная доза
- Может быть использована продленная инфузия

РАСЧЕТ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ

$$\%T > MIC = \ln \frac{D}{Vd \times MIC} \times \frac{t_{1/2}}{0,693} \times \frac{100}{\tau}$$

$$AUC/MIC = \frac{D}{Vd \times MIC} \times \frac{t_{1/2}}{0,693} \times \frac{24}{\tau}$$

D – доза

Vd – объем распределения

τ – интервал введения

MIC – минимальная ингибирующая концентрация

$t_{1/2}$ – период полувыведения

ФК/ФД ИССЛЕДОВАНИЯ

- На животных
- In vitro
- Моделирование (метод Монте-Карло)
- Проблема однородности групп
- Значительные финансовые затраты

**ФАРМАКОКИНЕТИКА И
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЙ**

ПОЧЕМУ ВАЖНО ЗНАТЬ ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ?

- Данные инструкции производителя обычно предоставляют информацию, полученную в исследованиях на здоровых добровольцах или пациентов в состоянии средней степени тяжести
- MIC внутрибольничных штаммов микроорганизмов и штаммов, характерных для отделений интенсивной терапии, могут отличаться от таковых внебольничных штаммов

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

- **Объем распределения (V_d)**

- гипотетический объем, в котором необходимо растворить данную дозу препарата, чтобы получить концентрацию, равную таковой в плазме

- **Клиренс (Cl)**

- объем плазмы, очищающийся от препарата в единицу времени

- **Период полувыведения ($t_{1/2}$)**

- время, в течение которого концентрация препарата в плазме уменьшится вдвое
- $t_{1/2\alpha}$ - период полувыведения в фазу распределения
- $t_{1/2\beta}$ - период полувыведения в фазу элиминации

Vd – объем распределения:
определяет нагрузочную дозу

↑: сепсис, шок, гипопроteinемия,
волевическая реанимация, синдром
капиллярной утечки, ожоговая
болезнь, отеки, политравма,
кровопотеря, потери по дренажам,
полное парентеральное питание,
сниженный сердечный выброс,
асцит, плеврит

↓Cmax,
↓AUC,
↑время
достижения C_{ss}
(T>MIC)

↑ ДОЗУ

Cl – клиренс (почечный):
определяет поддерживающую дозу

↑: сепсис, ожоговая
болезнь,
кровопотеря,
потери по
дренажам,
нейтропения,
почти любое
критическое
состояние до
декомпенсации
кровообращения

↓Cmin,
↓AUC,
↓C_{ss}
(T>MIC)

↓: повреж-
дение
почек,
возраст >75
лет

↑Cmin,
↑AUC,
↑C_{ss}
(T>MIC)

↓ ДОЗУ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

- Синдром «капиллярной утечки» и волевическая реанимация



- Увеличение объема распределения (V_d)



- Снижение C_{max} и АУС пиперациллина * и C_{max} гентамицина и тобрамицина **

*Jukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, Eichler HG, Muller M: Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. Crit Care Med 2001, 29:385-391.

** Dorman T, Swoboda S, Zarfeshenfard F, Trentler B, Lipsett PA: Impact of altered aminoglycoside volume of distribution on the adequacy of a three milligram per kilogram loading dose. Critical Care Research Group. Surgery 1998, 124:73-78.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

- Гломерулярная гиперфльтрация наблюдается у 65% пациентов в критическом состоянии, не имевших ранее повреждения почек*, что является предиктором недостижимости фармакодинамической цели терапии β -лактами**
 - Факторы риска: мужской пол, молодой возраст, политравма, ИВЛ, использование инотропов, увеличенный сердечный выброс, ССВО, общее тяжелое состояние
- Гипоальбуминемия приводит к большему распределению препарата и к повышению почечного клиренса ***

* Udy AA, Putt MT, Shanmugathan S, et al. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. Int J Antimicrob Agents 2010; 35:606–608.

** Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. Chest 2012; 142:30–39

*** Pea F, Viale P, Furlanut M: Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharma-cokinet 2005, 44:1009-1034.

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

• Проба Тареева-Реберга

• СКФ =

$$(Kp_{\text{мочи}} \times V_{\text{мочи}}) / (Kp_{\text{плазмы}} \times T_{\text{(мин)}}) \times 1,73/S$$

- $Kp_{\text{мочи}}$ - уровень креатинина мочи
- $V_{\text{мочи}}$ - объем мочи
- $Kp_{\text{плазмы}}$ - уровень креатинина плазмы
- $T_{\text{(мин)}}$ - время в минутах
- S – площадь поверхности тела

- **Формулы (Cockcroft-Gault, Schwartz) – не работают в интенсивной терапии ОПН!!!**

ГИДРОФИЛЬНЫЕ VS. ЛИПОФИЛЬНЫЕ

	Гидрофильные	Липофильные
Примеры	β -лактамы, аминогликозиды, гликопептиды, колистин	фторхинолоны, линезолид, тигециклин, макролиды, линкозамиды
Влияние патофизиологии критических состояний	Увеличивается Vd и Cl	В меньшей степени подвержены изменениям фармакокинетики
Связывание с белками плазмы	Как правило, низкое	Как правило, высокое
Выведение	Преимущественно почками	Преимущественно печенью
Фармакокинетика при CRRT	Существенно меняется, как правило, клиренс выше, чем при олигоанурии, но ниже, чем при нормальной функции почек	Меняется в меньшей степени, может увеличиваться внепочечный клиренс, CRRT может не оказывать влияния

ДОЗИРОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ

- Предпочтение бактерицидным антибиотикам
- Использование максимальных и субмаксимальных доз
- Режим дозирования на основании фармакодинамики антибиотиков
- Коррекция режима дозирования с учетом измененной фармакокинетики
- Первая доза («нагрузочная») и скорость инфузии НЕ УМЕНЬШАЮТСЯ даже при низком клиренсе эндогенного креатинина

АКІ В ОИТР

- Развивается у 35% пациентов
- У 50% пациентов – сепсис-индуцированное
- Общая летальность от АКІ – 45%
- Летальность от сепсис-индуцированного АКІ – 70%

Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. Crit Care Med 2007;35:1837-43.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. JAMA 2005;294:813-8.

Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. Crit Care 2006;10:R73

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АКІ

Остаточный почечный и
внепочечный клиренс

Достижение адекватной
концентрации в очаге инфекции

Экстракорпоральный клиренс

Рост АБ-резистентности

Гипоальбуминемия и
увеличенный V_d

Высокие дозы

Профилактика токсичности

Сниженный почечный клиренс

Снижение расходов на АБ-
терапию

Низкие дозы

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 6

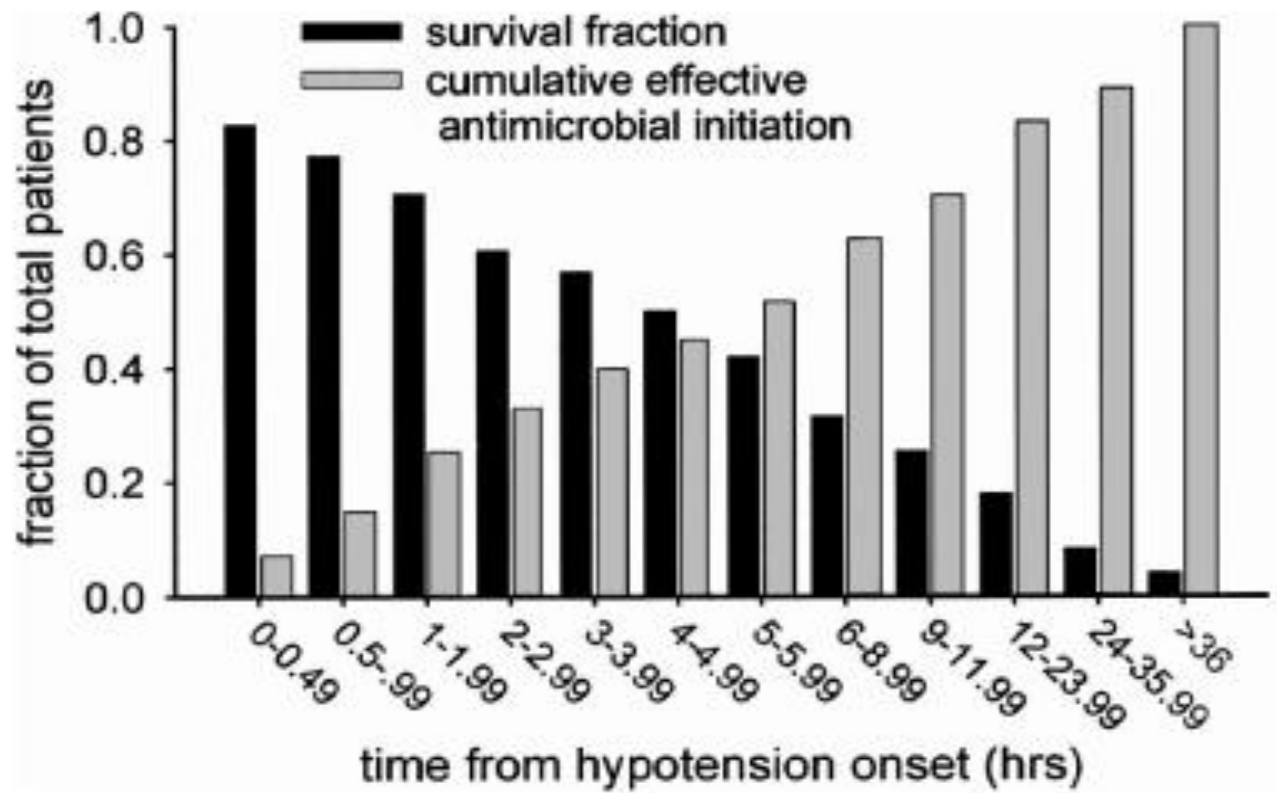


Figure 1. Cumulative effective antimicrobial initiation following onset of septic shock-associated hypotension and associated survival. The x-axis represents time (hrs) following first documentation of septic shock-associated hypotension. *Black bars* represent the fraction of patients surviving to hospital discharge for effective therapy initiated within the given time interval. The *gray bars* represent the cumulative fraction of patients having received effective antimicrobials at any given time point.

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 6

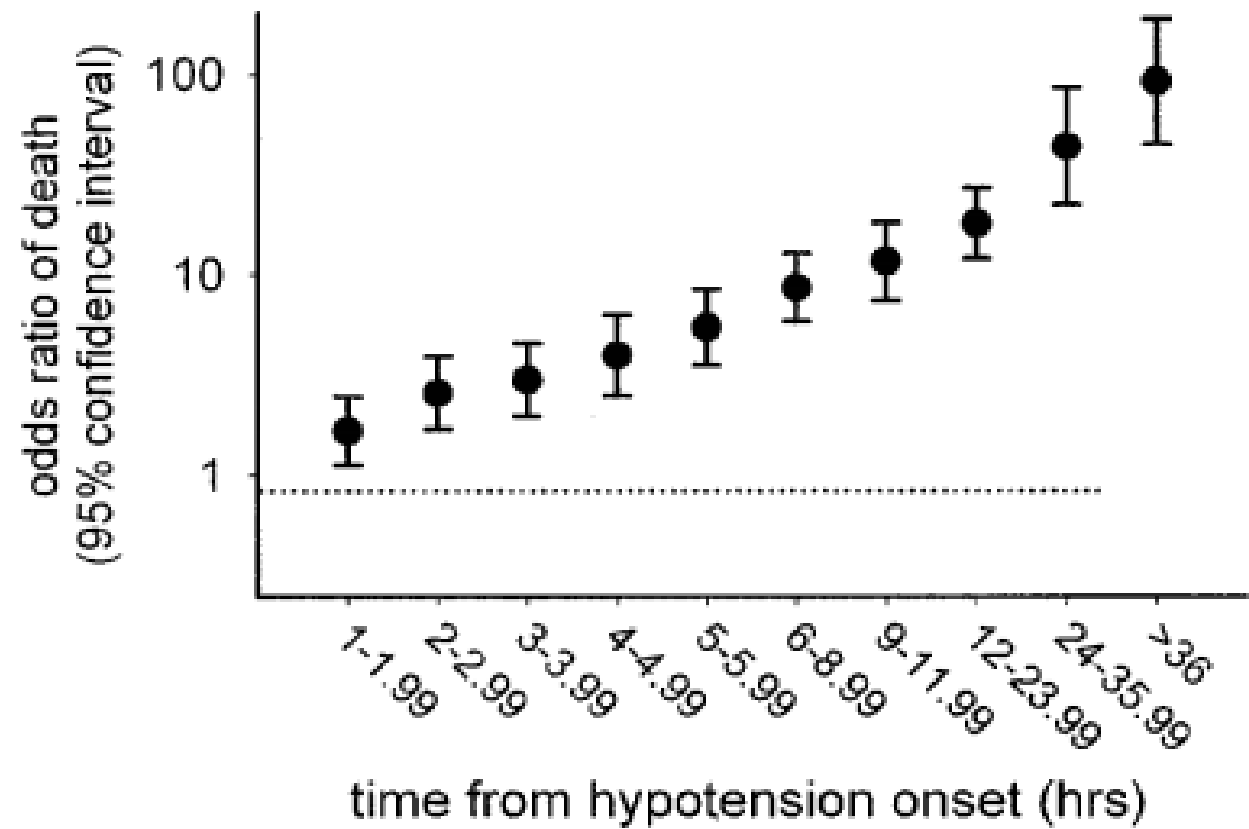


Figure 2. Mortality risk (expressed as adjusted odds ratio of death) with increasing delays in initiation of effective antimicrobial therapy. Bars represent 95% confidence interval. An increased risk of death is already present by the second hour after hypotension onset (compared with the first hour after hypotension). The risk of death continues to climb, though, to >36 hrs after hypotension onset.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ФАРМАКОКИНЕТИКА

- V_d увеличен вследствие задержки жидкости и других патофизиологических процессов (ССВО, синдром капиллярной утечки и т.д.)
- Cl почечный снижен пропорционально степени повреждения почек
- Может увеличиваться внепочечный клиренс некоторых лекарственных средств
- Влияние RRT (в том числе CRRT) на клиренс лекарственных средств variabelно

КЛИРЕНС ПРИ CRRT

- Взаимодействие препарат/мембрана:
 - Заряд препарата
 - Эффект Гиббса-Донана
 - Адсорбция на мембране
- Молекулярная масса препарата
- Связывание с белками плазмы
- Объем распределения
- Скорость потока крови
- Скорость потока диализата/субституата
- Остаточный диурез

КЛИРЕНС ПРИ CRRT

$$Cl_{CVVH(post)} = Q_f \times S_c$$

$$Cl_{CVVH(pre)} = Q_f \times S_c \times \frac{Q_b}{Q_b + Q_{rep}}$$

$$Cl_{CVVHD} = Q_d \times S_d$$

$Cl_{CVVH(post)}$ – клиренс при CVVH с постдилюцией

$Cl_{CVVH(pre)}$ – клиренс при CVVH с преддилюцией

Cl_{CVVHD} – клиренс при CVVHD

Cl_{CVVHDF} – клиренс при CVVHDF

Q_b – поток крови

Q_d – поток диализата

Q_f – поток ультрафильтрата

Q_{rep} – поток субституата

S_c – коэффициент просеивания

S_d – коэффициент насыщения

КЛИРЕНС ПРИ CRRT

- Основные параметры, определяющие клиренс – коэффициенты просеивания/насыщения (S_c и S_d) и поток эффлюента (диализат или ультрафильтрат – Q_d и Q_f)
- S_c и S_d относятся к свободной фракции вещества (несвязанной с белками плазмы)
- Поры фильтров пропускают молекулы с массой 10000-30000 (молекулярная масса ванкомицина – 1448 Da, тейкопланина – 1878 Da), потому S_c и S_d не зависят от молекулярной массы, только от степени связывания с белками плазмы (S_c и S_d по сути равны свободной фракции)
- Поток крови также имеет небольшое значение

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ CRRT

- Нагрузочная доза определяется исходя из данных о V_d , как правило, увеличенном у пациентов в критическом состоянии, и не зависит ни от функции почек, ни от режима CRRT
 - **обычно больше стандартной дозы**
- Поддерживающая доза определяется исходя из предполагаемого клиренса CRRT + остаточный клиренс (почечный и внепочечный)
 - **обычно меньше стандартной дозы**

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ CRRT

$$D_{\text{load}} = C_{\text{target}} \times V_d$$

Расчёт Cl_{CRRT} в зависимости от режима

$$Cl_{\text{tot}} = Cl_{\text{CRRT}} + Cl_{\text{non-CRRT}}$$

Целевой фармакодинамический параметр

$\%T > MIC$

Расчёт скорости элиминации =
концентрация $\times Cl_{\text{tot}}$

Скорость поддерживающей инфузии = скорости элиминации

C_{max}/MIC

Расчёт $t_{1/2} = 0,693 \times V_d / Cl_{\text{tot}}$

Расчёт времени достижения целевой остаточной концентрации

Повтор нагрузочной дозы через данный временной интервал

AUC_{24}/MIC

Расчёт целевой средней концентрации ($C_{\text{target mean}}$) = целевая $AUC_{24}/24$

Расчёт интервала дозирования =
 $D / (C_{\text{target mean}} \times Cl_{\text{tot}})$

Повтор нагрузочной дозы через данный временной интервал

**ФАРМАКОКИНЕТИКА
НАИБОЛЕЕ АКТУАЛЬНЫХ
АНТИБИОТИКОВ НА ФОНЕ
НЕПРЕРЫВНОЙ ПОЧЕЧНОЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

ESKAPE

- *Enterococcus species*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella species*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter species*

ESCAPE

- *Enterococcus species*
- *Staphylococcus aureus*
- *Clostridium difficile*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacteriaceae*

ТЕРАПИЯ ГР «+» MDR

- Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин)
- Даптомицин
- Линезолид
- Цефтаролин, цефтобипрол
- Липогликопептиды (оритаванцин, телаванцин, далбаванцин)
- Тигециклин

ТЕРАПИЯ ГР «-» MDR

- Пиперациллин/тазобактам
- Карбапенемы
- Цефтазидим/авибактам
- Колистин
- Тигециклин

И ВСЁ!!! :(

ВАНКОМИЦИН: ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- Целевой параметр: $AUC_{24}/MIC \geq 400$
- Расчет дозы на фактическую массу тела (при массе < 100 кг)
- Нагрузочная доза 25-30 мг/кг
- Поддерживающая доза 15-20 мг/кг каждые 8-12 ч
- Длительная инфузия позволяет ускорить достижение фармакодинамической цели ($AUC/MIC > 400$) и снизить токсичность в 8 раз
- При возможности терапевтического лекарственного мониторинга целевая остаточная концентрация – 15-20 мг/л

Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 66(1), 82–98 (2009).

Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, *et al.* Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:2527–2536.

Tafelski S, Nachtigall I, Troeger U, *et al.* 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; 8:355–363.

ВАНКОМИЦИН: ДОЗИРОВАНИЕ ПРИ CRRT

- $Cl_{\text{non-CRRT}} = 16 - 17 \text{ мл/мин}$
- $Vd = 0,55-0,7 \text{ л/кг}$
- $S_{c(\text{pre})} = 0,71-0,76$
- $S_d = 0,7$
- Ввиду нефротоксичности и подверженности фармакокинетики влиянию патофизиологии критических состояний рассмотреть возможность перехода на альтернативные препараты (линезолид)

ТЕЙКОПЛАНИН: ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- Целевой параметр: $AUC_{24}/MIC \geq 900$
- Нагрузочная доза 11-15 мг/кг 3 введения через 12 ч
- Поддерживающая доза 10 мг/кг каждые 24 ч
- При возможности терапевтического лекарственного мониторинга целевая остаточная концентрация – 15-20 мг/л

Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, et al. Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. *Biol Pharm Bull* 2013; 36:1024–1026

T. Ueda, et al. Enhanced loading regimen of teicoplanin is necessary to achieve therapeutic pharmacokinetics levels for the improvement of clinical outcomes in patients with renal dysfunction. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* September 2016, Volume 35, Issue 9, pp 1501-1509

ТЕЙКОПЛАНИН: ДОЗИРОВАНИЕ ПРИ CRRT

- $Cl_{\text{non-CRRT}} = 7,84 \text{ мл/мин}$
- $Vd = 0,93-1,23 \text{ л/кг}$
- $S_{c(\text{pre})} = 0,13-0,17$
- Ввиду малого количества информации рассмотреть возможность перехода на альтернативные препараты (линезолид)

ЛИНЕЗОЛИД: ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- Целевой параметр: $AUC_{24}/MIC \geq 80-120$
- Стандартная доза (10 мг/кг 3 раза в сутки детям до 12 лет, далее 600 мг 2 раза в сутки) может давать существенную вариабельность фармакокинетических параметров у критических пациентов
- При возможности терапевтического лекарственного мониторинга целевая остаточная концентрация – 2-10 мг/л

ЛИНЕЗОЛИД: ДОЗИРОВАНИЕ ПРИ CRRT

- $Cl_{\text{non-CRRT}} = 36,8-133,5$ мл/мин
- $Vd = 0,485-1,02$ л/кг
- $S_{c(\text{pre})} = 0,57-0,84$
- При инфекциях, вызванных микроорганизмами с MIC линезолида ≤ 2 мг/л, стандартный режим дозирования имеет высокую вероятность достижения целевых значений AUC/MIC

ТИГЕЦИКЛИН: ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- Данные ограничены
- Целевой параметр: $AUC_{24}/MIC \geq 12,5-16,4$
- Стандартная доза (100 мг нагрузочная, затем 50 мг 2 раза в сутки) может быть недостаточно эффективна, некоторые авторы рекомендуют 150 мг нагрузочную, далее 100 мг 2 раза в сутки

Alasdair P. MacGowan. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, Suppl. 1, i11–i16

Honore PM, Jacobs R, Spapen HD. Antimicrobial dosing during extracorporeal membrane oxygenation. In *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Edited by Vincent J-L. Springer; 2014:43–52.

ТИГЕЦИКЛИН: ДОЗИРОВАНИЕ ПРИ CRRT

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

Now Available: [Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting](#)

[Find Studies](#) ▾ | [About Clinical Studies](#) ▾ | [Submit Studies](#) ▾ | [Resources](#) ▾ | [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

Text Size ▾

Study of Tigecycline Pharmacokinetics in Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy(CRRT)

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified July 2016 by [Zhujiang Hospital](#)

Sponsor:

Zhujiang Hospital

Information provided by (Responsible Party):

Zhujiang Hospital

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02931526

First received: September 19, 2016

Last updated: October 10, 2016

Last verified: July 2016

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

No Study Results Posted

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

No Study Results Posted on ClinicalTrials.gov for this Study

[About Study Results Reporting on ClinicalTrials.gov](#)

Study Status:	This study is currently recruiting participants.
Estimated Study Completion Date:	No date given
Estimated Primary Completion Date:	August 2017 (Final data collection date for primary outcome measure)

МЕРОПЕНЕМ: ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- Целевой параметр: %T > MIC = 100% у пациентов в критическом состоянии
- С учетом подверженности изменений фармакокинетики у пациентов в критических состояниях рекомендуется использовать максимальные дозы (до 120 мг/кг/сут или до 6 г/сут), отдельные авторы сообщали о режимах дозирования у детей до 200 мг/кг/сут в виде непрерывной круглосуточной инфузии
- Предпочтительна продленная инфузия 3-4-24 часа
- При возможности терапевтического лекарственного мониторинга целевая остаточная концентрация должна быть не менее MIC соответствующего патогена. В отсутствии данных о MIC за целевую остаточную концентрацию может быть принята 2 мг/л для терапии инфекций, вызванных бактериями семейства *Enterobacteriaceae* и не менее 4 мг/л – для грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)

Cies JJ et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem for the treatment of *Serratia marcescens* ventriculitis in a pediatric patient. *Pharmacotherapy*. 2015 Apr;35(4):e32-6.

Cies JJ, Moore WS, Jr, Dickerman MJ. et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem in a pediatric patient receiving extracorporeal life support. *Pharmacotherapy*. 2014;34:e175–e179.

Abdul-Aziz MH et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535-45

МЕРОПЕНЕМ: ДОЗИРОВАНИЕ ПРИ CRRT

- $Cl_{\text{non-CRRT}} = 22-123$ мл/мин
- $Vd = 0,26-0,57$ л/кг
- $S_{c(\text{pre})} = 0,63-1,17$ (сорбция)
- Также может быть использована продленная инфузия

КОЛИСТИН: ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- Выпускается в виде пролекарства колистиметата натрия, из которого спонтанным гидролизом образуется активный колистин
- Целевой параметр: $AUC_{24}/MIC > 36,9$ (*P. aeruginosa*) и $>22,5$ (*A. baumannii*)
- Колистиметат выводится почками, колистин – внепочечно
- ДАННЫЕ ИЗ ИНСТРУКЦИИ (2.08.2016 г.): У взрослых 9-12 млн МЕ нагрузочная доза, далее поддерживающая до 9 млн МЕ/сут, разделенные на 2-3 приема
- У детей с химиоиндуцированной нейтропенией 75000-100000 МЕ/кг нагрузочная доза, далее 100000-150000 МЕ/кг/сут в виде непрерывной инфузии

Phillip J. Bergen et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Investigation of Colistin against *Pseudomonas aeruginosa* Using an In Vitro Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* September 2010 vol. 54 no. 9 3783-3789.

В. И. Захаревич, В. В. Дмитриев. Фармакокинетика колистина и расчет суточной дозы колистиметата натрия у детей с химиоиндуцированной нейтропенией. *Онкогематология.* Том 9, № 2 (2014)

КОЛИСТИН: ДОЗИРОВАНИЕ ПРИ CRRT

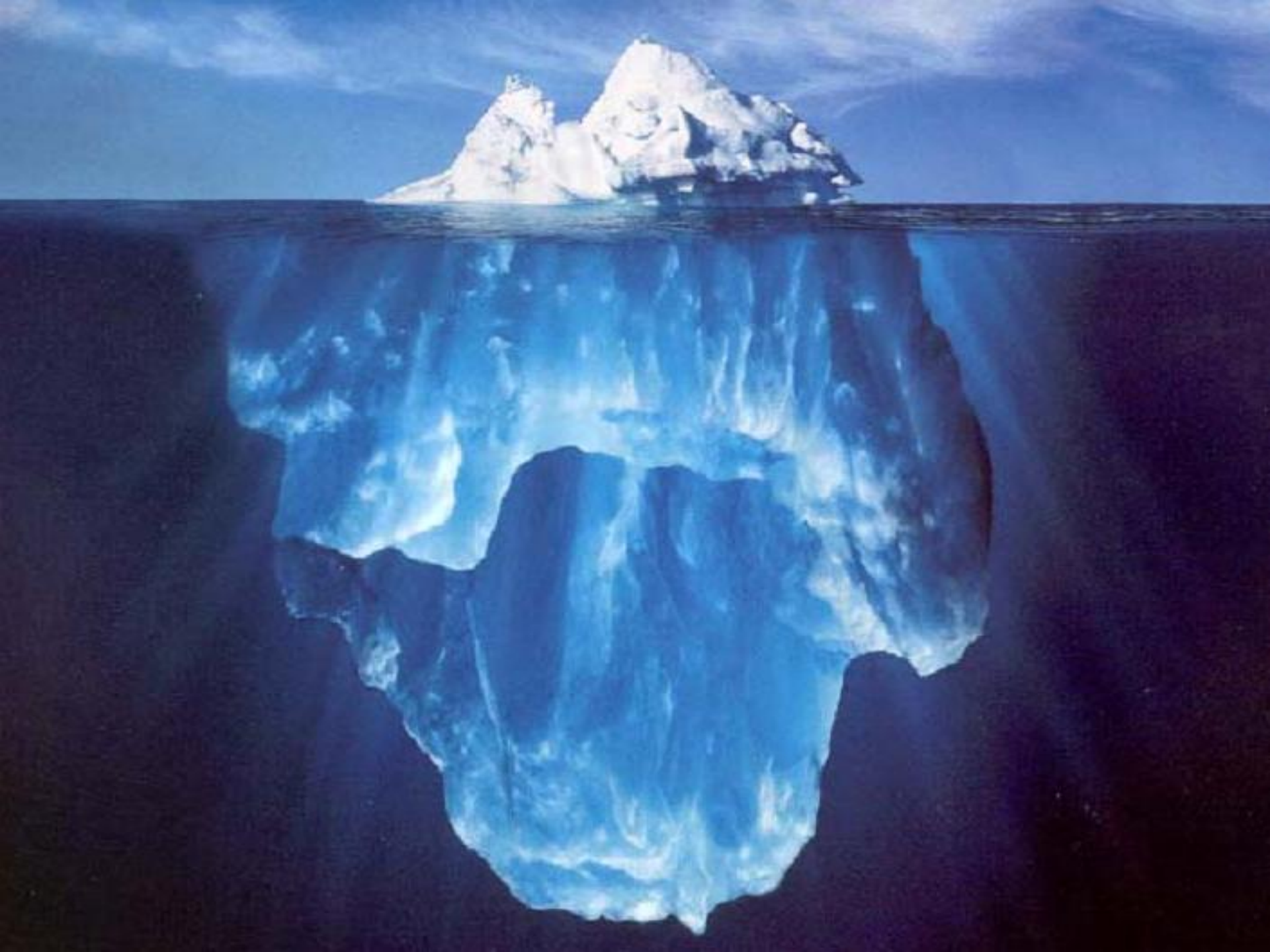
- Обычные расчеты неприменимы ввиду особенностей фармакокинетики лекарственной формы
- Колистин может подвергаться сорбции на мембране фильтра
- Может быть использована стандартная доза
- Некоторые авторы рекомендуют у взрослых 3 млн МЕ 3 раза в сутки, другие – 9 млн МЕ нагрузочная, далее по 4,5 млн МЕ 3 раза в сутки

http://www.aic.cuhk.edu.hk/web8/PK_data.htm

Karvanen M, Plachouras D, Friberg LE, Paramythiotou E, Papadomichelakis E, Karaikos I, Tsangaris I, Armaganidis A, Cars O, Giamarellou H: Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57:668-671

Honore PM, Jacobs R, De Regt J, Van Gorp V, De Waele E, Spapen HD: Colistin dosing for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas* in critically ill patients – please, be adequate! *Crit. Care* 2014, 18:412.

В. И. Захаревич. Фармакокинетика и фармакодинамика колистина у пациентов, получающих непрерывную почечную заместительную терапию. *Здравоохранение.* 7/2015.





SaMpling Antibiotics in Renal Replacement Therapy (SMARRT): an observational pharmacokinetic study in critically ill patients

Jason A. Roberts^{1,2*}, Gordon Y. S. Choi³, Gavin M. Joynt³, Sanjoy K. Paul⁴, Renae Deans¹, Sandra Peake⁵, Louise Cole⁶, Dianne Stephens⁷, Rinaldo Bellomo⁸, John Turnidge⁹, Steven C. Wallis¹, Michael S. Roberts¹⁰, Darren M. Roberts¹, Melissa Lassig-Smith², Therese Starr² and Jeffrey Lipman^{1,2}

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**