

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ДОЗИРОВАНИЮ ВАНКОМИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ СЕПСИСОМ НА ОСНОВЕ БАЙЕСОВСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Белявский Н. В., Якубцевич Р. Э.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Сепсис, определяемый как жизнеугрожающая органная дисфункция вследствие дисрегуляции ответа организма на инфекцию, остается одной из ведущих причин летальности в отделениях интенсивной терапии [1]. Значительная доля случаев сепсиса вызвана метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), что делает ванкомицин препаратом выбора. Однако ванкомицин обладает узким терапевтическим окном: недостаточные концентрации способствуют развитию резистентности, а избыточные – ассоциированы с высоким риском острого повреждения почек (ОПП). Современные клинические рекомендации по терапевтическому лекарственному мониторингу (ТЛМ) предлагают отказаться от контроля остаточной концентрации препарата в пользу индивидуального расчета дозы на основе фармакокинетического/фармакодинамического индекса – соотношения площади под фармакокинетической кривой к минимальной ингибирующей концентрации (AUC/MIC) [2]. Целевым для ванкомицина является диапазон AUC/MIC 400–600 мг*ч/л. Расчет данного показателя с использованием байесовских алгоритмов представляет собой инновационный и перспективный подход к ТЛМ, позволяющий с высокой точностью персонализировать дозирование на основе ограниченного числа измерений концентрации препарата [3].

Цель. Оценить эффективность и безопасность стандартного эмпирического режима дозирования ванкомицина у пациентов с сепсисом в сравнении с подходом, основанном на анализе показателя AUC/MIC, рассчитываемым с использованием байесовского подхода.

Методы исследования. В проспективное исследование было включено 14 пациентов с диагнозом «сепсис», находившихся на лечении в Гродненской университетской клинике. Критериями исключения являлись терминальная стадия хронической болезни почек и необходимость в заместительной почечной терапии. Всем пациентам назначалась стандартная эмпирическая терапия ванкомицином в дозе 1 г каждые 12 часов. Забор крови для определения пиковой концентрации препарата производился через час после окончания инфузии третьей дозы. Концентрацию ванкомицина в плазме измеряли методом иммунохимического анализа (Abbott Architect, США). Для расчета индивидуального значения AUC использовалось свободно распространяемое программное обеспечение с открытым исходным кодом

VancoCalc, основанное на байесовском алгоритме. Значение MIC для MRSA принималось равным 1 мг/л.

Результаты и их обсуждение. Анализ показал, что при стандартном режиме дозирования ванкомицина (2 г/сутки внутривенно) целевые значения AUC/MIC (400–600 мгч/л) были достигнуты только у 4 из 14 пациентов (28,6%). У 8 пациентов (57,1%) значение AUC/MIC превышало 600 мгч/л, что создает высокий риск развития нефротоксичности. У 2 пациентов (14,3%) показатель был ниже 400 мг*ч/л, что ассоциировано с недостаточной эффективностью терапии и риском селекции резистентных штаммов. Таким образом, эмпирический подход к дозированию ванкомицина был оптимальным для меньшинства пациентов. Также отмечено, что традиционно измеряемая остаточная концентрация препарата слабо коррелировала с расчетным значением AUC/MIC, что подтверждает нецелесообразность ее использования для ТЛМ.

Выводы. Рутинное назначение стандартной стартовой дозы ванкомицина пациентам с сепсисом не позволяет достичь оптимальных терапевтических целей, создавая риски неэффективности лечения или развития побочных эффектов. Персонализация антибактериальной терапии на основе расчета индекса AUC/MIC с помощью байесовского моделирования является инновационным и клинически обоснованным подходом, позволяющим повысить эффективность и безопасность применения ванкомицина у критически больных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
2. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by 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.] // Am. J. Health. Syst. Pharm. – 2020. – Vol. 77, № 11. – P. 835–864.
3. Pai, M. P. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients / M. P. Pai, M. N. Neely, J. J. Schentag // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2014. – Vol. 77. – P. 50–57.