

Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

И. Б. БОНДАРЕВА¹, *С. К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}, М. С. ЧЕНКУРОВ¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Pharmacokinetic Analysis of Meropenem Therapeutic Drug Monitoring Data (TDM) in Critically Ill Adult Patients

IRINA B. BONDAREVA¹, *SERGEY K. ZYRYANOV^{1,2}, MIKHAIL S. CHENKUROV¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

Резюме

Меропенем — антибиотик класса карбапенемов, широко используемый в лечении тяжёлых инфекций в ОРИТ. Патологические особенности пациентов, находящихся в критическом состоянии, могут стать причиной таких изменений фармакокинетики меропенема, как повышенный/сниженный почечный клиренс и увеличение объёма распределения препарата. Оценка фармакокинетических (ФК) параметров меропенема была выполнена с помощью программы NPAG из программного обеспечения Pmetrics на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга (измерения пик–спад). Однокамерную линейную модель использовали для анализа данных 36 пациентов в ОРИТ (всего 66 измеренных концентраций меропенема) и для прогноза значений фармакодинамического (ФД) параметра (%T>МПК) для эмпирически назначенных режимов дозирования антибиотика пациентам при различных уровнях минимальной подавляющей концентрации. Оцененные параметры ФК модели меропенема хорошо согласуются с опубликованными в литературе ранее. Выраженная межиндивидуальная вариабельность ФК параметров оценена в пределах от 44,5 до 167%. Разные регрессионные зависимости для клиренса меропенема и клиренса креатинина CL_{Cr} (формула Кокрофта–Голта) были получены у пациентов с диапазонами $CL_{Cr} \leq 7$ л/ч против > 7 л/ч: статистически значимая регрессия ($n=30$, $p=0,015$) против отсутствия корреляции ($n=6$, $p=0,85$), соответственно. Персонализация дозирования меропенема на основе данных ТЛМ и Байесовской адаптивной оптимизации — наиболее оправданный подход для обеспечения адекватного воздействия (экспозиции) препарата у тяжёлых пациентов, особенно у пациентов с повышенными значениями почечного клиренса.

Ключевые слова: меропенем; фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Ченкуров М. С. Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 31–38. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-31-38.

Abstract

Meropenem is a carbapenem antibiotic widely used in treatment of severe infections in ICU. Critically ill patients' pathophysiological features may cause changes in the pharmacokinetics of meropenem, such as augmented/impaired renal clearance, as well as an increase in the volume of distribution of the drug. Considerable variability in meropenem concentration for the same dosage regimen, severity of the diseases and the escalating antibiotic resistance support the need for an individualization of the dosing in critically ill patients. Estimation of meropenem pharmacokinetic (PK) parameters was performed using the NPAG (non-parametric adaptive grid) program from the Pmetrics package based on peak-trough TDM data. A one-compartment linear PK model with zero-order input and first-order elimination was used to analyze data of the 36 critically ill patients (66 measured meropenem concentrations totally) and to predict pharmacodynamic (PD) parameter values (%T>MIC) based on the time course of free meropenem concentration for empirically prescribed dosage regimens by MIC level. The estimated PK parameters of the meropenem model were in good agreement with those published in the literature earlier. A great interindividual variability for PK parameters from 44.5% up to 167% was revealed. Different regression lines between meropenem clearance and clearance creatinine (CL_{Cr}) were registered in patients with $CL_{Cr} \leq 7$ L/h versus > 7 L/h: statistically significant regression ($n=30$, $p=0.015$) versus no correlation ($n=6$, $p=0.85$), respectively. Bayesian feedback TDM-based meropenem dose personalization is the most practical approach to ensure adequate drug exposure in critically ill patients, especially in patients with augmented renal clearance.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Миклухо-Маклая, 6, РУДН, г. Москва, Российская Федерация, 117198.
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 6 Miklukho-Maklaya str., RUDN University, Moscow, 117198 Russian Federation.
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Введение

Одним из широко используемых антибиотиков в лечении тяжёлых инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является меропенем. Меропенем — антибиотик класса карбапенемов, обладающий широким спектром в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также некоторых анаэробов [1, 2]. Элиминация меропенема преимущественно происходит в результате почечной экскреции. У здоровых добровольцев до 70% меропенем выводится с мочой в неизменённом виде [1]. Фармакодинамически карбапенемы представляют собой времязависимые антибиотики, которые обладают бактерицидной активностью в случае, если время поддержания свободной концентрации препарата выше минимальной подавляющей концентрации ($T > \text{МПК}$) поддерживается в течение, как минимум, 40% от интервала дозирования [3]. Стандартные значения фармакодинамической (ФД) цели 40–50% $T > \text{МПК}$, обуславливающих бактерицидный эффект [3], могут успешно использоваться для лечения пациентов средней тяжести с нормальным иммунным статусом, но у пациентов, находящихся в критическом состоянии, например, с тяжёлым сепсисом или септическим шоком, они могут оказаться недостаточными. В таких случаях могут использоваться ФД цели, которые в разных источниках ранжируются от 50–100% $T > \text{МПК}$ до 100% $T > 4 \cdot \text{МПК}$, они увеличивают концентрацию препарата в тканях и снижают вероятность развития резистентности [4, 5]. Несмотря на отсутствие единого подхода к выбору подходящей ФД цели, отмечалось, что высокие значения ФД целей показывают хорошие клинические результаты и редко возникающую токсичность. По данным литературы, более 74% начальных доз антибиотиков не достигают у пациентов, находящихся в критическом состоянии, достаточных уровней ФД показателей [5]. Потенциально низкое воздействие антибиотиков не только приводит к неуспеху проводимой антибиотикотерапии, субтерапевтические концентрации могут способствовать селекции резистентных микроорганизмов, что ещё больше увеличивает угрозу устойчивости к антибиотикам в ОРИТ [2, 6–8].

У пациентов в ОРИТ достаточно часто наблюдается состояние, определяемое как повышенный клиренс креатинина более 130 мл/мин/1,73 м² [4]

(хотя встречаются и другие определения: >120 мл/мин/1,73 м², >160 мл/мин/1,73 м² или >130 мл/мин). По данным литературы, такие пациенты при получении стандартных режимов дозирования достаточно часто не достигают даже минимальной ФД цели 50% $T > \text{МПК}$. Значительное снижение концентрации меропенема у таких пациентов отмечалось также в работе [9]. Другое состояние, возникающее на фоне серьёзных бактериальных инфекций — острое почечное повреждение, может приводить к снижению клиренса меропенема. Помимо экскреторных нарушений, известны и другие факторы, которые могут существенно изменять объём распределения гидрофильных антибактериальных препаратов при лечении тяжёлых инфекций. Пациенты пожилого и старческого возраста являются наиболее многочисленной группой среди госпитализируемых в ОРИТ и получающих антибиотикотерапию. Практически у всех лиц пожилого возраста имеются заболевания, которые могут в разной степени менять ФК параметры лекарственных препаратов или потребовать комплексной терапии, при которой потенциально возможны клинически значимые лекарственные взаимодействия. Кроме того, с возрастом, даже у лиц без заболеваний почек, отмечается снижение эффективности системы элиминации лекарственных средств.

Таким образом, пациенты, находящиеся в ОРИТ, демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность ФК параметров, которые могут быстро меняться в ответ на улучшение или ухудшение клинического состояния, что приводит также к значительной интраиндивидуальной вариабельности [4, 7].

Поскольку стандартные режимы дозирования у пациентов, находящихся в критическом состоянии не всегда могут привести к желаемым результатам, всё чаще используется адаптация режимов дозирования в зависимости от демографических, клинических и/или ФК данных конкретного пациента, характеристик инфекционного процесса, в том числе и для терапии меропенемом [3]. По ФК модели или по индивидуальным значениям ФК параметров, оцененным на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), зная или предполагая уровень МПК, с помощью моделирования можно прогнозировать вероятность достижения выбранной ФД цели при планируемом режиме дозирования, чтобы не поставить под угрозу эффективность проводимой терапии.

Цель исследования — изучение фармакокинетики меропенема и влияющих на неё факторов (ковариат) у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга.

Материал и методы

В данное ретроспективное исследование включены данные 36 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» г. Москвы в период с августа по декабрь 2019 г., получавших антибактериальную терапию меропенемом по поводу инфекционных заболеваний бактериального генеза в рамках клинической практики. Работа по изучению особенностей фармакокинетики и фармакодинамики меропенема по данным ТЛМ была одобрена Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (20 июня 2019, протокол № 10).

Стратегия ТЛМ предполагала забор крови непосредственно перед очередной инфузией меропенема для определения остаточной концентрации (C_{trough}) и сразу же после окончания инфузии для определения пиковой концентрации, близкой к максимуму (C_{max}). У 9 (25%) пациентов проба крови бралась в середине интервала дозирования дополнительно или вместо соответствующей пиковой концентрации. После взятия образцы помещали на лёд для транспортировки в лабораторию. Время от забора образца крови до проведения анализа составляло не более 30 мин. Процедуру ТЛМ проводили в среднем на 3,6±2,6 день терапии меропенемом (от 1-го до 10-го дня). Пробоподготовку и определение концентраций меропенема в крови проводили с помощью ВЭЖХ-УФ по методике, разработанной в ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» [10]. Дополнительно была проведена оценка линейности по 12 градуировочным точкам в диапазоне наблюдаемых концентраций от 0,2 мкг/мл до 300 мкг/мл. Коэффициент корреляции градуировочной кривой составил 0,9997.

Индивидуальные и средние ФК параметры меропенема у 36 пациентов, находящихся в критическом состоянии, были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics), разработанного в лаборатории Прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии (США), и широко применяемого в мире для ФК/ФД моделирования. На основе Байесовского подхода программа позволяет получить оценки максимального правдоподобия для ФК параметров и их распределений без априорных предположений о форме таких распределений. Непараметрический метод NPAG (Non-Parametric Adaptive Grid), реализованный в программном обеспечении Pmetrics, является усовершенствованием непараметрического метода максимизации вероятности NPEM [11]. В соответствии с методологией, предложенной авторами программы, все концентрации анализировали с весами, обратно пропорциональными дисперсии ошибки измерения на соответствующем уровне концентрации [11].

Поскольку у пациентов для ФК анализа было доступно по 1–3 измерения концентраций в 1–2 интервалах дозирования, однокамерная линейная модель с процессом нулевого порядка поступления меропенема в центральную камеру (внутривенная инфузия) в течение заданного времени и процессом выведения препарата первого порядка использована для ФК/ФД моделирования. Параметризация ФК модели предполагала получение оценок константы скорости выведения (K_{el} , 1/ч) и кажущегося объёма распределения центральной камеры (V , л). Индивидуальные значения клиренса (CL , л/ч) были рассчитаны как произведение соответствующих индивидуальных Байесовских апостериорных оценок параметров K_{el} и V пациента.

Линейная регрессия использовалась для выявления статистически значимых ковариат ($p < 0,05$), влияющих на оценки основных ФК параметров у пациентов, включенных в анализ.

По оцененным в ходе ФК моделирования индивидуальным значениям ФК параметров пациента для эмпирически назначенного пациенту режима дозирования был рассчитан основной ФД показатель — процент времени превышения свободной концентрацией меропенема различных предполагаемых уровней МПК в интервале дозирования за сутки ($\%T > \text{МПК}$) на основе линейной однокамерной ФК модели для внутривенной инфузии. Связывание с белками предполагалось на уровне 2% для всех пациентов.

Результаты и обсуждение

В анализ включены данные 36 пациентов, находящихся в критическом состоянии, которые были госпитализированы в ОРИТ в связи с выраженными нарушениями витальных функций на фоне бактериальных инфекций различной локализации и которые получали меропенем. Наиболее распространёнными показаниями к терапии меропенемом были инфекции нижних дыхательных путей 23 (63,9%), интраабдоминальные инфекции 9 (25,0%). Подробное описание клинических и демографических характеристик пациентов содержится в табл. 1. В зависимости от состояния почечной функции и тяжести заболевания пациенты получали эмпирическую терапию меропенемом с разовыми дозами от 0,5 г до 2 г с длительностью внутривенной инфузии от 0,5 до 3 ч и интервалами 8 или 12 ч, назначенную лечащим врачом. Суточная доза меропенема ранжировалась от 1,5 до 6 г, большинство пациентов — 33 (91,7%) — получали дозы от 3 до 6 г в сутки. В ходе процедуры ТЛМ у включённых в ФК анализ пациентов было получено 66 измерений концентрации меропенема в крови.

Измеренные концентрации после окончания инфузии (C_{max}) и остаточные концентрации (C_{trough}) находились в диапазонах 20–288 мг/л (геометрическое среднее значение — 55,6 мг/л) и 0,4–31,3 мг/л (геометрическое среднее значение — 8,0 мг/л), соответственно. Межиндивидуальная вариабельность измеренных концентраций меропенема была оценена как 70,8% для C_{max} и 80,3% для C_{trough} .

Статистические характеристики идентифицированных значений ФК параметров меропенема представлены в табл. 2.

На рис. 1 показаны результаты оценки качества описания имеющихся данных ФК моделью (внутренняя валидизация). Рис. 1, а демонстрирует рассогласование измеренных значений концентрации предсказанных на основе средних значений ФК параметров. Видно, что ошибка предсказания на основе средних значений растёт с ростом значений концентрации, при этом наблюдается систематическая ошибка (bias) — большинство измеренных концентраций, пред-

Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики пациентов, включенных в анализ
Table 1. Demographic and other baseline characteristics of patients included in the analysis

Пациенты		n=36
Мужчины		16 (44,4%)
Женщины		20 (55,6%)
Возраст		65,3±19,75 (медиана 73)
Масса тела, кг		73,5±18,66 (медиана 70)
ИМТ, кг/м ²		26,4±7,3 (медиана 24,5)
Сывороточный креатинин в день ТЛМ, мкмоль/л		121,8±77,45 (медиана 103)
Клиренс креатинина (CL _{Cr}), рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, л/ч		4,2±3,16 (медиана 3,29)
Инфекционные заболевания		n=36
Инфекции нижних дыхательных путей		23 (63,9%)
Интраабдоминальные инфекции		9 (25,0%)
Катетер-ассоциированные инфекции		2 (5,5%)
Инфекции мягких тканей		1 (2,8%)
Острый инфекционный эндокардит		1 (2,8%)
Стадии ХБП градации (KDIGO)		n=15
1		2 (13,3%)
2		4 (26,6%)
3a		2 (13,3%)
3b		2 (13,3%)
4		3 (20,0%)
5		2 (13,3%)
Искусственная вентиляция лёгких		12 (33,3%)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; CL_{Cr} — клиренс креатинина; ХБП — хроническая болезнь почек; KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Note. ИМТ — body mass index; ТЛМ — therapeutic drug monitoring; CL_{Cr} — creatinine clearance; ХБП — chronic kidney disease; KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Таблица 2. Описательная статистика фармакокинетических параметров меропенема у пациентов, включённых в фармакокинетический анализ (n=36)
Table 2. Descriptive statistics of the pharmacokinetic parameters of meropenem in patients included in the pharmacokinetic analysis (n=36)

	Среднее	Стд. отклонение	CV, %	Процентили (квантили)			Диапазоны значений по данным литературы для здоровых добровольцев [1]
				25%	50% (Медиана)	75%	
T _{1/2} , ч	4,59	7,66	167,0	1,84	2,35	2,88	0,83–1,24 ч
V, л	31,32	17,34	55,4	18,54	26,73	42,83	12,5–21 л
V, л/кг	0,45	0,26	58,4	0,28	0,40	0,62	0,18–0,39 л/кг
CL, л/ч	7,19	3,20	44,5	5,14	7,33	9,82	11–20 л/ч

Примечание. T_{1/2} — период полувыведения; V — кажущийся объём распределения; CL — общий клиренс меропенема; CV — коэффициент вариации.

Note. T_{1/2} — half-life; V — apparent volume of distribution; CL — total clearance of meropenem; CV — coefficient of variation.

сказываются по модели более низкими значениями. На основе средних значений удаётся описать 14,5% общей вариации ФК данных. Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок ФК параметров улучшается (рис. 1, b): удаётся описать 82,1% вариабельности ФК данных, систематическая ошибка значительно уменьшается, более адекватно предсказываются и высокие значения концентраций. Всё это свидетельствует в пользу ТЛМ и расчёта индивидуальных ФК параметров для оптимизации терапии меропенемом у пациентов в ОРИТ.

В нашей работе в линейном однофакторном регрессионном анализе с клиренсом меропенема в качестве зависимой переменной и демографическими и другими характеристиками пациента (пол, возраст, масса тела, индекс массы тела, клиренс креатинина) CL_{Cr} оказался наиболее выра-

женным статистически значимым предиктором. Тем не менее, регрессионные соотношения для клиренса меропенема и CL_{Cr}, оцененные для подгрупп пациентов со значениями CL_{Cr} ниже и выше 7 л/ч принципиально различались (рис. 2). Для значений CL_{Cr} 7 л/ч и ниже была получена статистически значимая линейная зависимость клиренса меропенема: $1,14 \cdot \text{CL}_{\text{Cr}} + 3,7$ ($n=30$, $p=0,015$; $R^2=19,2$). При этом линейная зависимость не наблюдалась для значений CL_{Cr} > 7 л/ч, ($n=6$, $p=0,85$).

На рис. 3 представлены результаты ФК/ФД моделирования: средние и минимальные оценки ФД показателя %T>МПК для разных предполагаемых значений МПК и разных диапазонов значений рассчитанного по формуле Кокрофта–Голта клиренса креатинина CL_{Cr} у включённых в анализ пациентов. Максимальные значения рассчитанного ФД показателя для всех групп паци-

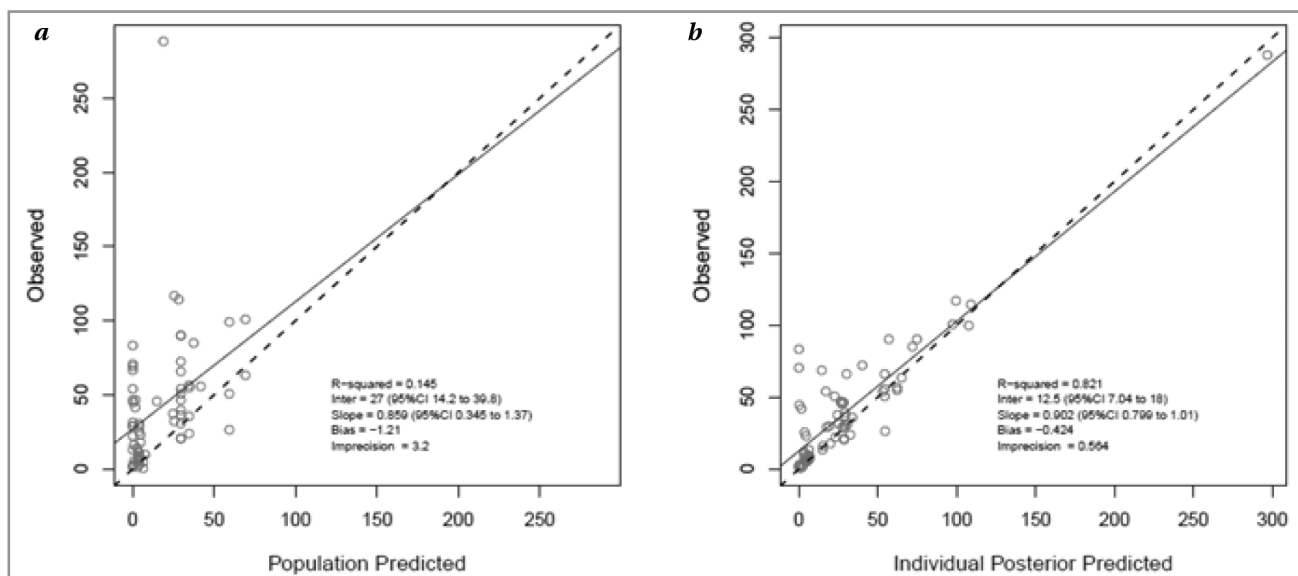


Рис. 1. Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации меропенема в крови. *a* — предсказанные значения на основе средних значений (Population Predicted); *b* — предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных значений (Individual Posterior Predicted): построено с помощью программы NPAG.

Fig. 1. Scatterplot of the predicted — found relationship and measured values of meropenem concentration in blood. *a* — predicted values based on mean values (Population Predicted); *b* — predicted values based on the estimated individual values (Individual Posterior Predicted): done using the NPAG program.

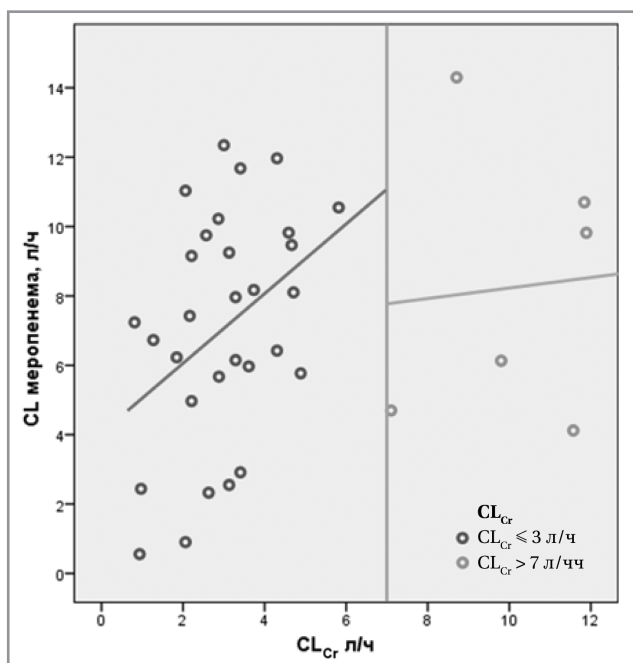


Рис. 2. Линейные регрессии для клиренса меропенема и клиренса креатинина (CL_{Cr}) для разных диапазонов значений клиренса креатинина у взрослых пациентов, включённых в фармакокинетический анализ.

Fig. 2. Linear regressions for meropenem clearance and creatinine clearance (CL_{Cr}) for different ranges of creatinine clearance values in adult patients included in the pharmacokinetic analysis.

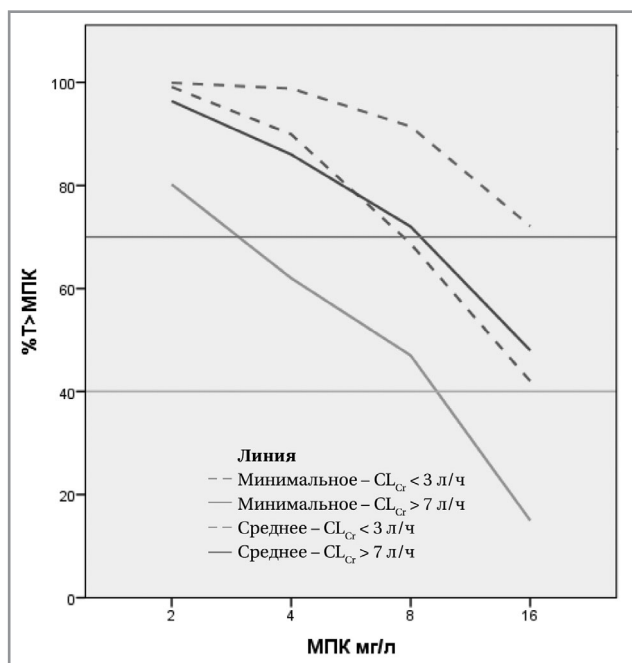


Рис. 3. Фармакодинамический показатель % T>МПК (минимальное и среднее значение) для эмпирически назначенных режимов дозирования, оцененный на основе моделирования у пациентов, включённых в фармакокинетический анализ, в зависимости от диапазона клиренса креатинина.

Fig. 3. Pharmacodynamic parameter % T>MIC (minimum and mean value) for empirically prescribed dosing regimens, estimated based on simulations in patients included in the pharmacokinetic analysis by the range of creatinine clearance values.

ентов в зависимости от значений клиренса креатинина были 100%.

Например, для уровня МПК = 2 мг/л с большой вероятностью у всех пациентов достигается ФД цель $70\% T > \text{МПК}$, а у 26 пациентов (72,2%) концентрация антибиотика в крови в течение всего интервала дозирования превышает этот уровень МПК. С ростом предполагаемого уровня МПК снижается доля случаев достижения высоких ФД целей, появляются случаи недостижения даже минимальной ФД цели — $40\% T > \text{МПК}$, что в большей степени проявляется с ростом значений показателя почечной функции. Таким образом, ФК/ФД моделирование по индивидуальным данным ТЛМ позволяет оценить правдоподобие достижения у пациента ФД цели с учётом уровня МПК для выбранного режима дозирования.

Группа 36 пациентов, данные которых были включены в ФК анализ, неоднородна по демографическим и клиническим характеристикам: возраст — от 24 до 93 лет, медиана = 73 года; клиренс креатинина — от 13,5 до 198,2 мл/мин, медиана = 54,8 мл/мин, то есть, у пациентов наблюдалось как увеличение клиренса креатинина, так и снижение его с разной степенью почечной недостаточности у 15 (41,7%) пациентов, включая 5 (13,9%) пациентов на заместительной почечной терапии.

Для индивидуальных значений ФК параметров меропенема у пациентов, находящихся в критическом состоянии, характерна значительная межиндивидуальная вариабельность. Коэффициенты вариации для ФК параметров в нашем исследовании ранжировались от 44,5% для общего клиренса (л/ч) до 167% в случае периода полувыведения препарата (ч).

Оцененные в работе значения ФК параметров меропенема хорошо согласуются со значениями, ранее опубликованными в литературе для пациентов, находящихся в критическом состоянии [12]. Тенденции к увеличению объёма распределения, замедленная элиминация при снижении почечной функции и наличие пациентов с увеличенным почечным клиренсом, а также значительная межиндивидуальная ФК вариабельность также отмечались ранее в этой популяции пациентов [4, 12].

Многие исследователи сходятся во мнении, что индивидуализация дозирования на основе ТЛМ как с использованием специального программного обеспечения, так и без него, может улучшить результаты терапии бета-лактамами антибиотиками, включая меропенем [3, 6]. Считается, что процедура ТЛМ меропенема не даёт дополнительное клиническое преимущество при относительно лёгких инфекционных процессах и/или низком уровне резистентности микроорганизмов. Однако у пациентов с труднопредсказуемой фармакокинетикой или в случае тяжёлых

инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами с высоким значением МПК, ТЛМ меропенема помогает в персонализации терапии [4, 6]. Кроме того, по данным литературы, пациенты, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от ТЛМ, включают тяжелобольных, тучных, пожилых людей, пациентов с нарушением функции почек, в том числе находящиеся на диализе, больных муковисцидозом, остеомиелитом, простатитом, менингитом и др. [4, 7].

У пациентов, находящихся в критическом состоянии, может увеличиться почечный клиренс антибиотиков и/или объём распределения, что приводит к низким концентрациям антибиотиков [3]. У других тяжелобольных пациентов может развиться дисфункция органов, приводящая к снижению клиренса антибиотиков и высоким концентрациям антибиотиков, что может быть причиной проявления токсичности препарата [3]. Процедуры, проводимые в ОРИТ, также являются потенциальными факторами, влияющими на изменение ФК параметров антибиотиков у пациента: при вливании больших объёмов физиологических и лекарственных растворов может увеличиваться объём плазмы, диализ может приводить к снижению концентрации антибактериальных препаратов. Значительные изменения ФК и/или ФД, в свою очередь, меняют вероятность достижения ФД цели, поэтому пациентам в тяжёлом состоянии настоятельно рекомендуется индивидуализация антибиотикотерапии на основе ФК/ФД моделирования [2, 13]. Для этого, в частности, применяются регрессионные зависимости ФК параметров меропенема от таких ковариат, как масса тела и клиренс креатинина [2, 6, 14]. Сывороточный креатинин и масса тела пациента для такого расчёта доступны непосредственно из медицинской документации. Однако при таком подходе важно понимать, в какой степени расчётная оценка клиренса креатинина, чаще всего, по формуле Кокрофта–Голта, позволяет предсказать индивидуальное значение клиренса меропенема у пациента, и насколько точно такие регрессионные соотношения позволяют предсказать уровни свободной концентрации меропенема в интервале дозирования для оценки ФД показателя.

В работе G.Wong и соавт. [14] на основе измерений ТЛМ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, был проведён анализ точности прогноза свободной концентрации меропенема в интервале дозирования с помощью опубликованных различных линейных и нелинейных регрессионных соотношений для ФК параметров (внешняя валидизация). В качестве факторов в этих моделях использовались разные комбинации CL_{Cr} , массы тела, модифицированного значения сывороточного креатинина, наличия отёка. Работа выявила достаточно низкое качество

предсказания для большинства моделей: более низкие прогнозируемые концентрации по сравнению с измеренными в ходе ТЛМ в среднем (систематическая ошибка) и низкая точность (большая вариабельность) предсказания. Одна из причин рассогласования — возможные различия в популяциях пациентов, которые использованы для расчёта регрессионного соотношения и для последующего прогноза концентраций на основе этой модели. Поэтому регрессионные соотношения, рассчитанные по ФК данным малочисленной и ограниченной группы пациентов, должны с осторожностью использоваться для прогноза концентраций и оценки ФД параметров в клинической практике, если реальная популяция по составу клинических проявлений и возможных изменений фармакокинетики может значительно отличаться [14].

Авторы работы Т. Tamatsukuri и соавт. [15] также отметили значительное расхождение значений концентрации меропенема у пациентов с повышенными значениями клиренса креатинина, измеренных в ходе ТЛМ и предсказанных на основе большинства опубликованных регрессионных моделей. Одна из возможных причин низкого качества прогноза клиренса на основе клиренса креатинина у таких пациентов — отсутствие адекватной формулы для расчёта индивидуальных значений клиренса креатинина при низких уровнях сывороточного креатинина у пациента. Используемая в большинстве случаев формула Кокрофта–Голта даёт заниженные значения клиренса креатинина при низких концентрациях креатинина. Кроме того, некоторые пациенты могут иметь повышенные значения клиренса креатинина при оценке с использованием 8–24-часового сбора мочи, несмотря на нормальные значения сывороточного креатинина [3].

В нашей работе для значений CL_{Cr} 7 л/ч и ниже была получена статистически значимая линейная зависимость клиренса меропенема от клиренса креатинина, а для значений $CL_{Cr} > 7$ л/ч линейная зависимость практически отсутствовала. Хотя в нашем исследовании подгруппа пациентов со значениями клиренса креатинина выше 7 л/ч была крайне малочисленна ($n=6$), отсутствие корреляции между клиренсом меропенема и $CL_{Cr} > 7$ л/ч у пациентов, находящихся в критическом состоянии, было выявлено также в работе [13] в подгруппе из 78 пациентов. У пациентов с уровнями CL_{Cr} 7 л/ч и ниже ($n=160$) в этой работе также наблюдалась выраженная статистически значимая линейная зависимость клиренса меропенема от CL_{Cr} ($p < 0,0001$), объяснявшая порядка 47% вариации данных. Некоторые различия в оцененных линейных регрессионных соотношениях у пациентов с уровнями CL_{Cr} 7 л/ч и ниже в нашей работе и в работе [13], возможно,

объясняются относительно небольшим размером этой подгруппы в нашем исследовании ($n=30$) при большой межиндивидуальной ФК вариабельности, а также различиями в методах оценки клиренса меропенема по данным ТЛМ.

Авторы работы G.Wong и соавт. [14], изучая факторы, ассоциирующиеся с недостижением ФД целей у пациентов, находящихся в критическом состоянии, пришли к выводу, что рассчитанные значения клиренса креатинина $CL_{Cr} > 7,8$ л/ч у пациентов были одним из наиболее выраженных предикторов субтерапевтических концентраций. Хотя механизмы, вызывающие повышение значений клиренса креатинина у пациентов, находящихся в критическом состоянии, до конца не изучены, в литературе появляется всё больше свидетельств о высокой распространённости этого феномена и его связи с концентрациями меропенема, ниже ожидаемых [2].

Данные литературы и результаты, представленные в нашей работе, демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность основных ФК параметров меропенема в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии. Авторы метаанализа J. Gonçalves-Pereira и соавт. [12] также отмечали гетерогенность клиренса меропенема у таких пациентов от среднего значения 4,7 л/ч до среднего значения 15,4 л/ч. F. S. Tacccone и соавт. [8] сделали вывод, что ФК изменения, связанные с сепсисом, были плохо предсказуемыми, и никакие демографические и клинические предикторы — возраст, тяжесть заболевания, шоковое состояние, использование механической вентиляции лёгких, не улучшали качество прогноза индивидуальных ФК параметров пациента. Всё это, а также растущая резистентность к антибиотикам свидетельствуют в пользу использования процедуры ТЛМ меропенема как стратегии для персонализации дозирования на основе оценки индивидуальных значений ФК параметров и оптимизации достижения ФД цели, особенно в тяжёлых клинических случаях и в случае повышенных значений клиренса креатинина [2–5, 7, 13, 14]. Вывод о пользе ТЛМ меропенема для оптимизации режима дозирования пациентам с повышенным клиренсом креатинина наряду с ежедневным измерением клиренса креатинина был сделан и авторами работы [9].

Таким образом, для пациентов, находящихся в критическом состоянии, ТЛМ имеет преимущество для индивидуализации терапии меропенемом с целью предупреждения побочных эффектов из-за слишком высоких концентраций или с целью снижения риска неуспеха терапии из-за создания субтерапевтических концентраций. Персонализация дозирования меропенема на основе данных ТЛМ, Байесовской адаптивной оптимизации и ФК/ФД моделирования — наиболее

оправданный подход для обеспечения адекватного воздействия (экспозиции) препарата у тяжёлых пациентов, особенно у пациентов с повышенными значениями почечного клиренса.

Выводы

1. У взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, наблюдалась тенденция к увеличению объёма распределения меропенема, замедленная элиминация при снижении почечной функции, а также выявлена значительная вариабельность индивидуальных значений ФК параметров — от 44,5 до 167%.

2. В отличие от пациентов с $CL_{Cr} \leq 7$ л/ч у пациентов с более высокими значениями $CL_{Cr} > 7$ л/ч

для регрессионной зависимости клиренса меропенема от клиренса креатинина CL_{Cr} (формула Кокрофта–Голта) статистическая значимость не наблюдалась ($p=0,85$). То есть для пациентов с клиренсом креатинина 7 л/ч и менее подход, основанный на регрессионном соотношении для клиренса меропенема, может помочь в какой-то степени адаптировать дозы меропенема в соответствии с показателем почечной функции, для пациентов с $CL_{Cr} > 7$ л/ч он не даёт никакого преимущества. Для пациентов с повышенными значениями клиренса креатинина оптимизация режима дозирования меропенема возможна только по данным ТЛМ.

Литература/References

1. Moon Y.S., Chung K.C., Gill M.A. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. Clin Infect Dis. 1997; 24 Suppl 2: S249–S255. doi: 10.1093/clinids/24.supplement_2.s249.
2. Wong G., Briscoe S., McWhinney B. et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (11): 3087–3094. doi: 10.1093/jac/dky314.
3. Abdul-Aziz M.H., Alfenaar J.-W.C., Bassetti M. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020; 46 (6): 1127–1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1.
4. Guilhaumou R., Benaboud S., Bennis Y. et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). Critical Care. 2019; 23 (1): 104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9.
5. Roberts J.A., Uldemolins M., Roberts M.S. et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36 (4): 332–339. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008.
6. Dhaese S.A.M., Farkas A., Colin P. et al. J Population pharmacokinetics and evaluation of the predictive performance of pharmacokinetic models in critically ill patients receiving continuous infusion meropenem: a comparison of eight pharmacokinetic models. Antimicrob Chemother. 2019; 74 (2): 432–441. doi: 10.1093/jac/dky434.
7. Muller A.E., Huttner B., Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? Drugs. 2018; 78 (4): 439–451. doi: 10.1007/s40265-018-0880-z.
8. Taccone F.S., Laterre P.F., Dugernier T. et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2010; 4 (4): R126. doi: 10.1186/cc9091.
9. Tröger U., Drust A., Martens-Lobenhoffer J. et al. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. Int J Antimicrob Agents. 2012; 40 (4): 370–372. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.05.010.
10. Казанова А.М., Степанова Е.С., Макаренкова Л.М. и др. Разработка и валидация методики количественного определения меропенема в плазме крови для терапевтического лекарственного мониторинга. Химико-фармацевтический журнал. 2020; 54 (4): 56–60. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-4-56-60. [Kazanova A.M., Stepanova E.S., Makarenkova L.M. i dr. Razrabotka i validatsiya metodiki kolichestvennogo opredeleniya meropenema v plazme krovi dlya terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa. Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal. 2020; 54 (4): 56–60. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-4-56-60. (in Russian)]
11. Taccone F.S., Laterre P.F., Dugernier T. et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2010; 4 (4): R126. doi: 10.1186/cc9091.
12. Gonçalves-Pereira J., Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. Critical Care. 2011; 15 (5): R206. doi: 10.1186/cc10441.
13. Roehr A.C., Frey O.R., Köberer A. et al. ECCMID eLibrary, EV0080. 2015.
14. Wong G., Farkas A., Sussman R. et al. Comparison of the accuracy and precision of pharmacokinetic equations to predict free meropenem concentrations in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 59 (3): 1411–1417. doi: 10.1128/AAC.04001-14.
15. Tamatsukuri T., Ohbayashi M., Kohyama N. et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose. J Infect Chemother. 2018; 24 (10): 834–840. doi: 10.1016/j.jiac.2018.07.007.

Информация об авторе

Бондарева Ирина Борисовна — д. б. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Российская Федерация

Зырянов Сергей Кенсаринвич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Ченкуров Михаил Станиславович — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Российская Федерация

About the authors

Irina B. Bondareva — D. Sc. in biology, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation

Sergey K. Zyryanov — D. Sc. in medicine, Professor, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia); City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

Mikhail S. Chenkurov — PhD student, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation