

## Влияние фильтрационной функции почек у пациентов с сепсисом на фармакокинетику полимиксина В

А. И. Алимов<sup>1,2\*</sup>, И. А. Гальвидис<sup>1</sup>, Ю. А. Суrowой<sup>3</sup>,  
А. И. Гутников<sup>2</sup>, С. В. Царенко<sup>2</sup>, М. А. Буркин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова,  
Россия 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а

<sup>2</sup> Факультет Фундаментальной Медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова,  
Россия, Москва, 119991, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

<sup>3</sup> Больница Университетского колледжа Лондона,  
Великобритания, Лондон NW1 2BU

**Для цитирования:** А. И. Алимов, И. А. Гальвидис, Ю. А. Суrowой, А. И. Гутников, С. В. Царенко, М. А. Буркин. Влияние фильтрационной функции почек у пациентов с сепсисом на фармакокинетику полимиксина В. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (6): 13–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-6-13-21> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Акмаль Искандарович Алимов, [aai.alimov@gmail.com](mailto:aai.alimov@gmail.com)

### Резюме

**Цель работы** — выявление особенностей фармакокинетики полимиксина В (ПМВ) у пациентов с сепсисом при сохранной и нарушенной функции почек.

**Методы.** Провели дццентровое, проспективное, рандомизированное исследование. Для оценки фармакокинетики ПМВ у пациентов с сепсисом собрали образцы крови в равновесном состоянии. Анализ достижения целевого показателя  $AUC_{24}$  50–100 мг×ч/л основывали на оценке концентрации ПМВ в сыворотке пациентов с использованием прямого конкурентного ИФА.

**Результаты.** В исследование включили 34 пациента с сепсисом, получавших терапию ПМВ, разделенных на две группы по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ): с нарушенной (< 80 мл/мин,  $n=17$ ) и сохранной ( $\geq 80$  мл/мин,  $n=17$ ) функцией почек. Среднее значение  $AUC_{24}$  у 34 пациентов составило  $64,02 \pm 11,64$  мг×ч/л, медиана объема распределения — 31,53 (23,79–43,72), а медиана клиренса — 3,72 (2,73–4,85). У пациентов с сохраненной почечной функцией медиана  $AUC_{24}$  — 48,38 мг×ч/л, а равновесная концентрация — 2,02 мг/мл. В группе со нарушенной функцией  $AUC_{24}$  составлял 71,78 мг×ч/л, а концентрация — 2,99 мг/мл. Клиренс ПМВ значительно отличался: у пациентов с СКФ < 80 мл/мин медиана клиренса — 3,28 л/ч против 4,97 л/ч в группе пациентов с СКФ > 80 мл/мин ( $p=0,012$ ). У 14 из 17 пациентов со сниженной почечной функцией значения  $AUC_{24}$  находились в диапазоне 50–100 мг×ч/л. В группе с сохранной и повышенной функцией почек только 7 из 17 достигали целевого диапазона, а у 53% пациентов (9 из 17) экспозиция ПМВ была ниже терапевтического уровня ( $AUC_{24} < 50$  мг×ч/л).

**Заключение.** Функция почек влияет на клиренс ПМВ и, соответственно, на достижение целевого терапевтического диапазона. Стандартное дозирование не обеспечивает целевого уровня ПМВ для всех пациентов, поскольку у части пациентов с сохранной функцией почек наблюдается недостаточная экспозиция антибиотика, а у пациентов с нарушенной функцией почек экспозиция повышена, что увеличивает риск неэффективности или токсичности терапии. Для обеспечения эффективности и безопасности лечения необходим регулярный мониторинг терапевтической концентрации ПМВ и индивидуальное корректирование доз, особенно у пациентов с измененной функцией почек.

**Ключевые слова:** *фильтрационная функция почек; полимиксин В; фармакокинетика полимиксина В; сепсис; антибактериальная терапия*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Effect of Renal Filtration Function on Polymyxin B Pharmacokinetics in Patients with Sepsis

Akmal' I. Alimov<sup>1,2\*</sup>, Inna A. Galvidis<sup>1</sup>, Yury A. Surovoy<sup>3</sup>,  
Aleksey I. Gutnikov<sup>2</sup>, Sergei V. Tsarenko<sup>2</sup>, Maksim A. Burkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums,  
5a Maly Kazenny per., 105064 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Fundamental Medicine Department, Lomonosov Moscow State University,  
27 Lomonosovskiy Ave., Bldg. 1, 119192 Moscow, Russia

<sup>3</sup> University College London Hospital,  
London NW1 2BU, UK

### Summary

**The aim of this study** was to investigate pharmacokinetics of polymyxin B (PMB) in patients with sepsis and preserved or impaired renal function.

**Methods.** A two-center, prospective, randomized study enrolled patients with sepsis. Blood samples for analysis were collected in a steady state (SS) to assess the pharmacokinetics of PMB. PMB concentration in the patients' serum was measured using a direct competitive ELISA to verify the achievement of target area under the concentration-time curve (AUC<sub>24</sub>) value of 50–100 mg×h/L.

**Results.** The study included 34 patients with sepsis receiving PMB therapy who were distributed into two groups based on their glomerular filtration rate (GFR): patients with impaired renal function (GFR < 80 mL/min, *n* = 17), and with preserved renal function (GFR ≥ 80 mL/min, *n* = 17). The mean AUC<sub>24</sub> value in 34 patients was 64.02 ± 11.64 mg×h/L, the median volume of distribution was 31.53 (23.79–43.72), and the median clearance was 3.72 (2.73–4.85). In patients with preserved renal function, the median AUC<sub>24</sub> was 48.38 mg×h/L, and the SS concentration was 2.02 mg/mL. In patients with impaired renal function, the AUC<sub>24</sub> was 71.78 mg×h/L, and the SS concentration was 2.99 mg/mL. The clearance of PMB differed considerably depending on GFR: the median clearance in patients with GFR < 80 mL/min was 3.28 L/h versus 4.97 L/h in patients with GFR > 80 mL/min (*p* = 0.012). In 14 of 17 patients with reduced renal function, the AUC<sub>24</sub> values fell in the range of 50–100 mg×h/L. In the group with preserved and increased renal function, only 7 of 17 patients reached the target range, and in 53% of patients (9 of 17), the exposure to PMB was below the therapeutic level (AUC<sub>24</sub> < 50 mg×h/L).

**Conclusion.** Renal function affects the clearance of PMB and, consequently, the achievement of the target therapeutic range. Standard dosing regimens do not provide achieving the target concentrations of antibiotic in all patients, as some patients with preserved renal function have insufficient PMB exposure, while patients with impaired renal function have enhanced exposure, increasing the risk of drug failure or toxicity. To ensure the effectiveness and safety of treatment, regular therapeutic PMB concentrations monitoring and individual dose adjustments are necessary, especially in patients with altered renal function.

**Keywords:** renal filtration function; polymyxin B; polymyxin B pharmacokinetics; sepsis; antibacterial therapy

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Информация об авторах/Information about the authors:

Акмаль Искандарович Алимов/Akmal' Iskandarovich Alimov: <https://orcid.org/0000-0002-0123-3899>

Инна Александровна Гальвидис/Inna Aleksandrovna Galvidis: <https://orcid.org/0000-0001-6442-7343>

Юрий Андреевич Суrowой/Yuriy Andreevich Surovoy: <https://orcid.org/0000-0002-2300-048X>

Алексей Иванович Гутников/Gutnikov Aleksey Ivanovich: <https://orcid.org/0009-0001-8741-5473>

Сергей Васильевич Царенко/Sergei Vasil'evich Tsarenko: <https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>

Максим Алексеевич Буркин/Maksim Alekseevich Burkin: <https://orcid.org/0000-0003-1946-430X>

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Полимиксины, колистин и полимиксин В (ПМВ) — полипептидные антибиотики, обладающие уникальным механизмом действия, включающим нарушение целостности внешней мембраны грамотрицательных бактерий, что способствует усилению активности антибактериальных препаратов других классов. Активное использование данного класса антибиотиков для лечения инфекций вызванных штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae*, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, началось в 80-е годы прошлого века. У большинства инвазивных грамм-отрицательных инфекций в настоящее время сохраняется чувствительность к ПМВ, что обуславливает эффективность его применения [1].

Согласно международным рекомендациям «International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins» [2] при лечении ПМВ инфекций, вызванных полирезистентными грамм отрицательными микроорганизмами, в качестве фармакокинетического (ФК) ориентира терапии рекомендован показатель AUC<sub>24ч</sub> = 50–100 мг×ч/л (площадь под кривой сывороточной концентрации ПМВ в равно-

весном состоянии (SS) в течение суток), который соответствует C<sub>ss</sub> = 2–4 мг/л (средняя равновесная концентрация). Рекомендованный диапазон AUC<sub>24ч</sub> является предиктором максимальной клинической эффективности при минимальной вероятности токсических явлений. Согласно общепринятому мнению, в случаях, когда экспозиция ПМВ превышает 100 мг×ч/л, возрастает риск нежелательных побочных эффектов, главным образом острого почечного повреждения [3]. Однако исследование Z. Yu и соавт., в котором приняло участие 312 пациентов, показало, что зависимость между увеличением AUC<sub>24ч</sub> > 100 мг×ч/л и частотой случаев острого почечного повреждения отсутствует, а при AUC<sub>24ч</sub> < 50 мг×ч/л увеличивается летальность [4]. При этом критерии достижения клинической эффективности для ПМВ еще не выработаны [5].

Критические состояния, такие как сепсис, сопровождаются серьезными патофизиологическими преобразованиями, ведущими к существенным изменениям фармакокинетики. Наличие хронической сопутствующей патологии может усугубить патофизиологические изменения, значительно влияя на фармакокинетику антибактериальных средств.

Изменение объема распределения ( $V_d$ ) обусловлено избыточной массой тела, дисфункцией эндотелия, синдромом массивной капиллярной утечки, объемной инфузионной терапией. Изменение клиренса лекарственных средств (CL) происходит в виду увеличения почечного клиренса, нарушения функции почек, применения экстракорпоральных методов лечения и поддержки. Отдельно стоит выделить изменение белкового состава крови, в т. ч. гипоальбуминемия, которая приводит к увеличению объема распределения за счет увеличения свободной фракции препарата, и опосредованно к увеличению его клиренса [6].

В качестве ковариат при анализе параметров ФК рассматривают демографические показатели (вес и возраст пациента), биохимические показатели (содержание альбумина и креатинина) и показатели SOFA в качестве оценки органной дисфункции при сепсисе [7]. Чаще всего дозирование ПМВ производится с учетом массы тела пациента. В обзоре 10 исследований по ФК ПМВ уровень альбумина плазмы не отмечен в качестве значимой ковариаты [8]. Статистически значимый эффект на ФК параметры оказывает функциональное состояние почек [9]. Например, при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 80 мл/мин активное выведение почками колистина (структурно родственного полимиксину) приводило к достижению адекватных концентраций препарата менее, чем в 40% случаев, даже при максимально допустимой суточной дозе [10].

Одним из главных побочных эффектов в результате применения ПМВ считается дозозависимая нефротоксичность [11, 12]. Установлено, что ПМВ накапливается в корковом веществе почек [13]. Хотя основным путем выведения ПМВ из организма считается печеночный (желчь) [14], выведение антибиотика в неизменном виде с мочой у отдельных индивидуумов может значительно варьировать — от 0,98 до 17,4% [15].

Выбор оптимального режима дозирования ПМВ до сих пор является дискуссионным вопросом даже для чувствительных возбудителей с MIC (минимальная ингибирующая концентрация антибиотика)  $\leq 2$  мг/л. Узкое терапевтическое окно предполагает балансирование между терапевтической эффективностью и риском развития осложнений. Ранее, при исследовании ФК ПМВ у пациентов с ЭКМО поддержкой было показано, что рекомендуемые стандартные режимы дозирования 2,5–3,0 мг/кг/сут адекватны и увеличение дозировки не требуется [16]. Нефротоксичность ПМВ предполагает наблюдение за состоянием почек, однако функциональная недостаточность по мнению ряда исследователей

не является показанием к корректировке дозирования [17, 18]. Другие исследователи приходят к выводу о необходимости снижения доз при почечной недостаточности, но при тяжелых инфекциях, вызванных микроорганизмами с MIC  $\geq 2$  мг/л допускают применение высокой суточной дозы 200 мг/сут [19], при снижении которой увеличивается частота летальных исходов. Во всех работах прослеживается значительная межиндивидуальная вариабельность ФК ПМВ. Заслуживает внимания сравнительное исследование ФК ПМВ у пациентов при сохранной и нарушенной функцией почек, демонстрирующее, что функция почек вносит вклад в клиренс ПМВ [20]. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости внедрения принципов персонализированной медицины в профлактику, диагностику и лечение больных в критических состояниях [21].

В последние годы количество работ, посвященных ФК ПМВ, значительно увеличилось. В обзоре 2024 г. среди 22 исследований, проанализированных с 2008 г., представлены 14 отчетов из Китая [7]. Основной когортой являлись пациенты среднего веса (например, в одном из самых масштабных исследований средняя масса пациентов ( $n = 486$ ) составила 70 кг), с рекомендованной дозой ПМВ 1,5–3,0 мг/кг/сут [3]. Большой вес ( $> 80$  кг) расценивается как ожирение, а в литературе представлено ограниченное количество исследований таких групп пациентов [22].

В работе исследовали ФК ПМВ и проанализировали взаимосвязь между ФК показателями и функциональным состоянием почек у пациентов с сепсисом в стационарах г. Москвы, отличительной особенностью которых был преимущественно пожилой возраст ( $> 60$  лет) и избыточный вес (ИМТ  $\geq 28$ ).

Цель работы — выявление особенностей фармакокинетики полимиксина В (ПМВ) у пациентов с сепсисом при сохранной и нарушенной функции почек.

## Материал и методы

**Дизайн исследования и пациенты.** Провели двуцентровое, проспективное, рандомизированное исследование на базе Клинической больницы МЕДСИ № 1 в период 2021–2022 гг. и Национального медицинского исследовательского центра, Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России (НМИЦ ЛРЦ МЗ РФ) в 2025 г. Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациента сепсиса согласно критериям СЕПСИС — III, вызванного полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, терапия ПМВ продолжительностью не менее 48 ч, возраст более 18 лет. Критериями исключения из исследования — беременность, использование экстракорпоральных методов поддержки (за-

местительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация). Схему набора пациентов в исследование представили на рис. 1.

Клиническое исследование ФК ПМВ у пациентов реанимации было одобрено Независимым этическим комитетом АО «ГК МЕДСИ» (протокол заседания комиссии №29 от 15 апреля 2021 г.) и НМИЦ ЛРЦ МЗ РФ (протокол заседания комиссии № 061 от 22 января 2025 г.). Добровольное информированное согласие на участие в исследовании получили у пациентов или их законных представителей. В первый день все пациенты получали нагрузочную дозу ПМВ из расчета 2,5–3,0 мг/кг в/в однократно (терапию ПМВ рекомендовано начинать с нагрузочной дозы 2,0–2,5 мг/кг) [2]. Популяционное фармакокинетическое исследование у пациентов в критическом состоянии показало, что при режиме 1,25 мг/кг каждые 12 ч концентрация ПМВ в плазме, достигнутая после первой дозы, составила ~56–70% от концентраций, наблюдаемых в равновесном состоянии [15]. Используя моделирование Монте-Карло, подсчитали, что при нагрузочной дозе 2,0 мг/кг, концентрация ПМВ составит 76–94% от значений, наблюдаемых в равновесном состоянии [15]. Дальнейшую терапию ПМВ проводили 2 раза в день в дозе 75–150 мг (2,5–3,0 мг/кг/сут). Препарат растворяли в 5% глюкозе и вводили внутривенно в течение часа с помощью шприцевого дозатора. Минимальные ингибирующие концентрации ПМВ получили на основе исследования чувствительности изюлятов с помощью автоматического анализатора VITEK® 2 (bioMérieux, Франция). Определение СКФ проводили по формуле Кокрофта–Голта [23].

**Забор образцов крови.** Для оценки ФК ПМВ в равновесном состоянии образцы крови отбирали перед введением препарата и затем через 1,1; 1,5; 2; 3; 5; 9; 12 ч после начала 1ч инфузии. Образцы крови центрифугировали при 1600×g в течение 10 мин, отделенную сыворотку немедленно замораживали и хранили при температуре –20°C в течение 10–90 дней до проведения анализа.

**Твердофазный конкурентный иммуноферментный анализ (ИФА).** Определение концентрации ПМВ в образцах сывороток проводили с использованием прямого конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с методикой, описанной в работах [16, 24]. Процедура подготовки проб включала предварительную депротеинизацию сывороточных образцов с использованием 5%-ной трихлоруксусной кислоты. После центрифугирования супернатант разбавляли в 100 раз с помощью буфера для анализа, представляющего собой 0,15М фосфатно-солевой раствор (рН 7,2), содержащий 0,05% Tween 20. Результаты последующего иммуноанализа были доступны спустя 1,5–2 ч.

**Фармакокинетический и статистический анализ.** На основе полученных результатов измерения концентрации антибиотика в сыворотке пациентов рассчитывали параметры ФК с помощью неком-

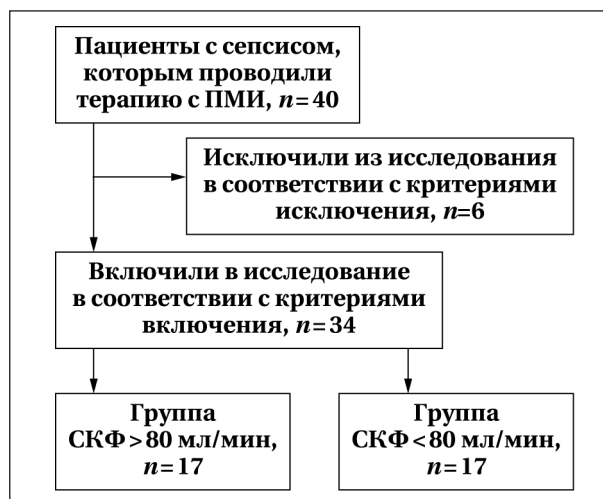


Рис. 1. Схема набора пациентов в исследование.

партментного метода при помощи программного обеспечения Lixoft SAS 2024 (Франция).

Первичный анализ данных и их визуализацию выполнили с использованием программ Microsoft Office Excel 2019 и GraphPad Prism 9. Качественные переменные описали статистически в виде абсолютных и относительных данных. Нормальность распределения данных оценивали тестом Шапиро–Уилка. Для количественных показателей вычисляли среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), а также медиану ( $Me$ ) и межквартильный размах ( $IQR$ ). Различия между группами с нормальным распределением количественных данных анализировали, используя  $t$ -критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни для количественных данных, не соответствующих нормальному закону распределения. Для определения статистической разницы между средними двух групп при различной дисперсии применяли Welch's  $T$ -test. Зависимость между двумя количественными параметрами оценивали по корреляции Спирмена. В качестве критерия статистической значимости для межгрупповых сравнений приняли уровень  $p < 0,05$ . Данные статистически обрабатывали с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 28.0.

**Конечные точки исследования.** Первичной конечной точкой исследования являлась частота достижения целевого  $AUC_{24}$  50–100 мг×ч/л в равновесном состоянии в каждой группе пациентов. В качестве вторичных конечных точек приняли: объем распределения и клиренс ПМВ, концентрацию альбумина и медианный вес пациента.

## Результаты

В исследование включили 34 пациента с сепсисом, получающих терапию ПМВ, пациентов разделили на две группы ( $n = 17$ ) по уровню СКФ. За пограничное значение приняли СКФ = 80 мл/мин [10, 20], при этом медианное значение СКФ для всех пациентов ( $n = 34$ ) составило 80,7 мл/мин (46,5; 125,4). В исследование

**Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов.**

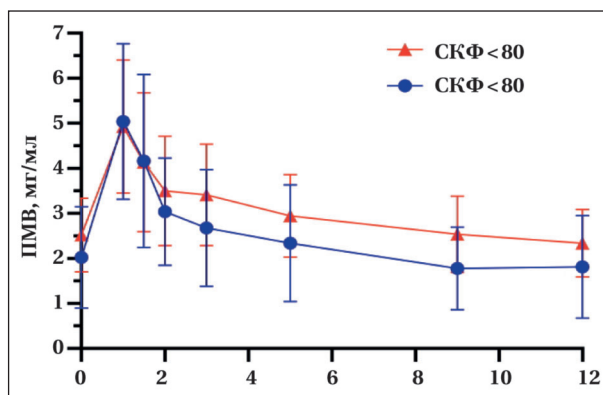
Показатели	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин		p
	>80, n=17	<80, n=17	
Значения показателей			
Пол			
Мужской, n (%)	12 (71)	10 (59)	0,632*
Женский, n (%)	5 (29)	7 (41)	
Возраст, лет	64 (57; 68)	70 (64; 76)	0,039
Вес, кг	100 (80; 110)	80 (70; 100)	0,022
ИМТ	33,9 (27,7; 34,0)	28,0 (24,0; 31,1)	0,015
Выделенные бактерии			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n	3	8	
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n	7	4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n	1	2	
Смешанная флора	6	3	
SOFA	7 (6; 8)	8 (5; 10)	0,715
Общий белок, г/л	52,5 (46,8; 59,6)	53,0 (49,0; 60,6)	0,710
Альбумин, г/л	26,6 (23,8; 30,0)	26,8 (24,4; 28,2)	0,559
Билирубин, мкмоль/л	12,3 (9,6; 32,3)	13,7 (10,5; 28,7)	0,967
Креатинин, мкмоль/л	72,0 (53,0; 89,0)	175,0 (103,5; 272,5)	<0,001
СКФ, мл/мин	123,0 (89,2; 159,6)	42,3 (24,3; 64,4)	<0,001

**Примечание.** Данные представили для качественных переменных в виде абсолютных значений — n (%), для количественных переменных — в формате Me (IQR), где Me — медиана, IQR — межквартильный размах; \* — Z-тест пропорций.

включили взрослые лица (от 30 до 89 лет), мужчины и женщины. Большинство пациентов в обеих группах — мужчины (12/17 и 10/17). Медианное значение возраста в группе пациентов со сниженной СКФ составило 70 лет (диапазон 56–89 лет) при медиане массы тела 80 кг (диапазон 64–100 кг). Медианы возраста и веса в группе с СКФ >80 мл/мин оказалась 64 года (диапазон 35–85 лет) и 100 кг (диапазон 75–140 кг). Сепсис был вызван в основном карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae* (n=11), *A. baumannii* (n=11) или *P. aeruginosa* (n=3), при этом у девяти пациентов выявили несколько возбудителей с MIC ≤ 1 мкг/мл. В 71,9% случаев диагностирована вторичная бактериальная пневмония, в 7 случаях инфекция кровотока, у 2 пациентов абдоминальная инфекция. По степени органной дисфункции на основании шкалы SOFA, по уровню общего белка, альбумина, билирубина эти две группы пациентов не отличались между собой. Пациенты в обеих группах значительно отличались по уровню креатинина и СКФ (p < 0,001). Демографические и клинические данные показали в табл. 1.

Концентрацию антибиотика в сыворотке крови (n=257) пациентов в равновесном состоянии представили на рис. 2.

Среднее значение AUC<sub>24</sub> для 34 пациентов в равновесном состоянии составило 64,02 ± 11,64 мг×ч/л, медианное значение объема распределения — 31,53 (23,79; 43,72) и клиренса — 3,72 (2,73; 4,85). Предварительный анализ данных позволил установить взаимосвязи и оценить эффект различных ковариат (возраст, масса тела, SOFA, клиренс креатинина, уровень билирубина, общего белка и альбумина) на основные показатели ФК (AUC<sub>24</sub>, V<sub>d</sub> и CL). Из всех



**Рис. 2. Фармакокинетический профиль ПМВ у исследуемых септических больных (n=34) в равновесном состоянии.**

**Примечание.** Концентрацию представили в виде среднего значения ± стандартное отклонение (n=17).

проанализированных данных зависимость выявили для некоторых пар. Установили обратную корреляцию между объемом распределения и концентрацией альбумина ( $r_s = -0,355$ ,  $p = 0,039$ ), а также значимую прямую корреляцию между СКФ и клиренсом ( $r_s = 0,427$ ,  $p = 0,012$ ). Нормализованная по дозе AUC зависела с прямой корреляцией от SOFA ( $r_s = 0,453$ ,  $p = 0,007$ ). Зависимость между этими переменными представили на рис. 3.

Так как концентрация альбумина и степень тяжести по шкале SOFA у пациентов двух групп были сопоставимы, а различия СКФ были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), то анализ ФК данных в группах продолжили более детально. По индивидуальным показателям концентраций ПМВ в сыворотке крови пациентов в зависимости от времени вычисляли ФК параметры (табл. 2).

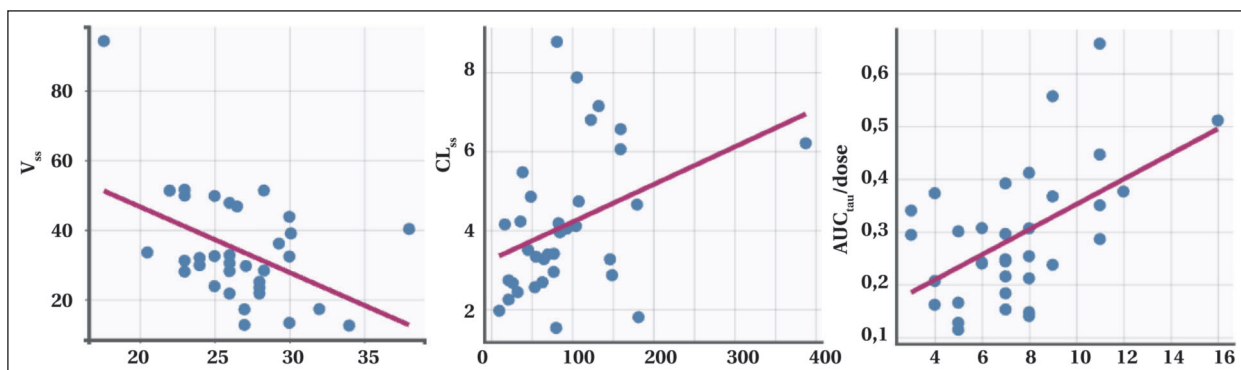


Рис. 3. Корреляция между параметрами некомпартментного анализа.

Примечание. Индивидуальные показатели обозначили точками, а регрессию — красной линией.

Таблица 2. ФК показатели ПМВ в равновесном состоянии у пациентов с разной степенью клубочковой фильтрации.

Параметры	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин		p
	>80, n=17	<80, n=17	
AUC <sub>24</sub> , мг×ч/л	48,38 (39,42; 65,90)	71,50 (59,60; 79,44)	0,027
AUC <sub>24</sub> /dose, мг×ч/л	0,25 ± 0,15	0,33 ± 0,09	0,010
C <sub>max</sub> , мг/л	5,11 ± 1,96 (2,24–9,67)	5,09 ± 1,42 (2,35–8,34)	0,931
C <sub>ss</sub> , мг/л	2,02 (1,70; 2,66)	2,99 (2,48; 3,33)	0,027
CL, л/ч	4,97 ± 2,07 (1,52–8,77)	3,28 ± 0,95 (1,96–5,46)	0,012
V <sub>d</sub> , л	32,71 (29,22; 48,22)	28,29 (21,71; 34,12)	0,114
T <sub>max</sub> , ч	1,17 ± 0,16	1,19 ± 0,18	0,694

Примечание. Значения представили в виде среднего ± стандартное отклонение (диапазон) и Me (IQR), где Me — медиана, IQR — межквартильный размах.

У пациентов с сохраненной почечной функцией медианное значение AUC<sub>24</sub> составило 48,38 мг×ч/л, равновесная концентрация равнялась 2,02 мг/мл. В группе со сниженной почечной функцией медианное значение AUC<sub>24</sub> достигало 71,50 мг×ч/л, равновесная концентрация — 2,99 мг/мл. После нормализации показателей AUC<sub>24</sub> по дозе уровень различий между группами статистически повышался (от  $p=0,027$  до  $p=0,01$ ). При этом максимальная концентрация антибиотика у пациентов обеих групп была сходной — 5,1 мг/мл ( $p=0,931$ ). Объем распределения антибиотика в группе с пониженной функцией почек был несколько меньше (28,29 л против 32,71 л), но различия между группами оказались статистически незначимы ( $p=0,114$ ). Значения клиренса были нормально распределены по группам и статистически значимо различались. В группе пациентов с СКФ < 80 медианное значение клиренса было 3,28 л/ч, против 4,97 л/ч в группе пациентов с СКФ > 80 ( $p=0,012$ ). Параметры общей экспозиции ПМВ (AUC<sub>24</sub>) у отдельных индивидуумов характеризовались значительными различиями (рис. 4).

У 14 из 17 пациентов со сниженной почечной функцией значения AUC<sub>24</sub> находились в диапазоне 50–100 мг×ч/л. Среди пациентов с нормальной и повышенной функцией почек только 7/17 достигали целевого диапазона, тогда как у 53% пациентов (9/17) экспозиция ПМВ не до-

стигала уровня терапевтической эффективности (AUC<sub>24</sub> < 50 мг×ч/л).

## Обсуждение

Экспозицию ПМВ оценивали в зависимости от степени изменения функции почек. Описание ФК выполнили с помощью некомпартментной модели, которая позволила оценить полученные данные.

Фармакокинетику ПМВ описали у 34 пациентов с сепсисом, разделенных на 2 группы в зависимости от функционального состояния почек (СКФ > 80 и < 80 мл/мин). Несмотря на различия групп по медианной массе тела и возрасту пациентов ( $p < 0,05$ ), большинство из них имели избыточный вес (медиана веса 90 кг, ИМТ ≥ 28) и были пожилыми людьми (старше 60 лет). Ранее пациенты с такими демографическими данными не были описаны. В аналогичном исследовании 2021 г. пациенты с повышенной массой тела (> 90 кг) имели средний возраст 52 года [22]. В другом исследовании средняя масса тела 23 пожилых людей составлял 70 кг [25], а средний возраст — 73 года.

Среднее значение AUC<sub>24</sub> для всех пациентов в равновесном состоянии равнялось  $64,02 \pm 11,64$  мг×ч/л, что соответствует целевому диапазону (50–100 мг×ч/л). Однако у части пациентов — 2/34 (5,9%) экспозиция ПМВ превысила порог токсичности (> 100 мг×ч/л), а у 11/34 (32,4%) пациентов — была недостаточной

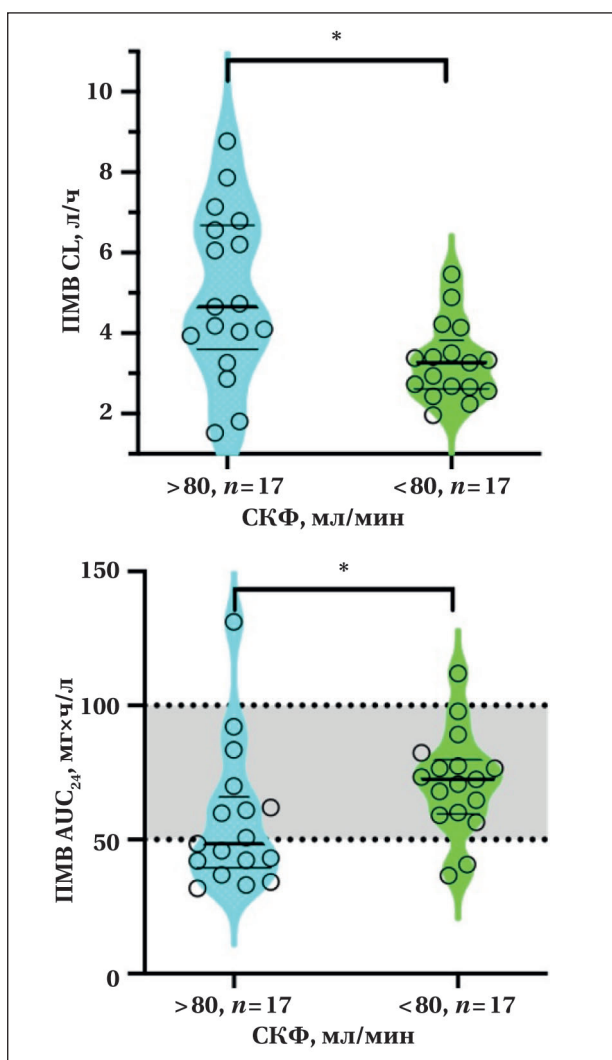


Рис. 4. Сравнение клиренса (CL) и экспозиции ПМВ ( $AUC_{24}$ ) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Примечание. Данные представили в виде средних значений  $\pm$  стандартные отклонения. \* —  $p < 0,05$ .

(< 50 мг×ч/л), что повышало риск неэффективности терапии. Медианное значение объема распределения и клиренса в соответствующих группах (31,53 л и 3,72 л/ч), учитывая разнородность пациентов, было сопоставимо с описанными ранее [18, 26].

Анализируя ФК показатели в сформированных группах, отметили сходный уровень общего объема распределения (32,71 и 28,29 л), что может объясняться сопоставимо низкой концентрацией альбумина (26,6 и 26,8 г/л) и сходным медианным весом пациентов (80 и 100 кг). Несмотря на достижение практически одинаковых максимальных концентраций антибиотика у пациентов, средний показатель  $AUC_{24}$  (48,38 мг×ч/л) в группе с сохранной функцией почек был ниже, чем в группе с нарушенной функцией почек (71,50 мг×ч/л), что отражает недостаточность экспозиции. Еще более значимые различия ( $p = 0,01$ ) между этими катего-

риями больных выявлялись при сравнении нормализованных к суточной дозе показателей  $AUC$  ( $AUC_{24}/\text{dose}$ ). Ранее исследователи отмечали подобный факт: площадь под кривой у пациентов с повреждением почек была несколько выше, чем у пациентов без такового (клиренс креатинина варьировал от 15 до 175 мл/мин), хотя статистические различия между группами были незначимы [26].

Показали, что клиренс ПМВ у пациентов с СКФ < 80 мл/мин был значимо ниже ( $p = 0,012$ ) в сравнении с пациентами с сохранной функцией почек (3,28 в сравнении с 4,97 л/ч), что сопровождалось значимым увеличением экспозиции ( $p = 0,027$ ). В исследовании ФК ПМВ, основанном на двухкомпарментной модели, среди 70 пациентов массой 66–68 кг при поддерживающей дозе ПМВ от 50 до 100 мг, клиренс у пациентов с нормальной функцией почек был также значимо выше в сравнении с пациентами с нарушением функции почек (2,19 л/ч в сравнении с 1,58 л/ч, соответственно,  $p < 0,001$ ). При этом  $AUC_{24}$  был значительно выше у пациентов с острой почечной недостаточностью, чем у пациентов без повреждения почек ( $108,66 \pm 70,10$  мг×ч/л против  $66,18 \pm 34,79$  мг×ч/л;  $p = 0,001$ ) [17].

В отличие от большинства предыдущих исследований, в том числе и нашего [20], нацеленных на исследование ФК лекарственных средств при нарушенной почечной фильтрации [4, 18], настоящее исследование акцентировало в большей мере на неэффективности терапии при нормальном функционировании почек (СКФ > 80 мл/мин). Так, недостижение минимального целевого показателя  $AUC_{24}$  (50 мг×ч/л), которое сопровождается риском неэффективности терапии, отметили у 52,3% пациентов (9/17) с сохраненной почечной функцией и лишь у 11,8% пациентов (2/17) с нарушением функции почек. Превышение  $AUC_{24}$  (>100 мг×ч/л), чреватое токсическими проявлениями, наблюдали у одного пациента из каждой группы (5,9%). Таким образом, у 58,8% (10/17) пациентов с сохранной почечной функцией и у 17,6% (3/17) пациентов со сниженной фильтрацией  $AUC_{24}$  не соответствовал целевым значениям (рис. 3).

Снижение функции почек сопровождается повышением экспозиции ПМВ за счет снижения клиренса препарата и соответственно наоборот — усиление работы почек может приводить к снижению экспозиции антибиотика. Так, среди пациентов ( $n = 9$ ) с СКФ > 120 мл/мин медианное значение  $AUC_{24}$ , клиренса и объема распределения были составили 45,76 мг×ч/л (39,42; 76,73), 6,05 л/ч (3,06; 6,78) и 40,24 л (26,6; 48,72) соответственно. Аналогичные данные получены на пациентах меньшего веса [3]. В настоя-

щем исследовании более чем в половине случаев пациенты с СКФ > 80 имели показатели  $AUC_{24} < 50$  мг×ч/л. Целевой диапазон  $AUC_{24} = 50–100$  мг×ч/л не был достигнут и, скорее всего, таким пациентам требуется корректировка доз, что соответствует наблюдениям других исследователей, которые оспаривают представление о непечечном клиренсе этого антибиотика [18].

**Ограничения исследования.** Предварительную регистрацию проспективного исследования на Clinical Trials и расчет объема выборки пациентов не проводили.

## Заключение

Таким образом, соблюдение стандартных режимов дозирования ПМВ, даже с учетом вве-

дения нагрузочной дозы, не всегда обеспечивает достижение целевой экспозиции препарата, что может быть обусловлено существенными индивидуальными различиями ФК у пациентов с сепсисом.

Установили, что функция почек существенно влияет на фармакокинетику ПМВ у пациентов с сепсисом: при снижении функции почек увеличивается экспозиция препарата, а при сохраненной функции она может быть недостаточной для достижения терапевтического эффекта, особенно у пациентов повышенной массы тела.

Вследствии этого терапевтический лекарственный мониторинг необходим для контроля терапии не только пациентам со сниженной функцией почек, но и с сохраненным почечным клиренсом.

## Литература

- Xia G. L., Jiang R. L. Efficacy and safety of polymyxin B in carbapenem-resistant gram-negative organisms infections. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 1034. DOI: 10.1186/s12879-021-06719-y. PMID: 34607561.
- Tsuji B. T., Pogue J. M., Zavascki A. P., Paul M., Daikos G. L., Forrest A., Giacobbe D. R., et al. International Consensus Guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019; 39 (1): 10–39. DOI: 10.1002/phar.2209. PMID: 30710469.
- Yang J., Liu, S., Lu J., Sun T., Wang P., Zhang X. An area under the concentration-time curve threshold as a predictor of efficacy and nephrotoxicity for individualizing polymyxin B dosing in patients with carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Crit Care (London, England).* 2022; 26 (1): 320. DOI: 10.1186/s13054-022-04195-7. PMID: 36258197.
- Yu Z., Hu H., Li X., Liu J., Yu L., Wei A., Xin C., et al. Clinical outcomes and pharmacokinetics/pharmacodynamics of intravenous polymyxin B treatment for various site carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections: a prospective observational multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025; 69 (4): e0185924. DOI: 10.1128/aac.01859-24. PMID: 40047414.
- Abdul-Aziz M. H., Alffenaar J. C., Bassetti M., Bracht H., Dimopoulos G., Marriott D., Neely M. N., et al. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), & Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). 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. PMID: 32383061.
- Roberts J. A., Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokin.* 2006; 45 (8): 755–773. DOI: 10.2165/00003088-200645080-00001. PMID: 16884316.
- Wang X., Xiong W., Zhong M., Liu Y., Xiong Y., Yi X., Wang X., et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in different populations: a systematic review. *Europ J Clin Pharmacol.* 2024; 80 (6): 813–826. DOI: 10.1007/s00228-024-03666-w. PMID: 38483544.
- Chen N., Guo J., Xie J., Xu M., Hao X., Ma K., Rao Y. Population pharmacokinetics of polymyxin B: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2022; 10 (4): 231. DOI: 10.21037/atm-22-236. PMID: 35280373.
- Lea-Henry T. N., Carland J. E., Stocker S. L., Sevastos J., Roberts D. M. Clinical pharmacokinetics in kidney disease: fundamental principles. *Clin J Am Soc Nephrol. CJASN.* 2018; 13 (7): 1085–1095. DOI: 10.2215/CJN.00340118. PMID: 29934432.
- Nation R. L., Garonzik S. M., Thamlikitkul V., Giamarellos-Bourboulis E. J., Forrest A., Paterson D. L., Li J., et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (5): 565–571. DOI: 10.1093/cid/ciw839. PMID: 28011614.
- Nang S. C., Azad M. A. K., Velkov T., Zhou Q. T., Li J. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges. *Pharmacol Rev.* 2021; 73 (2): 679–728. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000020. PMID: 33627412.
- Chang K., Wang H., Zhao J., Yang X., Wu B., Sun W., Huang M., et al. Risk factors for polymyxin B-associated acute kidney injury. *Int J Inf Dis.* 2022; 117: 37–44. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.01.055. PMID: 35108608.
- Manchandani P., Zhou J., Babic J. T., Ledesma K. R., Truong L. D., Tam V. H. Role of renal drug exposure in polymyxin B-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (4): e02391-16. DOI: 10.1128/AAC.02391-16. PMID: 28096166.
- Manchandani P., Zhou J., Ledesma K. R., Truong L. D., Chow D. S., Eriksen J. L., Tam V. H. Characterization of polymyxin B biodistribution and disposition in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60 (2): 1029–1034. DOI: 10.1128/AAC.02445-15. PMID: 26643340.
- Sandri A. M., Landersdorfer C. B., Jacob J., Boniatti M. M., Dalarosa M. G., Falci D. R., Behle T. F., et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis.* 2013; 57 (4): 524–531. DOI: 10.1093/cid/cit334. PMID: 23697744.
- Surovoy Y. A., Burkin M. A., Galvidis I. A., Bochkov P. O., Oganeyan A. V., Tsarenko, S. V. Comparative polymyxin B pharmacokinetics in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77 (5): 1379–1384. DOI: 10.1093/jac/dkac021. PMID: 35134959.
- Wang P., Zhang Q., Zhu Z., Pei H., Feng M., Sun T., Yang J., et al. Comparing the population pharmacokinetics and acute kidney injury due to polymyxin B in chinese patients with or without renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65 (2): e01900-20. DOI: 10.1128/AAC.01900-20. PMID: 33168613.
- Fang Y. W., Huang C. H., Jang T. N., Lin S. S., Wang J. T., Huang Y. T., Tsai M. H. Pharmacokinetic study of polymyxin B in healthy subjects and subjects with renal insufficiency. *Clin Transl Sc.* 2024; 17 (12): e70110. DOI: 10.1111/cts.70110. PMID: 39673151.
- Yu X. B., Jiao Z., Zhang C. H., Dai Y., Zhou Z. Y., Han L., Wen X., et al. Population pharmacokinetic and optimization of polymyxin B dosing in adult patients with various renal functions. *British J Clin Pharmacol.* 2021; 87 (4): 1869–1877. DOI: 10.1111/bcp.14576. PMID: 33002196.
- Surovoy Y. A., Burkin M. A., Galvidis I. A., Sobolev M. A., Rende O. C., Tsarenko S. V. Comparative polymyxin B pharmacokinetics in critically ill patients with renal insufficiency and in continuous veno-venous hemodialysis. *Europ J Clinical Pharmacol.* 2023; 79 (1): 79–87. DOI: 10.1007/s00228-022-03415-x. PMID: 36378296.
- Голубев А. М. Персонализированная медицина критических состояний (обзор). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (4): 45–54. Golubev A. M. Personalized critical care medicine (Review). *Gen*

- Reanimatol = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (4): 45–54. (in Rus. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-45-54.
22. Wang P, Zhang Q., Feng M., Sun T., Yang J., Zhang X. Population pharmacokinetics of polymyxin B in obese patients for resistant gram-negative infections. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 754844. DOI: 10.3389/fphar.2021.754844. PMID: 34880755.
  23. Cockcroft D. W., Gaul, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1): 31–41. DOI: 10.1159/000180580. PMID: 1244564.
  24. Burkin M. A., Galvidis I. A., Surovoy Y. A., Plyushchenko I. V., Rodin I. A., Tsarenko S. V. Development of ELISA formats for polymyxin B monitoring in serum of critically ill patients. *J Pharmaceut Biomed Analysis*. 2021; 204: 114275. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114275. PMID: 34311285.
  25. Wang P, Liu D., Sun T., Zhang X., Yang J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of polymyxin B and proposed dosing regimens in elderly patients with multi-drug-resistant gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 60 (5–6): 106693. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106693. PMID: 36375775.
  26. Manchandani P., Thamlikitkul V., Dubrovskaya Y., Babic J. T., Lye D. C., Lee L. S., Tam V. H. Population pharmacokinetics of polymyxin B. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 104 (3): 534–538. DOI: 10.1002/cpt.981. PMID: 29238962.

Поступила 11.06.2025  
Принята 12.09.2025