

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.2.35>

Особенности применения ванкомицина в комплексной терапии сепсиса с использованием сорбционных методов экстракорпоральной детоксикации

Н.В. Белявский¹, Р.Э. Якубцевич¹, Л.З. Щебет², А.Н. Богданович²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненская университетская клиника, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №2. – С. 35-40.

The vancomycin use peculiarities in complex therapy for sepsis combined with the application of sorption methods of extracorporeal detoxification

N.V. Belyavsky¹, R.E. Yakubtsevich¹, L.Z. Shchebet², A.N. Bogdanovich²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(2):35-40.

Резюме.

Цель – изучить влияние экстракорпоральной гемосорбции с применением гемосорбента «Гемопротеазосорб» на концентрацию ванкомицина в плазме у пациентов с сепсисом.

Материал и методы. Отобрано 14 пациентов с сепсисом различной этиологии, в состав комплексной интенсивной терапии которых входили антибактериальная терапия ванкомицином и экстракорпоральная гемосорбция с использованием гемосорбента «Гемопротеазосорб» (РБ). Для каждого пациента рассчитывались AUC/MIC на основании Байесовой статистики и данных пациента (эмпирическое значение), а также на основании измерения концентрации ванкомицина в плазме (фактическое значение). Для расчетов использовалось приложение с открытым исходным кодом VancoCalc.

Результаты. Выявлено снижение концентрации ванкомицина после проведения гемосорбции с гемосорбентом «Гемопротеазосорб» на 32,9% ($p < 0,005$). Эмпирическое значение AUC/MIC, рассчитанное без учета влияния гемосорбции, составило 472 ± 173 мкг*ч/мл; фактическое 302 ± 98 мкг*ч/мл, что значительно меньше рекомендуемого диапазона в 400-600 мкг*ч/мл ($p < 0,004$).

Заключение. Полученные нами данные свидетельствует о том, что гемосорбент «Гемопротеазосорб» адсорбирует ванкомицин в клинически значимых количествах. Необходим тщательный мониторинг концентрации препарата в плазме с последующим расчетом AUC/MIC и коррекцией дозы ванкомицина у пациентов с сепсисом, которым показано гемосорбция с исследуемым сорбентом.

Ключевые слова: ванкомицин, сепсис, AUC, VancoCalc, гемопротеазосорб, гемосорбция.

Abstract.

Objectives. To study the effect of extracorporeal hemosorption with the use of “Hemoproteazosorb” hemosorbent on the vancomycin levels in plasma of sepsis patients.

Material and methods. A total of 14 patients with sepsis of various etiology were selected, whose complex intensive treatment included antibacterial therapy with vancomycin and extracorporeal hemosorption using the hemosorbent “Hemoproteazosorb” (Republic of Belarus). For each patient, the AUC/MIC was calculated based on Bayesian statistics and patient’s data (the empirical value), as well as on the measurement of vancomycin plasma concentration (the actual value). The open source application VancoCalc was used for calculations.

Results. A decrease by 32.9% ($p < 0.005$) in vancomycin concentration after hemosorption with “Hemoproteazosorb” was revealed. The empirical value of AUC/MIC, calculated without considering the effect of hemosorption, made up 472 ± 173 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$; the actual one was 302 ± 98 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, which is significantly less than the recommended range of 400-600 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ($p < 0.004$).

Conclusions. The data obtained by us indicate that the hemosorbent “Hemoproteazosorb” adsorbs vancomycin in clinically significant amounts. Careful monitoring of the plasma concentration of the drug is required, followed by the calculation of AUC/MIC and adjustment of vancomycin dose in patients with sepsis in whom hemosorption with the studied sorbent is indicated.

Keywords: *vancomycin, sepsis, AUC, VancoCalc, hemoproteazosorb, hemosorption.*

Введение

Сепсис является одной из наиболее частых причин госпитализации в отделение интенсивной терапии и несет в себе высокий риск летального исхода [1]. Примерно у трети пациентов с сепсисом развивается острое повреждение почек или другая органная дисфункция, которая ухудшает прогноз [2]. Это является результатом нарушения регуляции иммунного ответа хозяина на инфекцию, сопровождающуюся продукцией медиаторов воспаления и цитокинов, которые вызывают дестабилизацию гемодинамики, повреждение эндотелия, апоптоз клеток и дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами [3].

Экстракорпоральные методы детоксикации позволяют удалять из кровотока молекулы, продуцируемые или выделяемые патогенами и поврежденными клетками. Среди различных экстракорпоральных методик в последнее время особое внимание уделяется гемоперфузии с использованием сорбентных картриджей как наиболее эффективной для этих целей [4].

Гемосорбент «Гемопроптазосорб», производимый в Республике Беларусь, широко применяется в отечественных клиниках и демонстрирует высокую эффективность в элиминации цитокинов и других провоспалительных факторов у разных групп пациентов [5, 6]. Однако существуют также данные о неполной селективности гемосорбентов, что может привести к экстракции из крови антибактериальных препаратов, снижая их концентрацию и потенцируя риск селекции устойчивых штаммов бактерий [7].

В отделениях интенсивной терапии все чаще возникает проблема резистентности к ванкомицину, о чем свидетельствует увеличение случаев заражения грамположительными бактериями, устойчивыми к этому препарату, в частности энтерококками [8]. Кроме этого, в исследованиях доказано, что существует широкая индивидуальная вариабельность соотношений между назна-

чаемой дозой препарата и достижением целевых фармакокинетических и фармакодинамических показателей для ванкомицина [9]. По этим соображениям мы считаем крайне важным определить адсорбционную способность гемосорбента «Гемопроптазосорб» в отношении такого препарата, как ванкомицин.

Цель исследования – изучить влияние экстракорпоральной гемосорбции с применением гемосорбента «Гемопроптазосорб» на концентрацию ванкомицина в плазме у пациентов с сепсисом.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, которым был выставлен диагноз «сепсис» любой этиологии. Всего в исследование было включено 14 пациентов возрастом от 25 до 85 лет. Основанием для выставления диагноза были критерии SCCM/ESICM 2016-2021 года [10], а также учитывалось наличие диагностически значимого повышения уровня лабораторных маркеров сепсиса: С-реактивного белка, содержания прокальцитонина (более 2 нг/мл), пресепсина (более 800 пг/мл). Исключались пациенты с беременностью; острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда, коронарной ангиопластикой или шунтированием в течение последних трех месяцев до исследования; наличием у пациента злокачественного новообразования в момент включения в исследование; наличием ВИЧ-инфекции или хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением уровня трансаминаз; пациенты с туберкулезом легких или внутренних органов, эпилепсией с клонико-тоническими судорогами; неконтролируемой артериальной гипертензией, хроническим алкоголизмом и наркоманией; циррозом печени в стадии декомпенсации; хронической болезнью почек 3-5 стадии. Кроме этого, не включались в исследование пациенты, которым было показано проведение других, помимо гемосорбции, видов почечно-заместительной терапии.

Всем пациентам, включенным в исследование, помимо консервативной терапии сепсиса, включающей применение ванкомицина, проводили гемосорбцию с сорбентом «Гемопротеазосорб» согласно стандартному протоколу гемосорбции. Ванкомицин назначался в стандартной дозе 1 г препарата в виде медленной инфузии за 60 минут с интервалом в 12 часов. При необходимости дозу корректировали в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации у пациента. Гемосорбцию выполняли следующим образом: перед началом процедуры пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен, затем внутривенно вводилось 5000 ЕД гепарина. Далее, с соблюдением правил асептики, подключался экстракорпоральный контур. Перед гемосорбцией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl. После этого осуществляли забор крови из вены в магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью ролликового насоса аппарата multiFiltrate (Fresenius, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом, после чего возвращалась в предварительно катетеризованную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Начинали гемосорбцию на вторые сутки после старта антибактериальной терапии, через 1 час после очередного введения ванкомицина. Процедуру продолжали 60 минут. Забор крови осуществляли до проведения процедуры гемосорбции и непосредственно по ее окончании.

Таким образом, первый образец крови у каждого пациента был получен через час после введения третьей дозы антибактериального препарата и до начала гемосорбции, а второй образец крови у каждого пациента был получен через 2 часа после третьего введения ванкомицина и по-

сле завершения процедуры гемосорбции.

Для определения концентрации ванкомицина в плазме использовался метод иммунохимического анализа с использованием реагентов Abbott Architect и анализатора Architect i1000 (США). Последующая статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 8. Для определения достоверности различий между концентрацией ванкомицина до и после гемосорбции использовался критерий Уилкоксона в связи с небольшим размером выборки.

Результаты

Результаты измерений, проведенных в полученных образцах крови, представлены в таблице 1. При статистическом анализе полученных значений средняя величина концентрации ванкомицина до проведения гемосорбции составила $31,3 \pm 11,3$ мг/л, в то время как после процедуры гемоперфузии средний уровень препарата в плазме был равен $21,0 \pm 7,7$ мг/л. Таким образом, выявлено снижение концентрации ванкомицина после проведения гемосорбции с гемосорбентом «Гемопротеазосорб» на 32,9% ($p < 0,005$). Однако клиническую значимость данного результата сложно оценить без анализа его соотношения с фармакокинетикой ванкомицина у каждого пациента. В настоящее время для оценки эффективности антибактериальной терапии ванкомицином рекомендуется использовать метод расчета площади под фармакокинетической кривой концентрации препарата в крови пациента (AUC) и отношение ее к минимальной ингибирующей концентрации ванкомицина (MIC) для данного микроорганизма [11]. Рекомендуемые значения этого показателя находятся в диапазоне 400-600 мкг*ч/мл [12].

Нами было решено построить для каждого пациента две кривых: эмпирическую, для рас-

Таблица 1 – Результаты измерения концентрации ванкомицина у пациентов с сепсисом до и после проведения гемосорбции с гемосорбентом «Гемопротеазосорб» (мг/мл)

№ пациента	До сорбции (мг/мл)	После сорбции (мг/мл)	№ пациента	До сорбции (мг/мл)	После сорбции (мг/мл)
1	18,57	16,08	8	25,52	19,83
2	50,81	20,03	9	20,75	18,31
3	49,5	38,47	10	30,73	14,06
4	22,87	13,18	11	27,09	18,78
5	27,54	18,8	12	19,48	13,85
6	29,15	21,78	13	21,21	17,91
7	37,9	30,02	14	31,34	23,32

чета которой используется Байесовская модель, оптимизированная для пациентов в критическом состоянии и не учитывающая влияния гемосорбции на концентрацию препарата в крови; и фактическую, основанную на ранее полученных измерениях концентрации ванкомицина, для расчета которой используется метод Sawchuk-Zaske [13]. Для упрощения вычислений использовалось бесплатное веб-приложение с открытым исходным кодом VancoCalc (Klick Inc, Канада), которое использует описанные математические модели, а также позволяет учитывать в расчетах различные параметры пациента, такие как возраст, пол, клиренс креатинина и др., а также способное сразу же рассчитывать значение AUC/MIC [14]. Пример построения кривых представлен на рисунке 1.

После расчетов проведено сравнение показателей AUC/MIC между эмпирической моделью фармакокинетики ванкомицина и фактической моделью, основанной на значениях концентрации ванкомицина до и после гемосорбции. Полу-

чены следующие результаты: соотношение AUC/MIC, эмпирически рассчитанное с помощью модели, не учитывающей влияние гемосорбции, составило 472 ± 173 мкг*ч/мл; фактическое же соотношение AUC/MIC, основанное на концентрации препарата в плазме, составило 302 ± 98 мкг*ч/мл (N=14, p<0,004) (рис. 2).

Обсуждение

Данные различия между моделями существенно превышают погрешность в расчетах, заявленную для используемого программного обеспечения [14]. По результатам математического моделирования установлено, что дозы ванкомицина всем пациентам были подобраны верно, поскольку в большинстве случаев, согласно эмпирическому расчету, предполагалось достижение рекомендуемых значений AUC/MIC >400 мкг*ч/мл. Однако после коррекции математической модели с помощью фактически полученных значений уровня препарата

Predicted PK

Dose	1000 mg q12h (over 1 hr)
AUC ₂₄ /MIC	264 mcg*hr/mL
Peak	21.6 mcg/mL
Trough	4.4 mcg/mL

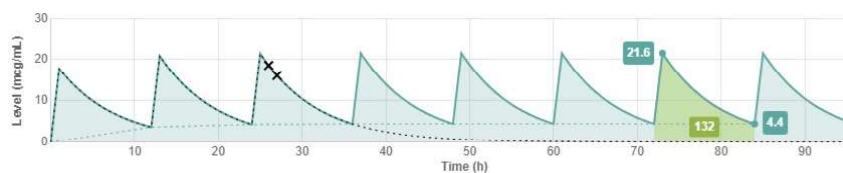


Рисунок 1 – Пример результатов расчета AUC/MIC с помощью программы VancoCalc. В данном случае значение AUC/MIC 264 мкг*ч/мл, что существенно меньше рекомендуемого диапазона в 400-600 мкг*ч/мл

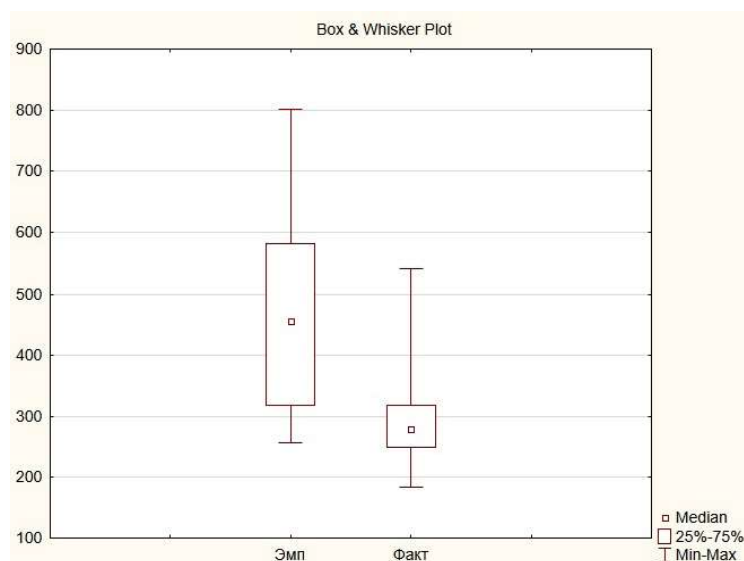


Рисунок 2 – Результаты сравнения значений эмпирического расчета AUC/MIC на основании популяционной фармакокинетической модели (слева) и фактического расчета на основании концентрации препарата в плазме у исследуемых пациентов (справа)

в плазме, измеренных на фоне проведения гемосорбции, выявлено, что в среднем пациенты не достигали предполагаемого значения AUC/MIC, а значит, для обеспечения эффективной антибактериальной терапии требовалась коррекция дозы ванкомицина.

Заключение

Таким образом, выявленное нами снижение концентрации ванкомицина после проведения гемосорбции с гемосорбентом «Гемопротеазосорб» на 32,9% приводит к падению соотношения AUC/MIC существенно ниже диапазона рекомендуемых значений, что свидетельствует о способности исследуемого гемосорбента адсорбировать ванкомицин в клинически значимых количествах. Это может ухудшить результаты терапии ванкомицином, повысить риск развития устойчивости микроорганизмов и негативно повлиять на исходы лечения сепсиса. Анализ полученных данных с помощью методов Байесовой статистики показал, что необходим тщательный мониторинг концентрации препарата в плазме с последующим расчетом AUC/MIC у пациентов с сепсисом, которым показано применение сорбционных методов экстракорпоральной детоксикации.

Литература

1. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study / K. E. Rudd [et al.] // *Lancet*. 2020 Jan. Vol. 395, N 10219. P. 200–211.
2. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention, and treatment / S. Peerapornratana [et al.] // *Kidney Int*. 2019 Nov. Vol. 96, N 5. P. 1083–1099.
3. Zhang, Y. Y. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis / Y. Y. Zhang, B. T. Ning // *Signal. Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6, N 1. P. 407.

References

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan;395(10219):200-11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
2. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention,

4. Blood purification in sepsis and COVID-19: what's new in cytokine and endotoxin hemoadsorption / J. C. Ruiz-Rodríguez [et al.] // *J. Anesth. Analg. Crit. Care*. 2022 Apr. Vol. 2, N 1. P. 15.
5. Ретроспективный анализ эффективности биоспецифической гемоперфузии при гнойно-септической патологии у детей / В. К. Сергиенко [и др.] // *Журн. ГрГМУ*. 2012. Т. 38, № 2. С. 41-43.
6. Использование антицитокиновых свойств отечественного гемосорбента «Гемопротеазосорб» при «цитокиновом шторме» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / Р. Э. Якубцевич [и др.] // *Журн. ГрГМУ*. 2021. Т. 19, № 2. С. 159–165.
7. Якубцевич, Р. Э. Воздействие экстракорпоральной гемосорбции на элиминацию антибактериальных препаратов при сепсисе / Р. Э. Якубцевич, Н. В. Белявский // *Журн. ГрГМУ*. 2021. Т. 19, № 1. С. 10–15.
8. Arias, A. A. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance / A. A. Arias, B. E. Murray // *Nat. Rev. Microbiol*. 2012 Mar. Vol. 10, N 4. P. 266–278.
9. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study / S. Blot [et al.] // *Crit. Care*. 2014 May. Vol. 18, N 3. P. R99.
10. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans [et al.] // *Intensive Care Med*. 2021 Nov. Vol. 47, N 11. P. 1181–1247.
11. Vancomycin area under the curve versus trough only guided dosing and the risk of acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis / E. Abdelmessih [et al.] // *Pharmacotherapy*. 2022 Sep. Vol. 42, N 9. P. 741–753.
12. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists / M. J. Rybak [et al.] // *Pharmacotherapy*. 2020 Apr. Vol. 40, N 4. P. 363–367.
13. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens / J. A. Roberts [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011 Jun. Vol. 55, N 6. P. 2704–2709.
14. A Free Open-Source Bayesian Vancomycin Dosing App for Adults: Design and Evaluation Study / T. Oommen [et al.] // *JMIR Form Res*. 2022 Mar. Vol. 30, N 6. Art. e30577.

Поступила 01.04.2024 г.

Принята в печать 22.04.2024 г.

and treatment. *Kidney Int*. 2019 Nov;96(5):1083-99. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026

3. Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Nov;6(1):407. doi: 10.1038/s41392-021-00816-9
4. Ruiz-Rodríguez JC, Plata-Menchaca EP, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartín A, Ferrer R. Blood purification in sepsis and COVID-19: what's new in cytokine and endotoxin hemoadsorption. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022 Apr;2(1):15. doi: 10.1186/s44158-022-00043-w

5. Sergienko VK, Kazhina VA, Yakubtsevich RE, Spas VV, Klochko AI, Yagovdik IN. Retrospective analysis of the effectiveness of biospecific hemoperfusion in purulent-septic pathology in children. Zhurn GrGMU. 2012;38(2):41-3. (In Russ.)
6. Yakubtsevich RE, Rakashevich DN, Protasevich PP, Nevgen IN. Use of anticytokine properties of domestic hemosorbent "Hemoproteasorb" in "cytokine storm" in patients with severe course of COVID-19. Zhurn GrGMU. 2021;19(2):159-65. (In Russ.)
7. Yakubtsevich RE, Belyavskiy NV. Effects of extracorporeal hemosorption on the elimination of antibacterial drugs in sepsis. Zhurn GrGMU. 2021;19(1):10-5. (In Russ.)
8. Arias AA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol. 2012 Mar;10(4):266-78. doi: 10.1038/nrmicro2761
9. Blot S, Kourenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. Crit Care. 2014 May;18(3):R99. doi: 10.1186/cc13874
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, Frenc C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
11. Abdelmessih E, Patel N, Vekaria J, Crovetto B, SanFilippo S, Adams C, et al. Vancomycin area under the curve versus trough only guided dosing and the risk of acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. Pharmacotherapy. 2022 Sep;42(9):741-53. doi: 10.1002/phar.2722
12. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2020 Apr;40(4):363-367. doi: 10.1002/phar.2376
13. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jun;55(6):2704-9. doi: 10.1128/AAC.01708-10
14. Oommen T, Thommandram A, Palanica A, Fossat Yan. A Free Open-Source Bayesian Vancomycin Dosing App for Adults: Design and Evaluation Study. JMIR Form Res. 2022 Mar;6(3):e30577. doi: 10.2196/30577

Submitted 01.04.2024

Accepted 22.04.2024

Сведения об авторах:

Н.В. Белявский – ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-0452-8876>,

e-mail: neurogames@gmail.com – Белявский Николай Викторович;

Р.Э. Якубцевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-8699-8216>;

Л.З. Щебет – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации, Гродненская университетская клиника;

А.Н. Богданович – врач клинической лабораторной диагностики, Гродненская университетская клиника.

Information about authors:

N.V. Belyavsky – lecturer of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0452-8876>,

e-mail: neurogames@gmail.com – Nikolay V. Belyavsky;

R.E. Yakubtsevich – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8699-8216>;

L.Z. Shechet – anesthesiologist-resuscitator of the hemodialysis department with extracorporeal detoxification methods, Grodno University Clinic;

A.N. Bogdanovich – clinical laboratory diagnostics doctor, Grodno University Clinic.