

На правах рукописи

ЧЕНКУРОВ МИХАИЛ СТАНИСЛАВОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ
β-ЛАКТАМНОГО АНТИБИОТИКА МЕРОПЕНЕМА У ПАЦИЕНТОВ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РУДН») на кафедре общей и клинической фармакологии Медицинского института.

Научный руководитель:

доктор биологических наук, ФГАОУ ВО «РУДН»,
профессор кафедры
общей и клинической фармакологии
Медицинского института.

Бондарева Ирина Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заведующий
лабораторией фармакокинетики, Федеральное
государственное бюджетное научное
учреждение «Научный центр
психического здоровья»

Мирошниченко Игорь Иванович

Кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник группы фармакокинетики отдела лабораторной
диагностики, Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение «Научный центр
неврологии»

Абаимов Денис Александрович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в __ часов на заседании
диссертационного совета 24.1.183.01, созданного на базе ФГБНУ "НИИ фармакологии имени
В.В. Закусова" по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ученой части ФГБНУ "НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова" по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. и на сайте
www.academpharm.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Вальдман Елена Артуровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Инфекционные заболевания считаются частой причиной повышенной заболеваемости и смертности среди пожилых пациентов, и представляют серьезную проблему для здравоохранения [Liang S.Y. // Emerg Med Clin North Am. 2016; 34(3); P. 501-22]. Особое значение у данной группы населения имеют инфекции нижних дыхательных путей, для пациентов ≥ 65 лет данные заболевания сопряжены с высокой летальностью, достигающей более 50% [Han X., et al. // BMC Infectious Diseases. 2020; 20(1); P. 668; Mandell L.A. // Infect Dis Clin North Am. 2004; 18(4); P. 761-776]. Возраст пациентов в значительной степени определяет тип инфекций и связанную с ними микробную этиологию у тех, кто старше 65 лет [Esme M., et al. // Frontiers in Medicine. 2019; 6].

Одним из препаратов, используемых для лечения серьезных инфекций, является меропенем, карбапенемный антибиотик (β – лактам), широко применяемый для лечения инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [Salehifar E., et al // J Res Pharm Pract. 2015; 4(4); P. 222-5], а среди пациентов, находящихся в критическом состоянии, более 50% составляют пожилые пациенты [Schein L., et al. // Rev Bras Epidemiol. 2010. 13(2); P. 289-301]. К наиболее значимым физиологическим изменениям, способным оказывать влияние на фармакокинетические (ФК) параметры гидрофильных препаратов, включая меропенем, выводящихся в основном почечным путем, у пожилых пациентов можно отнести снижение почечной функции. Помимо изменений ФК параметров, обусловленных возрастом, тяжесть состояния также оказывает серьезное влияние на фармакокинетику. Под действием различных механизмов у пациентов в ОРИТ могут наблюдаться значительные изменения фармакокинетики меропенема: увеличение кажущегося объема распределения, увеличение почечной функции, развитие острого почечного повреждения [Dhaese S.A.M., et al. // J Antimicrob Chemother. 2019; 74(2); P. 432-441; Muller A.E., et al. // Drugs. 2018; 78(4); P. 439-451; Ulldemolins M., et al. // Crit Care. 2014; 18(3); P. 227]. Такие ФК изменения могут приводить к плохо предсказываемым уровням концентрации в интервале дозирования, а значит, к недостаточному дозированию (субтерапевтическим концентрациям, недостаточному клиническому ответу и последующему росту резистентности) или к избыточному дозированию (зависящим от концентрации нежелательным явлениям) при использовании стандартных режимов дозирования, даже с учетом клиренса креатинина [Dhaese S.A.M., et al. // J Antimicrob Chemother. 2019; 74(2); P. 432-441; Roberts D.M., et al. // Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(8); P. 1254-1263]. Пациенты пожилого и старческого возраста, как и пациенты с почечной недостаточностью, обычно не включаются в клинические исследования при разработке стандартных режимов дозирования [Roberts D.M., et al. // Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(8); P. 1254-1263; Shenoy P., et al. // Perspect Clin Res. 2015; 6(4); P. 184-9]. Рекомендуемые схемы

эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии для особых популяций пациентов основываются в основном на результатах изучения популяционной фармакокинетики и фармакодинамики [Roberts J.A., et al. // *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(6); P. 498-509]. В таких условиях все чаще проводимые в последние годы фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) исследования меропенема вносят вклад в формирование знаний о соотношении режим дозирования - создаваемая концентрация - показатели эффекта у пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе и у пожилых пациентов [Asín-Prieto, E., et al. // *J Infect Chemother.* 2015; 21(5); P. 319-329; Dhaese S.A.M., et al. // *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(2); P. 432-441]. Кроме того, клинические исследования проводятся обычно для относительно нового антибактериального препарата, и патогены в первое время обычно характеризуются высокой чувствительностью. По мере применения препарата в клинической практике резистентность к нему возбудителей может расти. Это также повышает роль популяционных ФК/ФД исследований. Меропенем представляет собой время зависимый антибиотик, процент интервала дозирования за сутки, при котором концентрации свободного препарата в крови остаются выше МПК ($\%T > \text{МПК}$), является наиболее важным ФД показателем для прогнозирования антибактериальной эффективности терапии [Li C., et al. // *J Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(5); P. 1725-1730].

Достаточно часто стандартные схемы дозирования могут оказаться неоптимальными для достижения эффективности терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, что побуждает клиницистов прибегать к персонализированному подходу проведения антибактериальной терапии, используя терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). В настоящее время есть мнение, что такая оптимизация дозирования антибиотиков увеличивает вероятность клинического успеха терапии [Abdul-Aziz M.H., et al. // *Intensive Care Med.* 2020; 46(6); P. 1127-1153; Abdulla A., et al. // *Crit Care.* 2020; 24(1); P. 558; Pea F., et al. // *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 49(2); P. 255-8; Steffens N.A., et al. // *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46; P. 610-621]. У пациентов пожилого и старческого возраста наблюдается выраженная межиндивидуальная ФК вариабельность, а у пациентов, находящихся в критическом состоянии, – еще и значительная интраиндивидуальная вариабельность. Это делает пожилых пациентов в ОРИТ особой популяцией, в которой ТЛМ может иметь дополнительные преимущества даже при лечении антибактериальными препаратами с достаточно широким терапевтическим диапазоном [Hilmer S.N., et al. // *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21(3); P. 217-30; Muller A.E., et al. // *Drugs.* 2018; 78(4); P. 439-451].

Учитывая ограниченный объем ФК/ФД данных меропенема в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста, изучение данных ТЛМ, собранных в этой особой популяции, имеет большое научное

и практическое значение. Идентификация индивидуальных ФК параметров по данным ТЛМ позволяет проводить персонализацию терапии меропенемом пациентам, находящимся в критическом состоянии, в том числе пациентам пожилого и старческого возраста. Такая оптимизация режима дозирования помогает предотвратить развитие нежелательных эффектов и повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии, что является важной клинической задачей, в том числе при проведении терапии меропенемом. Кроме того, потенциально низкое воздействие антибиотиков не только приводит к неудаче проводимой антибиотикотерапии, субтерапевтические концентрации могут способствовать селекции резистентных микроорганизмов, что еще больше увеличивает угрозу устойчивости к антибиотикам в ОРИТ [Roberts J.A., et al. // *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39(3); P. 187-192; Dhaese S.A.M., et al. // *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(2); P. 432-441].

Степень разработанности темы исследования. В международной литературе встречается ограниченное число работ, посвященных изучению фармакокинетики и фармакодинамики меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста, а также ФК/ФД моделированию меропенема у пациентов старшей возрастной группы, находящихся в критическом состоянии [Usman M., et al. // *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73(3); P. 333-342; Zhou Q.T., et al. // *Drugs Aging*. 2017; 34(2); P. 115-121]. В основном имеющиеся работы основаны на данных ограниченного числа пациентов, а различия в дизайне исследований, изучаемых популяциях пациентов, режимах дозирования, схемах взятия образцов крови в ходе терапевтического лекарственного мониторинга, структурных моделях поведения меропенема в организме, подходах к ФК/ФД моделированию обуславливают значительные различия в полученных оценках ФК параметров в этих исследованиях. Крайне редки работы, в которых на основе повторных процедур ТЛМ у пациентов оценивали интраиндивидуальную ФК вариабельность, связанную с течением заболевания и тяжестью состояния пациента. Найти исследования особенностей ФК поведения меропенема в российской популяции пациентов не удалось.

На кафедре общей и клинической фармакологии РУДН была ранее разработана методика измерений концентрации меропенема в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФ). Однако данные ТЛМ меропенема у взрослых пациентов российской популяции, включая пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ, были проанализированы и интерпретированы впервые.

Цель исследования. Проанализировать индивидуальные и популяционные фармакокинетические параметры меропенема, оцененные по данным ТЛМ в популяции пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ, и разработать новые подходы к дозированию на основе популяционного ФК/ФД моделирования.

Задачи исследования.

1. Проанализировать этиологию внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста.
2. Воспроизвести методику количественного определения меропенема в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ и оценить возможность ее использования при проведении ТЛМ.
3. Оценить и проанализировать фармакокинетику меропенема у пациентов в ОРИТ, в том числе пожилого и старческого возраста, на основе популяционного ФК моделирования и Байесовского подхода по данным ТЛМ в зависимости от основных характеристик (ковариат) пациента: пола, возраста, массы тела, клиренса креатинина.
4. На основе популяционного ФК/ФД моделирования оценить ФД показатели различных режимов дозирования меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ.
5. Разработать систематизированный подход к проведению ТЛМ меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ.

Научная новизна. Впервые получены результаты ФК/ФД моделирования по данным ТЛМ меропенема в российской популяции пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ, проведен популяционный ФК/ФД анализ меропенема и прямое сравнение статистических характеристик ФК параметров меропенема у российских пациентов разных возрастных групп. У пациентов пожилого и старческого возраста определены бóльшие значения объема распределения и меньшие значения показателей элиминации, а также более выраженная межиндивидуальная ФК вариабельность меропенема по сравнению с более молодой подгруппой пациентов. Установлены ограниченные возможности индивидуализации терапии меропенемом у пациентов в ОРИТ на основе ковариат - пол, возраст, масса тела, почечная функция. Анализ влияния ковариат пациента на оцененные индивидуальные значения ФК параметров меропенема позволил обосновать необходимость индивидуализации дозирования меропенема у пациентов в ОРИТ, особенно у пациентов с повышенной почечной функцией и/или увеличенным объемом распределения меропенема, на основе данных ТЛМ. Популяционное ФК/ФД моделирование показало, что ограниченные данные ТЛМ меропенема (1-2 пробы) могут успешно использоваться для оценки индивидуальных значений ФК параметров пациента, определены оптимальные наиболее информативные временные интервалы взятия проб крови для пациентов с различными значениями клиренса креатинина.

Теоретическая и практическая значимость работы. Рассчитанные по измерениям ТЛМ оценки ФК параметров меропенема, а также выявленные особенности фармакокинетики меропенема в популяции пациентов пожилого и старческого возраста могут помочь в выборе персонализированных режимов дозирования в клинической практике. Для оптимизации антимикробной терапии важным является определение чувствительности патогена к

антибиотику. Результаты ФК/ФД моделирования для различных эмпирических и целенаправленных режимов дозирования позволяют предсказать возможность достижения ФД цели с учетом уровня МПК (вероятного или документированного), а при наличии результатов ТЛМ пациента – с учетом индивидуальных значений ФК параметров подобрать оптимальный режим дозирования. На основе результатов ФК/ФД моделирования обоснован выбор эмпирических режимов дозирования меропенема в зависимости от почечной функции пациента, которые повышают вероятность достижения ФД цели даже в отсутствии индивидуальных данных ТЛМ и измерений МПК. Представленный ФК/ФД анализ помогает понять соотношение доза – концентрация – эффект и особенности фармакокинетики меропенема в подгруппе пациентов пожилого и старческого возраста. Полученные в исследовании результаты легли в основу разработанных рекомендаций по проведению процедуры ТЛМ меропенема у пожилых пациентов в ОРИТ.

Внедрение результатов исследования. Метод расчета индивидуальных значений ФК параметров меропенема у пациентов в ОРИТ, включая пожилых пациентов, а также оцененные характеристики популяционной ФК модели, используются для индивидуализации режимов дозирования меропенема (корректировке дозы, длительности инфузии, выборе интервала дозирования) в клинической практике ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» (г. Москва, справка о внедрении от 29.09.2021).

Методология и методы исследования. Согласно поставленным задачам выбраны современные методологические подходы к проведению ФК/ФД исследований: метод ВЭЖХ-УФ количественного измерения меропенема в плазме крови пациентов. Представленные в работе результаты оценки фармакокинетики и фармакодинамики меропенема у пациентов в ОРИТ были получены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PASC (Pmetrics). Эти программы, созданные в лаборатории Прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии, США (www.lapk.org), широко применяются в мире для популяционного ФК/ФД моделирования, а также индивидуализации дозирования пациентам для расчета режима дозирования, позволяющего достичь заданной терапевтической цели. Популяционный ФК/ФД анализ данных ТЛМ проводился на основе Байесовского подхода и на основе известной международной методологии [Сергиенко В. И. и соавт. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение., 2003. С. 208]. Статистический анализ полученных результатов моделирования выполнен в соответствии с основными принципами статистического анализа в медицинских и биологических исследованиях [Сергиенко В.И. и соавт. Математическая статистика в клинических исследованиях, 2006. С. 303]. Проведение диссертационного исследования было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «РУДН» 20 июня 2019 г.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Среди причинно-значимых патогенов, выделенных у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ с установленным диагнозом внебольничная пневмония, определены изоляты с разной степенью чувствительности к меропенему, в том числе, с уровнем МПК выше 8 мг/л, что делает актуальным индивидуализацию дозирования меропенема у таких пациентов на основе измерений концентрации препарата в ходе ТЛМ для преодоления резистентности, повышения эффективности терапии и снижения риска нежелательных явлений.

2. Популяционное ФК/ФД моделирование продемонстрировало, что крайне ограниченные данные ТЛМ меропенема (1-2 измерения концентрации в интервале дозирования) у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста в ОРИТ, могут успешно использоваться для оценки индивидуальных значений ФК параметров пациента и выбора на их основе оптимального режима дозирования с учетом заданной ФД цели и уровня МПК возбудителя, а оцененная в работе популяционная ФК модель может при этом применяться в качестве априорного Байесовского распределения ФК параметров.

3. На основе данных ТЛМ пациента с помощью Байесовского подхода, рассчитанной популяционной модели и ФК/ФД моделирования могут быть идентифицированы индивидуальные значения ФК параметров, что в свою очередь позволяет на их основе рассчитывать ФД показатель ($\%T > \text{МПК}$) и оптимизировать режим дозирования меропенема пациенту для достижения выбранной ФД цели в зависимости от уровня МПК возбудителя (вероятного или документированного).

Степень достоверности. Высокая степень достоверности представленных результатов подтверждена достаточным объемом экспериментального материала (измерений концентраций меропенема для оценки популяционной ФК модели) и использованием современных корректных методов статистического и ФК анализа данных. Аппаратура, использованная в работе для измерений концентрации меропенема, а также лабораторное оборудование для проведения микробиологических исследований было поверено и сертифицировано. Достоверность научных положений и выводов обеспечена валидацией аналитической методики, проведена статистическая обработка полученных результатов и сопоставление с опубликованными в литературе результатами подобных исследований.

Апробация работы. Апробация результатов работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» 22 июня 2021 года. Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на конференциях: The 32nd ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases), Lisbon, Portugal, 23-26 April 2022; The 29th Virtual PAGE (Population Approach Group in Europe) Meeting, 2-7 September, 2021; XXVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», online,

5 – 8 апреля 2021; XXII Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии, online, 24 – 26 ноября 2019; II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: poli posere!», г. Казань, 16 мая 2019.

Связь исследования с проблемным планом. Диссертационная работа соответствует научному направлению кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов темы НИР № 032101-0-000 «Изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств».

Публикации. По теме исследования опубликовано 6 печатных работ. 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 3 в изданиях, входящих в базу Scopus. 1 статья опубликована в сборнике Международной конференции.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключается в выполнении основного объема экспериментальных исследований, изложенных в диссертационной работе, включая воспроизведение методики измерения концентрации меропенема в крови методом ВЭЖХ-УФ и проведение измерений концентрации для ФК анализа. Постановка задачи, анализ и интерпретация собранных данных выполнены при активном участии автора. Автор принимал также участие в подготовке основных публикаций по выполненной работе и в апробации полученных результатов исследования в виде научных докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста (основной текст на 136 страницах), состоит из 3 глав, включает 11 рисунков, 17 таблиц, Список используемой литературы включает 322 ссылки, из них 52 отечественных источников, 270 зарубежных источников.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1 Этиология возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

Изучена этиологическая структура возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста ($n = 296$), находящихся на лечении в ОРИТ, по результатам микробиологических исследований мокроты и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в период июль 2019 – март 2020 год. Идентификация микроорганизмов проводилась на приборе MALDI-TOF Biotyper (Bruker, ФРГ). Для единичных таксономических групп, представители которых недостоверно дифференцируются при помощи масс-спектрометрии, использовались ручные методы определения видовой принадлежности. Чувствительность выделенных штаммов к антимикробным препаратам определяли с помощью диско-диффузионного метода на агаре

Мюллера – Хинтон в соответствии с критериями EUCAST (версия 9.1). При необходимости проводили дополнительные исследования с помощью Е-тестов (bioMérieux, Франция) для определения МПК градиентным методом, а также на автоматическом микробиологическом анализаторе Vitek-2 Compact (bioMérieux, Франция).

1.2 Измерение концентраций меропенема в пробах крови

Воспроизведение методики и проведение хроматографического анализа осуществлялось в соответствии с ранее разработанным на кафедре общей и клинической фармакологии РУДН методом [Казанова А.М. и соавт. // Химико – фармацевтический журнал. 2020; 54(4); С. 56-60]. Хроматографический анализ проводился на высокоэффективном жидкостном хроматографе VARIAN PROSTAR (Varian, США), оснащенном хроматографической колонкой NUCLEOSIL C18 100-5, 250*4,6 мм, 5 мкм (MN, ФРГ). Состав подвижной фазы, смесь: метанол (Fisher Chemical, США) + вода деионизированная (Fisher Chemical, США) в пропорции 15:85. Элюирование проводилось в изократическом режиме при температуре 25 °С, скорость потока составляла 1,0 мл/мин, длина волны 298 нм. Длительность хроматографического анализа составляет 12 мин, обработка результатов производилась с помощью специализированного программного обеспечения «Galaxie Chromatography Data System версия 1.9.302.952». К свежеполученным образцам плазмы крови объемом 100 мкл добавлялось 400 мкл этанола, предварительно охлажденного до – 20°С, с последующим перемешиванием на лабораторной мешалке IKA Vortex 1 (IKA - Werke, ФРГ) в течение 30 сек и центрифугированием длительностью 5 мин при 14000 об/мин на центрифуге Eppendorf 5418 (Eppendorf, ФРГ). Полученный супернатант объемом 10 мкл вводился в хроматографическую систему.

1.3 Фармакокинетический анализ

В ФК анализ были включены данные 131 взрослых пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» г. Москвы, с июля 2019 до марта 2020 года и получавших антибактериальную терапию меропенемом по поводу инфекционных заболеваний бактериального генеза под контролем ТЛМ. Постановка диагноза, обследование пациентов, назначение и корректировка режима дозирования при необходимости, определение длительности терапии, назначение процедуры ТЛМ осуществлялись лечащими врачами ОРИТ в соответствии с реальной клинической практикой.

Дизайн: одноцентровое исследование фармакокинетики.

Стратегия ТЛМ предполагала забор крови непосредственно перед очередной инфузией меропенема для определения остаточной концентрации (C_{trough} , мг/л) и сразу же после окончания инфузии для определения пиковой концентрации, близкой к максимуму (C_{max} , мг/л). 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. В ходе моделирования рассчитывались распределения константы скорости выведения (K_{el} , $1/ч$) и кажущегося объема распределения центральной камеры (V , л). Индивидуальные значения общего клиренса меропенема (CL) были рассчитаны как произведение соответствующих индивидуальных Байесовских апостериорных оценок параметров K_{el} и V пациента. Клиренс креатинина (CL_{Cr}) рассчитывался по формуле Кокрофт – Голт. Индивидуальные и популяционные ФК параметры меропенема были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics).

1.4 Фармакодинамический анализ

По оцененным в ходе ФК моделирования индивидуальным значениям ФК параметров пациента при получении эмпирического режима дозирования меропенема был рассчитан основной ФД показатель – $\%T > МПК$ за сутки на основе линейной однокамерной ФК модели для внутривенной инфузии. Связывание с белками крови предполагалось на принятом среднем уровне 2% для всех пациентов [Craig W.A. // Clin Infect Dis. 1997; 24(2); P. 266-275], поскольку авторы [Shah P.M. // Clin Microbiol Infect. 2008; 14; P. 175-180] предполагали у пациентов, находящихся в критическом состоянии, степень связывания меропенема с белками не более 10%.

1.5 Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 26.0. Для сравнения результатов оценки ФК параметров для различных возрастных диапазонов (18 - < 60 лет против $\geq$ 60 лет) использовался дисперсионный анализ ANOVA или непараметрическая альтернатива – критерий Уилкоксона – Манна – Уитни (если распределение параметра значительно отличается от нормального закона, проверка с помощью графических методов). Статистически значимыми считались различия на уровне значимости 5%.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.1 Исследование структуры возбудителей внебольничной пневмонии

у пациентов пожилого и старческого возраста

В исследование проспективно были включены пациенты пожилого и старческого возраста с установленным диагнозом ВП ($n = 296$). Средний возраст: $76,7 \pm 9,1$ лет (медиана 77), от 60 до 94 лет. Распределение по полу: мужской 40,5% / женский 59,5%. Всего в ходе исследования был выделен 171 микроорганизм у 167 (56,4%) включенных в исследование пациентов. Резистентные к меропенему штаммы со значениями МПК > 8 мг/л были обнаружены у 10 пациентов (6,0% от числа пациентов с выделенными микроорганизмами).

2.2 Валидационные характеристики воспроизведенной методики количественного определения меропенема в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ

Специфичность метода была установлена совпадением пиков меропенема в опытных образцах биоматрицы с временем удерживания для меропенема (6,9 мин). В образцах интактной (холостой) биоматрицы присутствие пиков «помех», совпадающих с временем удерживания (6,9 мин), не было установлено, что обуславливает селективность методики. Степень извлечения для всех исследуемых образцов вне зависимости от концентраций меропенема составляет не менее 85%. Оценка линейности была проведена по 12 градуировочным точкам в диапазоне концентраций от 0,2 мкг/мл до 300 мкг/мл. Значение коэффициента корреляции для градуировочной кривой составило 0,9998. В качестве значения для нижнего значения предела количественного определения (НПКО) было принято минимальное значение концентрации градуировочного раствора 0,2 мкг/мл.

Значения для показателей правильности и прецизионности представлены в Таблице 1.

Стабильность была оценена в ходе цикла трехкратного замораживания с последующим размораживанием, а также хранения опытных образцов биоматрицы при следующих режимах (3 ч, 25 С°), (12 ч, 2 – 8 С°). При проведении повторных анализов опытных образцов биоматрицы, изменения площади пика на хроматограмме составляли не более ± 15 %.

Таблица 1 - Описание результатов воспроизведенной методики на основе средних значений показателей правильности и прецизионности.

Значение уровня концентрации	Значение концентраций меропенема в контрольном растворе (мкг/мл)	Среднее значение полученных концентраций (мкг/мл)	(ϵ) $\pm$ %	(RSD) %
НПКО уровень	0,20	0,17	- 15	14
Нижний уровень	0,60	0,55	- 8	11
Средний уровень	120	123	+ 5	5
Верхний уровень	240	239	- 5	4

Примечание: (ϵ) – правильность, (RSD) – прецизионность.

Примечание: * Значения для уровней концентраций: НПКО уровень – значение НПКО, нижний уровень – тройное значение НПКО, средний уровень: 30 – 50% (40%) от верхнего значения измеренных концентраций, высокий уровень: ≥ 75 % (80%) от верхнего значения измеренных концентраций.

2.3 ФК анализ данных ТЛМ меропенема у взрослых пациентов в ОРИТ

В ФК анализ включены данные 131 пациента (возраст – от 21 до 93 лет), которые были госпитализированы в ОРИТ в связи с выраженными нарушениями витальных функций на фоне бактериальных инфекций различной локализации, и которые получали терапию меропенемом. Основные характеристики представлены в Таблице 2. В зависимости от состояния почечной функции и тяжести заболевания пациенты на момент взятия проб крови в ходе процедуры ТЛМ получали эмпирическую терапию меропенемом с разовыми дозами от 0,5 г до 2 г с

длительностью внутривенной инфузии от 0,5 до 3 часов и интервалами - 8 или 12 часов, назначенную лечащим врачом. Суточная доза меропенема ранжировалась от 1,5 до 6 г, большинство пациентов 120 (91,6%) получали дозы от 3 до 6 г в сутки. В ходе процедуры ТЛМ у включенных в ФК анализ пациентов было получено 305 измерений концентрации меропенема в плазме крови. При получении эмпирически назначенной терапии у 15 (11,5%) пациентов C_{trough} уровни были ниже 2 мг/л (пограничные значения МПК EUCAST для чувствительных штаммов), C_{trough} концентрации ≥ 8 мг/л (пограничные значения МПК EUCAST для резистентных штаммов) достигались у 50 (38,2%) пациентов, у 12 (9,2%) пациентов C_{trough} были выше 16 мг/л, а у 3 (2,3%) пациентов превышали токсический предел 44,5 мг/л [Abdul-Aziz M.H., et al. // Intensive Care Med. 2020; 46(6); P. 1127-1153; Scharf C., et al. // Antibiotics (Basel). 2020; 9(3); P. 131].

Таблица 2 – Основные характеристики включенных в ФК анализ пациентов.

Пациенты	n = 131
Мужчины	79 (60,3%)
Женщины	52 (39,7%)
Возраст, лет	66,16 $\pm$ 15,1 (медиана 68)
Масса тела, кг	78,9 $\pm$ 19,5 (медиана 78)
ИМТ, кг/м ²	27,4 $\pm$ 7,0 (медиана 26,2)
<i>Инфекционные заболевания</i>	n = 131
Инфекции нижних дыхательных путей	71 (54,2%)
Интраабдоминальные инфекции	45 (34,3%)
Острый инфекционный эндокардит	5 (3,8%)
Инфекции мягких тканей	4 (3,1%)
Другие тяжелые инфекции	6 (4,6%)
<i>Стадии ХБП градации (KDIGO)*</i>	n = 30 (22,4%)
ОПП	n = 4 (3,1%)
<i>Искусственная вентиляция легких</i>	66 (50,4%)
Длительность нахождения в ОРИТ, дней / без летальных случаев	15,0 $\pm$ 10,1 (медиана 13) / 13,6 $\pm$ 8,0 (медиана 12)
Длительность терапии меропенемом, дней / без летальных случаев	10,5 $\pm$ 4,7 (медиана 10) / 11,0 $\pm$ 4,3 (медиана 11)
Летальность	46 (35,1%)

Примечание. Доли рассчитаны от числа пациентов в категории.

Примечание. * - В этом подразделе доли рассчитаны от числа пациентов с ХБП.

ФК данные 116 пациентов (всего 223 измерений концентрации меропенема), не получавших заместительную почечную терапию (среди них 25 (21,6%) пациентов моложе 60 лет и 91 (78,4%) пациент 60 лет и старше), были включены в популяционное ФК моделирование. В расчет популяционной модели были включены измерения концентрации меропенема, полученные в ходе первой процедуры ТЛМ. У 90 (77,6%) пациентов эта процедура ТЛМ проводилась в первые 4 дня терапии меропенемом, то есть, предположительно, в период наибольших изменений индивидуальных значений ФК параметров. Измеренные остаточные

концентрации находились в диапазоне 0,4 – 46,1 мг/л (геометрическое среднее значение - 5,9 мг/л). Межиндивидуальная вариабельность измеренных концентраций меропенема была оценена как 81,6% для $C_{\max}$ и 98,3% для C_{trough} . Результаты популяционного ФК моделирования представлены на Рисунке 1 и в Таблице 3.

На Рисунке 1 показаны результаты оценки качества описания имеющихся данных ФК моделью (внутренняя валидизация). Левая часть Рисунка 1 демонстрирует плохое предсказание измеренных значений концентрации на основе средних популяционных значений ФК параметров. Качество прогноза на основе средних популяционных значений ухудшается с ростом значений концентрации, при этом наблюдается систематическая ошибка (bias) – большинство измеренных концентраций, предсказываются по модели более низкими значениями. Использование средних популяционных значений позволяет описать только 39,5% общего разброса значений концентраций меропенема. Качество прогноза на основе индивидуальных оценок ФК параметров значительно лучше (правая часть Рисунка 1), удастся описать 99,2% общего разброса данных. Систематическая ошибка (bias) значительно уменьшается. Наклон регрессионной прямой приближается к 1, более адекватно предсказываются как низкие, так и высокие значения концентраций. Все это свидетельствует в пользу ТЛМ и расчета индивидуальных ФК параметров для оптимизации терапии меропенемом у пациентов в ОРИТ.

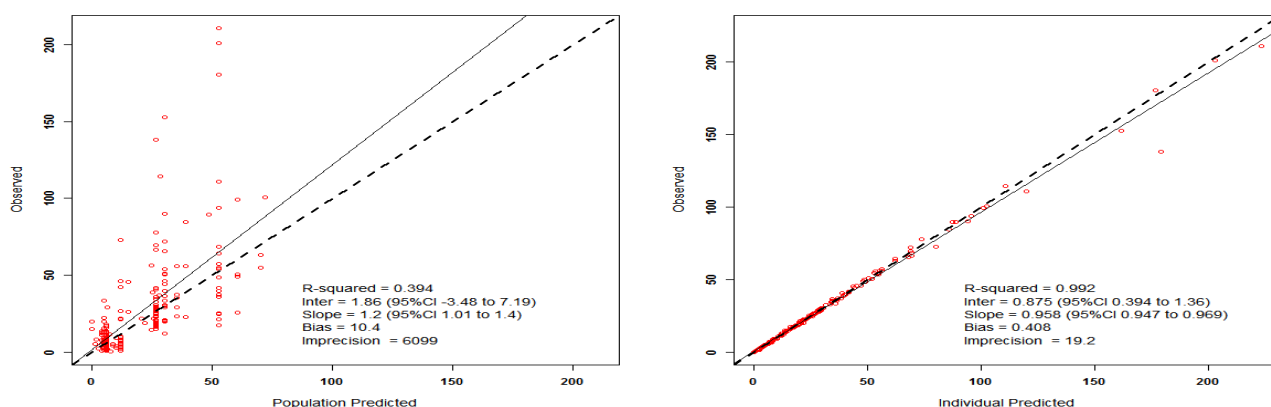


Рисунок 1 - Предсказанные по модели и измеренные значения концентраций меропенема в крови: 1. (слева) предсказанные значения на основе популяционных средних значений; 2. (справа) предсказанные значения на основе индивидуальных значений ФК параметров (NPAG).

Полученные оценки индивидуальных ФК параметров меропенема у взрослых пациентов в ОРИТ демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность: коэффициенты вариации ранжируются от 45,7% до 75%.

Таблица 3 - Описательная статистика для оцененных фармакокинетических параметров меропенема у включенных в популяционный ФК анализ пациентов (n=116).

	N	Среднее	Стандартное отклонение	CV, %	Квантили		
					25%	50% (Медиана)	75%
Kel, 1/ч	116	0,351	0,160	45,4	0,232	0,321	0,445
V, л	116	27,17	15,91	58,6	15,44	25,00	33,96
V, л/кг	116	0,361	0,225	62,3	0,204	0,330	0,463
CL, л/ч	116	8,48	4,67	55,0	5,13	8,09	10,56
CL, л/ч/кг	116	0,113	0,069	61,1	0,061	0,097	0,149
T1/2, ч	116	2,55	1,90	74,5	1,56	2,14	2,99

Примечание: *Kel* – константа скорости элиминации, *T1/2* – период полувыведения, *V* – кажущийся объем распределения, *CL* – общий клиренс, *CV* – коэффициент вариации.

Оцененные средние (медианные) популяционные значения ФК параметров меропенема у пациентов, находящихся в критическом состоянии, хорошо согласуются со значениями, ранее опубликованными в литературе. ФК параметры β - лактамных антибиотиков значительно изменяются у пациентов в тяжелом состоянии. Полученные в нашей работе значения *V* ($27,1 \pm 18,8$ л) и *CL* ($8,5 \pm 4,7$ л/ч) меропенема согласуются с представленными в литературе диапазонами значений в этой популяции пациентов [Gonçalves-Pereira J., et al. // Critical Care. 2011; 15(5); P. 206], а также с результатами подобных ФК/ФД исследований [Chung E.K., et al. // J Clin Pharmacol. 2017; 57(3); P. 356-368; Ehmann L., et al. // Int J Antimicrob. 2019; 54(3); P. 309-317; Kothekar A.T., et al. // Ann Intensive Care. 2020; 10(1); P. 4; Mattioli F., et al. // Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72(7); P. 839-48; Onichimowski D., et al. // Pharmacol Rep. 2020; 72(3); P. 719-729; Usman M., et al. // Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73(3); P. 333-342].

У включенных в расчет популяционной ФК модели меропенема пациентов тяжелые проявления токсичности, которые могли бы быть отнесены к терапии меропенемом, в медицинской документации не были отмечены, в том числе и у пациентов с относительно высокими значениями измеренной в ходе ТЛМ концентрации меропенема. Это согласуется с данными о хорошей переносимости меропенема.

Для выявления ковариат, являющихся значимыми предикторами основных ФК параметров меропенема у пациентов в ОРИТ, в нашей работе был проведен линейный регрессионный анализ с оцененными индивидуальными значениями *CL* и *V* меропенема в качестве зависимых переменных и демографическими и другими характеристиками пациента (пол, возраст, масса тела, индекс массы тела, клиренс креатинина). Для *CL* меропенема (л/ч) рассчитанный CL_{Cr} (л/ч) оказался наиболее выраженным статистически значимым предиктором ($p < 0,001$), хотя это регрессионное отношение объясняло не более 16% общей вариации ФК параметра. Другим статистически значимым предиктором с отрицательной корреляцией для клиренса меропенема был возраст пациента ($p = 0,009$). Однако это соотношение объясняло только 5,8% общей вариации значений *CL*. Таким образом, возраст взрослого пациента, находящегося в

критическом состоянии в ОРИТ, является только одним из большого числа факторов, потенциально влияющих на общий клиренс меропенема. Для V меропенема все ковариаты оказались статистически незначимыми, что, вероятно, объясняется значительными индивидуальными изменениями этого ФК параметра, связанными с клиническим состоянием пациента в ходе течения болезни.

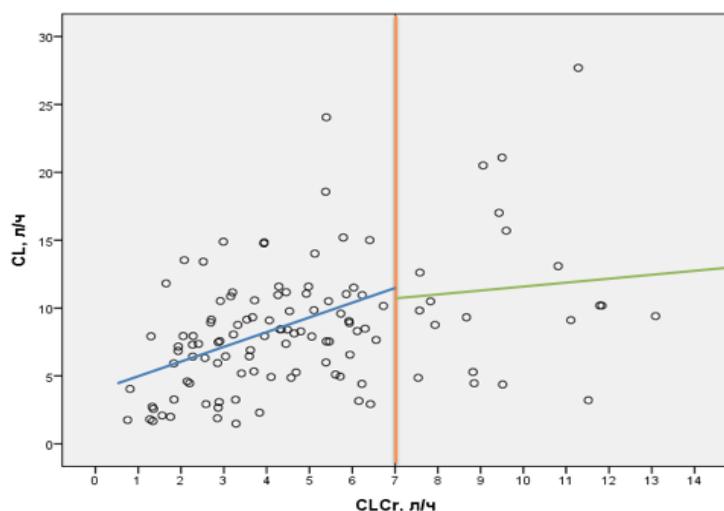


Рисунок 2 – Линейные регрессии для клиренса меропенема и разных диапазонов значений CL_{Cr} у взрослых пациентов, включенных в популяционный ФК анализ.

Хотя для CL меропенема рассчитанный клиренс креатинина оказался статистически значимым предиктором, наблюдались значительные различия между оцененными регрессионными соотношениями для клиренса меропенема и CL_{Cr} для подгрупп пациентов со значениями CL_{Cr} ниже и выше 7 л/ч (Рисунок 2). Для значений CL_{Cr} 7 л/ч и ниже была получена следующая статистически значимая линейная зависимость для клиренса меропенема: $0,95 \cdot CL_{Cr} + 4,3$ ($n=96$, $p<0,001$; $r^2=0,139$). При этом линейная зависимость практически не наблюдалась для значений $CL_{Cr} > 7$ л/ч, ($n=20$, $p=0,62$). Похожие результаты были представлены в работе [Roehr A.C., et al. // ESCMID eLibrary. EV0080. 2015].

Данные литературы и результаты, представленные в работе, демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность основных ФК параметров меропенема в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии. Авторы метаанализа Gonçalves-Pereira и соавторы [Goncalves-Pereira J., et al. // BMC Pharmacol Toxicol. 2014; 15; P. 21] также отмечали гетерогенность клиренса меропенема у таких пациентов от среднего значения 4,7 л/ч до среднего значения 15,4 л/ч. Тассоне и соавторы [Tassone F.S., et al. // Crit Care. 2010; 14(4); P. 126] 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 легких, не улучшали качество прогноза индивидуальных ФК параметров пациента. Roberts и соавторы [Roberts J.A., et al. // Crit Care

Med. 2009; 37(3); P. 331-336] пришли к заключению, что объем распределения у пациентов с тяжелым течением сепсиса значительно варьируется как у одного пациента в разные дни терапии (порядка 27%), так и между разными пациентами (порядка 45%). И, как демонстрировали Robatel и соавторы [Robatel C., et al. // J Clin Pharmacol. 2003; 43(12); P. 1329-1340], в этой популяции пациентов к выраженной ФК вариабельности и ФК изменчивости приводит не только изменения почечной функции, а, скорее, комбинация различных факторов, связанных с клиническим состоянием пациента. Все это и растущая резистентность к антибиотикам свидетельствует 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 тяжелых клинических случаях и в случае повышенных значений клиренса креатинина [Guilhaumou, R., et al. // Critical Care. 2019; 23(1); P. 104; Neil E.L., et al. // Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(9); P. e01008-18; Muller A.E., et al. // Drugs. 2018; 78(4); P. 439-451; Wong G., et al. // J Antimicrob Chemother. 2018; 73(11); P. 3087-3094]. Хотя 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 дает никакого преимущества. Для пациентов с повышенными значениями клиренса креатинина оптимизация режима дозирования меропенема возможна только по данным ТЛМ.

2.3 Особенности фармакокинетики меропенема у пожилых пациентов

Подгруппа пожилых пациентов включала 60 (65,9%) пациентов в возрасте 60 – 75 лет «пожилой возраст» и 31 (34,1%) пациент в возрасте старше 75 лет «старческий возраст». В последней категории 5 (5,5%) пациентов были в возрасте ≥ 90 лет. Результаты анализа по возрастным подгруппам пожилых пациентов продемонстрировали меньшие средние значения клиренса креатинина и клиренса меропенема у пациентов в возрасте 60-75 лет и пациентов старше 75 лет: 4,9 против 3,3 л/ч ($p=0,002$) и 8,4 против 7,2 л/ч ($p=0,173$) соответственно.

Средние значения объема распределения и времени полувыведения (ч) были больше в более старшей подгруппе: 27,92 против 24,50 л ($p=0,332$) и 2,75 против 1,81 часов ($p<0,001$) соответственно (Таблица 4). По сравнению с более молодой подгруппой пациентов у пациентов пожилого и старческого возраста были получены, в среднем бóльшие значения объема распределения и меньшие значения показателей элиминации. В обеих подгруппах наблюдалась значительная межиндивидуальная ФК вариабельность, более выраженная у пожилых пациентов. Оценки основных ФК параметров хорошо согласуются с результатами у пожилых пациентов, получавших терапию меропенемом, в работе [Goncalves-Pereira J., et al. // BMC Pharmacol Toxicol. 2014; 15; P. 21].

Таблица 4 - Описательная статистика для ФК параметров меропенема и CL_{Cr} у включенных в ФК анализ пациентов по возрастным подгруппам: моложе 60 лет †; 60 лет и старше *.

	N	Среднее	Стандартное отклонение	CV, %	Квантили			p - значение
					25%	50% (Медиана)	75%	
Kel, л/ч †	25	0,436	0,174	39,9	0,315	0,408	0,496	0,002**
Kel, л/ч*	91	0,328	0,144	43,9	0,225	0,310	0,431	
V, л †	25	24,50	12,80	52,2	14,90	23,12	30,57	0,332**
V, л*	91	27,92	16,22	58,1	15,63	25,41	34,02	
V, л/кг †	25	0,326	0,173	53,1	0,206	0,277	0,445	0,382**
V, л/кг*	91	0,371	0,237	63,9	0,203	0,333	0,473	
CL, л/ч †	25	10,25	6,47	63,1	5,28	9,82	12,80	0,032**
CL, л/ч*	91	8,00	3,94	49,3	4,96	7,94	10,16	
CL, л/ч/кг †	25	0,137	0,090	65,7	0,062	0,121	0,177	0,054**
CL, л/ч/кг*	91	0,107	0,061	57,0	0,061	0,095	0,134	
T _{1/2} , ч †	25	1,81	0,64	35,4	1,40	1,70	2,20	<0,001**
T _{1/2} , ч*	91	2,75	2,07	75,3	1,61	2,24	3,08	
CL _{Cr} , л/ч †	25	6,70	3,10	46,3	4,46	5,95	9,13	0,005#
CL _{Cr} , л/ч*	91	4,32	2,39	55,3	2,56	3,94	5,72	

Примечание: ** ANOVA, # критерий Уилкоксона –Манна – Уитни.

2.4 Изменение индивидуальных значений ФК параметров в течение заболевания

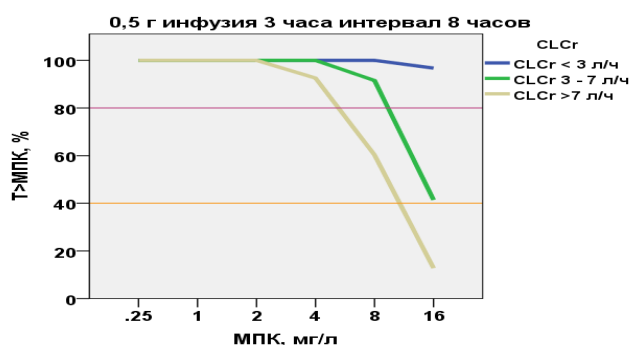
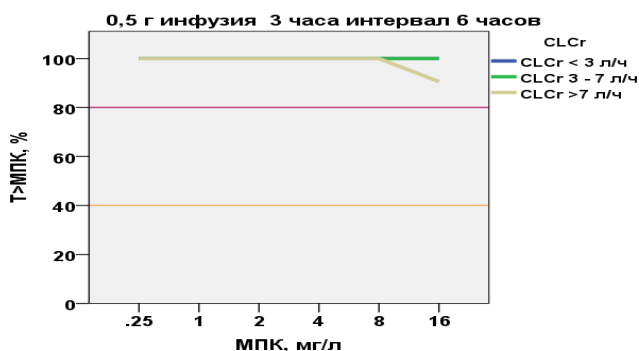
По данным литературы известно, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии, возникшие изменения фармакокинетики, связанные с тяжестью заболевания, постепенно нормализуются по мере улучшения клинического статуса пациента [Kothekar A.T., et al. // Ann Intensive Care. 2020; 10(1); P. 4; Goncalves-Pereira J., et al. // BMC Pharmacol Toxicol. 2014; 15; P. 21]. Мы использовали повторные измерения у 25 пациентов (2-3 процедуры ТЛМ) и соответствующие оцененные индивидуальные значения ФК параметров, чтобы оценить величину таких изменений в периоды терапии, когда они 1) вероятны и 2) маловероятны. К первой подгруппе относятся пары процедур ТЛМ, первая из которых сделана в 1-4 день терапии (ранний период), а вторая – не ранее, чем через двое суток (n=13, категория Изменение = 1). Ко второй подгруппе относятся пары процедур ТЛМ, выполненных с промежутком не более суток, или если первая процедура ТЛМ проведена, начиная с седьмого дня терапии меропенемом (n=13, категория Изменение=0).

Хотя численность подгрупп крайне мала, видно, что в периоды ожидаемых изменений объем распределения снижается в среднем на 8,2 л (медиана=-8,6), а клиренс растет в среднем на 1,75 (медиана=1,99) л/ч по мере улучшения клинического состояния пациента (Изменение=1). В периоды, когда изменения ФК параметров маловероятны (Изменение=0), скорее всего, за счет случайных колебаний и ошибок измерений, объем распределения в среднем увеличивается на 0,33 л (медиана=-0,86), а клиренс снижается в среднем на 0,02 (медиана=-0,11) л/ч.

2.5 ФД показатели меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста

Фармакодинамически карбапенемы, включая меропенем, обладают бактерицидной активностью в случае, если свободная концентрация препарата превышает МПК ($\%T > \text{МПК}$) в течение, как минимум, 40% от интервала дозирования [Veiga R.P., et al. // Crit Care. 2018; 22(1); P. 233]. В условиях растущей резистентности к антибиотикам в последние годы все больше исследований рекомендуют более «агрессивные» ФД цели для β – лактамных антибиотиков, например, 80 - 100% $T > \text{МПК}$ до 100% $T > 8\text{-}10\text{-МПК}$ для лечения пациентов в тяжелом состоянии и иммуносупрессированных пациентов [Scharf C., et al. // Antibiotics (Basel). 2020; 9(3); P. 131]. Показатель $\%T > \text{МПК}$ может использоваться при проведении ФК/ФД моделирования для предсказания достижения ФД цели у пациентов при получении определенного режима дозирования с учетом ожидаемого или измеренного значения МПК [Nielsen E.I., et al. // Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(10); P. 4619-30].

Для того, чтобы продемонстрировать влияние особенностей фармакокинетики у пожилых пациентов в ОРИТ моделировались условные «пациенты» с разной почечной функцией (CL_{Cr}), у которых были рассчитаны индивидуальные значения ФД показателя $\%T > \text{МПК}$ для различных уровней МПК. Моделирование основывалось на режимах дозирования меропенема, которые наиболее часто назначались врачами пациентам, включенным в популяционный ФК анализ. В качестве модельных значений ФК параметров для 3 интервалов значений CL_{Cr} ((1) < 3 л/ч, (2) $3 - 7$ л/ч, (3) > 7 л/ч) использовались оцененные средние значения в соответствующей подгруппе пожилых пациентов. Были смоделированы режимы дозирования для разовых доз 0,5 - 2 г с введением каждые 6, 8 или 12 часов с помощью внутривенной инфузии длительностью от 30 минут до 3 часов. Чтобы продемонстрировать влияние межиндивидуальной ФК вариабельности, для моделирования «пациента» были выбраны 3 набора ФК параметров для разных диапазонов почечной функции, определяемой показателем CL_{Cr} : (1) $\text{Kel}=0,242$ 1/ч, $\text{CL}=6,43$ л/ч («медленное выведение»), (2) $\text{Kel}=0,322$ 1/ч, $\text{CL}=8,42$ л/ч («среднее»), (3) $\text{Kel}=0,390$ 1/ч, $\text{CL}=10,50$ л/ч («быстрое выведение»).



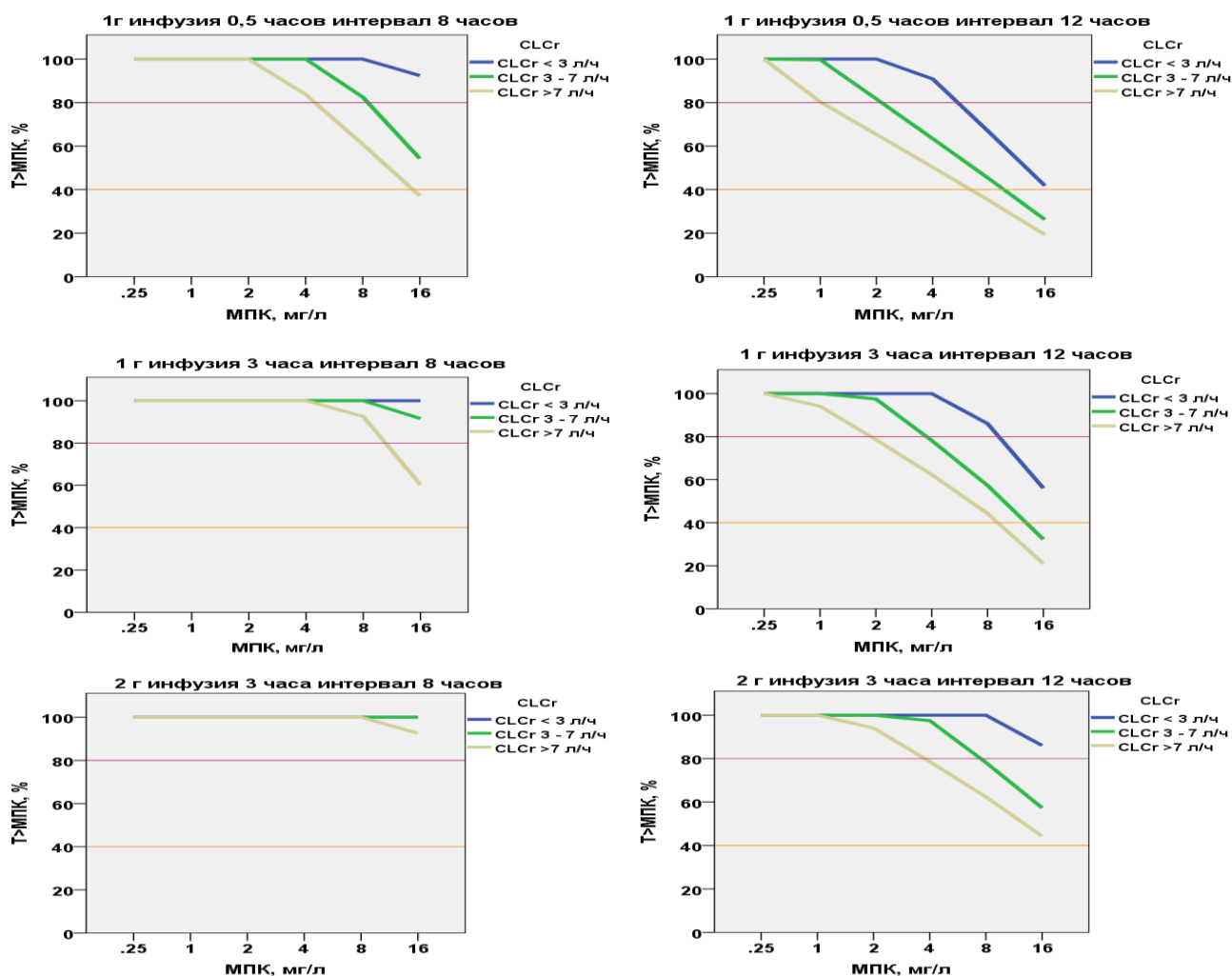


Рисунок 3 - Моделируемые значения ФД показателя (%T>МПК) для различных режимов дозирования меропенема у пожилых «пациентов» в зависимости от ФК параметров (медленное, среднее и быстрое «выведение») и уровней МПК (мг/л).

Рисунки 3 демонстрируют, что достижение желаемого уровня показателя %T>МПК существенно зависит от режима дозирования и от ФК параметров «пациента». Как видно на рисунках, с увеличением длительности инфузии растет рассчитанное значение ФД показателя, а значит, растет вероятность успеха проводимой антибактериальной терапии даже в присутствии резистентных возбудителей. Уменьшение интервала дозирования с 12 часов до 6-8 часов и увеличение дозы приводит к значительному росту правдоподобия достижения агрессивных ФД целей, что особенно важно для пациентов с нормальной и повышенной почечной функцией, а также для пациентов с увеличенным объемом распределения меропенема.

Чем ниже уровень МПК, тем больше вероятность достижения заданной ФД цели:

- при МПК = 0,25 мг/л (чувствительный) все режимы дозирования с большой вероятностью приведут к целевой концентрации выше МПК в течение 80-100% интервала дозирования, а предпочтительной будет более низкая суточная доза в зависимости от клиренса креатинина;

- при МПК = 4 мг/л (умеренно резистентный) вероятность достижения целевой концентрации выше МПК в течение 80-100% времени в интервале дозирования будет приемлемой для введения 0,5 - 1 г препарата каждые 8 часов с помощью 2-3-часовой инфузии.
- при МПК = 8 мг/л и выше достижение целевой концентрации выше МПК в течение 80-100% интервала дозирования будет приемлемым при введении 1-2 г препарата каждые 8 часов или 0,5 г каждые 6 часов с помощью 3-часовой инфузии в зависимости от почечной функции пациента.

При лечении меропенемом тяжелых инфекций может потребоваться, например, агрессивная ФД цель - концентрация в крови выше МПК и желательно в 4 раза выше МПК для 100% интервала дозирования. Для повышения вероятности достижения таких ФД целей могут потребоваться режимы дозирования 1-2 г меропенема каждые 6-8 часов с помощью 3-часовой инфузии в зависимости от МПК, почечной функции и тяжести состояния пациента (Рисунок 4).

Наши результаты согласуются с инструкцией по применению меропенема и рекомендациями по дозированию меропенема (Программа СКАТ, Стратегия Контроля Антимикробной Терапии при оказании стационарной медицинской помощи). Примеры безопасного использования индивидуальных высоких доз меропенема (8-12 г в сутки) для лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии, есть в работах [Liebchen U., et al. // Respir Med Case Rep. 2019; 29; P. 100966; Taccone F.S., et al // Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(4); P. 2129-2131].

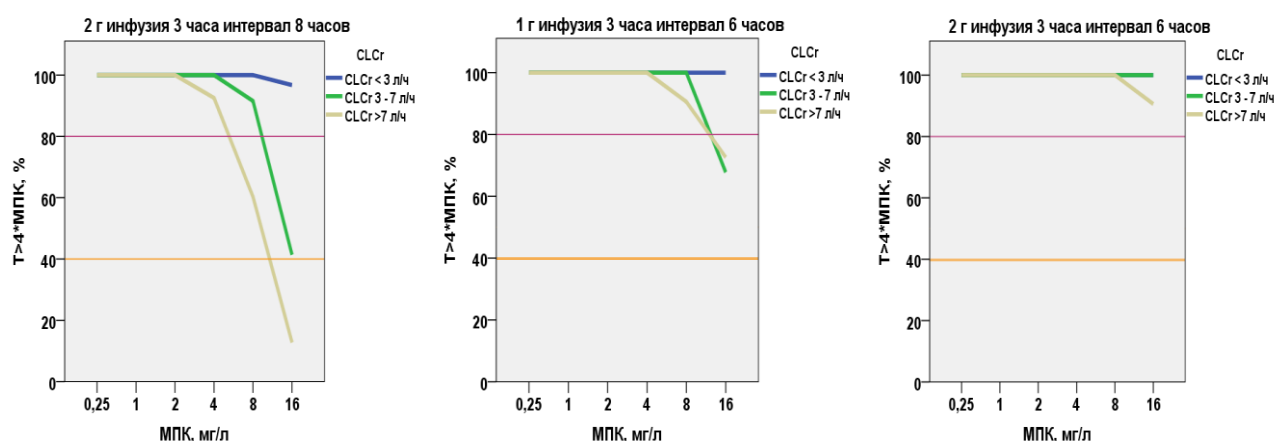


Рисунок 4 - Моделируемые значения ФД показателя (% $T > 4 \cdot \text{МПК}$) для наиболее перспективных режимов дозирования меропенема у пожилых «пациентов» в зависимости от ФК параметров (медленное, среднее и быстрое «выведение») и уровней МПК (мг/л).

В популяции пожилых пациентов процедура ТЛМ и/или определение уровня МПК возбудителей могут помочь в персонализации дозирования и корректировке назначенного эмпирического режима дозирования. Проводить процедуру ТЛМ можно практически на фоне получения первых доз меропенема. Поскольку индивидуальные значения ФК параметров

меропенема могут значительно меняться по мере изменения клинического состояния пациента, в сложных случаях повторное проведение процедуры ТЛМ может применяться для изменения дозирования в соответствии с происходящими ФК изменениями. При назначении режимов дозирования пожилым пациентам в ОРИТ, для выявления патогенов с более высокими значениями МПК важно измерять МПК, поскольку для достижения целевых ФД показателей в этой популяции могут понадобиться более высокие дозы антимикробных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Изучение этиологической структуры причинно-значимых патогенов тяжелой внебольничной пневмонии у пожилых пациентов в ОРИТ показало, что основными возбудителями являются энтеробактерии (потенциальные продуценты бета-лактамазы расширенного спектра) и неферментирующие грамотрицательные бактерии, что подтверждает целесообразность применения меропенема у таких пациентов в качестве препарата стартовой эмпирической терапии.

2. Воспроизведена и валидирована методика количественного определения меропенема в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ. Подтверждена ее пригодность для проведения ТЛМ.

3. Результаты популяционного ФК моделирования демонстрируют значительную межиндивидуальную ФК вариабельность меропенема (коэффициент вариации от 43,9% до 75,3% для оценок ФК параметров) в популяции пожилых пациентов и пациентов старческого возраста в ОРИТ, что свидетельствует в пользу использования процедуры ТЛМ для оптимизации терапии в этой особой популяции пациентов.

4. Популяционное ФК моделирование продемонстрировало, что регрессионные соотношения для общего клиренса меропенема и разных диапазонов рассчитанного клиренса креатинина (CL_{Cr}) значительно различаются: для $CL_{Cr} \leq 7$ л/ч и ниже получена статистически значимая линейная зависимость, при $CL_{Cr} > 7$ л/ч линейная зависимость отсутствовала. То есть, для пациентов с повышенными значениями CL_{Cr} оптимизация режима дозирования меропенема возможна только по данным ТЛМ.

5. Популяционное ФК моделирование продемонстрировало, что по сравнению с более молодой подгруппой взрослых пациентов в ОРИТ для пациентов пожилого и старческого возраста характерны, в среднем, большие значения объема распределения и меньшие значения показателей элиминации, а также более выраженная межиндивидуальная ФК вариабельность меропенема.

6. У пациентов пожилого и старческого возраста при терапии меропенемом характерна значительная его ФК вариабельность, поэтому ТЛМ может помочь в оптимизации режимов дозирования на основе ФК/ФД моделирования. При отсутствии данных ТЛМ эмпирические

режимы дозирования должны выбираться с учетом почечной функции и предполагаемого объема распределения меропенема у пациента, а также предполагаемой резистентности возбудителей, при этом длительность инфузии 3 часа имеет бóльшую вероятность достижения эффекта терапии по сравнению с введением меньшей длительности.

7. На основе полученных оценок $T_{1/2}$ меропенема у пожилых пациентов с различными значениями клиренса креатинина рассчитаны оптимальные периоды взятия второй пробы в ходе процедуры ТЛМ меропенема (первая проба – непосредственно после окончания инфузии) как наиболее информативные моменты для идентификации индивидуальных ФК параметров меропенема и персонализации режимов дозирования: $CL_{Cr} < 3$ л/ч – 3,5 – 4 часа, CL_{Cr} от 3 до 7 л/ч – 2,5 – 3 часа, $CL_{Cr} > 7$ л/ч – 2 – 2,5 часа после окончания инфузии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Измерение концентрации меропенема в крови в ходе процедуры ТЛМ и определение уровня МПК у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ рекомендуется для персонализации терапии из-за выраженной фармакокинетической вариабельности и резистентности к антибиотикам. Выполненный ФК/ФД анализ продемонстрировал, что таких предикторов как рассчитанный клиренс креатинина, пол, возраст, масса тела недостаточно для корректного предсказания индивидуальных значений ФК параметров всем пациентам в ОРИТ.

2. ТЛМ особенно важен для пациентов с повышенными значениями почечной функции, для пациентов, у которых возможно увеличение объема распределения меропенема, а также в случае инфекционных заболеваний, вызванных возбудителями с высоким уровнем резистентности к меропенему (МПК 8 мг/л и выше).

3. Программное обеспечение для ФК/ФД моделирования позволяет идентифицировать индивидуальные значения параметров линейной однокамерной модели фармакокинетики меропенема по измерениям концентрации препарата, полученным в произвольные моменты в интервале дозирования при получении любых схем терапии. Начинать процедуру ТЛМ можно уже в первый день терапии меропенемом на фоне получения первой дозы препарата.

4. Поскольку индивидуальные значения ФК параметров могут драматично меняться с изменением клинического состояния пациента, пациентам с подозрением на изменения ФК параметров рекомендуется проводить повторные процедуры ТЛМ целью последующей корректировки дозирования, особенно при клинически значимых изменениях значений лабораторных показателей пациента и/или появлении признаков токсичности / недостаточной эффективности, а также при добавлении / отмены сопутствующих лекарственных препаратов, для которых возможно клинически значимое влияние на фармакокинетику меропенема.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Бондарева, И.Б. Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии [Текст] / И.Б. Бондарева, С.К. Зырянов, **М.С. Ченкуров** // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. - № 11 – 12. – С. 31 – 38. (Scopus)
2. Зырянов, С.К. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста / С.К. Зырянов, **М.С. Ченкуров**, М.А. Ивжиц, Ю.А. Батечко, Е.Б. Иванова, М.А. Якунина [Текст] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22. - № 3. – С. 242 – 248. (Scopus)
3. Зырянов, С.К. Опыт применения терапевтического лекарственного мониторинга у пациента с хирургическим сепсисом [Текст] / С.К. Зырянов, И.Б. Бондарева, **М.С. Ченкуров**, М.А. Ивжиц // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. - № 11 – 12. – С.35 – 39. (ВАК)
4. Казанова, А.М. Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга [Текст] / А.М. Казанова, **М.С. Ченкуров**, А.А. Копайло, М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т.65. - № 3 – 4. – С. 29 – 33. (Scopus)
5. Родоман, Г.В. Абдоминальная инфекция. Анализ, сравнение и подходы к антибактериальной терапии: Российский и международный опыт и рекомендации [Текст] / Г.В. Родоман, С.К. Зырянов, О.М. Ромашов, М.А. Ивжиц, Г.А. Пуцман, П.В. Иониди, О.А. Косенко, **М.С. Ченкуров** // Хирург. – 2019. – № 1 – 2. - С. 45 -59. (ВАК)

Тезисы:

1. **Ченкуров, М.С.** Рациональная антибиотикотерапия пневмоний в пожилом и старческом возрасте [Текст] / **М.С.Ченкуров**, А.М. Казанова, Г.А. Пуцман, М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: poli posere!»: Сборник статей. – Казань. – 2019. – С. 120 - 121.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

% T>МПК - Отношение времени, в течение которого свободная концентрация препарата превышает МПК, к длительности интервала дозирования

CL – Клиренс

CL_{Cr} – Клиренс креатинина

C_{max} – Концентрации, близкие к максимуму

C_{trough} – Остаточные концентрации

CV – Коэффициент вариации

EUCAST - Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам

ε - Правильность

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

K_{el} – Константа скорости элиминации препарата

MALDI – TOF - Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

NPAG - Non-Parametric Adaptive Grid, Непараметрический метод Адаптивных «Сеток»

RSD - Прецизионность

T_{1/2} – Период полувыведения

V - Объем распределения препарата

БАЛ – Бронхоальвеолярный лаваж

ВП – Внебольничная пневмония

ВЭЖХ-УФ – Высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием

ИМТ – Индекс массы тела

МПК - Минимальная подавляющая концентрация

НПКО - Нижний предел количественного определения

ОПП – Острое почечное повреждение

ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии

ТЛМ – Терапевтический лекарственный мониторинг

ФД – Фармакодинамический

ФК – Фармакокинетический

ФРГ – Федеративная Республика Германия

ХБП – Хроническая болезнь почек