

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»**

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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук  
Бондарева Ирина Борисовна

**Москва – 2022**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>16</b>
1.1 Бремя инфекционных заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста .....	16
1.2 Проблема внебольничной пневмонии и коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста.....	18
1.3 Этиология внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста .....	23
1.4 Современная клинико-фармакологическая характеристика меропенема .....	26
1.5 Физиологические изменения у пациентов пожилого и старческого возраста .....	31
1.6 Влияние тяжести состояния на фармакокинетические параметры меропенема .....	35
1.7 Фармакодинамические цели, режимы дозирования меропенема.....	42
1.8 Применение терапевтического лекарственного мониторинга меропенема ..	47
1.9 Заключение .....	51
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ....</b>	<b>52</b>
2.1 Фармакоэпидемиологическое исследование возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста.....	52
2.2 Измерения концентрации меропенема в пробах крови .....	53
2.3 Фармакокинетический и фармакодинамический анализ данных.....	55
2.4 Статистический анализ данных.....	58
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>60</b>
3.1 Исследование структуры возбудителей внебольничной пневмонии .....	60

3.2 Валидационные характеристики воспроизведенной методики количественного определения меропенема в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ .....	65
3.3 Фармакокинетический и фармакодинамический анализ данных ТЛМ меропенема в плазме крови у пациентов в ОРИТ .....	70
3.3.1 Оценка популяционных ФК параметров меропенема и ковариат пациента, от которых зависят ФК параметры .....	76
3.3.2 Изменение индивидуальных значений ФК параметров в течение заболевания.....	88
3.3.3 Особенности фармакокинетики меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста .....	90
3.3.4 Особенности фармакокинетики меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста на заместительной почечной терапии .....	93
3.3.5 Нежелательные явления терапии меропенемом у пациентов, включенных в ФК анализ .....	95
3.4 Фармакодинамические показатели при получении терапии меропенемом у пациентов, находящихся в критическом состоянии, оценка на основе ФК/ФД моделирования .....	96
3.4.1 Оптимизация режимов дозирования меропенема у пожилых пациентов, находящихся в критическом состоянии, на основе ФК/ФД моделирования ....	102
3.5 Примеры клинических случаев применения ТЛМ меропенема в плазме крови у пожилых пациентов в ОРИТ.....	117
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>124</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>134</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>136</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>137</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>140</b>

<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	<b>176</b>
-------------------------	------------

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Стремительное старение населения во всем мире является признанной тенденцией и серьезной проблемой. Согласно информации, предоставленной ВОЗ, число и доля населения в возрасте 60 лет и старше стремительно увеличивается. В 2019 году число людей в возрасте 60 лет и старше составляло 1 миллиард. Прогнозируется, что это число возрастет до 1,4 миллиарда к 2030 году и до 2,1 миллиарда к 2050 году. Этот рост происходит беспрецедентными темпами и будет еще ускоряться в ближайшие десятилетия, особенно в развивающихся странах [309].

В настоящее время основными причинами нетрудоспособности и смертности по результатам исследования Глобального бремени болезней 2019 г. (GBD 2019) у лиц пожилого и старческого возраста являются: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД). Хотя инфекции нижних дыхательных путей занимают шестое и тринадцатое место среди населения возрастом  $\geq 75$  лет и населения возрастом 50 – 74 года, соответственно [298], инфекционные заболевания являются причиной одной трети смертей в возрасте 65 лет и старше [122].

Повышенный риск развития инфекционных заболеваний, наблюдаемый при старении, может быть связан с физиологическими изменениями, которые сопровождают «нормальное» старение, хроническими заболеваниями, связанными с возрастом. Кроме того, различные медицинские, хирургические и диагностические вмешательства, которые являются факторами, предрасполагающими к инфицированию резистентными микроорганизмами, чаще выполняются у лиц старшего возраста [135,263].

Одним из препаратов, используемых для лечения тяжелых инфекций, является  $\beta$ -лактамный антибиотик меропенем из группы карбапенемов [5,29,30,48,49,66]. Меропенем часто применяется при лечении инфекций в

отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [259], более 50% пациентов этих отделений составляют пациенты пожилого и старческого возраста [262].

Проведение адекватной антибактериальной терапии меропенемом у пожилых пациентов сопряжено с рядом трудностей, обусловленных сопутствующими заболеваниями, возрастассоциированными физиологическими изменениями, способными влиять на фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) показатели лекарственных препаратов (ЛП), а также полипрагмазией с высоким риском развития нежелательных реакций [125]. К наиболее значимым физиологическим изменениям, способным оказывать влияние на ФК параметры гидрофильных препаратов, включая меропенем, выводящихся в основном почечным путем, у пожилых пациентов можно отнести снижение почечного клиренса [7,192]. У пациентов в ОРИТ, находящихся в критическом состоянии, помимо физиологических изменений, на ФК параметры меропенема, могут оказывать влияние тяжесть клинического состояния самого пациента и проводимые медицинские процедуры [72].

В результате у пациентов в ОРИТ могут наблюдаться значительные изменения фармакокинетики, в том числе фармакокинетики меропенема: увеличение кажущегося объема распределения, увеличение почечной функции, развитие острого почечного повреждения, сопровождающееся снижением почечной функции [72,112,210,246,248,252,287]. Совокупность ФК изменений у гериатрических пациентов в ОРИТ может приводить к плохо предсказываемым уровням концентрации меропенема в крови 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 эмпирических режимов дозирования, даже назначенных с учетом клиренса креатинина [112,242,244].

Сложность выбора оптимального режима дозирования обусловлена еще тем, что пациенты пожилого и старческого возраста, как и пациенты, находящиеся в

критическом состоянии, обычно не включаются в клинические исследования при разработке стандартных режимов дозирования [138,242,267]. Рекомендуемые схемы эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии для таких особых групп пациентов основываются преимущественно на результатах изучения популяционной фармакокинетики и фармакодинамики [248]. В таких условиях все чаще проводимые в последние годы 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 пациентов пожилого и старческого возраста [63,112]. 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 времязависимый 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 [179,214].

Достаточно часто стандартные схемы дозирования могут оказаться неоптимальными для достижения эффективности терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии [252], включая пожилых пациентов, что побуждает клиницистов прибегать к персонализированному подходу проведения антибактериальной терапии, используя возможности терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). В настоящее время есть мнение, что такая оптимизация дозирования антибиотиков увеличивает вероятность клинического успеха терапии [33,55,56,127,210,229,250,273]. У пациентов пожилого и старческого возраста наблюдается выраженная межиндивидуальная ФК вариабельность, а у пациентов, находящихся в критическом состоянии, – еще и значительная интраиндивидуальная вариабельность, связанная с изменениями индивидуальной фармакокинетики в ответ на изменение клинического состояния

пациента. 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 и благоприятным профилем безопасности [152,210], как у меропенема, для которых рутинное проведение ТЛМ не было рекомендовано.

Учитывая ограниченный объем ФК/ФД данных в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста, и полное их отсутствие в российской популяции, изучение данных ТЛМ, собранных в этой особой группе пациентов, имеет большое научное и практическое значение. Оцененное распределение индивидуальных значений ФК параметров в популяции пациентов позволяет методами ФК/ФД моделирования рассчитать соответствующие распределения ФД параметров для различных режимов дозирования меропенема в зависимости от резистентности возбудителя, то есть оценить правдоподобие достижения ФД целей у пациентов изучаемой популяции. Кроме того, оцененная популяционная ФК модель в дальнейшем может применяться в качестве априорной информации для идентификации индивидуальных ФК параметров по данным ТЛМ пациенту, не включенному в расчет популяционной модели, что позволит проводить персонализацию терапии меропенемом «новым» пациентам, находящимся в критическом состоянии, в том числе пациентам пожилого и старческого возраста.

Такая индивидуализация режима дозирования позволяет предотвратить развитие нежелательных эффектов и повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии, что является решением важной клинической задачи. Одновременно это способствует решению важной общемедицинской проблемы: применение адекватных доз меропенема (антибиотика широкого спектра) позволяет избежать его субтерапевтических концентраций, приводящих к селекции резистентных микроорганизмов, и, таким образом, уменьшить угрозу развития устойчивости к антибиотикам в ОРИТ [112,244].

### **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 [184,289,322]. 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. Также, особое влияние на получаемые популяционные результаты оказывают дни проведения процедуры ТЛМ после начала антибактериальной терапии. 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. Из 131 включенных в анализ пациентов 63 (64,9 %) были в возрасте 60 – 74 года «пожилой возраст» и 34 (35,1%) в возрасте 75 лет и старше «старческий возраст», что позволило оценить основные тенденции изменений ФК параметров в этой особой популяции пациентов. 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\*PACK (Pmetrics). Эти программы, созданные в лаборатории Прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии, США ([www.lapk.org](http://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 [36]. Статистический анализ полученных результатов моделирования выполнен в соответствии с основными принципами статистического анализа в медицинских и биологических исследованиях [37]. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике Медицинского института РУДН, протокол № 10 от 20 июня 2019 г.

### **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 диссертационного исследования проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «РUDН» 22 июня 2021 года. Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на конференциях:

1. «PK/PD analysis of meropenem TDM data in elderly patients with regard to renal function» // the 32<sup>nd</sup> ECCMID (*European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*), Lisbon, Portugal, 23 - 26 April 2022.

2. «Population pharmacokinetics of meropenem in adult intensive care unit (ICU) patients estimated from therapeutic drug monitoring data (TDM) data» // the 29th Virtual PAGE (Population Approach in Europe) Meeting, Sep 6 2021.

3. «Пациент с измененной почечной функцией. Что важно учесть?» // XXVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», online, 5 – 8 апреля 2021 год.

4. «Изучение этиологии возбудителей внебольничной пневмонии (ВП) и структуры коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста» // XXII Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. Постерная сессия, online, 24 – 26 ноября 2019 год.

5. «Рациональная антибиотикотерапия пневмоний в пожилом и старческом возрасте» // II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: *noli nocere!*», г. Казань, 16 мая 2019 год.

### **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.

### **Объем и структура 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Бремя инфекционных заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста

В последнее десятилетие в Российской Федерации сократилась рождаемость, снизилась смертность, увеличилась продолжительность жизни населения. В совокупности это привело к увеличению доли пожилых людей в общей численности населения [45]. В соответствии с классификацией возрастных групп Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2012 г. к категории «пожилой возраст» относят людей возраста 60 – 74 года, к категории «старческий возраст» от 75 до 89 лет,  $\geq 90$  лет - «долгожители». Аналогичное деление используется при изучении возрастных особенностей фармакокинетики, где к «пожилему возрасту» принято относить диапазон 60 – 74 года, а «старческий возраст» считается  $\geq 75$  лет [21].

Согласно данным Росстата, в 2018 году в Российской Федерации из 146,7 млн человек каждый четвертый находился в возрасте старше трудоспособного, что составляет 25,4 % ко всему населению страны. Численность лиц в возрасте  $\geq 65$  лет по сравнению с 2017 годом увеличилась на 2,8%, средняя ожидаемая продолжительность жизни при рождении для мужчин и женщин составляет 67,77 лет и 77,83 лет, соответственно [13].

Согласно «Всемирному докладу о старении и здоровье» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля пожилых людей во многих странах к 2050 году превысит 30% [310]. Это объясняется развитием экономики во всех странах, ростом общей культуры, прежде всего медико-социальной, что приводит к уменьшению рождаемости, смертности и увеличению продолжительности жизни [27].

Для людей старшей возрастной группы характерна более высокая частота сопутствующих заболеваний, которые ассоциируются с повышенным риском смерти, плохим функциональным статусом, снижением качества жизни, более

высоким риском нежелательных явлений при лечении, а также более частым обращением за медицинской помощью [216].

Инфекционные заболевания считаются причиной повышенной заболеваемости и смертности среди пожилых пациентов и представляют серьезную проблему для здравоохранения [180,302]. Пожилой возраст пациентов значительно влияет на тип инфекций и связанную с ними микробную этиологию [122]. Данная группа населения, при отсутствии серьезных проблем со здоровьем, в основном подвержена риску респираторных инфекций (бронхит, пневмония), за которыми следуют инфекции мочевыводящих путей и инфекции ЖКТ, индуцированные (*S. difficile*) [317]. Лица, имеющие в анамнезе определенные заболевания, могут быть предрасположены к инфекциям, ассоциированным с органом/ системой органов, подверженных воздействию основного заболевания. В качестве примеров можно назвать повреждение сердечного клапана, ведущее к инфекционному эндокардиту, ревматоидный артрит, осложненный септическим артритом, хроническая катетеризация мочевого пузыря с последующим уросепсисом, дивертикулез, переходящий в дивертикулит или абсцесс [317].

Некоторые инфекции чаще встречаются у пациентов пожилого и старческого возраста. Это увеличение распространенности колеблется от трехкратного для внебольничной пневмонии до 20-кратного для инфекции мочевыводящих путей [134]. Особое значение у данной группы населения имеют инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Глобальной тенденцией можно считать неуклонный рост заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП). Согласно исследованию Quan и соавт. частота заболеваемости ВП увеличивалась на 4,2% в год (95% ДИ от 3,6 до 4,8) с 1998 по 2008 год, а затем - на 8,8% в год (95% ДИ от 7,8 до 9,7) с 2009 по 2014 год [235]. Инфекции нижних дыхательных путей являются важной причиной смертности во всем мире, для пожилых пациентов данные заболевания сопряжены с повышенной летальностью и другими серьезными клиническими последствиями [145,274].

Частота госпитализаций пациентов пожилого и старческого возраста по поводу бактериальных инфекций составляет порядка 13% [101], из них около 28%

приходится на ИНДП [139]. Диагностика и лечение инфекционных заболеваний у пациентов старшей возрастной группы проводятся с учетом множества сопутствующих заболеваний, инвалидизацией и функциональными нарушениями [150].

Тяжесть состояния и возрастные особенности органов и систем организма у данной популяции пациентов могут приводить к выраженным изменениям фармакокинетики множества лекарственных препаратов, включая  $\beta$  – лактамные антибиотики [72,192,270]. Стандартные режимы дозирования  $\beta$  – лактамных антибиотиков, обычно основываются на результатах клинических исследований, проведенных с включением более молодых участников, не находящихся в критическом состоянии и без тяжелой сопутствующей патологии, и не всегда могут обеспечить успех проводимой антибактериальной терапии у пациентов с измененной фармакокинетикой и выраженной фармакокинетической вариабельностью, что ставит под угрозу результаты проводимого лечения у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ [77,112,252,267,270].

Это побуждает использовать процедуру ТЛМ для повышения вероятности обеспечения адекватных концентраций антибиотиков с учетом индивидуальных особенностей фармакокинетики пациента, что особенно важно в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся в критическом состоянии [112,210,252,272,307].

## **1.2 Проблема внебольничной пневмонии и коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста**

Инфекции в пожилом и старческом возрасте сопряжены не только с высокой частотой возникновения и тяжелым течением по сравнению с более молодой популяцией, но имеют и отличительные особенности в отношении клинических проявлений, лабораторных показателей, микробной этиологии и других факторов [134,302]. Причины повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям в пожилом и старческом возрасте обусловлены в основном старением иммунитета,

наличием сопутствующих заболеваний, а также ассоциированных с возрастом физиологических и анатомических изменений в организме [122,134,302].

Несмотря на широкое разнообразие инфекционных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, наиболее распространенными причинами для госпитализации у лиц старше 65 лет являются инфекции нижних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей [122]. Инфекции нижних дыхательных путей, включая ВП, обуславливают высокую заболеваемость и являются ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний среди лиц пожилого и старческого возраста [75,203,274], что делает данный тип инфекций одной из ведущих проблем для здравоохранения [87].

Внебольничные пневмонии (ВП) условно подразделяются на 3 группы:

- 1) пневмонии, не требующие госпитализации,
- 2) пневмонии, приводящие к госпитализации в стационар,
- 3) пневмонии, приводящие к госпитализации в ОРИТ [2].

Отдельно выделяют пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи (*healthcare-associated pneumonia*), которые возникают преимущественно у лиц, находящихся в домах престарелых, получающих программный гемодиализ и др. По условиям возникновения их можно классифицировать как внебольничные, но в то же время, данный тип пневмоний отличается структурой штаммов возбудителей, который представлен, в основном резистентными микроорганизмами - стафилококками (MRSA), *P. aeruginosa* и, в меньшей степени, энтеробактериями [11,124]. Приблизительно от 1,2% до 10% пациентов с ВП нуждаются в госпитализации в ОРИТ. Частота встречаемости ВП увеличивается с возрастом, а летальность у лиц старше 60 лет в 10 раз выше, чем у пациентов более молодого возраста [28].

По результатам работ [262,318] на долю пожилых пациентов приходится 42-52% случаев госпитализации в ОРИТ (85+ лет 21,1%; 75-84 года – 27,9%; 65-74 года – 29,7%). Согласно данным официальной статистики за 2017 г в Российской Федерации заболеваемость ВП составила 412,3, а смертность – 17,3 на 100 тыс населения. При этом на долю пневмоний в структуре смертности от болезней

органов дыхания приходилось 41,5% [31], а у поступающих в ОРИТ и нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) смертность может превышать 50% [191]. Основными причинами смертности у пациентов с диагнозом тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) являются: рефрактерная гипоксемия, септический шок, полиорганная недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ТВП: возраст >70 лет, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), двусторонняя локализация пневмонии, сепсис и инфицирование микроорганизмом *P. aeruginosa* [48,49].

Клиническая картина течения ВП у гериатрических пациентов чрезвычайно разнообразна и может варьировать от классической (манифестной) до атипичной (стертой), а также, в некоторых случаях сопровождаясь внелегочными проявлениями: тошнотой, рвотой и диареей. Кроме того, течение ВП может быть сопряжено с нарушениями психического статуса: делирий, нарушение сознания, которые наблюдаются в ~ 45% случаев. Напротив, классическая триада симптомов: лихорадка, кашель, одышка, регистрируются не более чем у трети пациентов [8,39]. Исследования показали, что до 25% пожилых пациентов с такими инфекциями могут не демонстрировать фебрильную реакцию [2]. Неполная клиническая картина ВП у пожилых людей может приводить к задержке в постановке диагноза и, как следствие, к более позднему началу адекватной антибактериальной терапии [57,87]. Задержка в диагностике и лечении потенциально повышает летальность от ВП среди пожилых пациентов [87].

Средние показатели частоты развития ВП у лиц пожилого возраста составляют 11,6 на 1000 среди пациентов с нормальной иммунной функцией и 30,9 на 1000 среди пациентов с иммунодефицитными состояниями. Также отмечено повышение частоты ВП у пациентов с хроническим заболеванием легких и длительной терапией кортикостероидами (46,5 и 40,1 случаев на 1000) [296]. В исследовании Cillóniz и соавт. осложнения в виде сепсиса наблюдались у 71% пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом ВП, у 7% развивался септический шок, а 11% пациентов с сепсисом потребовалась госпитализация в ОРИТ [86].

У пожилых пациентов с установленным диагнозом пневмония, как правило, имеется несколько сопутствующих хронических заболеваний (коморбидность), приводящих к функциональным нарушениям и неадекватной реакции на инфекционный процесс [142]. Частота выявляемости коморбидности (хронические заболевания легких, хронические сердечно - сосудистые заболевания, сахарный диабет) у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста с ВП возрасла в последние годы по данным зарубежных исследователей с 66% в 1988-1990 гг. до ~ 80% [131]. Среднее число сопутствующих заболеваний составляет  $2,6 \pm 2,2$  у пациентов в возрасте 65-84 лет и  $3,6 \pm 2,3$  у пациентов в возрасте 85 лет и старше [142]. По данным Koivula и соавт. наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с пневмонией (возраст 60 лет и старше) являлись: артериальная гипертензия (АГ) (36,4%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (23,7%), другие сердечно-сосудистые заболевания (13,1%), сахарный диабет (СД) (13,1%) и бронхиальная астма (БА) (11,9%) [172]. Исследование Nespanhol и соавт. продемонстрировало, что у большинства пациентов, средний возраст которых был 80 лет и поступивших в стационар по поводу пневмонии, СД, ХОБЛ и хроническая болезнь почек (ХБП) присутствовали у 16,3%, 12% и 11,4% пациентов соответственно, рак любой локализации был у 7,8% пациентов, ишемическая болезнь сердца была важной сопутствующей патологией у 4,8% пациентов [151]. Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск неблагоприятного исхода при лечении пневмонии в данной группе пациентов [85].

Определенный вклад в развитие ВП вносят такие феномены, как: старение иммунной функции, развитие старческой астении, «хрупкости», саркопении и аспирации [233].

Старение иммунной системы характеризуется снижением количества стволовых клеток, сниженной продукцией Т-лимфоцитов, недостаточной активностью В-лимфоцитов, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов [89,122]. Прогрессивное накопление стареющих неделящихся клеток в организме, приводит к увеличению секреции провоспалительных факторов —

цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-7, IL-8, CCL- 8) данными клетками, в результате чего проявляются различные иммунные дисфункции [4].

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ) также лежит в основе прогрессирования дегенеративных гериатрических заболеваний, которые часто сопровождают пожилой возраст [61,233]. Было установлено, что у пожилых содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  составляет (14,89  $\pm$  3,64) пг/мл и (15,33  $\pm$  0,69) пг/мл, по сравнению с лицами среднего возраста, у которых содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  составляет (3,08  $\pm$  0,29) пг/мл и (5,89  $\pm$  0,30) пг/мл, соответственно [35].

Описано значительное количество полиморфизмов гена TNF- $\alpha$ , которые могут оказывать влияние на экспрессию цитокинов. Полиморфизм TNF- $\alpha$ -308A/G ассоциирован с риском развития тяжелой формы пневмонии [50].

Также к наиболее важным физиологическим изменениям, связанными со старением, относятся изменения функции дыхания: уменьшение эластической тяги легких, уменьшение податливости грудной стенки и уменьшение силы дыхательной мускулатуры [161], что может происходить из-за развития саркопении [205].

Саркопения глотательных мышц напрямую связана с аспирацией и дисфагией. Хроническая аспирация является независимым фактором риска возникновения ВП и неблагоприятных исходов [87,117].

У пациентов старшей возрастной группы – аспирация микроорганизмов, колонизирующих ротоглотку, является наиболее частым патогенетическим механизмом развития пневмонии [39].

У пожилых людей часто отмечается снижение выработки слюны, в том числе обусловленное приемом лекарственных препаратов, заболевания полости рта / зубов, плохая гигиена полости рта. Все эти факторы способствуют колонизации ротоглотки представителями различной микрофлоры: грамотрицательными микроорганизмами (*P. aeruginosa*, *E. coli*), а также некоторыми грамположительными микроорганизмами (*S. aureus*, *S. pneumoniae* и др.), грибами рода *Candida* [176,224]. У пожилых пациентов относительно высок риск развития

аспирационной пневмонии [1,171], особенно в результате «тихой» аспирации, которая также рассматривается некоторыми экспертами как «микроаспирация» [253].

Неврологические нарушения наиболее часто ассоциируются с развитием аспирации, но стоит отметить, что данное состояние нередко возникает у пациентов с ХОБЛ, СД, застойной сердечной недостаточностью и заболеваниями желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Реже ВП возникает в результате вторичной бактериемии из отдаленного источника, например, при инфекции мочевыводящих путей, с последующим гематогенным распространением в легкие [75,100].

### **1.3 Этиология внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста**

По мере развития молекулярной диагностики познания в этиологии ВП становятся все более обширными [237]. Различия в этиологической структуре ВП в основном обусловлены следующими факторами: возраст пациента, тяжесть течения заболевания, наличие коморбидности, предшествующая антибактериальная терапия [14]. Более того, учитывая высокий уровень бактериальной колонизации ротоглотки у пожилых людей, трудно отличить возбудителей заболеваний от колонизации с помощью образцов, полученных из верхних дыхательных путей (ВДП) [132,313].

На сегодняшний день существует более 100 микроорганизмов, способных вызвать пневмонию, однако большинство случаев пневмонии с выявленной этиологией (до развития пандемии SARS-CoV-2) связано со следующими микроорганизмами: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, Enterobacterales, *Legionella spp.*, вирусами гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) [194]. Одним из наиболее распространенных возбудителей ВП является *S. pneumoniae*, частота случаев ВП, вызванной, данным микроорганизмом составляет порядка 30-50% от всех случаев ВП с выявленной этиологией [47,313].

Calancea и соавт. было отмечено, что *S. viridans* может быть возбудителем в 14,3% случаев ВП у пациентов возрастом  $67,3 \pm 12,2$  лет [76]. *H. influenzae* занимает второе место в эпидемиологии ВП, и частота выделения данного микроорганизма составляет приблизительно 2,9-29,4% от всех случаев ВП установленной этиологии. Доля *L. pneumophila* составляет 1-9% от всех возбудителей ВП, *S. aureus* –7%, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* имеют меньшую, чем в молодой популяции, роль [149,231]. Энтеробактерии (в основном *K. pneumoniae*) и *P. aeruginosa* выявлялись у 3-10% пациентов с ВП [26], *E. coli*–1,3% [299]. В недавних исследованиях сообщалось о высокой частоте выделения *P. aeruginosa* при ВП среди пожилых людей (особенно с ХОБЛ и бронхоэктазами) – 17,1% [296]. Неспанхол и соавт. также было показано, что у пациентов старшей возрастной группы *S. pneumoniae* чаще обнаруживается зимой, что тесно связано со вспышками гриппа. Грамотрицательные бактерии чаще встречаются в летние месяцы [151].

В течение последних 25 лет появляется все больше работ, описывающих ТВП, вызванную микроорганизмом *A. baumannii* (CAP-AB) у пациентов, не подвергавшихся медицинскому воздействию или воздействию других классических факторов риска. Средний возраст пациентов с CAP-AB пневмонией колеблется в возрастном диапазоне от 45 до 72 лет, причем, чрезмерное употребление алкоголя, является фактором риска инфицирования данным патогенным микроорганизмом [111]. Внебольничная пневмония, индуцированная *A. baumannii* (CAP-AB), встречается редко [312], но, в то же время, *A. baumannii* является одной из ведущих причин тяжелой внебольничной пневмонии с высокой летальностью в различных регионах Азиатско-Тихоокеанского региона [123]. По результатам многоцентрового российского исследования [15] частота выделения *A. baumannii* у взрослых пациентов с ТВП, составила 7%.

Атипичные бактерии наиболее часто выявляются в возрастной группе 18–50 лет, распространенность которых уменьшается с возрастом. Для старших возрастных групп, помимо *S. pneumoniae*, наиболее этиологически значимыми

возбудителями ВП являются *S. aureus*, MRSA - включительно, а также грамотрицательные микроорганизмы [24,28,144,151].

Ассоциации бактерий выявляются более чем у 40% пациентов [24]. По результатам работы [15] среди комбинаций превалировало сочетание бактериальных возбудителей (чаще всего *S. pneumoniae*, *S. aureus* или/и Enterobacterales) – порядка 57,7%; ассоциации бактериальных возбудителей и вирусов выявлены у 38,5% пациентов, в 1 случае выявлена ко-инфекция двумя респираторными вирусами.

Широкое распространение резистентных штаммов MRSA и штаммов Enterobacterales, продуцентов  $\beta$  – лактамаз широкого спектра во внебольничных условиях, оказывает существенное влияние на проведение эмпирической антибиотикотерапии при лечении ТВП [38]. В метаанализе Chalmers и соавт. проведена оценка распространенности полирезистентных микроорганизмов, вызывающих ВП: распространенность *P. aeruginosa* варьировала от 0–8% при ВП, MRSA от 0 – 12%, Enterobacterales 0 - 28% [79].

К факторам риска, развития ВП, вызванной резистентными патогенами, относят: возраст  $\geq 65$  лет, проживание в домах престарелых, предшествующий курс антибиотиков, аспирация, энтеральное зондовое питание, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, другие хронические неврологические расстройства и диабет. Все эти факторы должны быть тщательно оценены до начала эмпирического лечения [47,87,297].

Следует отметить, что, несмотря на использование молекулярной диагностики и других методов микробиологического анализа, этиологически значимый микроорганизм в клинической практике удается выявить только в половине случаев ВП. Это означает, что понимание этиологии ВП является неполным и требует дальнейшего изучения в группе пожилых пациентов [237]. Проблема идентификации возбудителя может быть обусловлена следующими факторами: отсутствием продукции мокроты на начальных сроках заболевания; невозможностью использования инвазивных методов получения бронхиального секрета у пациентов, находящихся в критическом состоянии; контаминацией

бронхиального содержимого микрофлорой ВДП и ротовой полости; высоким уровнем носительства *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и других условно патогенных микроорганизмов; антибактериальной терапии на амбулаторном этапе [16], а также сложностью выделения некоторых микроорганизмов, которые требуют особых питательных сред и условий культивирования [32].

#### **1.4 Современная клинико-фармакологическая характеристика меропенема**

Одним из часто используемых в настоящее время антибиотиков в лечении тяжелых инфекций является меропенем. Благодаря широкому спектру действия он применяется в качестве эмпирической и целенаправленной терапии большого числа серьезных бактериальных инфекций [154]. По публикациям зарубежных авторов меропенем чаще всего назначается в отделениях интенсивной терапии (22%), онкологических (19%), хирургических (19%) и терапевтических (17%) отделениях. В 35% случаев меропенем назначается при пневмонии [259]. По данным Bradley и соавт. [74] при ВП, требующей госпитализации, удовлетворительный клинический ответ в результате терапии меропенемом наблюдался у 91% пациентов.

Меропенем – антибиотик (карбапенем), предназначенный для парентерального применения, обладающий относительной устойчивостью к дегидропептидазе-1 и широким спектром в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в том числе продуцентов  $\beta$  – лактамаз широкого и расширенного спектра (ESBL и AmpC), а также некоторых анаэробов [10,66,67,265].

В Российской Федерации, согласно инструкции по применению, меропенем имеет следующие показания: пневмония (включая нозокомиальную), инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, инфекции мягких тканей и кожи, бактериальный менингит, септицемия [10].

Бактерицидное действие меропенема заключается в ковалентной связи с пенициллин - связывающими белками, участвующими в биосинтезе бактериальной клеточной стенки [10,305].

С точки зрения фармакодинамики, меропенем представляет собой времязависимый антибиотик, который обладают бактерицидной активностью в случае, если время превышения свободной концентрацией препарата минимальной подавляющей концентрации ( $T > \text{МПК}$ ) поддерживается в течение, как минимум, 40% от интервала дозирования [248,292]. Следовательно, процент интервала дозирования за сутки, при котором концентрации свободного лекарственного средства остаются выше МПК ( $\%T > \text{МПК}$ ), является наиболее важным ФД показателем для прогнозирования антибактериальной эффективности терапии меропенемом [179,214]. Именно этот ФД показатель может использоваться при проведении ФК/ФД моделирования для предсказания правдоподобия достижения ФД цели у пациентов при получении определенного режима дозирования с учетом ожидаемого или измеренного значения МПК [179,215].

Отношение минимальной (остаточной) концентрации меропенема в сыворотке перед следующим введением к МПК ( $C_{\min} / \text{МПК}$ ), также является статистически значимым предиктором клинического ответа, как было показано Li и соавт [179].

Для поддержания заданного  $\%T > \text{МПК}$  существуют разные способы изменения режима дозирования: повышение дозы, увеличение частоты дозирования, увеличение длительности инфузии [236]. Оптимизация режимов дозирования может осуществляться под контролем ТЛМ на основе измерений концентрации препарата в крови и количественного определения уровня МПК пациента [236,246]. В условиях растущей резистентности к антибиотикам в последние годы все больше исследований рекомендуют более «агрессивные» ФД цели для  $\beta$  – лактамных антибиотиков, например, 100%  $T > \text{МПК}$  до 100%  $T > 8\text{-}10 \cdot \text{МПК}$  для лечения пациентов, находящихся в тяжелом состоянии и иммуносупрессированных пациентов [261].

Меропенем демонстрирует приближенно линейную кинетику у взрослых в диапазоне доз от 10 до 40 мг/кг [10]: концентрации в плазме и значения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) линейно увеличиваются с ростом дозы [305].

У взрослых пациентов с нормальной скоростью клубочковой фильтрации внутривенное введение стандартной дозы 1 г меропенема инфузией длительностью 30 мин приводит к пиковым концентрациям препарата в плазме  $54,8 \pm 6,8$  мг/л. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) в среднем составляет приблизительно 1 час у взрослых, у пожилых – 1,5 часа [10]. Объем распределения составляет около 21 л, связь с белками – 2% [170,280]. Элиминация меропенема преимущественно происходит в результате почечной экскреции. Порядка 70% препарата выводится с мочой в неизменном виде [10]. Остальная часть меропенема представляет собой неактивный метаболит с раскрытым  $\beta$ -лактамным кольцом - (ICI 213689), который также выводится почечным путем [177,208].

Не менее важными для прогнозирования эффективности являются концентрации в тканях. Меропенем достаточно хорошо проникает в различные ткани и способен обеспечивать в них адекватные концентрации [214].

В работе [93] при однократном введении 1 г меропенема в течение 30 мин у 66 пациентов (средний возраст 47,9 года; 29 мужчин: средняя масса тела 73,7 кг и 37 женщин: средняя масса тела 71,3 кг), перенесших хирургическое вмешательство, отмечено достижение концентраций выше МПК для 90% внутрибрюшных патогенов в течение 1 часа после начала терапии. Концентрация меропенема в образце перитонеальной жидкости, полученном через 1 час после начала дозирования, составляла 12,2 мкг/мл, а концентрация в образце, полученном через 4 часа, составляла 2 мкг/мл. В исследовании [282] меропенем в дозе 1 г быстро проникал в инфицированную легочную ткань, достигая максимальной концентрации в интерстициальной жидкости легких  $11,4 \pm 10,9$  мг/л в среднем за 0,16 часа. Средняя концентрация меропенема в почечной ткани составила  $3,1 \pm 1,9$  мкг/мл при введении дозы 1 г в течение 30 мин [264].

После внутривенного введения меропенема 13 пациентам с разной степенью почечной недостаточности, в том числе получавших заместительную почечную терапию, почечный и общий системный клиренс препарата снижались с ростом степени почечной недостаточности. Авторами сделан вывод, что пациентам с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени требуется коррекция дозы, в частности увеличение интервалов дозирования (12 – 24 ч) для предотвращения кумуляции меропенема и / или его метаболитов с целью минимизации риска побочных эффектов [82].

Однако стандартные рекомендации по дозированию  $\beta$ -лактамов антибиотиков могут не обеспечить желаемые минимальные концентрации антибиотиков у всех пациентов, находящихся в критическом состоянии, и особенно у пожилых пациентов. Для определения оптимальных режимов дозирования антибиотиков в этой популяции необходимы более совершенные предикторы, и более широкое использование ТЛМ  $\beta$ -лактамов, что особенно полезно у пациентов с тяжелым сепсисом, у которых уровни концентрации особенно трудно предсказать [147].

Карбапенемы в сравнении с другими  $\beta$ -лактамовыми антибиотиками демонстрируют более выраженный постантибиотический эффект (ПАЭ) [52]. В случае меропенема ПАЭ для *E. coli* и *P. aeruginosa* составляет 4 и 5 часов соответственно [321], что делает карбапенемы (меропенем) крайне полезными для эмпирической монотерапии серьезных инфекций, включая ВП, особенно у пожилых пациентов [255].

Карбапенемы хорошо переносятся и обладает низкой токсичностью, в том числе и при получении скорректированных доз пожилыми пациентами и пациентами с почечной недостаточностью. Наиболее часто связанные с меропенемом побочные реакции, включали диарею (2,3%), сыпь (1,4%), тошноту / рвоту (1,4%) и локальное воспаление в месте инъекции (1,1%). О других событиях (головная боль, зуд, боль в животе и др.) сообщалось с частотой <0,4%. К частым ( $\geq 1\%$ ) изменениям лабораторных показателей на фоне приема меропенема относят тромбоцитоз (1,6%), повышение уровней АЛТ (4,3%), АСТ (3,4%) и щелочной

фосфатазы (1,5%) [182,217]. У пожилых пациентов, получавших меропенем, частота нежелательных явлений была несколько выше, чем у более молодых пациентов (45% против 39%) [99].

В исследовании Jaspers и соавт, у пациентов пожилого возраста, получавших меропенем, были зарегистрированы следующие нежелательные явления у 19 из 39 (48,7%): нарушение функции печени, диарея и почечная недостаточность. Все нежелательные явления, за исключением почечной недостаточности с нарушением электролитного баланса, были легкими [164].

Помимо относительно высокого риска развития побочных эффектов, таких как диспепсические расстройства, у пациентов старшего возраста может проявляться нефротоксичность и нейротоксичность [147].

Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС), особенно судороги, проявляются при использовании высоких доз некоторых  $\beta$ -лактамов, в том числе меропенема [67]. Сообщается, что меропенем, также может способствовать развитию делирия у пациентов, старшей возрастной группы [196,211].

В исследовании Neo и соавт. у пациентов старше 60 лет, частота развития судорог, связанных с меропенемом, составляла 2,9%. По данным других авторов эпилептогенная активность карбапенемов, включая меропенем, не превышала 1% [202,213].

Факторами риска, связанными с нейротоксичностью, являются пожилой возраст, заболевания ЦНС в анамнезе, почечная недостаточность, а также низкая масса тела [141,196].

Со стороны мочевыделительной системы такие проявления побочного действия меропенема, как повышение содержания креатинина и мочевины в плазме крови нечасты [10]. По данным авторов работы [321], их частота составляет <1%. Оценки частоты ОПП при терапии меропенемом варьируют в разных опубликованных исследованиях, возможно, из-за различий в популяции включенных в анализ пациентов, а также из-за используемого в исследовании определения ОПП [258]. Как было показано в исследованиях Rutter и соавт.

[257,258], меропенем может вызывать ОПП с частотой до 10,7% и 15,4% в комбинации с ванкомицином.

В последнее время появляются сообщения о развитии серьезных нежелательных реакций, связанных с чрезмерно высокими уровнями концентраций карбапенемов, включая меропенем, в сыворотке крови [56], что еще раз подчеркивает потенциальную пользу от проведения ТЛМ у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Пределом токсичности для меропенема считается остаточная концентрация 44,5 мг/л [55,261]. Рабочая группа лаборатории клинической фармакологии больницы Св. Винсента / SydPath в 2018 г. предложила терапевтический целевой показатель остаточной концентрации ( $C_{\text{trough}}$ ) для эмпирической терапии меропенемом от 8 до 32 мг/л [273]. Частота неврологических нарушений при терапии меропенемом возрастала с увеличением отношения  $C_{\text{trough}}$ /МПК [69]. Imani и соавт. показали, что при остаточных концентрациях меропенема в плазме  $C_{\text{trough}}$  64,2 мг/л и 44,5 мг/л риск проявления нейротоксичности и нефротоксичности составляет порядка 50% [157].

Наиболее значимое межлекарственное ФК взаимодействие меропенема, наблюдается при комбинированной терапии с пробенецидом. Пробенецид подавляет секрецию почечными канальцами большинства  $\beta$ -лактамов, выводимых почками. Площадь под ФК кривой (AUC) меропенема увеличивается приблизительно на 55% при совместном применении с пробенецидом [223].

### **1.5 Физиологические изменения у пациентов пожилого и старческого возраста**

Процесс старения затрагивает все органы и системы организма, изменяется состав и масса тела, обмен веществ, активность ферментов и транспортных систем. Физиологические возрастные изменения оказывают существенное влияние на фармакодинамику и фармакокинетику практически всех ЛП, включая антибактериальные средства [44,68,192,295], что в большинстве случаев может потребовать снижения стандартной дозы [34]. Стрессорные факторы и возрастные

изменения в составе тела и обмене веществ могут изменить фармакокинетику и фармакодинамику антибактериальных средств [150]. Изучение трансформаций ЖК процессов (всасывания, транспорта, метаболизма, экскреции ЛП) после 60 лет привело к выделению пожилых пациентов в особую ЖК популяцию [42,256,300].

Кроме того, следует учитывать, что практически у всех лиц пожилого и старческого возраста имеются хронические заболевания, которые дополнительно изменяют ЖК параметры ЛП, требуют комплексной терапии, что повышает вероятность лекарственных ЖК взаимодействий [7].

К наиболее значимым физиологическим изменениям у пожилых пациентов, способным оказывать влияние на ЖК параметры гидрофильных препаратов, включая меропенем, выводящихся в основном почечным путем, можно отнести снижение почечного клиренса [7,190].

В литературе упоминается термин «сенильные почки» [12], который, описывает возраст-ассоциированную инволюцию. Почка человека достигает размера порядка 400 г и длины 12 см на четвертом десятилетии жизни. Данное явление обусловлено истончением коркового слоя и уменьшением количества функционирующих нефронов [207]. Связанная с возрастом потеря паренхимы почек составляет примерно 10% с увеличением возраста каждые 10 лет. Эта потеря сопровождается уменьшением почечного плазмотока с 618 - 689 мл/мин до 349 - 485 мл/мин. Функции канальцев нарушаются из-за длительного окислительного стресса [65].

Нормальное старение почек у людей связано с увеличением доли склеротических клубочков (гломерулосклероз), усилением артериосклероза (фиброинтимальная гиперплазия), медиальной гипертрофией, гиалинозом артериол и атрофией канальцев с окружающими областями интерстициального фиброза [294].

Данные морфологические изменения в почках при старении в самом общем виде можно охарактеризовать как прогрессирующий нефросклероз [3], который, вероятнее всего, возникает в результате дисбаланса между ослабленными защитными факторами (такими как плотность сосудов, антиоксидантная

способность, укорочение теломер, экспрессия PPAR $\gamma$  и Klotho) и стрессорными факторами (гипоксия, сверхэкспрессия коллагена I и III, TGF- $\beta$ , окислительный стресс) [64].

В совокупности данные патологические изменения, наряду с протеинурией, сопутствующими заболеваниями также предрасполагают пожилых людей к развитию последующего повреждения почек [80].

Структурные изменения, происходящие при старении, вносят свой вклад в функциональные изменения. Наиболее заметные из них включают снижение почечного кровотока до 50% в период с 20 до 80 лет и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [53]. Примерно у половины взрослых старше 70 лет измеренная или расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) не превышает 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что является результатом нормального процесса старения даже при отсутствии сопутствующих заболеваний. СКФ имеет выраженную корреляцию с возрастом с ежегодным средним снижением у пациента приблизительно на 1,05 мл/мин [135,190,260].

В возрасте 60 лет и старше распространенность хронического заболевания почек составляет порядка 39,4% [135]. У лиц более молодого возраста (30-34 года) среднее значение СКФ составляет 85 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у мужчин и 83 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у женщин [303]. Средняя рСКФ у лиц старше 75 лет, находится ниже принятого порогового значения нормы <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [260]. По данным Fenton и соавт. >10% здоровых людей в возрасте >60 лет имеют СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [128]. У пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих серьезные сопутствующие заболевания в анамнезе: сахарный диабет, заболевания, затрагивающие сердечно – сосудистую систему, частота распространенности ХБП и пониженного СКФ может превышать 25% [311].

Возрастное снижение клиренса креатинина (CL<sub>Cr</sub>) сопровождается снижением суточной экскреции креатинина с мочой из-за снижения мышечной массы (саркопении). Соответственно меняется соотношение между креатинином сыворотки (S<sub>Cr</sub>) и клиренсом креатинина [192,301].

Потенциальное влияние ОПП и ХБП на фармакокинетику лекарственных препаратов, чаще всего оценивают по СКФ с учетом  $S_{Cr}$ , но в некоторых случаях  $S_{Cr}$  может оставаться неизменным в пределах референсных значений, так называемом «слепом» диапазоне для  $S_{Cr}$  [65].

Поскольку на  $S_{Cr}$  влияют возраст, пол, мышечная масса и состояние питания (например, недоедание у тяжелобольных), нормальное его значение не всегда отражает удовлетворительную функцию почек [290]. Использование гломерулотропных маркеров «золотых стандартов» определения СКФ, к которым относятся: инулин, иогексол и др, крайне ограничено в рутинной клинической практике, по причинам трудоемкости, длительности и стоимости проводимой процедуры [41,219].

Corsonello и соавт. обнаружили у 13,9% пациентов пожилого возраста скрытые формы нарушения функции почек при нормальном уровне креатинина, что может способствовать повышению риска побочных реакций в результате применения гидрофильных препаратов [95].

Снижение функции почек у пожилых людей влияет на клиренс гидрофильного меропенема, что, с учетом индивидуальных показателей СКФ, должно учитываться при выборе его режима дозирования [109,121,184,192,279].

Коротко рассмотрим другие ФК показатели, которые влияют на фармакокинетику ЛП и могут изменяться с возрастом. У пожилых людей снижается связь ЛП с белками плазмы, примерно, на 15-20% по сравнению с молодыми. Следует отметить, что для меропенема, который имеет невысокую связь с белками, данное изменение не будет иметь клинического значения [121, 170]. В то же время, уменьшение объема распределения гидрофильных ЛП у пожилых может потребовать коррекции режима дозирования меропенема в гериатрической популяции [110,192].

Сопутствующие заболевания и иммунное старение, нарушение регуляции иммунной функции, связанное со старением, также могут приводить к неоптимальной терапевтической эффективности у пожилых пациентов [135].

Таким образом, физиологические возрастные изменения и изменения, связанные с сопутствующими заболеваниями, определяют значительную часть межиндивидуальных различий в фармакокинетике и фармакодинамике ЛП у пациентов старшей возрастной группы [193]. При этом для гидрофильных ЛП, к которым относится меропенем, наиболее важное значение имеет снижение функции почек.

## **1.6 Влияние тяжести состояния на фармакокинетические параметры меропенема**

Значительная и непредсказуемая интериндивидуальная изменчивость ФК параметров  $\beta$ -лактамов хорошо документирована у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии: установлено, что объем распределения ( $V_d$ ) и клиренс препарата (CL) существенно варьируют в зависимости от тяжести заболевания, наличия протеинемии и полиорганной недостаточности, а также других факторов [112,119,243,287].

По данным литературы, более 74% начальных эмпирических доз антибиотиков не достигают у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, желаемых уровней фармакодинамических показателей, связанных с максимальной активностью  $\beta$ -лактамов [252]. Ключевые результаты исследования DALI описывали наличие экстремальной вариабельности концентраций свободных фракций  $\beta$ -лактамов и недостижение консервативных (50%  $T > \text{МПК}$ ) и наиболее агрессивных (100%  $T > 4 \cdot \text{МПК}$ ) ФД целей у 21% и 75% пациентов, соответственно [221,243]. В исследовании EXPAT также было показано, что из 21 пациентов, получавших меропенем, ФД цель 100%  $T > \text{МПК}$  (пограничное значение МПК EUCAST - 2 мг/л), была достигнута у 71,4% пациентов, а ФД цель 100%  $T > 4 \cdot \text{МПК}$  - у 42,9% у пациентов [56]. Также статистический анализ показал, что мужской пол, высокие значения ИМТ и высокий рСКФ являются предикторами недостижения ФК/ФД цели [56]. Учитывая повышенный уровень резистентности бактерий в отделениях ОРИТ, недостаточное воздействие

антибиотиков приводит к неудаче терапии. Кроме того, субтерапевтические концентрации могут приводить к селекции резистентных микроорганизмов, что еще больше усугубляет проблему устойчивости к антибиотикам [244].

Функция почек является важной детерминантой, которая, как считается, обуславливает адекватные концентрации меропенема в течение интервала дозирования. Клиренс креатинина влияет на вероятность достижения ФД показателя  $T > MPK$ , причем было показано, что повышенные значения клиренса креатинина у пациента снижают эту вероятность [106].

Помимо экскреторных нарушений, известны и другие факторы, которые могут существенно изменить объем распределения и/или элиминацию препарата при лечении тяжелых инфекций. Кроме того, пациенты, находящиеся в ОРИТ, демонстрируют большую интраиндивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров, которые могут быстро изменяться в ответ на улучшение или ухудшение клинического состояния [71,211].

В ряде случаев инфекции сопровождаются развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). ССВО часто приводит к гипотонии (септический шок), полиорганной недостаточности (тяжелый сепсис) и смерти [72]. Бактериальные эндотоксины могут стимулировать выработку различных эндогенных медиаторов, которые влияют на эндотелий сосудов, вызывая их сужение или расширение с нарушением распределения кровотока, повреждением эндотелия и повышенной проницаемостью капилляров, что, в свою очередь, приводит к переходу жидкости из внутрисосудистого русла в интерстициальное пространство. Это может увеличить объем распределения гидрофильных препаратов, а значит, снизить их концентрации в плазме [195,248].

Увеличение объема распределения препарата у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, может наблюдаться в случаях генерализованного отека, асцита и гипоальбуминемии, плеврального выпота на фоне острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), а также в случае искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [199,200,232].

Увеличение  $V_d$ , которое до 2 раз превышает значение, наблюдаемое у пациентов средней тяжести, является обычным явлением для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии [246]. Isla и соавт. сообщили о более высоком в среднем  $V_d$  меропенема у пациентов с политравмой (69,5 л), чем у пациентов с сепсисом (15,7 л), что позволяет предположить, что  $V_d$  может варьировать в зависимости от состояния пациента [158]. На объем распределения также оказывает влияние заболевания печени, особенно наличие у пациента цирроза с асцитом. В случае гидрофильных препаратов будет наблюдаться значительное увеличение  $V_d$  и периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) у пациентов с асцитом, что может потребовать соответствующей корректировки доз [6,293]. Grensemann и соавт. показали, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, получавших 1 г меропенема в виде кратковременной 30 минутной инфузии, в среднем объем распределения в периферической камере был больше по сравнению с пациентами, находящимися в тяжелом состоянии, без данной сопутствующей патологии, значения  $V_d$  составили 38,6 л и 19,7 л соответственно [140].

На фоне ССВО может существенно увеличиться сердечный выброс и снизиться сосудистое сопротивление, что сопровождается увеличением почечного кровотока и, следовательно, СКФ, если почечная функция не повреждена. Увеличение почечного клиренса также может быть обусловлено использованием вазоактивных препаратов и регидрационной терапией в большом объеме [268].

В настоящее время особый интерес вызывает достаточно часто встречающийся у пациентов, находящихся в критическом состоянии, ФК феномен повышенного  $CL_{Cr}$ . Состояние, определяемое как повышенный клиренс креатинина более 130 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [188] (хотя встречаются и другие определения: >120 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, >160 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, >130 мл/мин), достаточно часто встречается у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. Хотя этот феномен еще недостаточно хорошо изучен, среди предикторов исследователи отмечали относительно молодой возраст (<50 лет), более низкие баллы по шкалам оценки тяжести критических состояний (Sequential organ failure assessment score (SOFA), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II or Acute Physiology and Chronic Health

Evaluation (APACHE II) оперативные вмешательства, травматические повреждения, в частности, черепно – мозговые и ожоговые травмы, а также заболевания – острый лейкоз [133,188,228,252,268,286].

Есть предположение, что в развитии состояния, определяемого как повышенный  $CL_{Cr}$ , определенную роль может играть почечный функциональный резерв. Концепция функционального резерва почек относится к способности почек увеличивать СКФ в ответ на определенные физиологические или патологические раздражители. Функциональный резерв почек можно оценить после белковой нагрузки, и он, по-видимому, значительно ниже у пожилых людей, чем у молодых здоровых людей [70].

Клинические последствия повышенного  $CL_{Cr}$  связаны с наблюдаемыми в этих случаях низкими концентрациями ЛП и, как следствие, недостаточным клиническим эффектом. Стандартные дозы антибактериальных препаратов, выводимых почечным путем, обычно ориентированы на пациентов с «нормальной» функцией почек. Использование таких стандартных доз у пациентов с увеличенным клиренсом креатинина довольно часто не позволяет достигнуть поставленных ФД целей [94]. По данным Carlier и соавт. [77] 37% пациентов с высоким клиренсом креатинина  $>130$  мл/мин при получении режима дозирования с длительной инфузией (180 минут) меропенема не достигают даже ФД цели 50%  $T > MPK$ , что повышает риск клинической неудачи проводимой терапии [77]. Сниженные концентрации антибиотиков группы  $\beta$ -лактамов у таких пациентов отмечалось также в работах Huttner и соавт. [155], Udy и соавт. [284], Tröger и соавт. [283], Lonsdale и соавт. [185].

Исследование, проведенное Claus и соавт. обнаружило, что неэффективность антибактериальной терапии чаще встречается у тяжелобольных пациентов с увеличенным клиренсом креатинина, чем у пациентов с более низкими значениями этого показателя. Терапевтическая неудача наблюдалась у 33,3% пациентов с увеличенным клиренсом, который регистрировался более одного дня, у 17,4% пациентов с транзиторным увеличенным клиренсом длительностью 1 день и только у 12,9% пациентов без данного явления [88].

Пациентам с повышенной почечной функцией стандартные режимы дозирования меропенема для пациентов с нормальной почечной функцией (0,5 – 1 г каждые 8 ч), могут оказаться недостаточными, и могут потребоваться альтернативные режимы дозирования. По данным литературы некоторым пациентам требуется 6, 8, 9 или даже 12 г меропенема в сутки для достижения адекватных концентраций препарата в сыворотке крови [77].

Кроме максимального увеличения дозы антибиотика проблему дозирования при повышенном  $CL_{Cr}$  можно решить, уменьшив интервал между введениями препарата, либо скорректировав время введения, используя продолжительные (или даже непрерывные) инфузии [81].

Сложность при определении повышенного почечного клиренса заключается в том, что концентрации креатинина в сыворотке могут находиться в «нормальном диапазоне», в то время как измеренный  $CL_{Cr}$  указывает на значительное повышение клубочковой фильтрации, которое в отдельных случаях даже достигает 200% от нормы [183,285].

Одним из возможных объяснений этого несоответствия является использование различных биомаркеров и уравнений для оценки СКФ. В рутинной практике при расчете СКФ используют значения  $S_{Cr}$ , однако прогностическая способность этого маркера неоптимальна у пациентов ОРИТ. Сывороточный креатинин нечувствителен к бессимптомным острым изменениям фильтрационной функции, и существует хорошо документированная задержка реакции  $S_{Cr}$  в основе данных функциональных изменений от 24 до 48 часов [212].

Кроме того, еще одна из возможных причин низкого качества прогноза клиренса ЛП на основе клиренса креатинина у таких пациентов – отсутствие адекватной формулы для расчета индивидуальных значений клиренса креатинина при низких уровнях сывороточного креатинина у пациента. Используемая в большинстве случаев формула Кокрофта - Голта дает завышенные значения клиренса креатинина при низких сывороточных концентрациях креатинина. Некоторые пациенты могут иметь повышенные значения клиренса креатинина при

оценке с использованием 8-24-часового сбора мочи, несмотря на нормальные значения сывороточного креатинина [55].

Другое состояние, которое возникает на фоне серьезных бактериальных инфекций – острое почечное повреждение (ОПП). ОПП отмечается примерно у 35% пациентов отделения интенсивной терапии, и большинство случаев ОПП связаны с сепсисом [174]. Патофизиология ОПП при сепсисе еще не до конца изучена [126]. Однако ОПП необходимо рассматривать как комплекс механизмов, ассоциированных с повреждением различных отделов почки и последующим развитием дисфункции органа, в следствии нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции [40]. ОПП, вызванная сепсисом, связана не только со снижением клубочковой фильтрации, но и с нарушением канальцевой секреции и реабсорбции [222].

В настоящее время признано, что многие повреждающие факторы играют роль в патогенезе сепсис – ассоциированного ОПП: ишемия-гипоперфузия клубочков как результат вазоконстрикции при сепсисе [238], воспаление определенных частей нефрона, гипоксический и / или оксидативный стресс, прямое воздействие цитокинов и хемокинов с последующим повреждением канальцев и апоптозом канальцев и мезенхимы, также способствуют данному состоянию [136]. Существует тесная связь между уровнями цитокинов и развитием вызванной сепсисом ОПП [319]. После взаимодействия организма хозяина и патогена происходит системная активация врожденного иммунного ответа, который координирует защитный ответ, включающий как гуморальный, так и клеточный компоненты, с последующим каскадом реакций, приводящих к синтезу и высвобождению провоспалительных медиаторов IL-1, TNF- $\alpha$ , и IL-6 и др [320].

Данные медиаторы способствуют развитию цитокинового шторма, гемодинамической нестабильности и, в конечном итоге, дисфункции органов, а также индукции экспрессии тканевого фактора. Чрезмерная экспрессия тканевого фактора индуцирует локальный тромбоз с последующим апоптозом канальцевых клеток, а также приводит к повышению регионального окислительного стресса за счет увеличения производства активных форм кислорода (АФК) [23,238].

Факторы риска развития ОПП включают пожилой возраст, хроническое заболевание почек и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе [234].

Многочисленные исследования показали, что ОПП у пожилых людей становятся все более распространенной проблемой. Это частично объясняется анатомическими и физиологическими изменениями стареющей почки, хирургическими вмешательствами, сепсисом, а также различными сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, СД, болезни сердца, хронические заболевания почек и печени, которые могут потребовать процедур и/или назначения лекарственных препаратов, опосредованно оказывающих влияние на функцию почек [189,316].

Нарушение функции почек часто встречается у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, что следует учитывать при дозировании препаратов, которые имеют преимущественно почечное выведение [245]. У пациентов с нормальной функцией почек  $T_{1/2}$  меропенема составляет в среднем приблизительно 1 час, а при ОПП период полувыведения может увеличиваться до  $>5,7$  часов, объем распределения меропенема при ОПП повышается в среднем с 13 до 33 л [51,177]. Считается, что схемы лечения для гидрофильных препаратов, разработанные без учета изменений почечной функции, не будут приводить к желаемому результату [174]. Нарушения почечной функции необходимо учитывать при выборе режима дозирования ЛП [121], включая меропенем [184,279].

Так как частота сепсис – ассоциированного ОПП по-прежнему остается высокой, возникает потребность в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) у данной группы пациентов, которая может потребоваться приблизительно 70% пациентам в ОРИТ [153]. Пациенты, получающие ЗПТ, требуют к себе особого подхода при дозировании ЛП. Следует учитывать ряд дополнительных факторов, которые могут влиять на концентрацию-эффект назначаемых им ЛП: физико-химические свойства самого препарата, особенности выбранного метода ЗПТ (механизм, тип мембраны), интенсивность метода (скорость потока) [73]. Поскольку  $\beta$ -лактамы являются гидрофильными молекулами малого размера, они в значительной степени будут элиминироваться при проведении ЗПТ [51].

## 1.7 Фармакодинамические цели, режимы дозирования меропенема

Существует 3 основных индекса, или показателя ФД цели, для антибактериальной терапии:

- $\%T > \text{МПК}$ , где  $\%T$  - доля (фракция) времени в интервале дозирования, в течение которого концентрация свободного (несвязанного) антибактериального препарата остается выше минимальной подавляющей концентрации;
- $C_{\text{max}}/\text{МПК}$  - отношение между максимальной концентрацией свободного лекарственного средства в интервале дозирования и МПК;
- $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК}$  - отношение между площадью под кривой зависимости концентрации от времени за 24-часовой период и МПК, которые должны учитываться при оптимизации режимов дозирования в зависимости от свойств антибактериального препарата [232].

Учитывая, что меропенем - времязависимый антибактериальный препарат, поддержание целевых значений  $\%T > \text{МПК}$  является основной детерминантой, обуславливающей клинический успех [179].

К настоящему времени нет консенсуса относительно значений ФД целей, ассоциирующимся с наилучшим клиническим результатом терапии меропенемом у пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ. Как продемонстрировали авторы работы [252], стандартные значения 40% - 50%  $T > \text{МПК}$  обеспечивают бактерицидный эффект [114,115,308] и могут использоваться для лечения пациентов средней тяжести с нормальным иммунным статусом. Для успешной антибиотикотерапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, например, с тяжелым сепсисом или септическим шоком, данные ФД цели могут оказаться недостаточными [227,228]. Для повышения вероятности достижения положительных клинических результатов рекомендуют выбирать более агрессивные ФД цели, которые в разных источниках ранжируются от 50% - 100%  $T > \text{МПК}$  до 100%  $T > 4-8 \cdot \text{МПК}$  [277,308], они увеличивают концентрацию препарата в тканях и снижают вероятность развития резистентности [252].

По литературным данным для достижения клинического результата  $\%T > \text{МПК}$ , необходимый для лечения инфекций нижних дыхательных путей, должен превышать 54% [108,179], инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, 68 – 74% [108,240], фебрильной нейтропении - 75% [62], в случае бактеремии и сепсиса достигать 100% [108,198].

Подбор режима дозирования, позволяющего достичь желаемой ФД цели, например, путем увеличения дозы, увеличения времени инфузии и/ или сокращения интервала дозирования, может помочь оптимизировать терапию пациенту, что особенно важно для пожилых пациентов, поскольку они довольно часто не отвечают на стандартные режимы терапии.

Исследование, проведенное Kotheкар и соавт., показало, что стандартный режим дозирования меропенема 1 г каждые 8 часов продленной 3-часовой инфузией у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом позволяет достигать ФД цели  $\%T > 40\%$  только в отношении возбудителей с  $\text{МПК} = 2$  мкг/мл (чувствительных штаммов Enterobacterales, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*). Однако для возбудителей с  $\text{МПК} = 4$  мкг/мл этот режим дозирования меропенема не достиг фармакодинамической цели  $\%T > 40\%$  у 33,3% пациентов в первый день терапии и у 39,1% пациентов на третий день терапии. Эти данные свидетельствуют о том, что стандартная продленная инфузия 1 г меропенема может оказаться недостаточной для эмпирической терапии инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами с более высоким МПК [173].

По данным работы [130] увеличение дозы меропенема до 2 г с режимом дозирования каждые 8 часов и длительностью инфузии 3 часа, обеспечивает достижение концентрации препарата в плазме равной 4·МПК (т.е. 8 мг/л) в течение от 40% до 100% времени в интервале дозирования. Данный режим дозирования может быть рекомендован для эмпирической терапии нозокомиальной пневмонии у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, с СКФ  $\geq 30$  мл/мин, а также во время проведения ЗПТ.

Вопрос о наиболее эффективном способе парентерального введения антибиотиков и продолжительности времени инфузии также до сих пор остается

спорным [110,281]. Согласно инструкции по применению меропенем назначается в дозе 0,5 г, 1 г, 2 г, режимом дозирования каждые 8, 12, 24 ч, длительностью введения  $\geq 5$  мин (внутривенно болюсно), 15 – 30 мин (внутривенная инфузия), до 3 ч (внутривенная продленная инфузия) [10].

С клинической точки зрения использование информации о препарате (или инструкции) является основой для выбора режимов дозирования для всех пациентов, включая пациентов, находящихся в критическом состоянии. Однако эта информация базируется на клинических исследованиях, которые обычно проводятся при участии пациентов, не находящихся в критическом состоянии, и полученные данные для таких «обычных» пациентов затем экстраполируются на пациентов, находящихся в критическом состоянии [78,246,304]. Пожилые пациенты и пациенты со значительными нарушениями почечной функции также редко являются участниками клинических исследований по подбору стандартных режимов дозирования [246].

Тем не менее, в мировой литературе имеются данные пострегистрационных исследований, в которых изучались как эффективность различных доз меропенема [204,220], так и различные режимы введения [173,281] у пациентов, находящихся в критическом состоянии [130,186,197].

Увеличение времени введения меропенема посредством либо продолжительной, либо непрерывной инфузии может привести к поддержанию стабильной минимальной концентрации выше предполагаемого МПК возбудителя, минимизации высоких пиковых концентраций и, следовательно, достижению фармакодинамической цели с большей вероятностью, чем при болюсном введении, тем самым повышая эффективность лечения без увеличения дозы. Продление длительности инфузии также позволяет увеличить продолжительность постантибиотического эффекта (ПАЭ) [58,96,97,192,195]. Это особенно важно в случаях инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, а также *P. aeruginosa* [22].

Когда уровень препарата в очаге инфекции падает ниже МПК, оставшаяся популяция микроорганизмов может быстро возобновить рост, поскольку

большинство  $\beta$ -лактамов либо не имеют, либо имеют только ограниченный ПАЭ [110,292]. Следовательно, потенциально низкие создаваемые концентрации являются не только одной из причин неэффективности терапии, но и создают предпосылки для формирования резистентности микроорганизмов [46].

По сравнению с болюсным введением, продленные инфузии являются более эффективными, так как позволяют поддерживать  $\%T > \text{МПК}$  более длительно, несмотря на то, что болюсное введение обеспечивает более высокие пиковые концентрации. Преимущества режима продленной инфузии были продемонстрированы в исследованиях Jaruratanasirikul и соавт. на здоровых добровольцах [163] и пациентах с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП) [162]. В обоих исследованиях 3 – часовое введение дозы 1 г меропенема обеспечивало концентрации выше 4 мкг/мл в 60% и 72% от 8-часового интервала дозирования, соответственно.

При использовании стратегии длительной инфузии  $\beta$ -лактамов достигаются более высокие значения показателя  $\%T > \text{МПК}$  по сравнению с другими режимами, при этом удается избежать колебаний пиковых концентраций, которые не увеличивают клинический эффект в случае  $\beta$ -лактамов, но могут повысить риски развития нежелательных реакций. [54,84,92,110,160,272,281].

Для пациентов с избыточной массой тела также часто требуется корректировка дозирования некоторых препаратов, так как ожирение может оказывать влияние на ФК параметры [104]. При ожирении увеличивается объем распределения и клиренс меропенема как у тяжелобольных, так и у пациентов в стабильном состоянии, но эти различия обычно не влияют на частоту достижения стандартных целевых показателей ФД. Эта частота была достаточно высокой (более 80%) и сходной у пациентов с ожирением и без ожирения, находящихся в критическом состоянии, и более 90% в других госпитализированных популяциях при МПК 2 мг/л (порог чувствительности к *P. aeruginosa*) [201].

По мнению авторов, увеличение дозы карбапенемов, в том числе и меропенема, не требуется исключительно на основании наличия ожирения у пациента [60,83,201,271], хотя ожирение может быть связано с увеличением

почечного клиренса из-за увеличения размера почек и почечного кровотока [156]. Однако у пациентов с ожирением при хронической гипертензивной или диабетической нефропатией в анамнезе клиренс  $\beta$ -лактамовых антибиотиков может снижаться [59].

Таким образом оптимальный способ повысить вероятность достижения терапевтического воздействия антибиотиков без риска токсичности - измерить его концентрацию и соответственно адаптировать режим дозирования, то есть провести терапевтический лекарственный мониторинг [250]. Учитывая, достаточно хороший профиль безопасности  $\beta$ -лактамов, основной целью ТЛМ для данной группы антибиотиков, в том числе меропенема, является повышение эффективности путем достижения терапевтического воздействия на микроорганизм [307]. Задача снижения вероятности зависящих от концентрации нежелательных реакций возникает в основном у пациентов со сниженными значениями клиренса меропенема.

Можно назвать два основных условия, при наличии которых может быть получена дополнительная польза при использовании данных ТЛМ: 1) значительная межиндивидуальная вариабельность, приводящая к плохой предсказуемости ФК профиля при использовании определенного режима дозирования и 2) установленное соотношение между уровнями создаваемых концентраций и желаемыми/ побочными эффектами. Этим условиям удовлетворяет терапия  $\beta$ -лактамовыми антибиотиками, включая меропенем, при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии, и особенно пожилых пациентов [110].

Знание корреляций ФК и ФД параметров антибактериальных препаратов позволяет использовать данные ТЛМ для индивидуального выбора наиболее оптимального режима дозирования, что особенно важно в группах высокого риска (таких как тяжелобольные пациенты, гериатрические пациенты, пациенты с органной недостаточностью, с инфекциями, вызванными патогенами с множественной лекарственной устойчивостью (например, продуценты  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра) [110].

## 1.8 Применение терапевтического лекарственного мониторинга меропенема

ТЛМ направлен на улучшение клинического результата путем индивидуальной корректировки режима дозирования лекарства на основе измеренных концентраций лекарства в биологических жидкостях (например, в плазме, сыворотке, моче, слюне и др.) [159,169].

Важным фактором при оценке эффективности зависящих от времени антибиотиков является процент времени, в течение которого свободная концентрация антибиотика остается выше МПК в интервале дозирования (см. раздел выше).

Интерес к стратегиям дозирования антибактериальных препаратов остается актуальным и в настоящее время. Знание популяционных параметров ФК и ФД часто используемых антибиотиков может помочь выбрать подходящие схемы дозирования, которые будут способствовать терапевтической эффективности и улучшению клинических результатов [230,266,308]. Поскольку стандартные режимы дозирования не всегда могут привести к ожидаемым результатам у всех пациентов, находящихся в критическом состоянии, все чаще упоминаются стратегии адаптации режимов дозирования в зависимости от демографических, клинических и/или фармакокинетических данных конкретного пациента, характеристик инфекционного процесса, в том числе и для терапии меропенемом [112,127,168,239,250,252].

Популяционные ФК модели могут быть представлены в форме математических уравнений, которые описывают зависимость ФК параметров от ковариат пациента, например: возраст, пол, почечная функция и т.п. Однако в популяциях с выраженной межиндивидуальной вариабельностью ФК параметров такие уравнения могут описать лишь часть общей вариабельности данных. То есть, для многих пациентов режимы дозирования, основанные на средних регрессионных соотношениях для ФК параметров, могут по-прежнему быть субоптимальными.

Преимущество использования процедуры ТЛМ для индивидуализации дозирования антибиотиков было ранее продемонстрировано для препаратов с узким терапевтическим диапазоном, включая аминогликозиды и ванкомицин [291,314,315]. В этих случаях основной целью ТЛМ было снижение риска токсических проявлений. Тем не менее, использование процедуры ТЛМ для антибиотиков с широким терапевтическим диапазоном, включая  $\beta$ -лактимные антибиотики, также продемонстрировало ряд преимуществ в оптимизации результатов проводимой терапии [307,308]. Роль ТЛМ для таких антибиотиков возрастала в связи с растущей проблемой резистентности. В условиях отсутствия однозначного объективного критерия успеха антибактериальной терапии в большинстве таких исследований в качестве суррогатного критерия успеха используют достижение ФК/ФД целей. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [107] было показано преимущество применения корректировки режимов дозирования меропенема и пиперациллина по данным ежедневного ТЛМ для достижения выбранной ФК/ФД цели у пациентов, находящихся в критическом состоянии, с нормальной функцией почек. Преимущество ТЛМ для оптимизации дозирования  $\beta$ -лактамовых антибиотиков было продемонстрировано и в другом РКИ [269]. Результаты этих исследований влияют на адаптацию рутинно назначаемых эмпирических режимов дозирования, в том числе в особых популяциях пациентов [129].

Хотя процедура ТЛМ может улучшить результаты антибактериальной терапии, основным ограничением алгоритмов корректировки режимов дозирования по измерениям концентраций препарата в ходе ТЛМ, как это обычно делается в РКИ, является фокус только на само измерение концентрации без учета других важных клинических параметров пациента. Это связано с тем, что алгоритм адаптации должен быть заранее определен в протоколе исследования. При этом неподходящее пациенту дозирование может назначаться и при использовании контроля с помощью ТЛМ. Информация о таких ситуациях присутствует в статьях, описывающих подобные исследования, оценивающих преимущества ТЛМ [107,269]. В систематическом обзоре Ye и соавт. [315] также отмечаются

ограничения подхода индивидуализации режимов дозирования антибиотиков на основе заранее определенных критериев и алгоритмов.

Байесовский адаптивный подход, использующий кроме популяционной модели дополнительную информацию, полученную из измерений концентрации препарата у «нового» пациента, а также позволяющий гибко выбирать индивидуальную ФД цель пациенту, дает возможность улучшить точность выбора индивидуального режима дозирования. Измерения концентрации препарата у пациента в ходе ТЛМ предоставляют данные об актуальном соотношении доза – концентрация - ФД параметр у этого пациента, что позволяет в совокупности с информацией, содержащейся в априорной популяционной ФК модели, построить индивидуальную ФК модель для этого пациента [36,166,250]. Индивидуализация дозирования на основе ТЛМ и Байесовского подхода может помочь в оптимизации также комбинированной терапии, что часто бывает важно для пациентов, находящихся в критическом состоянии, и особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [225].

По популяционной ФК модели или по индивидуальным значениям ФК параметров, оцененных по данным ТЛМ, зная или предполагая уровень минимальной подавляющей концентрации, можно прогнозировать значения выбранного ФД показателя при назначенном режиме дозирования, чтобы не поставить под угрозу достижение эффективности терапии меропенемом [130,287]. С учетом значительной межиндивидуальной и внутрииндивидуальной ФК вариабельности в популяции пациентов в ОРИТ, включая пожилых пациентов, клиницисты не могут уверенно предполагать, какие концентрации достигаются при стандартных стратегиях дозирования, поэтому ТЛМ с измерением концентрации  $\beta$ -лактамовых антибиотиков у тяжелобольных и пожилых пациентов может иметь существенное преимущество.

В настоящее время применение ТЛМ постепенно становится все более популярным для обеспечения оптимального воздействия антибиотиков, в частности, для предотвращения субтерапевтического дозирования, при этом существуют доказательства полезности ТЛМ для многих классов антибиотиков,

включая  $\beta$ -лактамы, линезолид и даптомицин. Наиболее часто ТЛМ-контролируемыми  $\beta$  – лактамными препаратами являются пиперациллин-тазобактам, меропенем и цефтазидим [187]. Потенциальная токсичность  $\beta$ -лактамов, которую можно свести к минимуму с помощью применения ТЛМ, включает холестаза, интерстициальный нефрит и судороги [251].

Следует отметить, что все ФД цели связаны с уровнем минимальной подавляющей концентрации патогена, поэтому определение МПК также может помочь в повышении эффективности терапии. Уровень МПК можно определить с помощью различных подходов, включая Etest, дисковый метод, метод микрозбавления в бульоне и автоматизированную микробиологическую систему (например, Phoenix, Vitek 2) с использованием пограничных значений МПК EUCAST и CLSI [307].

Скорее всего, получают пользу от ТЛМ меропенема пациенты, находящиеся в тяжелом состоянии, пациенты с сепсисом и септическим шоком, фебрильной нейтропенией, трансплантатом, ожогами, травмами, пациенты с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, пациенты, страдающие морбидным ожирением [59,156], пожилые пациенты [156,300] и пациенты с муковисцидозом [120,156], для которых характерна выраженная фармакокинетическая вариабельность. Пациенты, получающие ЗПТ или другие медицинские вмешательства, например, ЭКМО, оказывающие влияние на индивидуальные значения фармакокинетических параметров у пациента, также могут получить дополнительную пользу от применения ТЛМ [270,307].

Измерение концентрации меропенема в плазме крови, и, если возможно, его свободной фракции, позволяет разработать оптимальный режим дозирования, с целью повышения эффективности антибактериальной терапии и предотвращения развития нежелательных явлений, что особенно важно при лечении пациентов с ожидаемыми нарушениями фармакокинетических процессов [25].

Таким образом, международные руководства по пневмонии, сепсису и септическому шоку [103,168,239] рекомендуют использовать терапевтический мониторинг лекарственных средств, особенно у пациентов, находящихся на

лечении в ОРИТ, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста [110,156].

## **1.9 Заключение**

На основе приведенного выше анализа литературы можно сделать вывод, что в связи со значительной межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики меропенема у взрослых пациентов в ОРИТ, особенно у пациентов старшей возрастной группы, изучение данных ТЛМ, полученных в этой популяции пациентов, является важным и перспективным направлением. Оценки популяционных и индивидуальных ФК параметров меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе у пациентов, находящихся в критическом состоянии, имеют большое значение для персонализации режимов дозирования меропенема.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В работе использовались следующие возрастные периодизации, утвержденные ВОЗ в 2012: «пожилой возраст» 60–74 г, «старческий возраст» 75–89 лет,  $\geq 90$  лет – «долгожители».

### **2.1 Фармакоэпидемиологическое исследование возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста**

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования возбудителей ВП у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ: одноцентровое неконтролируемое исследование. Для проведения этого исследования были проспективно включены госпитализированные в ОРИТ (июль 2019 – март 2020) пациенты пожилого и старческого возраста (60 лет и старше) пациенты обоего пола с установленным диагнозом ВП, который был подтвержден клиническими симптомами: кашель, продукция мокроты, одышка, плевральные боли, остро возникшая лихорадка, а также наличием инфильтрации в легочной ткани, подтвержденной компьютерной томографией или рентгенографией органов грудной клетки. Материалом для исследования служил биоматериал, полученный из нижних дыхательных путей: мокрота, БАЛ, а также данные медицинской документации.

Материал собирали не позднее чем через 2 дня после госпитализации в ОРИТ. Клинические образцы БАЛ в течение 2 ч доставлялись в микробиологическую лабораторию с соблюдением общепринятых правил хранения и транспортировки. Выделение чистых культур проводилось в соответствии со стандартными микробиологическими методами. В исследование не принимались образцы мокроты с содержанием плоского эпителия  $>10$  клеток и полиморфноядерных лейкоцитов  $<25$  клеток.

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 антибактериальным 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 E-тестов (bioMérieux, Франция) для определения МПК градиентным методом, а также на автоматическом микробиологическом анализаторе Vitek-2 Compact (bioMérieux, Франция).

## **2.2 Измерения концентрации меропенема в пробах крови**

Воспроизведение методики и проведение хроматографического анализа осуществлялось в соответствии с ранее разработанным на кафедре общей и клинической фармакологии РУДН методом [20].

Для проведения хроматографического анализа использовался набор следующих реактивов: вода деионизированная для проведения ВЭЖХ-УФ исследований (Fisher Chemical, США), метанол для проведения ВЭЖХ-УФ исследований (Fisher Chemical, США), меропенем тригидрат стандартный (каталог EPCRS).

Измерение концентраций меропенема в плазме крови осуществлялось с использованием следующего оборудования: высокоэффективный жидкостной хроматограф Varian ProStar (Varian, США), оснащенный спектрофотометрическим УФ/видимым детектором Varian ProStar 325 (Varian, США). Обработка результатов производилась с помощью специализированного программного обеспечения «Galaxie Chromatography Data System версия 1.9.302.952». Подробная информация об условиях хроматографического анализа представлена в Таблице 1.

**Таблица 1** - Условия проведения хроматографического анализа препарата меропенема в плазме крови.

Параметр	Описание
Хроматографическая колонка	Nucleosil C18 100-5, 250*4,6 мм, 5 мкм (MN, ФРГ)
Температурный режим	25 С°
Режим элюирования	Изократический
Скорость потока	1 мл/мин
Состав подвижной фазы	Метанол + вода деионизированная в пропорции 15:85
Режим длины волны	298 нм
Тип детектирования	УФ-детектор
Объем вводимой пробы	10 мкл
Время удерживания для меропенема	6,9 мин
Длительность хроматографического анализа	12 мин

В качестве биоматрицы для приготовления градуировочных растворов использовались интактные (холостые) и опытные образцы плазмы крови, полученные от взрослых пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ. Взятие проб крови осуществлялось из центрального венозного катетера (ЦВК) и кубитальных вен пациентов в объеме 3 – 5 мл в сухие биохимические пробирки, не содержащие консерванта.

Получение образцов крови осуществлялось в определенные моменты времени в соответствии со стратегией «пик-спад», с последующей транспортировкой в лабораторию для проведения хроматографического анализа. Общее время от взятия образцов крови, с учетом транспортировки, до проведения анализа составляло не более 1 часа. Центрифугирование образцов осуществлялось в следующем режиме: 15 мин при 2000 об/мин на центрифуге Eppendorf 5702 R (Eppendorf, ФРГ).

К свежеполученному образцу плазмы крови объемом 100 мкл добавлялось 400 мкл этанола, предварительно охлажденного до  $-20^{\circ}\text{C}$ , с последующим перемешиванием на лабораторной мешалке ИКА Vortex 1 (ИКА – 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.

### **2.3 Фармакокинетический и фармакодинамический анализ данных**

Дизайн популяционного ФК исследования меропенема у пациентов в ОРИТ: одноцентровое исследование фармакокинетики.

Критериями включения данных пациентов из историй болезни в ФК анализ были:

- Возраст 18 лет и старше;
- Получение антибактериальной терапии меропенемом по клиническим показаниям в ОРИТ;
- Наличие подписанного в ОРИТ «Информированного добровольного согласия пациента (законного представителя пациента) на проведение медицинских вмешательств».

Критерии невключения:

- Наличие у пациента ожогов, массивных кровотечений, онкологического заболевания в терминальной стадии;
- Получение пациентом сопутствующей терапии, потенциально клинически значимо влияющей на фармакокинетику меропенема.

В ФК анализ были включены данные 131 пациентов обоего пола, 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 в рамках клинической практики. Включение в ФК анализ взрослых пациентов (18 лет и старше)

позволило сравнить оценки ФК параметров у пациентов пожилого и старческого возраста с соответствующими оценками в более молодой подгруппе пациентов.

Постановка диагноза, обследование пациентов, назначение и корректировка режима дозирования при необходимости, определение длительности терапии, назначение и выбор моментов проведения процедуры ТЛМ осуществлялись лечащими врачами ОРИТ.

Стратегия ТЛМ в ОРИТ предполагала забор крови непосредственно перед очередной инфузией меропенема для определения остаточной концентрации ( $C_{\text{trough}}$ , мг/л) и сразу же после окончания инфузии для определения пиковой концентрации, близкой к максимуму ( $C_{\text{max}}$ , мг/л). У 3 (2,3%) пациентов взятие пробы крови было на 3 – 3,5 часа позднее окончания инфузии (вместо соответствующей пиковой концентрации). После взятия образцы помещали на лёд для транспортировки в лабораторию. Пробоподготовку и определение концентраций меропенема в крови проводили с помощью ВЭЖХ-УФ по методике, разработанной на кафедре общей и клинической фармакологии РУДН [20].

Индивидуальные и популяционные ФК параметры меропенема у взрослых пациентов в ОРИТ были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC\*PACK (Pmetrics) [36,166,167].

Метод NPAG является непараметрическим, то есть не требует предположения о форме распределения параметров и также строит непрерывную совместную плотность распределения параметров, которая становится дискретной после достаточно большого числа итераций. Алгоритм расчета NPAG применяет последовательность адаптивно уточняемых «сеток» (grids) в пространстве параметров модели и уникальный метод получения оценок максимального правдоподобия для каждой «успешной» поддерживающей точки [175].

В соответствии с методологией, анализ концентраций проводился с весами, обратно пропорциональными дисперсии ошибки измерения на соответствующих значениях концентрации (C) в рабочем диапазоне [165]. Дисперсия ошибки измерений моделировалась с помощью следующего полинома третьей степени:  $-0,01+0,11 \cdot C-0,00055 \cdot C^2+0,00000133 \cdot C^3$ .

Поскольку у пациентов для ФК анализа было доступно по 1 – 2 измерениям 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 клиренса меропенема ( $CL$ , л/ч) были рассчитаны как произведение соответствующих индивидуальных Байесовских апостериорных оценок параметров  $K_{el}$  и  $V$  пациента. Показатель время полувыведения рассчитывался на основе индивидуальных Байесовских апостериорных оценок параметра  $K_{el}$  с помощью уравнения  $T_{1/2}(ч) = \ln(2)/K_{el}$ .

По оцененным в ходе ФК моделирования индивидуальным значениям ФК параметров пациента при получении эмпирического режима дозирования меропенема был рассчитан основной ФД показатель – процент времени в интервале дозирования (за сутки) превышения свободной концентрацией препарата предполагаемых уровней МПК ( $\%T > \text{МПК}$ ) на основе линейной однокамерной ФК модели для внутривенной инфузии. Связывание с белками крови предполагалось на принятом среднем уровне 2% для всех пациентов [98], поскольку, по данным работы [253], различия в несвязанной концентрации меропенема вряд ли превышают 20%, а авторы [265] предполагали у пациентов, находящихся в критическом состоянии, степень связывания меропенема не более 10%. Меропенем относится к антибактериальным препаратам с минимальным связыванием с белками плазмы, поэтому потенциальное клинически значимое влияние гипоальбуминемии на его фармакокинетику из-за изменения степени связывания маловероятно [218].

Для оценки правдоподобия достижения уровней ФД целей при получении различных режимов дозирования меропенема пациентами пожилого и старческого возраста в ОРИТ в рамках ФК/ФД анализа моделировались условные «пациенты» с разной почечной функцией ( $CL_{Cr}$ ). Для разных режимов дозирования меропенема,

получаемых такими «пациентами» были рассчитаны значения ФД показателя %T>МПК в предположении различных уровней МПК. 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 (исключая пациентов на заместительной почечной терапии): (1)  $Kel=0,242$  л/ч,  $CL = 6,43$  л/ч («медленное выведение»), (2)  $Kel=0,322$  л/ч,  $CL = 8,42$  л/ч («среднее»), (3)  $Kel=0,390$  л/ч,  $CL = 10,50$  л/ч («быстрое выведение»). Были рассчитаны значения ФД показателя %T>МПК при «получении» режимов дозирования: разовые дозы 0,5 - 2 г с введением каждые 6, 8 и 12 часов с помощью внутривенной инфузии длительностью от 30 минут до 3 часов. Расчеты проводились на основе линейной однокамерной модели. В качестве практических рекомендаций для оценки оптимальных моментов времени взятия проб крови в ходе последующих процедур ТЛМ использовалась D-оптимальная стратегия. Для двух ФК параметров линейной однокамерной модели при внутривенном введении с помощью инфузии наиболее информативными в соответствии с D-оптимальной стратегией являются следующие моменты: 1) сразу после окончания инфузии и 2) через 1,44 времени полувыведения ( $T_{1/2}$ ) после окончания введения [36]. Для определения D-оптимального момента 2) взятия пробы были рассчитаны временные интервалы на основе оцененных в ФК исследовании значений  $T_{1/2}$  у пациентов с различными значениями клиренса креатинина: а) для значений  $CL_{Cr}$  <3 л/ч, б)  $CL_{Cr}$  от 3 до 7 л/ч, в)  $CL_{Cr}$  >7 л/ч.

## 2.4 Статистический анализ данных

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 26.0. Для представления описательной статистики количественных показателей демографических и других клинических характеристик использовали среднее  $\pm$  стандартное отклонение (СО), медиану и квантили [Q1; Q3]. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (долей в процентах) значений. Для целей интерпретации и сравнения с

результатами опубликованных ФК-исследований описательная статистика оцененных ФК-параметров включала среднее значение, СО, коэффициент вариации (%), медиану и квантили. Описательная статистика для измерений концентрации включала также геометрические средние значения. Программа GraphPad Prism 9.1.2 использовалась для построения графика распределения индивидуальных значений измеренных концентраций.

Для сравнения результатов оценки ФК параметров для различных возрастных диапазонов (18 - <60 лет против  $\geq 60$  лет) использовался дисперсионный анализ ANOVA (если распределение ФК параметра незначительно отличалось от нормального закона) 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%.

Линейная регрессия использована для выявления статистически значимых ковариат ( $p < 0,05$ ), влияющих на полученные оценки индивидуальных значений общего клиренса меропенема, константы скорости элиминации и кажущегося объема распределения в изучаемой популяции пациентов в ОРИТ.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Исследование структуры возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

В исследование было проспективно включено 296 госпитализированных в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» г. Москвы пациентов пожилого и старческого возраста обоего пола с установленным диагнозом ВП [17]. Результаты представлены по следующим возрастным категориям: Группа I - 60-74 года, Группа II - 75-84 года и Группа III - 85-94 года. Средний возраст включенных в это исследование пациентов составил  $76,7 \pm 9,1$  лет, 59,5 % пациентов были женского пола (Таблица 2).

**Таблица 2** - Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование по изучению этиологии ВП.

Группы	Число пациентов		Пол		Возраст среднее $\pm$ СО
	n	%	М	Ж	
			%	%	
I Группа 60-74 года	118	39,9	47,5	52,5	67,4 $\pm$ 4,7
II Группа 75-84 года	108	36,5	41,7	58,3	79,3 $\pm$ 2,8
III Группа 85-94 года	70	23,6	27,1	72,9	88,4 $\pm$ 2,7
Всего	296	100	40,5	59,5	76,7 $\pm$ 9,1

**Примечание:** Доли рассчитаны от числа пациентов в категории.

Структура коморбидности у включенных в это исследование пациентов пожилого и старческого возраста представлена в Таблице 3.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями в I возрастной группе являются: АГ – 47,5%; ХСН – 45,8%; СД – 24,6%; во II возрастной группе: АГ – 54,6%; ХСН – 50,9%; ИБС – 25,9%; в III возрастной группе: АГ – 62,9%, ХСН – 60,0%, ИБС – 24,3%. Было отмечено значительное преобладание АГ, ХСН, ИБС во всех возрастных группах с тенденцией нарастания частоты встречаемости с

увеличением возраста. Доли СД, ХОБЛ и онкологических заболеваний с увеличением возраста снижались, динамика остальных сопутствующих патологий изменялись незначительно.

**Таблица 3** - Структура коморбидности пациентов, включенных в исследование по изучению этиологии ВП.

Сопутствующие заболевания	I Группа (60-74 года)		II Группа (75-84 года)		III Группа (85-94 года)	
	N	%	n	%	n	%
АГ	56	47,5	59	54,6	44	62,9
ХСН	54	45,8	55	50,9	42	60,0
СД	29	24,6	23	21,3	10	14,3
ХОБЛ	25	21,2	23	21,3	8	11,4
ИБС	18	15,3	28	25,9	17	24,3
БА	15	12,7	13	12,0	9	12,9
Онкология	12	10,2	8	7,4	2	2,9
ХБП	8	6,8	9	8,3	5	7,1
Всего	118/217	100	108/218	100	70/137	100

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БА – бронхиальная астма, ХБП – хроническая болезнь почек.

**Примечание:** В категории «Всего» показано число пациентов с сопутствующими заболеваниями / число основных сопутствующих заболеваний. Доли рассчитаны от числа пациентов с сопутствующими заболеваниями в категории.

Всего был выделен 171 микроорганизм у 167 (56,4%) включенных в исследование пациентов: 122 микроорганизма у пациентов I группы, 36 – у пациентов II группы, 13 – у пациентов III группы. По частоте выделения во всех возрастных группах лидировали *Streptococcus spp.* (Таблица 4). Однако процент потенциально этиологически значимых стрептококков (*S. pneumoniae*) в I возрастной группе (60–74 года) составил всего 1,7% (2 пациента). Во II возрастной группе (75–84 года) и в III возрастной группе (85–94 года) *S. pneumoniae* обнаружен

не был. Также во всех трех группах наблюдался высокий процент выделения *Candida spp.* (Таблица 4), что, вероятнее всего, объясняется колонизацией верхних дыхательных путей и контаминацией клинического материала в процессе его сбора.

В группу «прочих» микроорганизмов были отнесены другие микроорганизмы с сомнительным клиническим значением при ВП и являющиеся частью нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, такие как *R. mucilaginosa*, *H. parainfluenzae*, *N. flavescens*, *N. macacae*, *A. odontolyticus*, *C. pseudodiphthericum*, *L. fermentum*, *N. elongata*, *N. perflava*.

**Таблица 4** - Сводная таблица частоты всех выделенных из респираторного материала микроорганизмов (без оценки клинической значимости).

Выделенные микроорганизмы	I – группа (60-74 года)		II – группа (75-84 года)		III – группа (85-94 года)		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Streptococcus spp.</i>	39	33,1	6	16,7	2	15,4	47	28,1
<i>Staphylococcus spp.</i>	22	18,6	4	11,1	3	23,1	29	17,4
<i>Candida spp.</i>	20	16,9	5	13,9	3	23,1	28	16,8
НГБ	9	7,6	1	2,8	2	15,4	12	7,2
Enterobacterales	8	6,8	5	13,9	1	7,7	14	8,4
<i>Enterococcus spp.</i>	2	1,7	2	5,6	1	7,7	5	3,0
Прочие	22	18,6	13	36,1	1	7,7	36	21,6

**Примечание:** Доли рассчитаны от числа пациентов с выделенными микроорганизмами в возрастной категории.

В I возрастной группе были выделены следующие этиологически значимые микроорганизмы: неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГБ) – 9 (7,4%): *A. baumannii* – 6 (4,9%), *P. aeruginosa* – 2 (1,6%), *B. cenocepacia* – 1 (0,8%); *Staphylococcus spp.*: *S. aureus* – 8 (6,6%); Enterobacterales – 8 (6,6%): *E. cloacae* – 3 (2,5%), *K. pneumoniae* – 2 (1,6%), *E. coli* – 2 (1,6%), *M. morgani* – 1 (0,8%);

*Enterococcus* spp.: *E. faecalis* – 2 (1,6%); *S. pneumoniae* – 2 (1,6%) от числа выделенных микроорганизмов в группе.

Во II возрастной группе были выделены следующие микроорганизмы: представители Enterobacterales – 5 (13,9%): *K. oxytoca* – 2 (5,6%), *E. coli* – 2 (5,6%), *K. pneumoniae* – 1 (2,8%); *Staphylococcus* spp.: *S. aureus* – 2 (5,6%); *Enterococcus* spp.: *E. faecalis* – 2 (5,6%); НГБ: *P. aeruginosa* – 1 (2,8%).

В III возрастной группе были выделены: НГБ – 2 (15,4%): *A. nosocomialis* – 1 (7,7%), *P. putida* – 1 (7,7%), *Staphylococcus* spp.: *S. aureus* – 1 (7,7%); представитель Enterobacterales – *S. rubidaea* – 1 (7,7%); *Enterococcus* spp.: *E. faecalis* – 1 (7,7%).

Относительно небольшое число пациентов с выделенными микроорганизмами в каждой возрастной группе не позволило выявить статистически значимые различия в распределении микроорганизмов по возрастным группам.

Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к меропенему (за исключением *Enterococcus* spp., для которых данное определение не рекомендовано) представлено в Таблице 5. Резистентными (R) считались микроорганизмы с пограничными значениями МПК EUCAST >8 мг/л, пограничные значения для чувствительных (S) микроорганизмов составляли ≤2 мг/л.

**Таблица 5 - Чувствительность выделенных штаммов к меропенему у пациентов пожилого и старческого возраста с ВП с выделенными микроорганизмами.**

Штамм	N	Пограничные значения МПК, мг/л		
		$S \leq 2$	$2 < I \leq 8$	$R > 8$
<i>A. baumannii</i>	6	-	-	100% (6)
<i>A. nosocomialis</i>	1	-	-	100% (1)
<i>B. cepacia</i>	1	-	-	100% (1)
<i>E. cloacae</i>	3	100% (3)	-	-
<i>E. coli</i>	4	100% (4)	-	-
<i>K. oxytoca</i>	2	100% (2)	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	3	66,6% (2)	-	33,3% (1)
<i>M. morgani</i>	1	100% (1)	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	3	100% (3)	-	-
<i>P. putida</i>	1	-	-	100% (1)
<i>S. aureus</i>	11	100% (11)	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	2	100% (2)	-	-
<i>S. rubidaea</i>	1	100% (1)	-	-

**Примечание:** Доли рассчитаны от числа пациентов с выделенными микроорганизмами в категории.

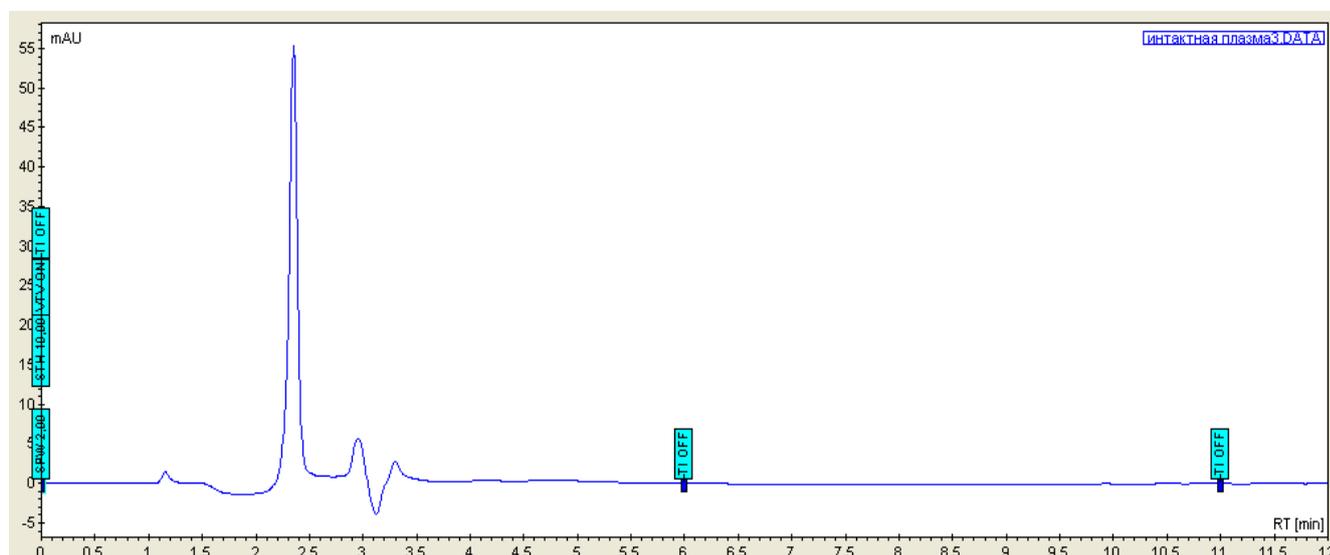
Таким образом, резистентные штаммы со значениями МПК  $>8$  мг/л были обнаружены у 10 пациентов (6,0% от числа пациентов с выделенными микроорганизмами) пожилого и старческого возраста, госпитализированных в ОРИТ с диагнозом ВП.

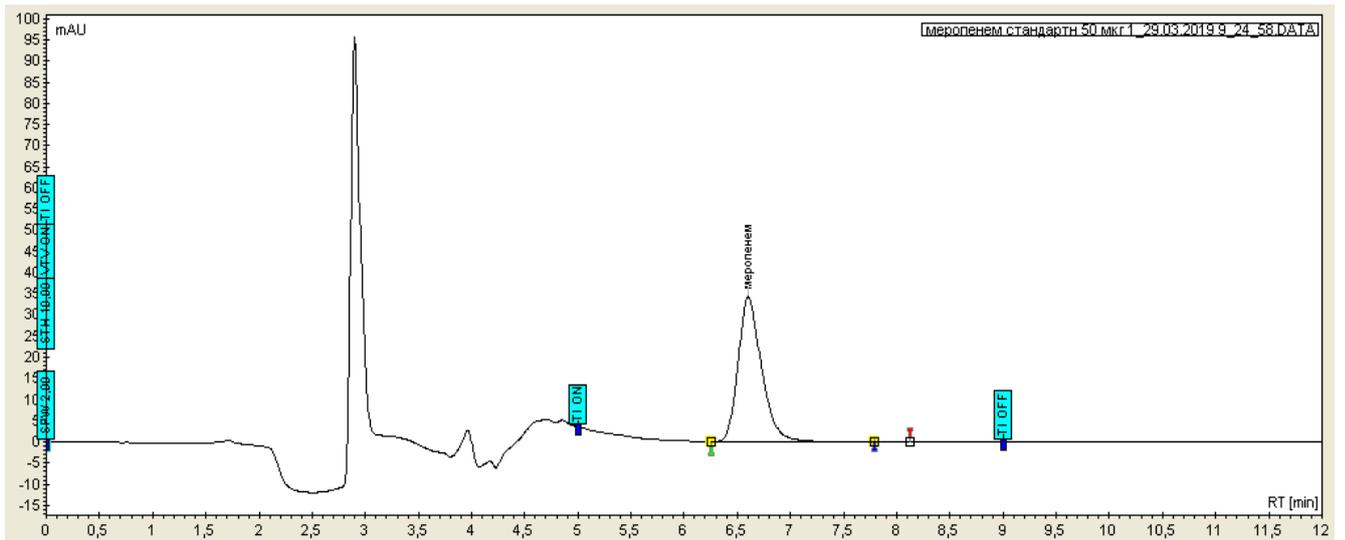
### 3.2 Валидационные характеристики воспроизведенной методики количественного определения меропенема в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ

Воспроизведенная методика количественного определения меропенема методом ВЭЖХ-УФ была оценена по следующим показателям: селективность и специфичность, линейность и чувствительность, правильность и прецизионность.

#### *Селективность и специфичность:*

Для установления селективности с целью обнаружения потенциальных пиков «помех» анализировались образцы интактной (холостой) биоматрицы и образцы биоматрицы с добавлением меропенема. По результатам хроматографического анализа в образцах интактной (холостой) биоматрицы присутствие пиков, совпадающих с временем удерживания (6,9 мин), не было установлено (Рисунок 1). Степень извлечения для всех исследуемых образцов вне зависимости от концентраций меропенема составляет не менее 85%.



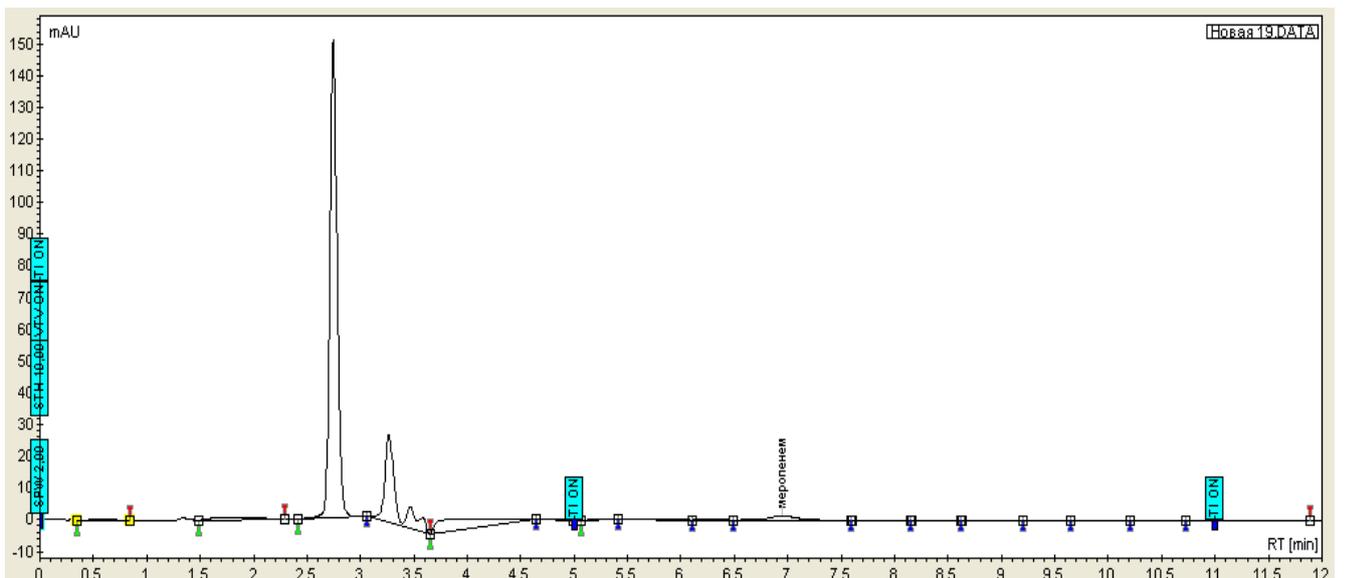


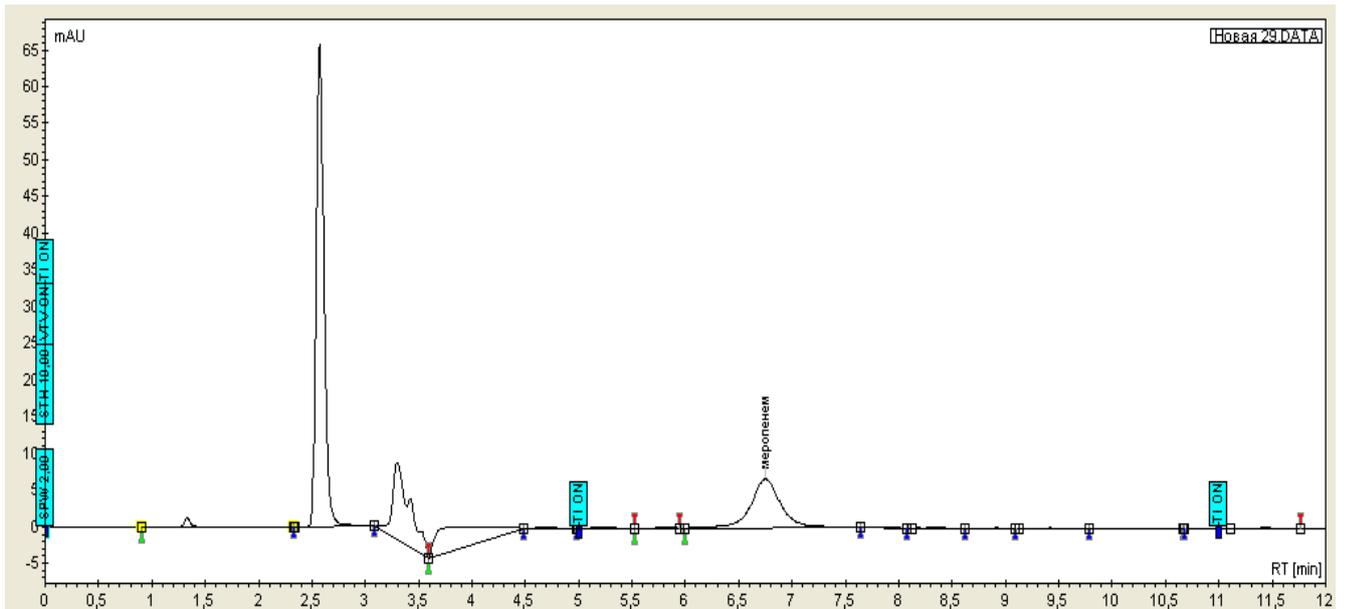
**Рисунок 1** - Хроматографии образцов интактной (холостой) плазмы и плазмы с добавлением меропенема.

**Примечание:** интактный (холостой) образец плазмы крови (см. верх. рисунок).

**Примечание:** \* опытный образец плазмы крови (см. ниж. рисунок).

Специфичность метода была установлена совпадением пиков меропенема в опытных образцах биоматрицы с временем удерживания для меропенема (Рисунок 1).





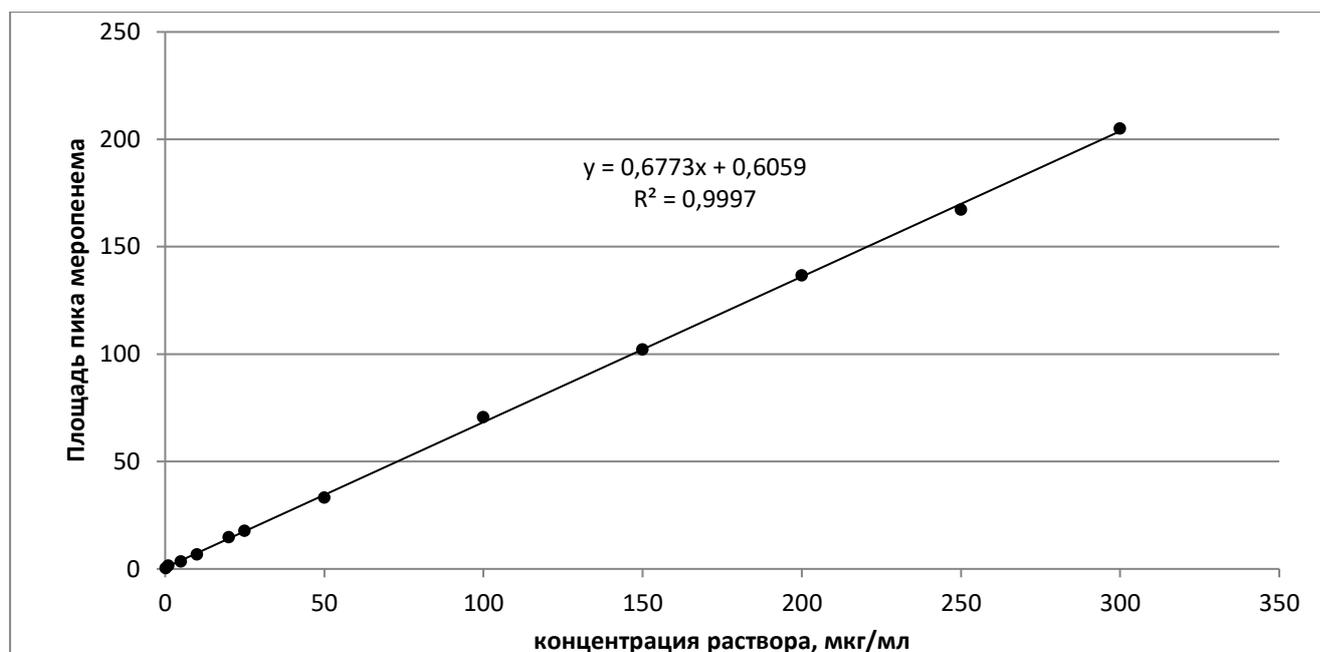
**Рисунок 2** - Результаты хроматографического анализа меропенема в плазме крови конкретного пациента.

**Примечание:** Пациент НРМ, жен, 90 лет. Образцы крови получены через 10 минут до введения меропенема, с целью определения остаточных концентраций ( $C_{trough}$ ). Режим дозирования меропенема (доза 2 г, интервал введения 8 ч, длительность введения 3 ч). (см. верх. рисунок).

**Примечание:** \* Пациент НРМ, жен, 90 лет. Образцы крови получены через 10 минут после введения меропенема, с целью определения концентраций близких к максимуму ( $C_{max}$ ). Режим дозирования меропенема (доза 2 г, интервал введения 8 ч, длительность введения 3 ч). (см. ниж. рисунок).

### **Линейность и чувствительность:**

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. Получение градуировочных растворов осуществлялось добавлением к интактной (холостой) плазме растворов стандартного образца меропенема с известными значениями концентраций (Рисунок 3).



**Рисунок 3** - График зависимости площади пика меропенема от его концентрации в градуировочных растворах.

Отклонения концентраций градуировочных растворов, рассчитанные по уравнению, отличаются от номинальных значений в пределах допустимых отклонений ( $\pm 20\%$  – для нижней точки диапазона и  $\pm 15\%$  – для остальных точек) [20].

В качестве значения для нижнего значения предела количественного определения (НПКО) было принято минимальное значение концентрации градуировочного раствора 0,2 мкг/мл.

***Правильность и прецизионность:***

Данные параметры были оценены с использованием контрольной биоматрицы, содержащей известные значения концентраций стандартного раствора меропенема. Хроматографическое исследование 6 образцов контрольных растворов для каждого уровня концентраций проводилось не менее 2 раз. Расчет содержания меропенема в образцах осуществлялся по градуировочному графику. Полученные значения, оценивающие правильность и прецизионность, укладываются в интервал допустимых отклонений: для средних значений

измеренных концентраций:  $\pm 15\%$ , НПКО:  $\pm 20\%$ . Относительное стандартное отклонение (RSD):  $\leq 15\%$ , НПКО:  $\leq 20\%$

**Таблица 6** - Описание результатов воспроизведенной методики на основе средних значений показателей правильности и прецизионности.

Знач. уровня концентрации	Знач. концентраций меропенема в контрольном растворе (мкг/мл)	Ср. знач. полученных концентраций (мкг/мл)	( $\epsilon$ ) $\pm$ %	(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:** ( $\epsilon$ ) – 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:  $\geq 75\%$  (80%) от верхнего значения измеренных концентраций.

**Стабильность:**

Для оценки стабильности, образцы опытной биоматрицы с известной концентрацией меропенема были подвержены циклу трехкратного замораживания с последующим размораживанием, а также хранению 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  $\pm 15\%$ .

### **3.3 Фармакокинетический и фармакодинамический анализ данных ТЛМ меропенема в плазме крови у пациентов в ОРИТ**

В анализ включены данные из историй болезни 131 взрослого пациента, которые лечились в ОРИТ в связи с выраженными нарушениями витальных функций на фоне бактериальных инфекций различной локализации, и которые получали терапию меропенемом под контролем ТЛМ. У этих пациентов наиболее распространенными показаниями к терапии меропенемом были ИНДП у 71 (54,2%) пациента, интраабдоминальные инфекции – у 45 (34,3%) пациентов. Подробное описание клинических и демографических характеристик включенных в анализ пациентов содержится в Таблице 7. Группа пациентов, включенная в ФК анализ, была неоднородна по демографическим и клиническим характеристикам: возраст - от 21 до 93 лет, медиана = 68 лет; 34 (26,0%) пациента были моложе 60 лет и 97 (74,0%) пациентов - 60 лет и старше. У пациентов наблюдалось как увеличение клиренса креатинина, так и снижение его с разной степенью почечной недостаточности, включая 15 (11,4%) пациентов на ЗПТ. 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 ч, 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. У 25 пациентов проводилось более 1 (2-3) процедуры ТЛМ, что дало возможность изучить динамику индивидуальных значений ФК параметров в ходе терапии и изменения клинического состояния пациента.

Одно измерение (288 мг/л) было исключено из ФК анализа, поскольку такая высокая пиковая концентрация не объяснялась ни клиническим состоянием пациента, ни предыдущими/ последующими измерениями.

В ходе первой процедуры ТЛМ измеренные концентрации после окончания инфузии ( $C_{\max}$ ) и остаточные концентрации ( $C_{\text{trough}}$ ) находились в диапазонах 12 – 210,8 мг/л (геометрическое среднее значение - 36,1 мг/л) и 0,4 – 46,1 мг/л (геометрическое среднее значение - 6,1 мг/л) соответственно. Межиндивидуальная вариабельность измеренных концентраций меропенема была оценена как 82,6% для  $C_{\max}$  и 94,5% для  $C_{\text{trough}}$ .

При получении эмпирически назначенной терапии у 15 (11,5%) пациентов  $C_{\text{trough}}$  уровни были ниже 2 мг/л (пограничное значение МПК EUCAST для чувствительных штаммов),  $C_{\text{trough}}$  концентрации >8 мг/л (пограничное значение МПК EUCAST для резистентных штаммов) достигались у 50 (38,2%) пациентов, у 12 (9,2%) пациентов  $C_{\text{trough}}$  были выше 16 мг/л, а у 3 (2,3%) пациентов превышали токсический предел 44,5 мг/л [55,273].

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 расчет популяционной ФК модели. Демографические и другие исходные характеристики представлены в Таблице 8. Число сопутствующих заболеваний у каждого пациента в среднем составляло:  $2,5 \pm 1,7$  (медиана 2), более подробно распределение содержится в Таблице 9.

**Таблица 7** - Демографические и другие исходные характеристики включенных в ФК анализ пациентов.

Пациенты	n = 131
Мужчины	79 (60,3%)
Женщины	52 (39,7%)
Возраст, лет	66,16 ± 15,1 (медиана 68)
Масса тела, кг	78,9 ± 19,5 (медиана 78)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4 ± 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%)
Катетер- ассоциированные инфекции	2 (1,5%)
Инфекции мочевыводящих путей	2 (1,5%)
Фебрильная нейтропения	1 (0,8%)
Инфекции органов малого таза	1 (0,8%)
<i>Стадии ХБП градации (KDIGO)*</i>	n = 30 (22,4%)
1	2 (6,7%)
2	6 (20,0%)
3a	6 (20,0%)
3b	5 (16,7%)
4	6 (20,0%)
5	5 (16,7%)
ОПП	n = 4 (3,1%)
<i>Искусственная вентиляция легких</i>	66 (50,4%)
Длительность нахождения в ОРИТ, дней / без летальных случаев	15,0 ± 10,1 (медиана 13) / 13,6 ± 8,0 (медиана 12)
Длительность терапии меропенемом, дней / без летальных случаев	10,5 ± 4,7 (медиана 10) / 11,0 ± 4,3 (медиана 11)
Летальность	46 (35,1%)

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ХБП – хроническая болезнь почек, ОПП – острое почечное повреждение, KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.

**Примечание:** Доли рассчитаны от числа пациентов в категории.

**Примечание:** \* - В этом подразделе доли рассчитаны от числа пациентов с ХПН.

**Таблица 8** - Демографические и другие исходные характеристики пациентов, включенных в расчет популяционной ФК модели (n = 116).

Показатели/ Категория возраста, N - число пациентов	<60 лет N=25	≥60 лет N=91	Всего N=116
Мужчины	16 (64 %)	54 (59,3%)	70 (60,3%)
Женщины	9 (36 %)	37 (40,7%)	46 (39,7%)
Возраст, лет	47,7 ± 10,9 (медиана 53)	73,2 ± 7,9 (медиана 71)	67,7 ± 13,6 (медиана 69)
Масса тела, кг	80,4 ± 25,5 (медиана 80)	79,2 ± 17,9 (медиана 80)	79,4 ± 17,9 (медиана 80)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,0 ± 9,4 (медиана 23,4)	27,8 ± 6,5 (медиана 26,9)	27,6 ± 7,2 (медиана 26,2)
Сывороточный креатинин в день ТЛМ, мкмоль/л	89,4 ± 40,1 (медиана 79)	112,9 ± 78,9 (медиана 93)	107,9 ± 72,8 (медиана 87)
Клиренс креатинина (CL <sub>Cr</sub> ), рассчитанный по формуле Кокрофта – Голта, мл/мин	111,7 ± 51,7 (медиана 99,1)	71,9 ± 39,9 (медиана 65,6)	80,5 ± 45,5 (медиана 72,1)
<i>Инфекционные заболевания</i>	n = 25	n= 91	n= 116
Инфекции нижних дыхательных путей	11 (44%)	52 (57,1%)	63 (54,3%)
Интраабдоминальные инфекции	11 (44%)	32 (35,2%)	43 (37,1%)
Катетер- ассоциированные инфекции	0 (0%)	0 (%)	0 (%)
Инфекции мягких тканей	0 (0%)	3 (3,3%)	3 (2,6%)
Острый инфекционный эндокардит	0 (0%)	3 (3,3%)	3 (2,6%)
Инфекции мочевыводящих путей	2 (8,0%)	0 (%)	2 (1,7%)
Инфекции органов малого таза	1 (4,0%)	0 (%)	1 (0,9%)
Фебрильная нейтропения	0 (%)	1 (1,1%)	1 (0,9%)
<i>Стадии ХБП градации (KDIGO)*</i>	n = 1 (4,0%)	n = 18 (19,8%)	n = 19 (16,4%)
1	0 (0%)	2 (11,1%)	2 (10,5%)
2	0 (0%)	6 (33,3%)	6 (31,6%)
3a	1 (100,0%)	5 (27,8%)	6 (31,6%)
3b	0 (0%)	5 (27,8%)	5 (26,3%)
<i>Искусственная вентиляция легких</i>	7 (28,0%)	48 (52,7%)	55 (47,4%)
Длительность нахождения в ОРИТ, дней / без летальных случаев	11,5 ± 8,3 (медиана 9) / 10,7 ± 7,5 (медиана 8,5)	15,1 ± 9,4 (медиана 12) / 14,6 ± 8,4 (медиана 12)	14,3 ± 9,2 (медиана 12) / 13,5 ± 8,3 (медиана 12)
Длительность терапии меропенемом, дней / без летальных случаев	10,7 ± 4,8 (медиана 10) / 10,9 ± 4,6 (медиана 10)	10,0 ± 4,5 (медиана 10) / 10,9 ± 4,2 (медиана 11)	10,2 ± 4,5 (медиана 10) / 10,9 ± 4,3 (медиана 10)
Летальность	3 (12%)	37 (40,6%)	40 (34,5%)

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг, CL<sub>Cr</sub> – клиренс креатинина, ХБП – хроническая болезнь почек, KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.

**Примечание:** Доли рассчитаны от числа пациентов в категории.

**Примечание:** \* - В этом подразделе доли рассчитаны от числа пациентов с ХПН в категории.

**Таблица 9** - Основные сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в расчет популяционной ФК модели (n = 116).

Сопутствующее заболевание / Категория возраста, N - число пациентов	<60 лет N = 25	≥60 лет N = 91	Всего N = 116
ХСН	4 (14,3%)	47 (17,9%)	51 (17,6%)
АГ	6 (21,4%)	71 (27,1%)	77 (26,5%)
ИБС	0 (0%)	27 (10,3%)	27 (9,3%)
ХОБЛ	3 (10,7%)	10 (3,8%)	13 (4,5%)
СД	6 (21,4%)	17 (6,5%)	23 (7,9%)
Рак любой локализации	6 (21,4%)	33 (12,6%)	39 (13,4%)
Цирроз	1 (3,6%)	2 (0,8%)	3 (1%)
ЦВБ	1 (3,6%)	34 (13,0%)	35 (12,1%)
БА	0 (0%)	3 (1,1%)	3 (1%)
ХБП	1 (3,6%)	18 (6,9%)	19 (6,5%)
Всего: число пациентов (%) / число сопутствующих заболеваний	25 (100%)/28	91 (100%)/262	116 (100,0%)/290

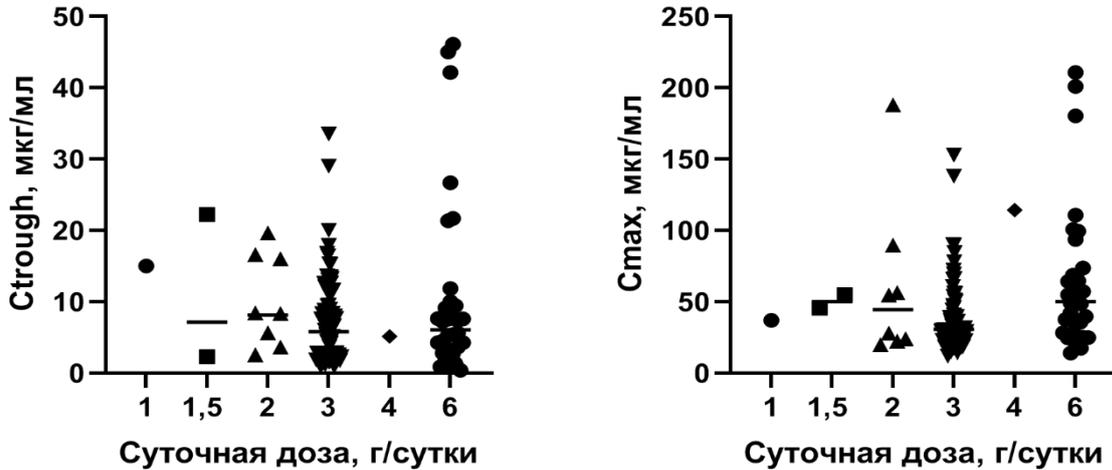
**Примечание:** ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, БА – бронхиальная астма, ХБП – хроническая болезнь почек.

**Примечание:** Доли рассчитаны от числа пациентов в категории.

Процедуры ТЛМ проводили в среднем на  $3,8 \pm 3,0$  день терапии меропенемом (от 1-ого до 18-ого дня).

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 концентрации после окончания инфузии и остаточные концентрации находились в диапазонах 12 – 210,8 мг/л (геометрическое среднее значение - 36,0 мг/л) и 0,4 – 46,1 мг/л (геометрическое среднее значение - 5,9 мг/л) соответственно. Межиндивидуальная вариабельность

измеренных концентраций меропенема была оценена как 81,6% для  $C_{\max}$  и 98,3% для  $C_{\text{trough}}$ .



**Рисунок 4** - Измеренные после окончания инфузии пиковые концентрации и непосредственно перед инфузией остаточные концентрации меропенема ( $C_{\max}$  и  $C_{\text{trough}}$ ) в зависимости от суточной дозы (г/сутки).

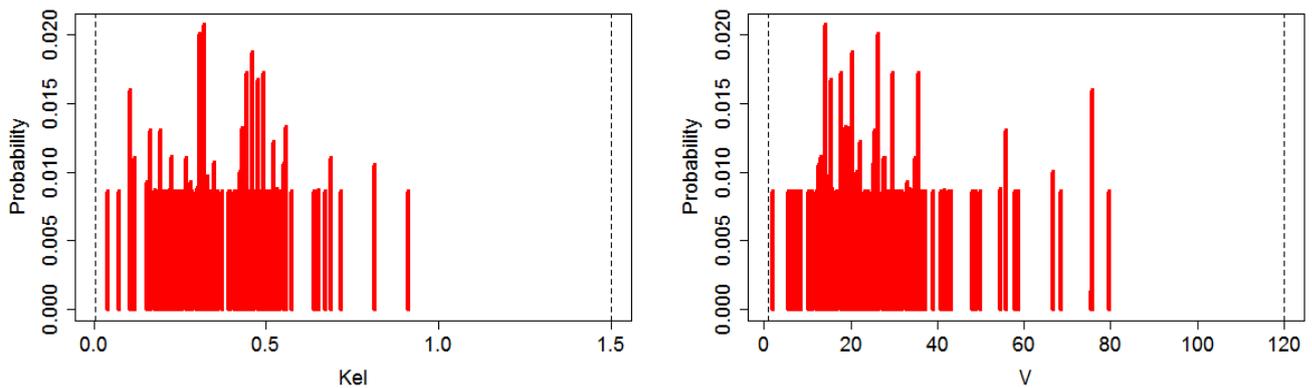
**Примечание:** Два значения, представленных как  $C_{\max}$  были получены приблизительно через 3,5 часа после завершения инфузии.

На Рисунке 4 представлено распределение индивидуальных значений измеренных в ходе ТЛМ концентраций меропенема, пиковых и остаточных, при получении эмпирически назначенных режимов дозирования у включенных в популяционный ФК анализ пациентов.

### 3.3.1 Оценка популяционных ФК параметров меропенема и ковариат пациента, от которых зависят ФК параметры

Результаты популяционного ФК моделирования представлены на Рисунках 5-6 и в Таблице 10.

Начав с заданной «сетки», состоящей из 10007 точек в пространстве параметров ФК модели, с помощью программы NPAG была рассчитана совместная плотность распределения параметров на 109 поддерживающих точках с вероятностями их появления в изучаемой популяции, представленными на Рисунке 5.

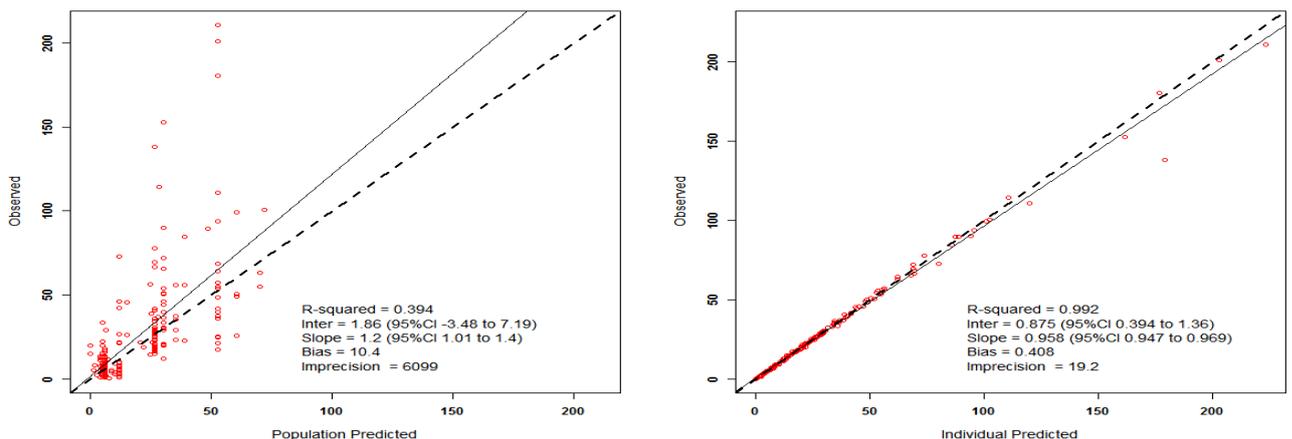


**Рисунок 5** - Маргинальные распределения значений фармакокинетических параметров меропенема (традиционная линейная однокамерная модель) у включенных в популяционный ФК анализ пациентов, оцененные с помощью Байесовского подхода (программа NPAG).

**Примечание:**  $Kel$ ,  $1/\text{ч}$  константа скорости элиминации,  $V$ , л - объем распределения, оцененные с помощью программы NPAG. По оси ординат – вероятность, по оси абсцисс – распределение значений представленного ФК параметра.

На Рисунке 6 показаны результаты оценки качества описания имеющихся данных ФК моделью (внутренняя валидизация). Левая часть Рисунка 6 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 б), удается 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 6** - Рассчитанные по модели и измеренные значения концентраций меропенема в крови: 1. (слева) предсказанные значения на основе популяционных средних значений; 2. (справа) предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных значений ФК параметров (NPAG).

**Примечание:** *R-squared* –  $R^2$  – коэффициент детерминации, *Inter* – свободный коэффициент, *Slope* – угловой коэффициент регрессионной прямой, *Bias* – систематическая ошибка, *Imprecision* – неточность, *CI* – доверительный интервал.

По оси ординат – наблюдаемые значения концентраций меропенема (мг/л), по оси абсцисс – предсказанное по модели соответствующее значение концентрации (мг/л).

Статистические характеристики идентифицированных параметров ФК модели, а также рассчитанных на их основе ФК параметров представлены в Таблице 10.

Примеры рассчитанных на основе ФК моделирования индивидуальных ФК кривых включенных в анализ пациентов представлены в Приложении.

Полученные оценки индивидуальных ФК параметров меропенема у взрослых пациентов в ОРИТ демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность. Коэффициенты вариации для ФК параметров в нашем исследовании ранжировались от 45,7% для константы скорости элиминации до 75% в случае периода полувыведения препарата.

**Таблица 10** - Описательная статистика для оцененных фармакокинетических параметров меропенема у включенных в популяционный ФК анализ пациентов (n=116).

	N	Среднее	Стд. отклонение	CV, %	Процентили (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, *Vd* – кажущийся объем распределения, *CL* – общий клиренс меропенема, *CV* – коэффициент вариации.

Оцененные средние (медианные) популяционные значения ФК параметров меропенема у пациентов в ОРИТ согласуются с опубликованными в литературе.

Средний объем распределения был оценен как 0,36 л/кг, а 75%-процентиль – как 0,46 л/кг что превышает опубликованные в литературе оценки 0,18 – 0,39 л/кг для взрослых здоровых добровольцев [206], период полувыведения меропенема (2,6 ч) был в среднем больше, чем соответствующие оценки у взрослых (0,83 – 1,24 ч) [206]. Средние оценки общего клиренса меропенема (0,113 л/ч/кг) были меньше, чем значения, представленные в литературе для взрослых (0,16 – 0,29 л/ч/кг [206]).

ФК параметры  $\beta$  - лактамных антибиотиков значительно изменяются у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. Полученные в нашей работе значения объема распределения ( $27,1 \pm 18,8$  л) и общего клиренса ( $8,5 \pm 4,7$  л/ч) меропенема согласуются с представленными в литературе диапазонами значений в этой популяции пациентов [137], а также с результатами исследований, представленными в Таблице 11.

**Таблица 11** - Результаты исследований популяционной фармакокинетики меропенема у пациентов, находящихся в критическом состоянии: данные литературы.

СТАТЬЯ	МОДЕЛЬ	ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ				
		V <sub>1</sub> , л	V <sub>2</sub> , л	V <sub>SS</sub> , л	CL, л/ч	T <sub>1/2</sub> , ч
Onichimowski et al. [218]	Двухкамерная ФК модель для 19 пациентов, находящихся в критическом состоянии на постоянной заместительной почечной терапии	27,9 (пациент 80 кг с ALB=24,6 г/л)	33,7	61,6	15,1	
Jaruratanasirikul et al. [163]	Однокамерная модель (12 здоровых добровольцев)			11,94	12,97	
Jaruratanasirikul et al. [162]	Однокамерная модель (пациенты с сепсисом или септическим шоком в интенсивной терапии)			23,7	11,4 (пациент с оценкой СКФ = 120 мл/мин)	
Ulldemolins et al. [288]	Однокамерная модель (24 пациента с септическим шоком на заместительной почечной терапии)			30,2 (пациент 70 кг)	8,1 (пациент с суточным диурезом 2000 мл)	
Chung et al. [83]	Двухкамерная модель	14,3	17,7	32,0	11,7 (пациент с оценкой СКФ = 120 мл/мин)	
Roberts et al. [247]	Двухкамерная модель (10 пациентов с сепсисом)	7,9	14,8	22,7	16,3 (пациент с оценкой СКФ = 120 мл/мин)	

Ehmann et al. [118]	Двухкамерная модель (пациенты, находящиеся в критическом состоянии не на заместительной почечной терапии)	7,89	16,1	24,0	9,25 (пациент с оценкой СКФ методом Кокрофта-Голта = 80,8 мл/мин)	
Goncalves-Pereira et al. [138]	Двухкамерная модель (15 пациентов, находящихся в критическом состоянии с сепсисом, средний возраст 73 года)			15,7	4,4	2,3
Usman et al. [289]	Двухкамерная модель (178 пожилых пациентов)	17,2	10,6		5,27	
Kothekar et al. [173]	Однокамерная модель (24 пациента с тяжелым сепсисом и септическим шоком, 1 и 3 день терапии)			32,61 ± 4,3 – День 1, 19,83 ± 6,13 – День 3	17,26 ± 1,78 – День 1, 22,86 ± 3,82 – День 3	1,31 ± 0,24 – День 1, 0,6 ± 0,23 – День 3
Mattioli et al. [197]	Однокамерная модель (27 пациентов, находящихся в критическом состоянии)			26,20 ± 14,56	9,38 ± 4,47	2,22 ± 1,51

**Примечание:** *ALB* – уровень альбумина; *CL* – общий клиренс меропенема, *T1/2* – время полувыведения, *V<sub>1</sub>*, *V<sub>2</sub>*, *V<sub>ss</sub>* – объем распределения центральной камеры, периферической камеры (при использовании двухкамерной модели) и в стационарном состоянии соответственно.

Данные литературы, представленные в Таблице 11 поддерживают вывод, что фармакокинетика  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, включая меропенем, в высокой степени вариабельна у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Кроме того, наблюдаемые различия результатов могут, в какой-то степени объясняться небольшим размером выборки большинства ФК исследований, разной схемой измерений, а также разными подходами к оценке ФК параметров.

Многие исследователи сходятся во мнении, что ТЛМ, как с использованием специального программного обеспечения, так и без него, может улучшить результаты терапии  $\beta$ -лактамовыми антибиотиками [112,250]. В настоящее время считается, что ТЛМ  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, скорее всего, не дает дополнительное клиническое преимущество при относительно легких инфекциях и / или низком риске наличия резистентных микроорганизмов. Однако в особых популяциях с чрезвычайно разнообразной и непредсказуемой фармакокинетикой или в группах с тяжелыми инфекциями, вызванными патогенными микроорганизмами с высоким МПК, ТЛМ  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, включая меропенем, может помочь в персонализации терапии [112,143]. Кроме того, по данным литературы, группы пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от ТЛМ, включают тяжелобольных, пациентов со слишком маленьким или слишком большим индексом массы тела, пожилых людей, пациентов с нарушением почечной функции, в том числе получающих заместительную почечную терапию, больных муковисцидозом, остеомиелитом, простатитом, менингитом и др. [143,156,210].

У пациентов, находящихся в критическом состоянии, может увеличиться почечный клиренс антибиотиков и / или объем распределения, что приводит к низким концентрациям антибиотиков [248]. У других тяжелобольных пациентов может развиваться дисфункция органов, приводящая к снижению клиренса антибиотиков и высоким концентрациям антибиотиков, что может быть причиной проявления токсичности препарата [248]. Процедуры, проводимые в ОРИТ, также являются потенциальными факторами, влияющими на изменение ФК параметров антибиотиков у пациента: при вливании больших объемов физиологических и

лекарственных растворов может увеличиваться объем плазмы, диализ может приводить к снижению концентрации антибактериальных препаратов [63]. Изменения особенно выражены в самый тяжелый период заболевания, и индивидуальные ФК параметры пациента могут меняться по мере изменения клинического состояния. Значительные изменения фармакокинетики и/или фармакодинамики, в свою очередь, меняют вероятность достижения ФД цели, поэтому пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, рекомендуется индивидуализация антибиотикотерапии на основе ФК/ФД моделирования [63,254,308]. Для этого, в частности, применяются оцененные регрессионные соотношения для ФК параметров меропенема и таких ковариат, как масса тела и клиренс креатинина, характеризующего почечную функцию пациента [148,306,308]. Сывороточный креатинин и масса тела пациента для такого расчета доступны непосредственно из медицинской документации. Однако при таком подходе важно понимать, в какой степени расчетная оценка клиренса креатинина, в частности, по формуле Кокрофт – Голта, позволяет предсказать индивидуальное значение клиренса меропенема у пациента, а главное - в какой степени такие регрессионные соотношения позволяют предсказать динамику свободной концентрации меропенема в интервале дозирования.

В работе Wong и соавт. [306] на основе измерений ТЛМ в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, был проведен анализ точности прогноза свободной концентрации меропенема в интервале дозирования с помощью опубликованных линейных и нелинейных регрессионных соотношений для ФК параметров (внешняя валидизация). Основными ковариатами в этих моделях были разные комбинации  $CL_{Cr}$ , массы тела, модифицированного значения сывороточного креатинина, наличия отека. Работа выявила достаточно низкое качество предсказания для большинства моделей: более низкие прогнозируемые концентрации по сравнению с измеренными в ходе ТЛМ в среднем (систематическая ошибка) и низкая точность (большая вариабельность) предсказания. Одна из причин рассогласования – возможные различия в популяциях пациентов, которые использовались для расчета регрессионного

соотношения и для последующего прогноза концентраций на основе этой регрессионной модели. Поэтому регрессионные соотношения, рассчитанные по ФК данным малочисленной и ограниченной группы пациентов, должны с осторожностью использоваться для прогноза концентраций и оценки ФД параметров в клинической практике, если реальная популяция по составу клинических проявлений и возможных изменений фармакокинетики может значительно отличаться [306].

Авторы работы Tamatsukuri и соавт. [278] также отмечали значительное рассогласование измеренных в ходе ТЛМ и предсказанных на основе большинства опубликованных регрессионных моделей значений концентрации меропенема у пациентов с повышенными значениями клиренса креатинина. Одна из возможных причин плохого прогноза клиренса на основе клиренса креатинина у таких пациентов – отсутствие адекватной формулы для расчета клиренса креатинина при низких уровнях сывороточного креатинина. Используемая в большинстве регрессионных моделей для клиренса меропенема оценка клиренса креатинина с помощью формулы Кокрофт - Голта дает заниженные значения клиренса креатинина при низких концентрациях креатинина. Кроме того, некоторые пациенты могут иметь повышенные значения клиренса креатинина при оценке с использованием 8-24-часового сбора мочи, несмотря на нормальные значения сывороточного креатинина [55].

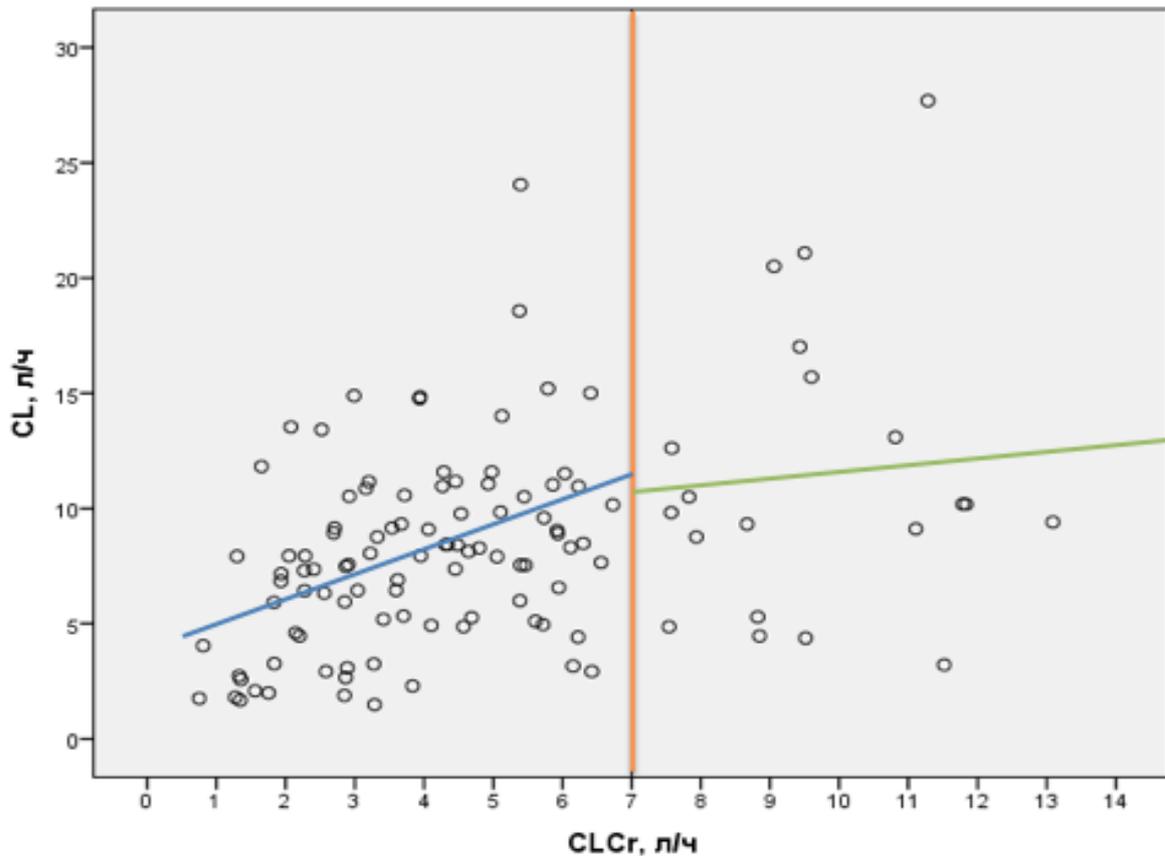
В нашей работе был проведен линейный регрессионный анализ с клиренсом и объемом распределения меропенема в качестве зависимых переменных и демографическими и другими характеристиками пациента (пол, возраст, масса тела, индекс массы тела, клиренс креатинина). Для клиренса меропенема (л/ч) рассчитанный  $CL_{Cr}$  (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 ( $p = 0,009$ ), это соотношение объясняло 5,8% общей вариации. При включении в регрессионную модель обоих предикторов показатель возраст пациента терял

статистическую значимость. Для объема распределения меропенема все ковариаты оказались статистически незначимыми, что, вероятно, объясняется значительными индивидуальными изменениями этого ФК параметра, связанными с клиническим состоянием пациента в ходе течения болезни.

Хотя для общего клиренса 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 7). 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, ( $n=20$ ,  $p=0,62$ ). Хотя в нашем исследовании подгруппа пациентов со значениями клиренса креатинина выше 7 л/ч была крайне малочисленна ( $n = 20$ ), отсутствие корреляции между клиренсом меропенема и  $CL_{Cr} >7$  л/ч у пациентов, находящихся в критическом состоянии, наблюдалось также в работе [254] в подгруппе из 78 пациентов. У пациентов с уровнями  $CL_{Cr}$  7 л/ч и ниже ( $n=160$ ) в этой работе также наблюдалась выраженная статистически значимая линейная зависимость клиренса меропенема от  $CL_{Cr}$  ( $p<0,0001$ ), объяснявшая порядка 47% вариации данных. Некоторые различия в оцененных линейных регрессионных соотношениях у пациентов с уровнями  $CL_{Cr}$  7 л/ч и ниже в нашей работе и в работе [254], возможно, объясняются относительно небольшим размером этой подгруппы в нашем исследовании при большой межиндивидуальной ФК вариабельности, а также различиями в методах оценки клиренса меропенема по данным ТЛМ.

Авторы работы Wong и соавт. [306], изучая факторы, ассоциирующиеся с недостижением ФД целей у пациентов, находящихся в критическом состоянии, пришли к выводу, что рассчитанные значения клиренса креатинина  $CL_{Cr} >7,8$  л/ч у пациентов были одним из наиболее выраженных предикторов субтерапевтических концентраций.

Хотя механизмы, вызывающие повышение значений клиренса креатинина у пациентов, находящихся в критическом состоянии, до конца не изучены, в литературе появляется все больше свидетельств о высокой распространенности этого феномена и его связи с концентрациями препарата, ниже ожидаемых [155,308].



**Рисунок 7** - Линейные регрессии для клиренса меропенема и клиренса креатинина ( $CL_{Cr}$ ) для разных диапазонов значений клиренса креатинина у взрослых пациентов, включенных в популяционный ФК анализ.

**Примечание:**  $CL_{Cr}$  – клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофт – Голта [90].

Данные литературы и результаты, представленные в нашей работе, демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность основных ФК параметров меропенема в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии. Авторы метаанализа Gonçalves-Pereira и соавт. [137] 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 [275] 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 соавт. [249] 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 соавт. [241], 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 [9,143,148,156,210,246,252,306,308].

Вывод о пользе ТЛМ меропенема для оптимизации режима дозирования пациентам с повышенным клиренсом креатинина наряду с ежедневным измерением клиренса креатинина был сделан авторами работы [283].

### 3.3.2 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 [138,173]. К таким изменениям фармакокинетики относятся снижение увеличенного объема распределения и нормализация почечной функции.

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). У одного пациента были измерения, относящиеся к первой и второй подгруппе, они анализировались независимо.

**Таблица 12** - Описательная статистика для оцененных изменений фармакокинетических параметров меропенема на основе данных повторных процедур ТЛМ (n=25).

#### Описательные статистики

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25%	50% (Медиана)	75%
Изменение CL, л/ч	13	-0,02	0,891	-1,89	1,38	-0,46	-0,11	0,72
Изменение V, л	13	0,33	4,705	-6,69	9,42	-2,64	-0,86	3,41

а. Изменение = 0

**Описательные статистики**

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25%	50% (Медиана)	75%
Изменение CL, л/ч	13	1,75	1,932	-1,29	5,79	0,08	1,99	3,04
Изменение V, л	13	-8,17	9,85	-26,37	13,53	-14,20	-8,60	-2,32

а. Изменение = 1

**Примечание:** *Отрицательные значения соответствуют снижению.*

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.

### 3.3.3 Особенности фармакокинетики меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста

Описательная статистика для идентифицированных ФК параметров модели поведения меропенема у пациентов, находящихся в критическом состоянии, по возрастным подгруппам представлена в Таблице 13.

**Таблица 13** - Описательная статистика для оцененных фармакокинетических параметров меропенема и  $CL_{Cr}$  у включенных в популяционный ФК анализ пациентов по возрастным подгруппам.

#### Возраст: моложе 60 лет

	N	Среднее	Стд. отклонение	CV, %	Процентили (квантили)		
					25%	50% (Медиана)	75%
Kel, 1/ч	25	0,436	0,174	39,9	0,315	0,408	0,496
V, л	25	24,50	12,80	52,2	14,90	23,12	30,57
V, л/кг	25	0,326	0,173	53,1	0,206	0,277	0,445
CL, л/ч	25	10,25	6,47	63,1	5,28	9,82	12,80
CL, л/ч/кг	25	0,137	0,090	65,7	0,062	0,121	0,177
T1/2, ч	25	1,81	0,64	35,4	1,40	1,70	2,20
CL <sub>Cr</sub> , л/ч	25	6,70	3,10	46,3	4,46	5,95	9,13

#### Возраст: 60 лет и старше

	N	Среднее	Стд. отклонение	CV, %	Процентили (квантили)		
					25%	50% (Медиана)	75%
Kel, 1/ч	91	0,328	0,144	43,9	0,225	0,310	0,431
V, л	91	27,92	16,22	58,1	15,63	25,41	34,02
V, л/кг	91	0,371	0,237	63,9	0,203	0,333	0,473
CL, л/ч	91	8,00	3,94	49,3	4,96	7,94	10,16
CL, л/ч/кг	91	0,107	0,061	57,0	0,061	0,095	0,134
T1/2, ч	91	2,75	2,07	75,3	1,61	2,24	3,08
CL <sub>Cr</sub> , л/ч	91	4,32	2,39	55,3	2,56	3,94	5,72

**Таблица 14** - Статистические сравнения оцененных фармакокинетических параметров меропенема и  $CL_{Cr}$  у включенных в популяционный ФК анализ пациентов между возрастными подгруппами с помощью дисперсионного анализа ANOVA или его непараметрического аналога – критерия Уилкоксона – Манна – Уитни.

Таблица ANOVA

		Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F	Знч.
Kel, 1/ч * Категория возраста	Между группами	0,225	1	0,225	9,848	0,002
	В группах	2,606	114	0,023		
	Итого	2,832	115			
V, л * Категория возраста	Между группами	229,768	1	229,768	0,948	0,332
	В группах	27622,145	114	242,300		
	Итого	27851,912	115			
V, л/кг * Категория возраста	Между группами	0,039	1	0,039	0,771	0,382
	В группах	5,771	114	0,051		
	Итого	5,810	115			
CL, л/ч * Категория возраста	Между группами	99,870	1	99,870	4,733	0,032
	В группах	2405,405	114	21,100		
	Итого	2505,275	115			
CL, л/ч/кг * Категория возраста	Между группами	0,018	1	0,018	3,778	0,054
	В группах	0,531	114	0,005		
	Итого	0,548	115			
CL <sub>Cr</sub> , л/ч * Категория возраста	Между группами	111,557	1	111,557	17,044	<0,001
	В группах	746,173	114	6,545		
	Итого	857,730	115			

Статистики критерия<sup>а</sup>

	T1/2, ч
Статистика U Манна-Уитни	724,000
Статистика W Уилкоксона	1049,000
Z	-2,777
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	0,005

а. Группирующая переменная: Категория возраста

Подгруппа пациентов пожилого и старческого возраста включала 60 (65,9%) пациентов в возрасте 60 – 74 года «пожилой возраст» и 31 (34,1%) пациент в возрасте 75 лет и старше «старческий возраст». В последней категории 5 (5,5%) пациентов были в возрасте долгожителей -  $\geq 90$  лет. Результаты анализа по

возрастным подгруппам пожилых пациентов продемонстрировали меньшие средние значения клиренса креатинина и клиренса меропенема у пациентов в возрасте 60-74 года и пациентов 75 лет и старше: 4,9 против 3,3 л/ч ( $p=0,002$ ) и 8,4 против 7,2 л/ч ( $p=0,173$ ), соответственно.

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 [138].

Статистически значимыми предикторами клиренса меропенема у пациентов, находящихся в критическом состоянии, был клиренс креатинина и возраст пациента, что согласуется с результатами, представленными в работе [125]. Однако эти регрессионные соотношения лишь частично объясняют наблюдаемую значительную вариабельность ФК параметров, поэтому авторы [125] рекомендовали использовать измерения концентрации, полученные в ходе процедуры ТЛМ, для оптимального дозирования меропенема у пожилых пациентов.

### 3.3.4 Особенности фармакокинетики меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста на заместительной почечной терапии

Важным аспектом является метод оценки почечной функции у пожилых пациентов. Анорексия, кахексия и недоедание достаточно часто возникают у пожилых. Потеря мышечной массы влияет на образование креатинина в мышечной ткани. Есть публикации, в которых показана слабая диагностическая возможность креатинина в роли предиктора клубочковой фильтрации у лиц пожилого возраста. Поскольку для этой популяции пациентов характерна, в том числе, высокая распространенность саркопении, уровни креатинина могут приводить к переоценке почечной функции из-за снижения мышечной массы [226]. Снижение мышечной массы напрямую влияет на образование креатинина в мышечных тканях как продукта метаболизма креатинфосфата. Поскольку распространенность саркопении у лиц, находящихся в учреждениях долговременного ухода, составляет от 40% до 85%, уровень креатинина может привести к переоценке функции почек из-за сниженной мышечной массы [226]. В настоящее время нет консенсуса по вопросу, какую формулу (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) или Cockcroft–Gault) лучше использовать для расчета клиренса креатинина у пожилых пациентов [102,226]. У пожилых пациентов уравнения MDRD и CKD-EPI значительно переоценивают  $CL_{Cr}$ , что приводит к ошибкам в выборе дозы многих препаратов, особенно у пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции [113]. Наилучшим решением для корректной оценки почечного клиренса может быть прямое измерение  $CL_{Cr}$ , что позволит избежать избыточного дозирования гидрофильных антибиотиков у пожилых пациентов [226].

К настоящему времени известно ограниченное число исследований корректировки дозы антибиотиков у пациентов с хронической почечной недостаточностью и пациентов на диализе. Два из них, посвященных дозированию меропенема, включали пожилых пациентов с различной степенью почечной недостаточности [99,289]. Тем не менее, использование режимов дозирования,

скорректированных на основе почечной функции, не исключает полностью риск получения конкретным пациентом субтерапевтических или токсических доз [125]. Это поддерживает применение процедуры ТЛМ для корректировки режимов дозирования в этой популяции пациентов для оптимизации дозирования меропенема у пожилых пациентов [91,99,102,113,226, 291].

Описательная статистика для идентифицированных ФК параметров модели поведения меропенема у пациентов на заместительной почечной терапии по возрастным подгруппам представлена в Таблице 15.

**Таблица 15** - Описательная статистика для оцененных фармакокинетических параметров меропенема у включенных в популяционный ФК анализ пациентов на заместительной почечной терапии по возрастным подгруппам.

**Возраст: моложе 60 лет**

	N	Среднее	Стд. отклонение	CV, %	Процентили (квантили)		
					25%	50% (Медиана)	75%
Kel, 1/ч	9	,276	,184	66,7	,135	,237	,383
V, л	9	28,47	15,59	54,8	13,55	27,02	40,89
V, л/кг	9	,405	,250	61,7	,1833	,338	,645
CL, л/ч	9	6,98	5,73	82,1	2,48	6,09	10,63
CL, л/ч/кг	9	,093	,073	78,5	,037	,069	,152
T1/2, ч	9	4,54	4,96	109,3	1,81	2,92	5,40

**Возраст: 60 лет и старше**

	N	Среднее	Стд. отклонение	CV, %	Процентили (квантили)		
					25%	50% (Медиана)	75%
Kel, 1/ч	6	,223	,083	27,7	,142	,229	,266
V, л	6	33,47	11,39	34,0	21,46	35,07	43,21
V, л/кг	6	,440	,169	38,4	,282	,438	,577
CL, л/ч	6	7,67	4,26	55,5	4,51	7,43	9,99
CL, л/ч/кг	6	,099	,056	56,6	,051	,093	,136
T1/2, ч	6	3,47	1,22	32,6	2,71	3,03	4,88

Хотя численность возрастных подгрупп пациентов на заместительной почечной терапии экстремально низкая, описательно представлены результаты, полученные у этих пациентов. В среднем, константа скорости элиминации меньше,

а объем распределения больше, чем в соответствующих подгруппах основной популяции. Значительная межиндивидуальная вариабельность сохраняется и в этих подгруппах пациентов. Из 15 пациентов на заместительной почечной терапии при получении эмпирической терапии у 1 (6,7%) пациента уровень  $C_{\text{trough}}$  был ниже 2 мг/л, у 4 (26,7%) пациентов – 16 мг/л и выше, у 1 (6,7%) пациента – выше 20 мг/л. Межиндивидуальная вариабельность измеренных значений  $C_{\text{trough}}$  меропенема была оценена как 65,8%, что свидетельствует в пользу процедуры ТЛМ для персонализации терапии у таких пациентов.

### **3.3.5 Нежелательные явления терапии меропенемом у пациентов, включенных в ФК анализ**

У пациентов в ОРИТ меропенем часто назначается в составе комбинированной антибактериальной терапии. У пациентов, включенных в расчет популяционной ФК модели меропенема наиболее частыми комбинациями были: меропенем + линезолид (n = 74; 63,8%); меропенем + левофлоксацин (n = 7; 6%); меропенем + моксифлоксацин (n = 8; 6,9%); меропенем + амикацин (n = 3; 2,6%); меропенем + клиндамицин (n = 2; 1,7%); меропенем + тигециклин (n = 2; 1,7%); меропенем + даптомицин (n = 2; 1,7%); меропенем + телаванцин (n = 2; 1,7%); меропенем + ванкомицин (n = 2; 1,7%); меропенем + азитромицин (n = 1; 0,9%); меропенем + полимиксин (n = 1; 0,9%); монотерапия меропенемом была назначена 12 пациентам (10,3%).

Комбинированная терапия назначалась со следующими целями: расширение спектра действия при проведении эмпирической терапии, достижения синергетической активности, а также снижения риска развития резистентности. Данные комбинации антибактериальных препаратов не приводят к изменению фармакокинетических параметров друг друга.

У включенных в расчет популяционной ФК модели меропенема пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции, которые могут иметь связь с

терапией меропенемом: незначительное повышение ферментов АЛТ, АСТ выше лабораторной нормы 45 Ед/л – у пациентов без сопутствующих заболеваний со стороны печени ( $n = 15$ ; 12,9%); АЛТ =  $59,3 \pm 15,0$  Ед/л (медиана – 52,6); АСТ =  $51,4 \pm 32,3$  Ед/л (медиана - 43,3). Диарея отмечена у 16 пациентов (13,8%).

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 [99,182,217].

Поскольку пациенты пожилого и старческого возраста чаще получают терапию по поводу сопутствующих заболеваний, риск нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий возрастает в этой популяции пациентов. Однако в данном исследовании при включении пациентов в ФК анализ получаемая пациентами сопутствующая терапия в дни ТЛМ проверялась на потенциальное клинически значимое влияние на фармакокинетику меропенема.

### **3.4 Фармакодинамические показатели при получении терапии меропенемом у пациентов, находящихся в критическом состоянии, оценка на основе ФК/ФД моделирования**

Для эмпирического режима дозирования меропенема, получаемого пациентами, включенными в популяционный фармакокинетический анализ (исключая пациентов на заместительной почечной терапии), на основе линейной однокамерной ФК модели и оцененных индивидуальных значений ФК параметров были смоделированы индивидуальные значения ФД параметра  $\%T > \text{МПК}$  для предполагаемых значений МПК (2, 4, 8, 16 мг/л) (см. Таблицу 16).

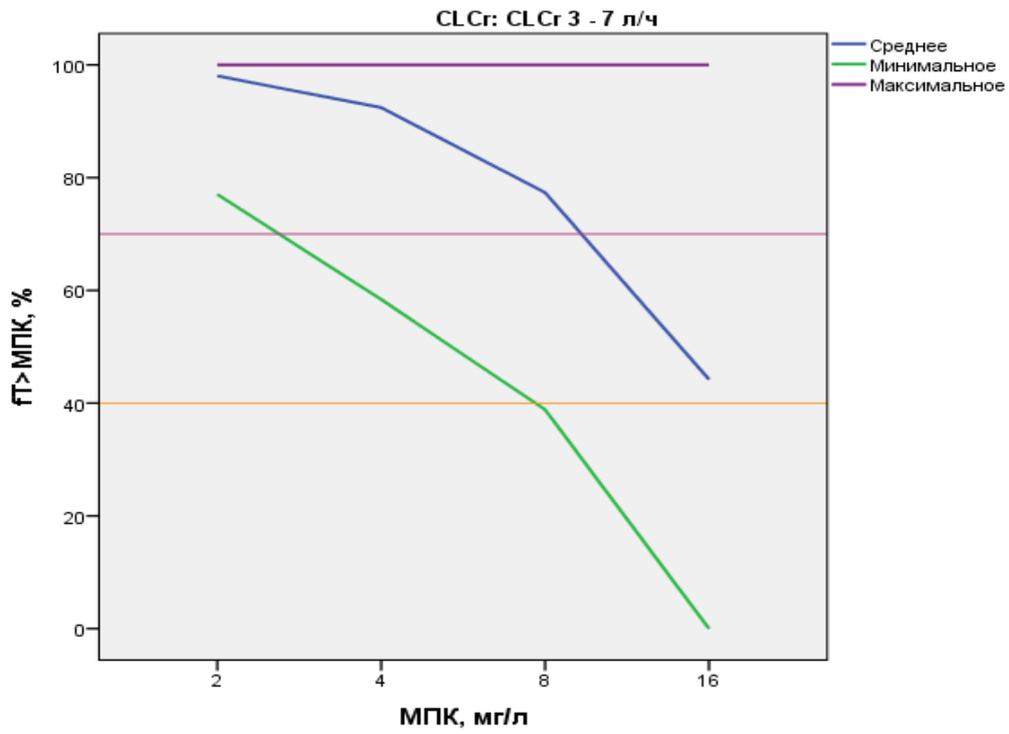
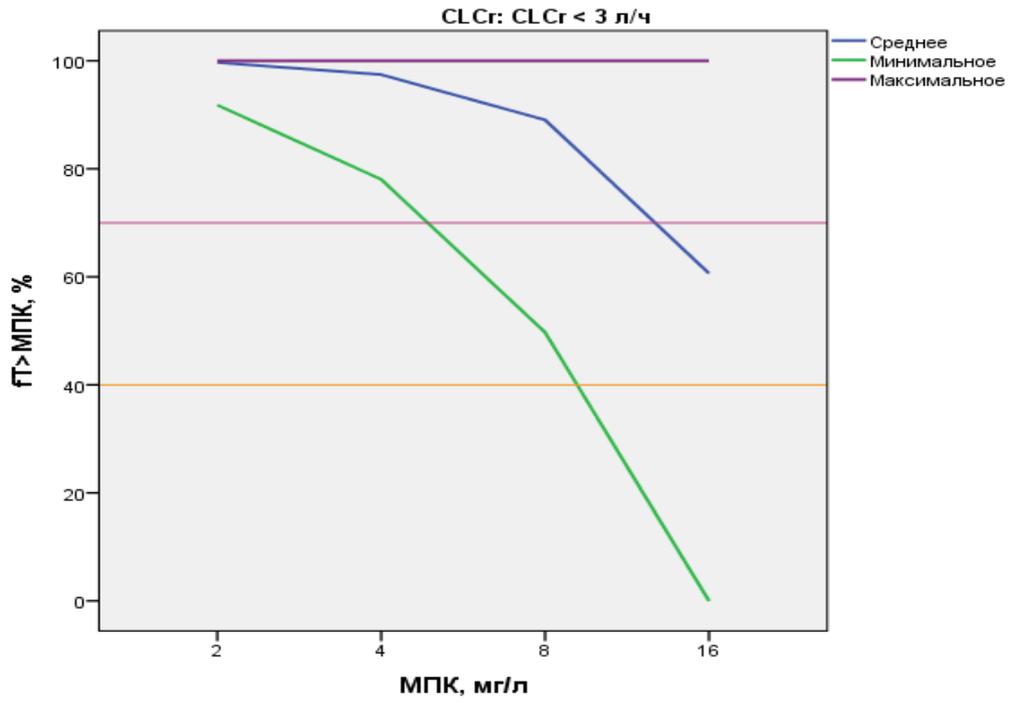
**Таблица 16** - Описательная статистика для значений ФД показателя %Т>МПК при разных предполагаемых значениях МПК возбудителя для эмпирического режима дозирования меропенема, получаемого пациентами, включенными в популяционный фармакокинетический анализ.

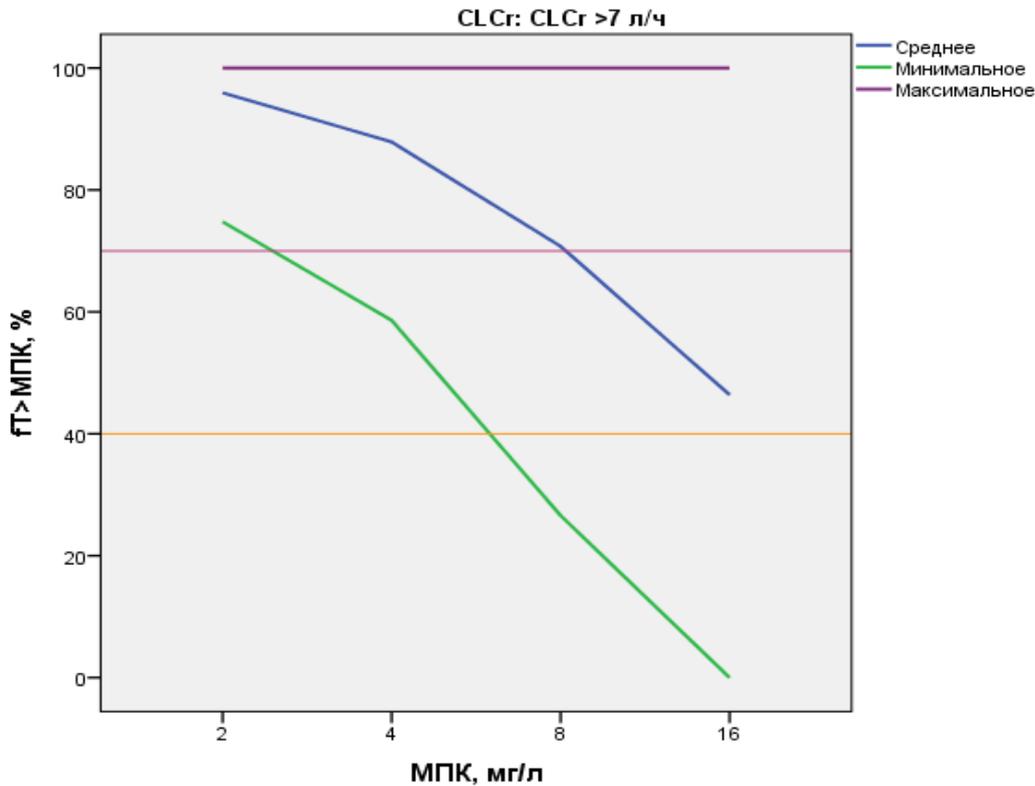
		Категория возраста		
		< 60 лет	>= 60 лет	Всего
%Т>МПК, МПК=2 мг/л	N	25	91	116
	Среднее	96,0	98,7	98,1
	Стандартное отклонение	8,13	3,58	5,00
	Минимум	74,8	82,5	74,8
	Q1	98,3	100,0	100,0
	Медиана	100,0	100,0	100,0
	Q3	100,0	100,0	100,0
	Максимум	100,0	100,0	100,0
%Т>МПК, МПК=4 мг/л	N	25	91	116
	Среднее	90,0	94,1	93,2
	Стандартное отклонение	13,92	10,25	11,20
	Минимум	58,4	58,6	58,4
	Q1	86,8	91,2	87,4
	Медиана	99,5	100,0	100,0
	Q3	100,0	100,0	100,0
	Максимум	100,0	100,0	100,0
%Т>МПК, МПК=8 мг/л	N	25	91	116
	Среднее	73,1	81,7	79,8
	Стандартное отклонение	17,56	19,07	19,01
	Минимум	38,8	26,6	26,6
	Q1	62,5	63,2	63,2
	Медиана	73,5	88,8	83,0
	Q3	88,4	100,0	100,0
	Максимум	100,0	100,0	100,0
%Т>МПК, МПК=16 мг/л	N	25	91	116
	Среднее	48,9	49,8	49,6
	Стандартное отклонение	24,96	27,76	27,08
	Минимум	13,2	0,0	0,0
	Q1	34,7	30,2	31,1
	Медиана	49,7	44,4	44,5
	Q3	58,6	69,0	68,2
	Максимум	100,0	100,0	100,0

Для уровня МПК = 2 мг/л у всех включённых в ФК/ФД анализ пациентов индивидуальные значения %T>МПК были выше 70 %. Для МПК = 4 мг/л значения %T>МПК у всех пациентов превышали 40%, у 8 (6,9%) пациентов значения ФД показателя были ниже 70%. Для МПК = 8 мг/л ФД показатель %T>МПК у 42 (36,2%) пациентов был ниже 70 %, а у 2 (1,7%) пациентов – ниже 40%. Для МПК = 16 мг/л показатель %T>МПК у 92 (79,3%) пациентов был ниже 70 %, а у 52 (44,8%) пациентов – ниже 40%. Видно, что индивидуальные значения ФД показателя %T>МПК существенно варьируются у включенных в анализ пациентов при получении назначенного режима дозирования в предположении определенного уровня МПК.

На Рисунке 8 представлены результаты ФК/ФД моделирования: средние, максимальные и минимальные оценки ФД показателя %T>МПК для разных предполагаемых значений МПК и разных диапазонов значений рассчитанного по формуле Кокрофта – Голта клиренса креатинина  $CL_{Cr}$  у включенных в популяционный ФК анализ пациентов (исключая пациентов на заместительной почечной терапии) при получении эмпирической терапии меропенемом.

Например, для уровня МПК = 2 мг/л с большой вероятностью у всех пациентов достигается агрессивная цель 70% T>МПК, а у 90 пациентов (77,6%) концентрация антибиотика в крови в течение всего интервала дозирования превышает этот уровень МПК. С ростом предполагаемого уровня МПК снижается доля случаев достижения агрессивных ФД целей, появляются случаи недостижения даже минимальной ФД цели - 40% T>МПК, что в большей степени проявляется с ростом значений  $CL_{Cr}$ .





**Рисунок 8** - Фармакодинамический показатель (минимальное, максимальное и среднее значение) для эмпирически назначенных режимов дозирования, оцененный на основе моделирования у пациентов, у включенных в популяционный фармакокинетический анализ, в зависимости от категорий клиренса креатинина и уровня МПК.

**Примечание:**  $CL_{Cr}$  – клиренс креатинина, %T > МПК – ФД показатель, представляющий процент времени превышения свободной концентрацией меропенема в крови уровня МПК в интервале дозирования. Горизонтальными линиями показаны ФД цели 40% и 70% T > МПК.

Описательная статистика для категорий достижения ФД цели для эмпирически назначенных режимов дозирования меропенема у включенных в популяционный фармакокинетический анализ, в зависимости от уровня МПК по возрастным подгруппам представлена в Таблице 17.

**Таблица 17** - Описательная статистика для категорий оцененных ФД показателя меропенема (%T> МПК) у включенных в популяционный ФК анализ пациентов по возрастным подгруппам.

		Категория возраста					
		< 60 лет		≥ 60 лет		Всего	
		n	%	n	%	n	%
% T>МПК = 2 мг/л	70 - <80%	2	8,0%	0	0,0%	2	1,7%
	80 - <90%	2	8,0%	5	5,5%	7	6,0%
	90 - <100%	4	16,0%	13	14,3%	17	14,7%
	100%	17	68,0%	73	80,2%	90	77,6%
	Всего	25	100,0%	91	100,0%	116	100,0%
% T>МПК = 4 мг/л	50 - <60%	1	4,0%	1	1,1%	2	1,7%
	60 - <70%	3	12,0%	3	3,3%	6	5,2%
	70 - <80%	1	4,0%	9	9,9%	10	8,6%
	80 - <90%	5	20,0%	9	9,9%	14	12,1%
	90 - <100%	3	12,0%	10	11,0%	13	11,2%
	100%	12	48,0%	59	64,8%	71	61,2%
	Всего	25	100,0%	91	100,0%	116	100,0%
% T>МПК = 8 мг/л	< 40%	1	4,0%	1	1,1%	2	1,7%
	40 - <50%	2	8,0%	5	5,5%	7	6,0%
	50 - <60%	3	12,0%	9	9,9%	12	10,3%
	60 - <70%	5	20,0%	16	17,6%	21	18,1%
	70 - <80%	5	20,0%	5	5,5%	10	8,6%
	80 - <90%	4	16,0%	12	13,2%	16	13,8%
	90 - <100%	2	8,0%	11	12,1%	13	11,2%
	100%	3	12,0%	32	35,2%	35	30,2%
	Всего	25	100,0%	91	100,0%	116	100,0%
% T>МПК = 16 мг/л	< 40%	11	44,0%	41	45,1%	52	44,8%
	40 - <50%	2	8,0%	10	11,0%	12	10,3%
	50 - <60%	6	24,0%	7	7,7%	13	11,2%
	60 - <70%	3	12,0%	12	13,2%	15	12,9%
	70 - <80%	0	0,0%	5	5,5%	5	4,3%
	80 - <90%	0	0,0%	5	5,5%	5	4,3%
	90 - <100%	0	0,0%	4	4,4%	4	3,4%
	100%	3	12,0%	7	7,7%	10	8,6%
	Всего	25	100,0%	91	100,0%	116	100,0%

**Примечание:** Доли рассчитаны от числа пациентов в категории.

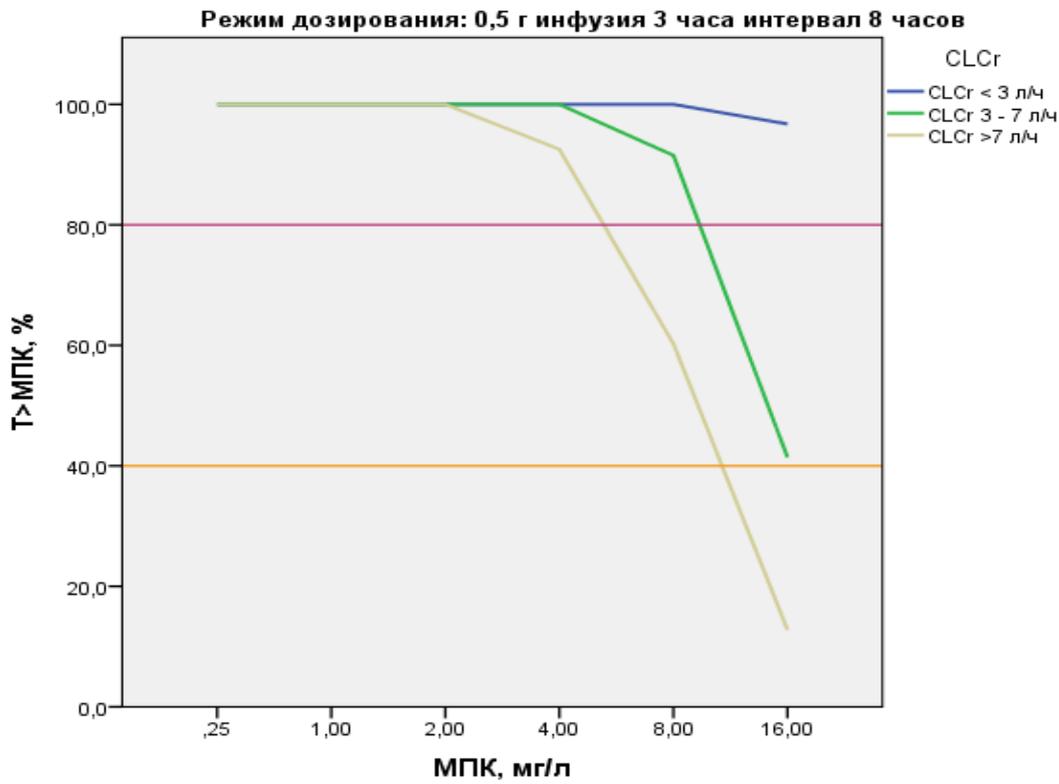
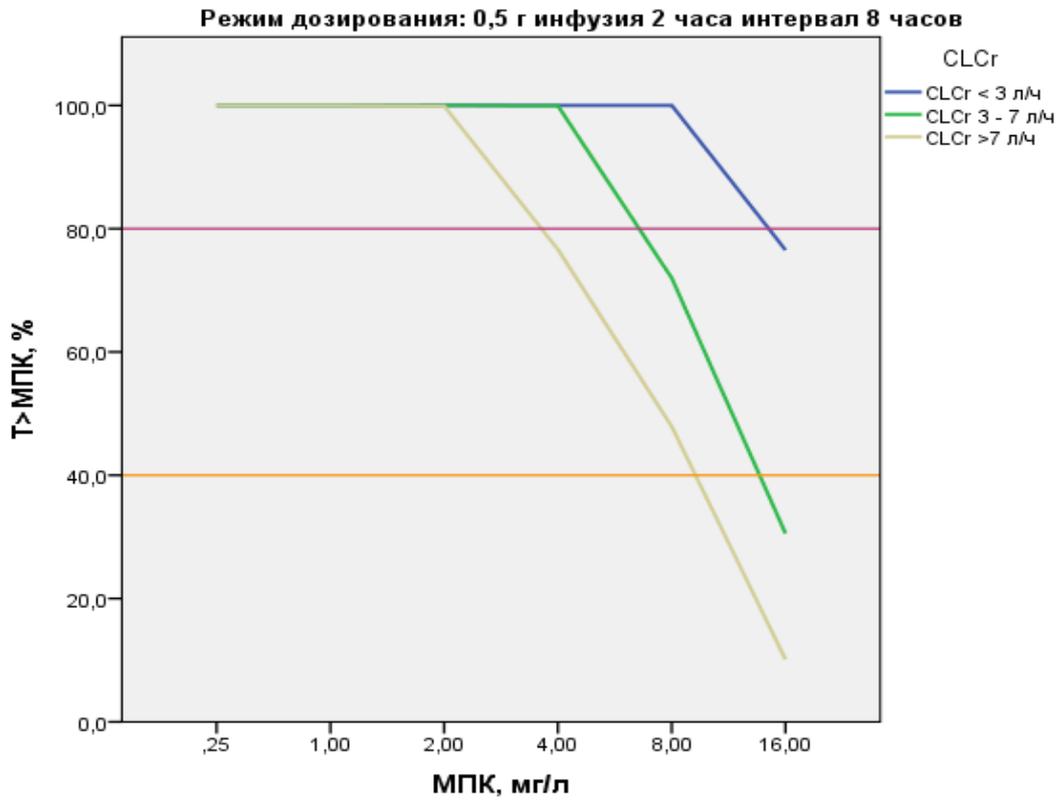
По Таблицам 16 и 17 видно, что для каждого уровня МПК категории ФД цели при получении эмпирического режима дозирования достигаются несколько лучше в подгруппе пожилых пациентов по сравнению с подгруппой более молодых пациентов, и бóльшая доля пациентов достигает агрессивной цели 100% T>МПК.

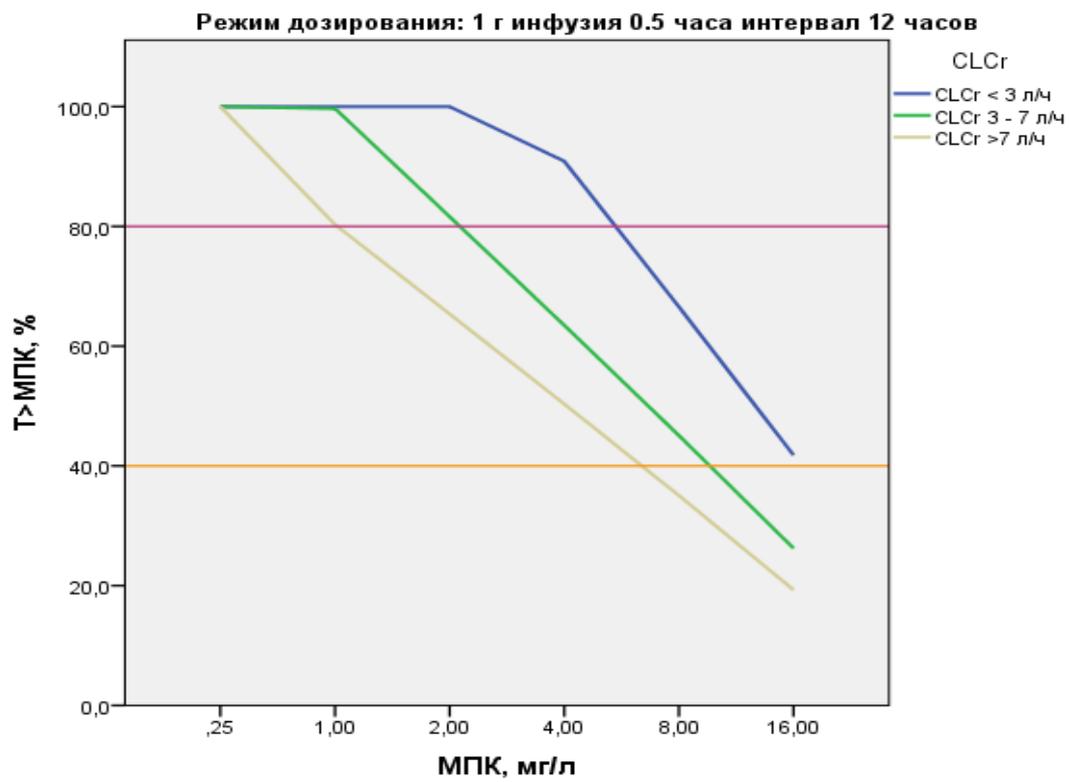
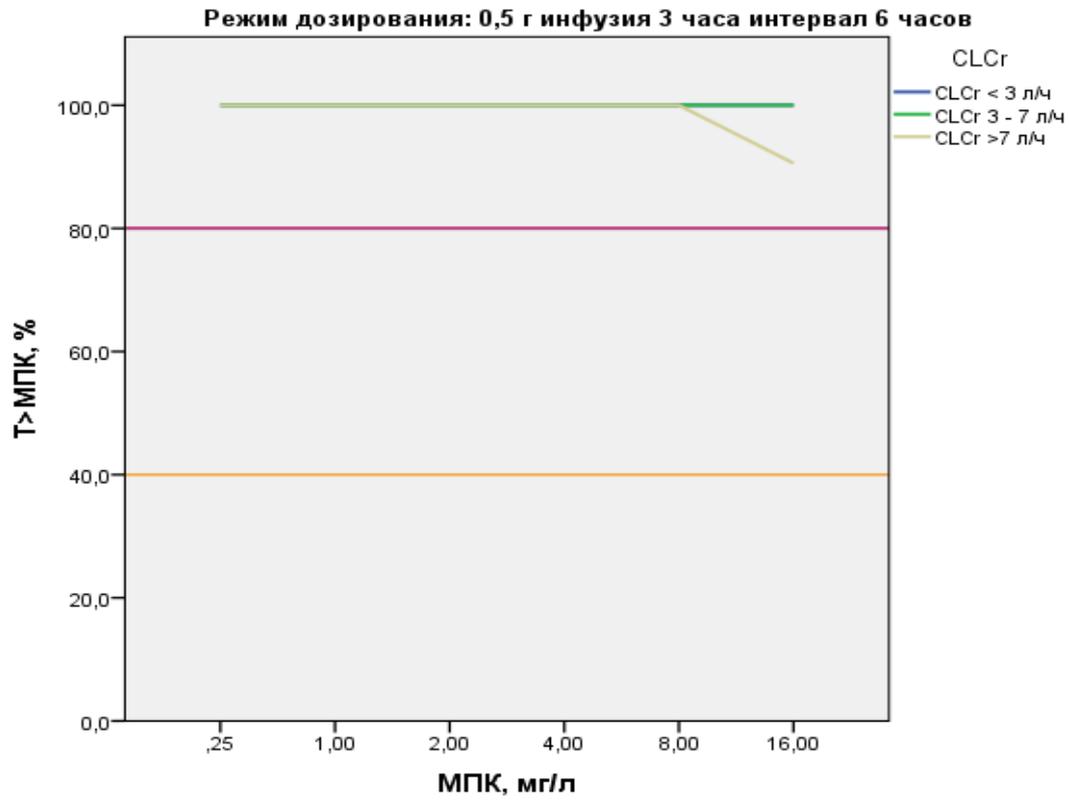
### 3.4.1 Оптимизация режимов дозирования меропенема у пожилых пациентов, находящихся в критическом состоянии, на основе ФК/ФД моделирования

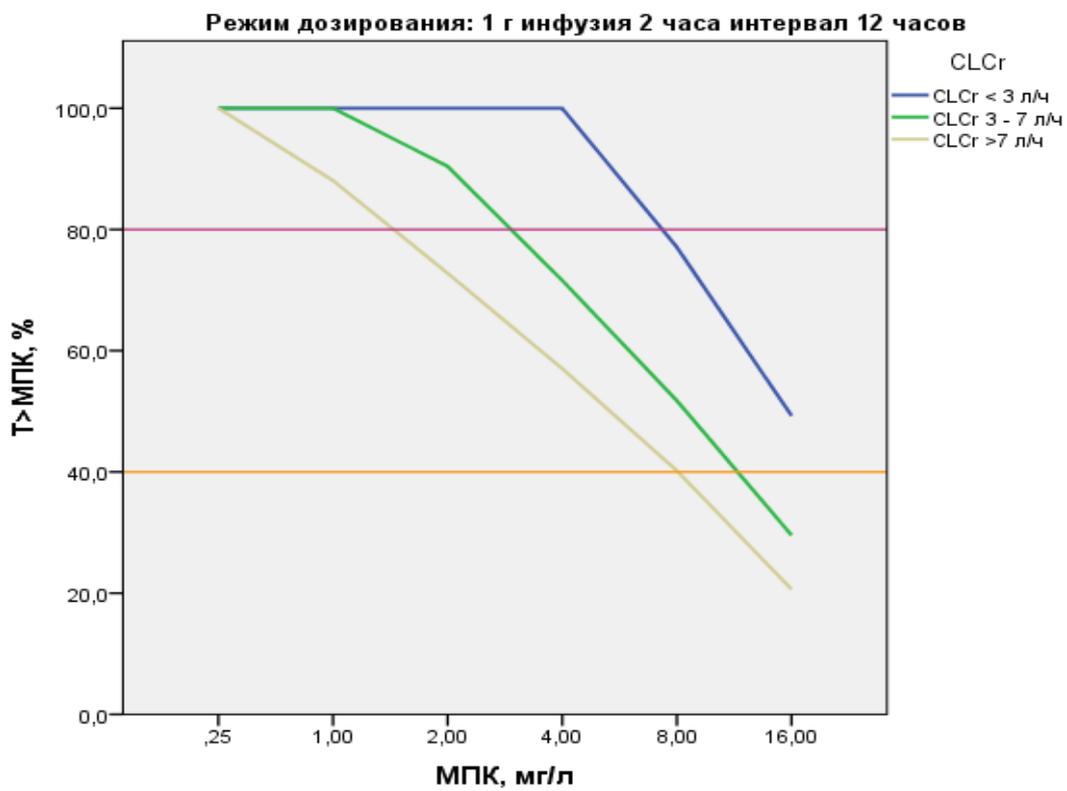
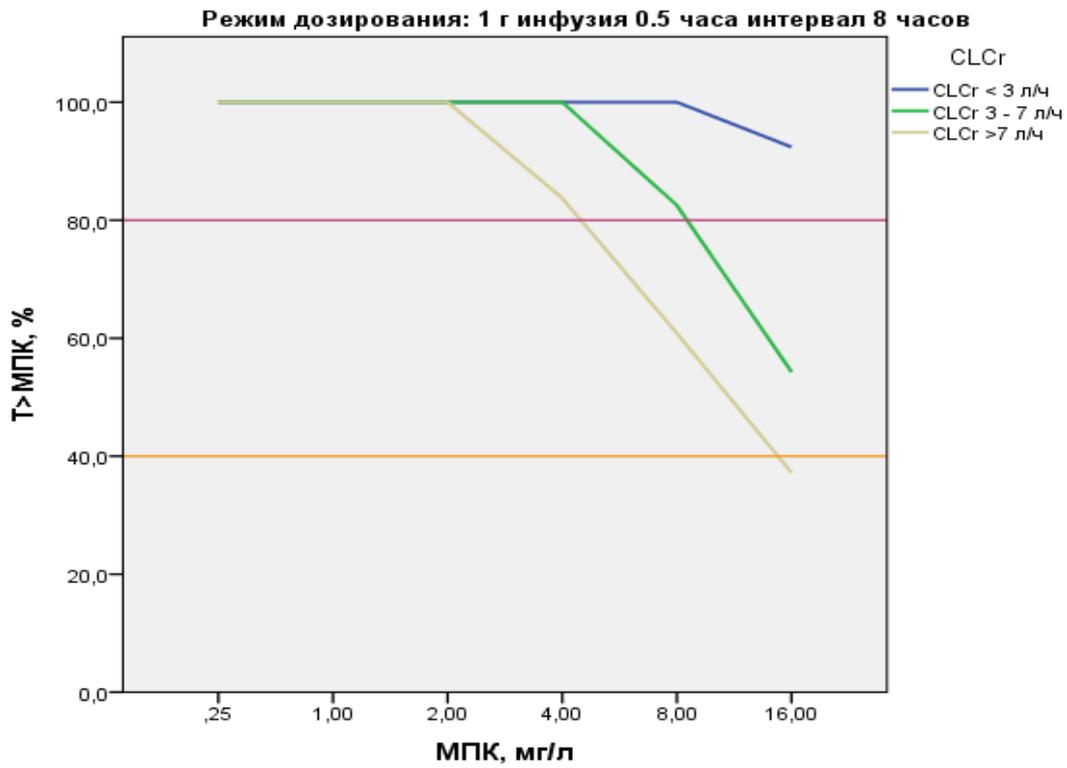
Для того, чтобы продемонстрировать влияние особенностей фармакокинетики у пожилых пациентов в ОРИТ моделировались условные «пациенты» с разной почечной функцией ( $CL_{Cr}$ ), у которых были рассчитаны индивидуальные значения ФД показателя %T>МПК для различных уровней МПК.

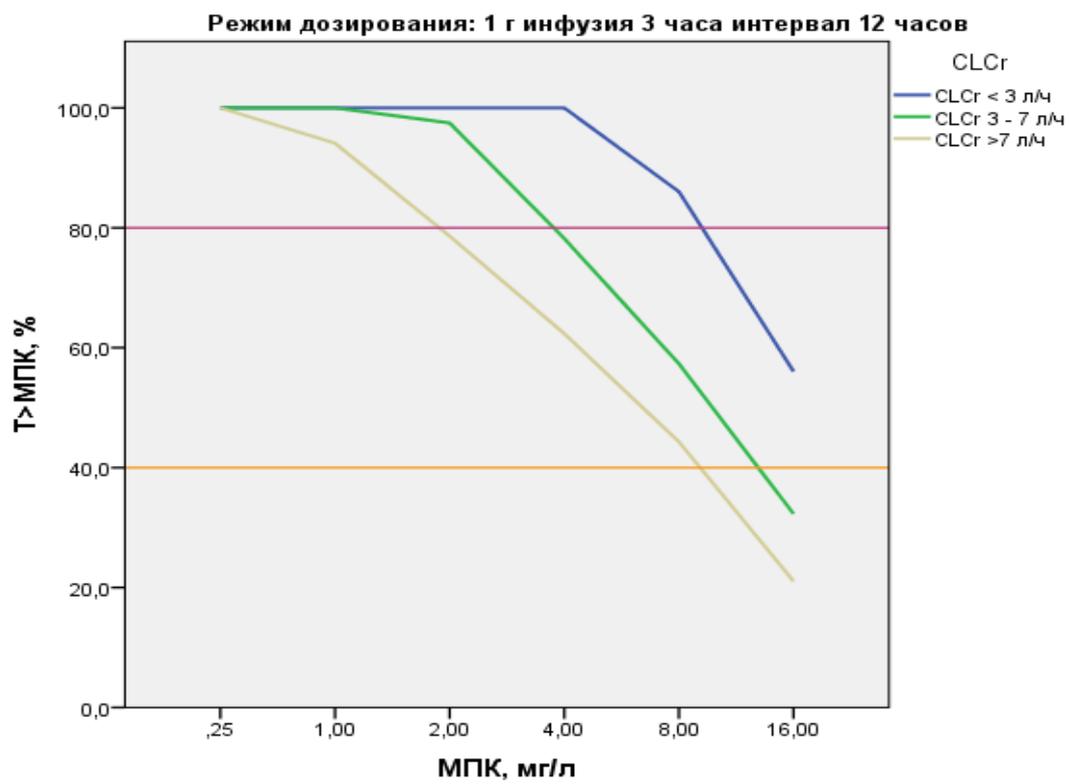
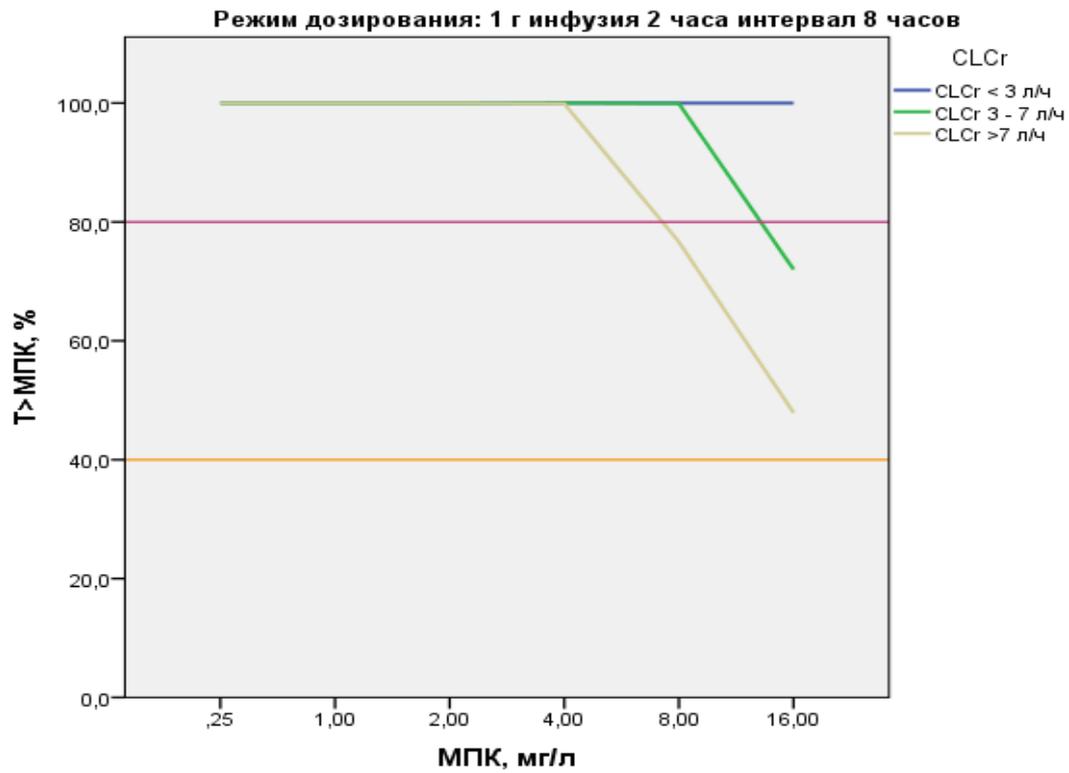
Моделирование основывалось на режимах дозирования меропенема, которые наиболее часто назначались врачами пациентам, включенным в популяционный ФК анализ. В качестве модельных значений ФК параметров для 3 интервалов значений  $CL_{Cr}$  ((1) <3 л/ч, (2) 3 – 7 л/ч, (3) >7 л/ч) использовались оцененные средние значения в соответствующей подгруппе пожилых пациентов (исключая пациентов на заместительной почечной терапии). Были смоделированы режимы дозирования для разовых доз 0,5 - 2 г с введением каждые 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)  $Ke_1=0,242$  1/ч,  $CL = 6,43$  л/ч («медленное выведение»), (2)  $Ke_1=0,322$  1/ч,  $CL = 8,42$  л/ч («среднее»), (3)  $Ke_1=0,390$  1/ч,  $CL = 10,50$  л/ч («быстрое выведение»). Расчеты ФД показателя проводились на основе линейной однокамерной модели.

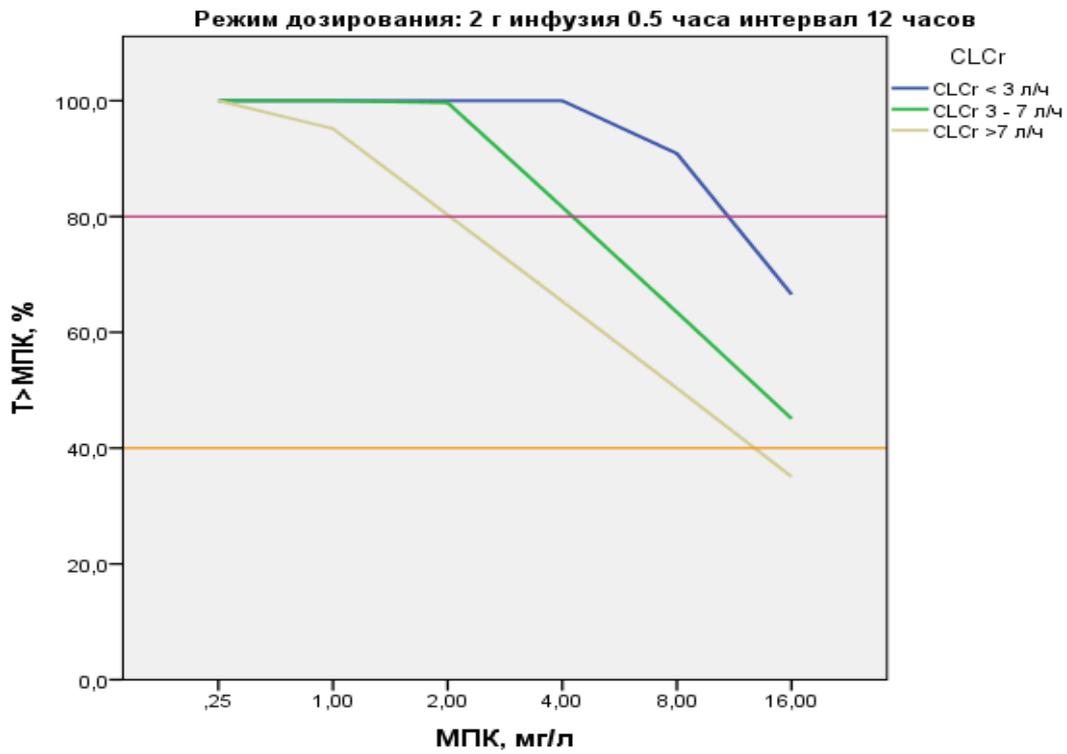
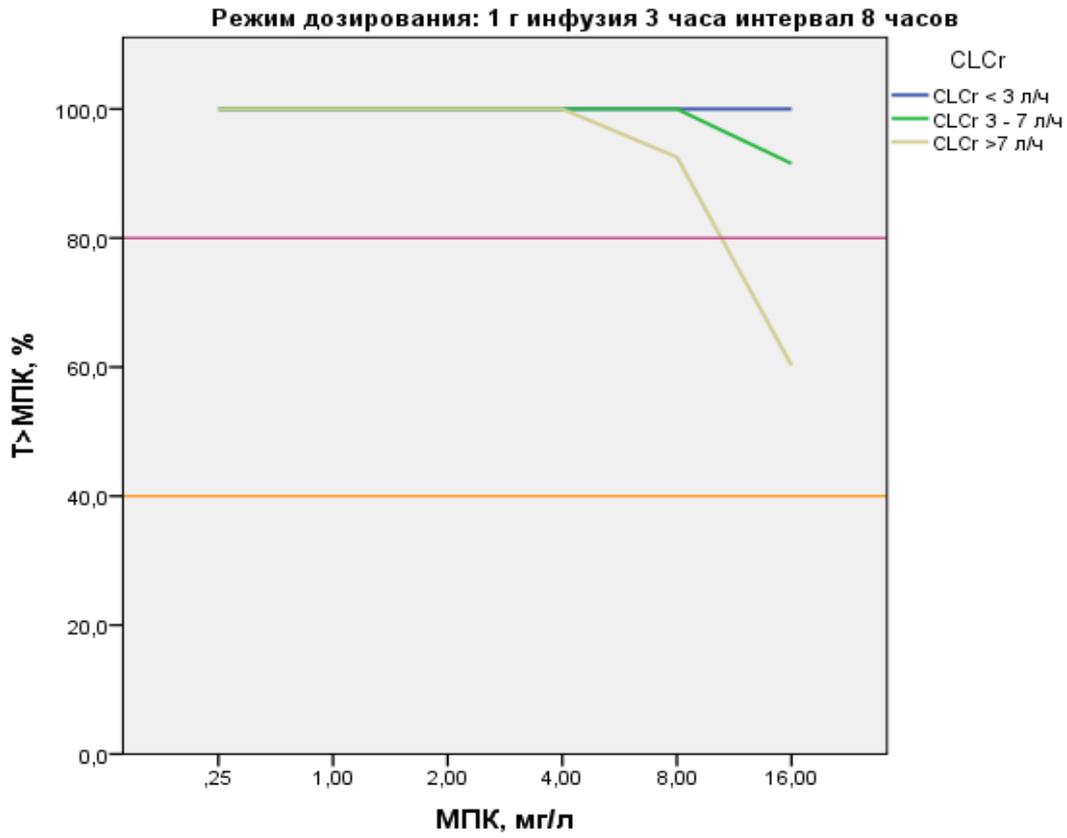
Различия в уровне достижения ФД цели (%T>МПК) в зависимости от значений МПК выражены у «пациентов» с различными значениями ФК параметров, «получающих» один и тот же режим дозирования (Рисунок 9).

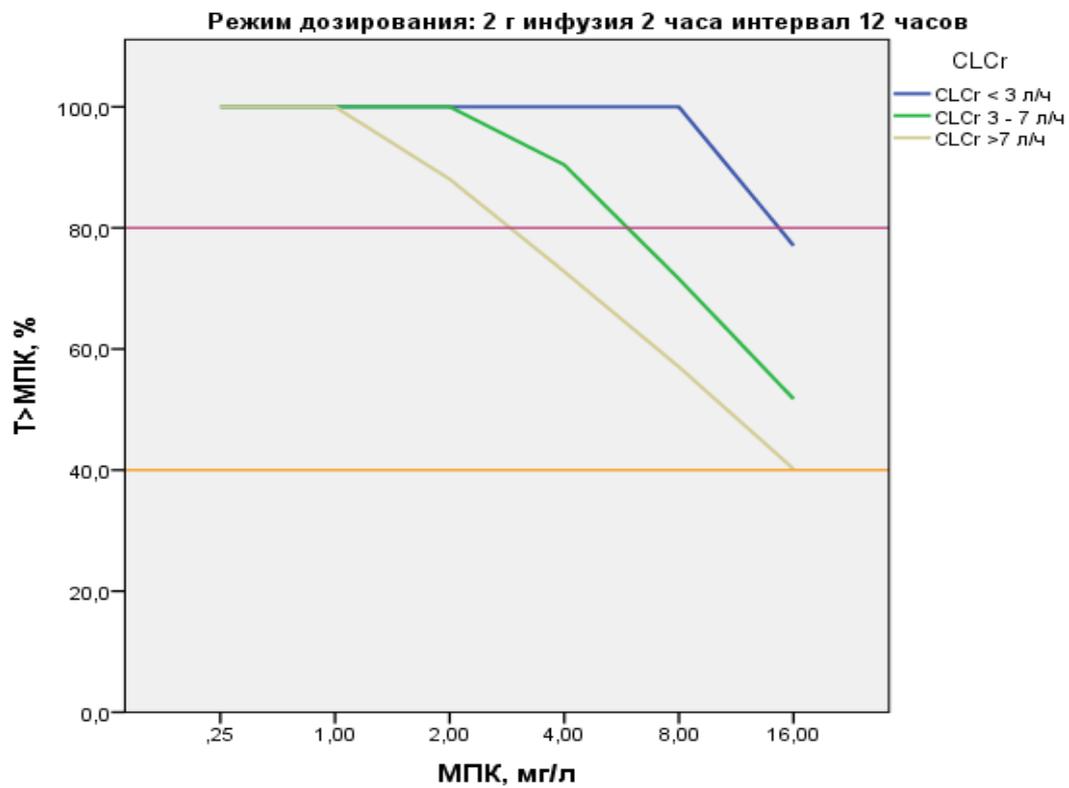
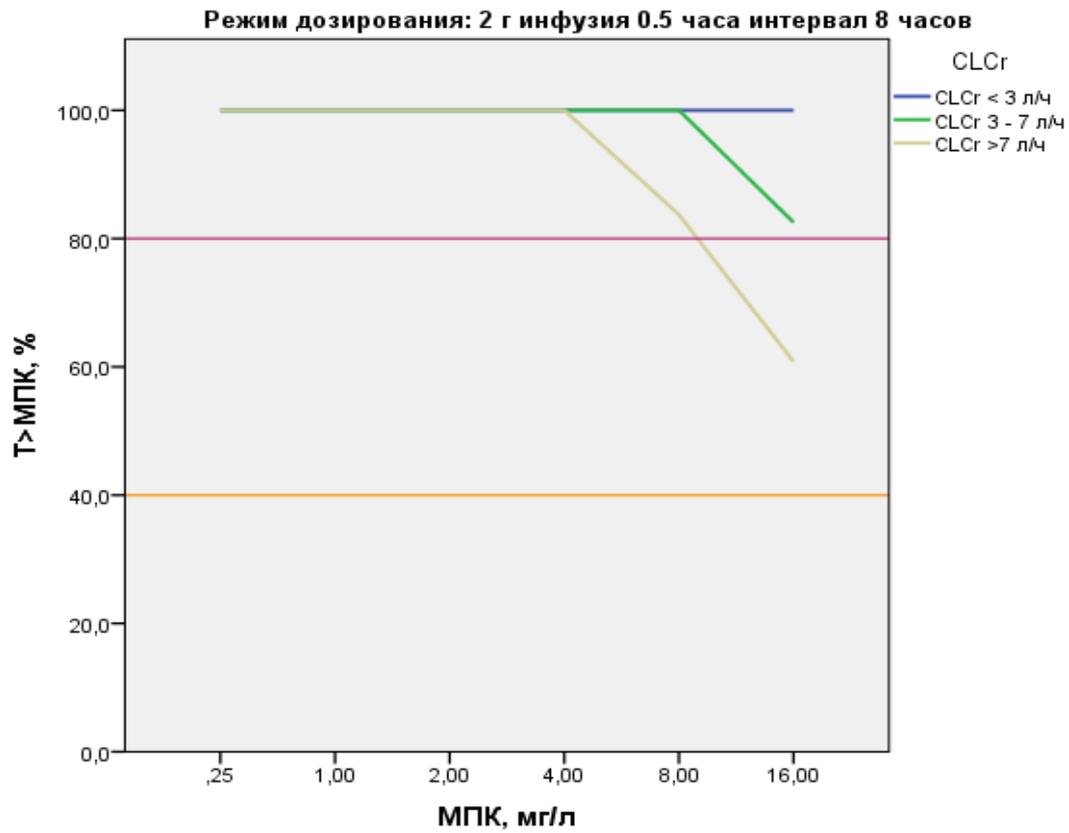


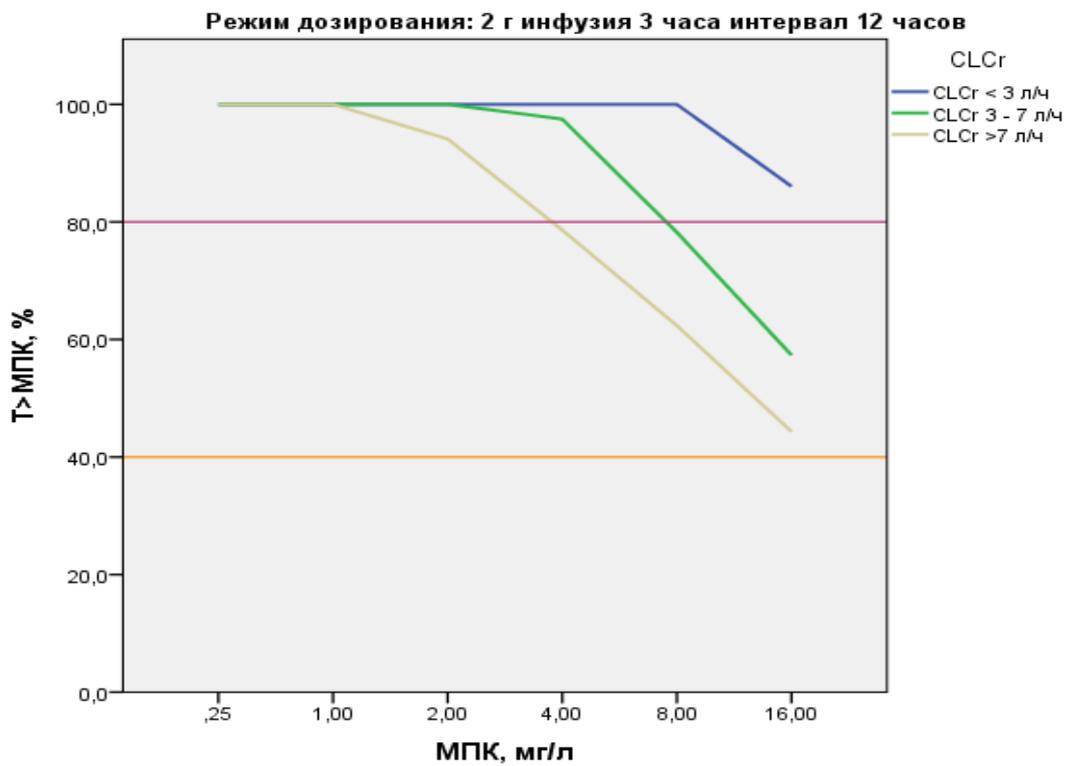
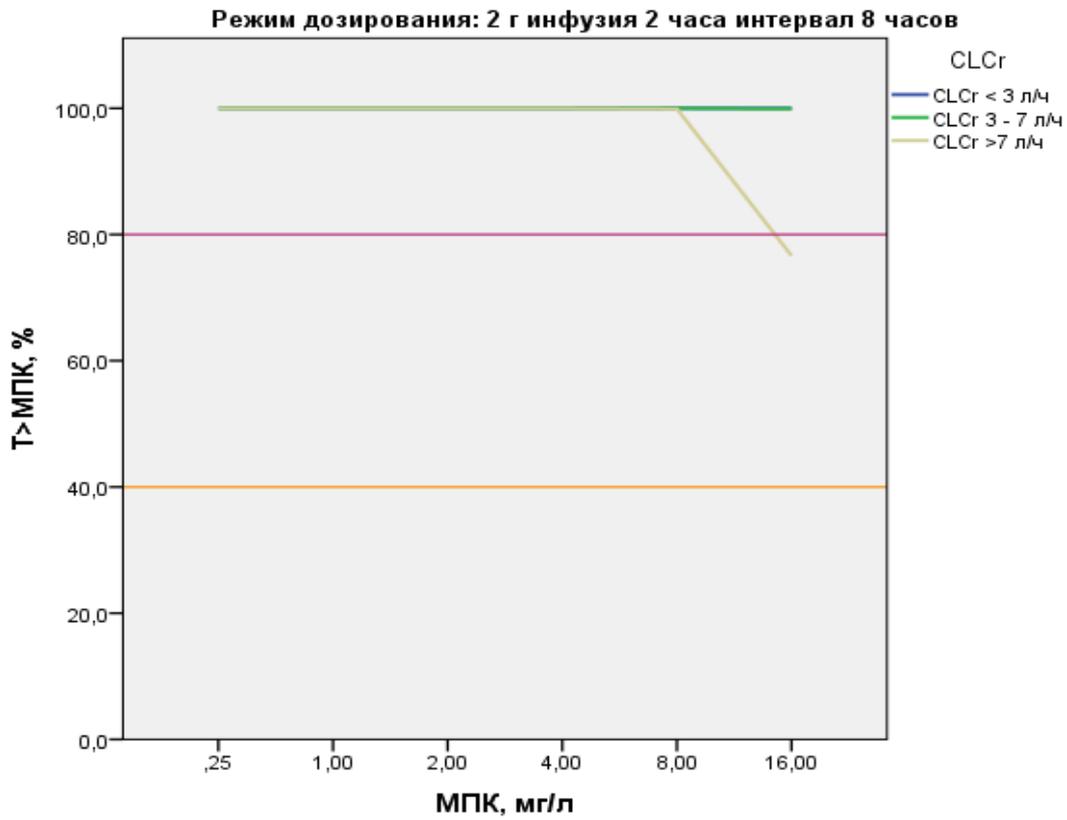


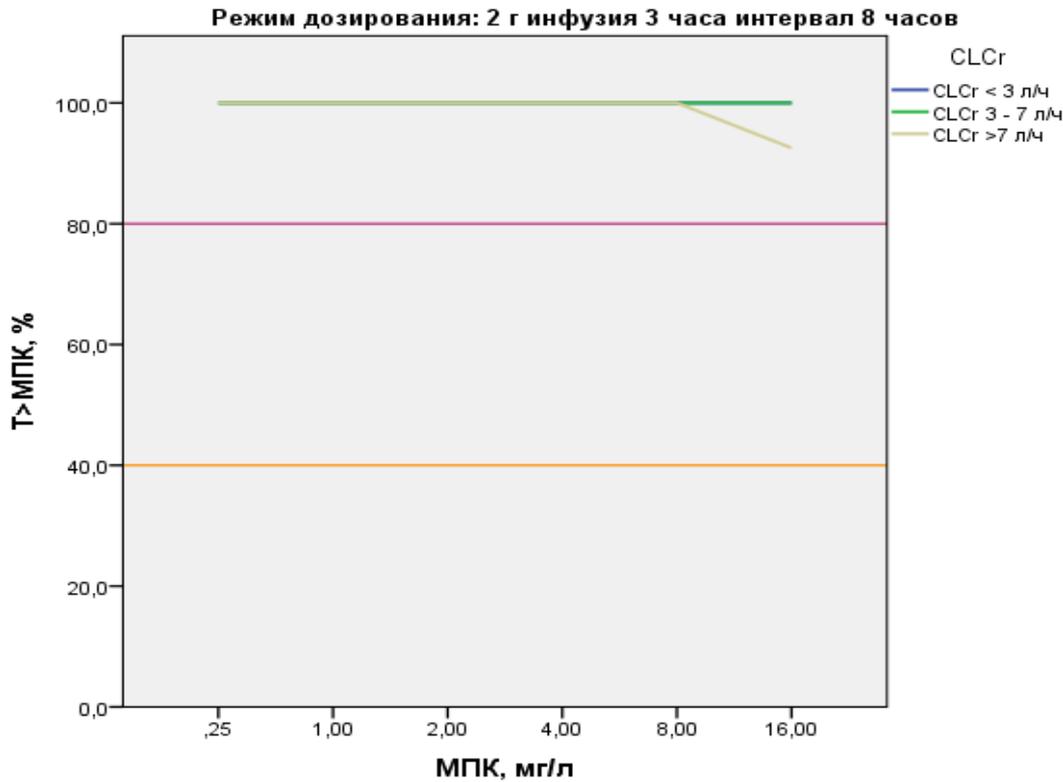












**Рисунок 9** - Моделируемые значения ФД показателя (%T>МПК) для различных режимов дозирования меропенема у пожилых «пациентов» в зависимости от индивидуальных значений ФК параметров (медленное, среднее и быстрое «выведение») и уровней МПК (мг/л).

**Примечание:** Горизонтальными линиями показаны ФД цели 40 % и 80 % T>МПК.

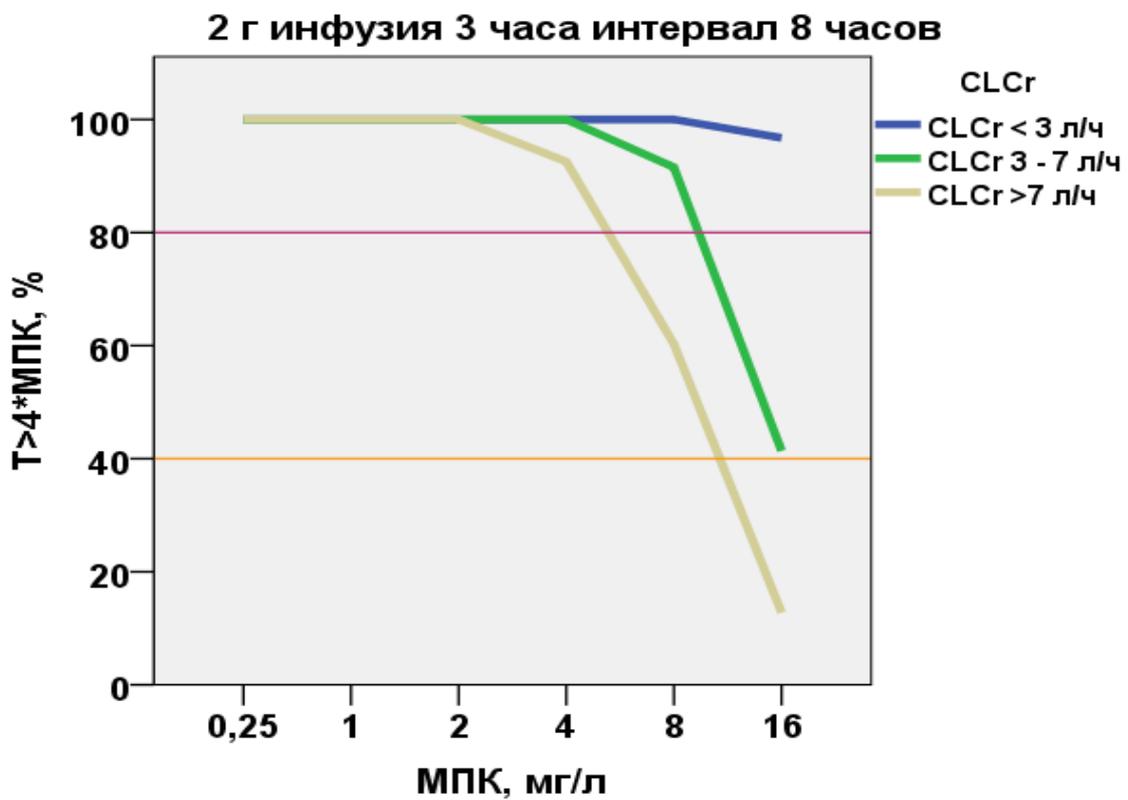
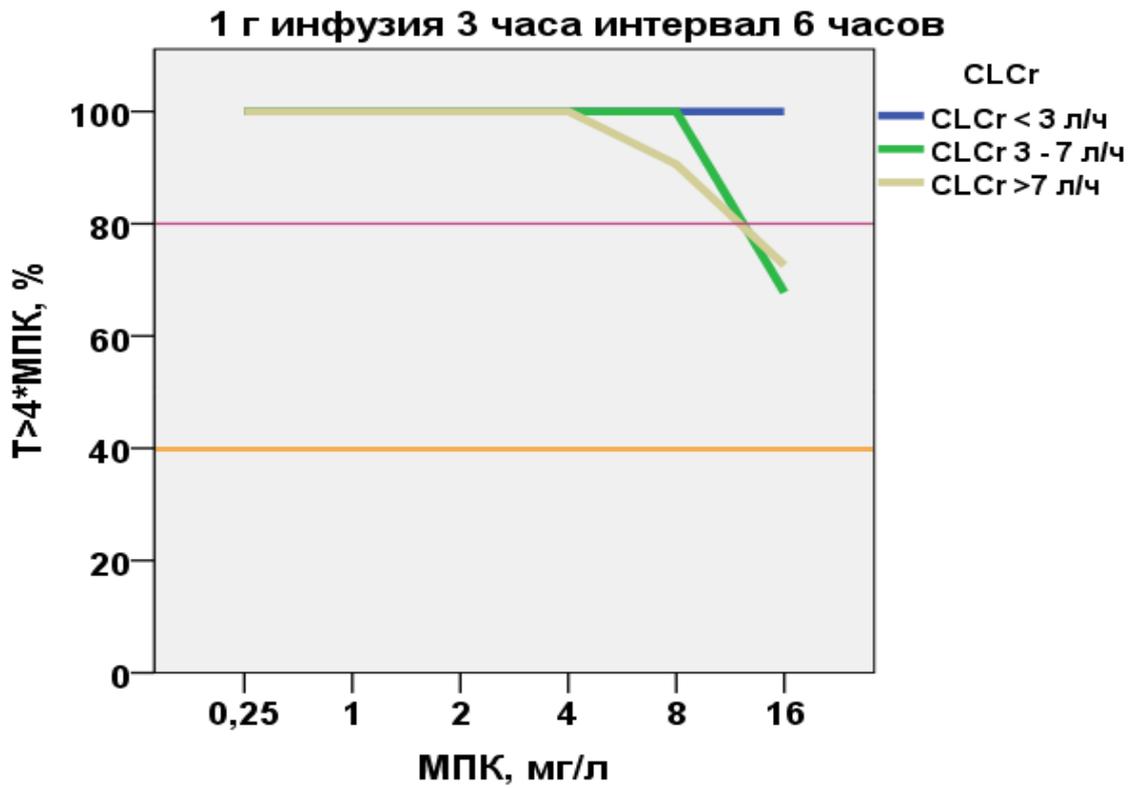
Рисунки 9 демонстрируют, что достижение показателя %T>МПК существенно зависит от режима дозирования и от показателей процесса выведения у «пациента». Как видно на рисунках, с увеличением длительности инфузии растет рассчитанное значение ФД показателя, то есть, увеличивается поддержание концентрации препарата выше МПК, 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.

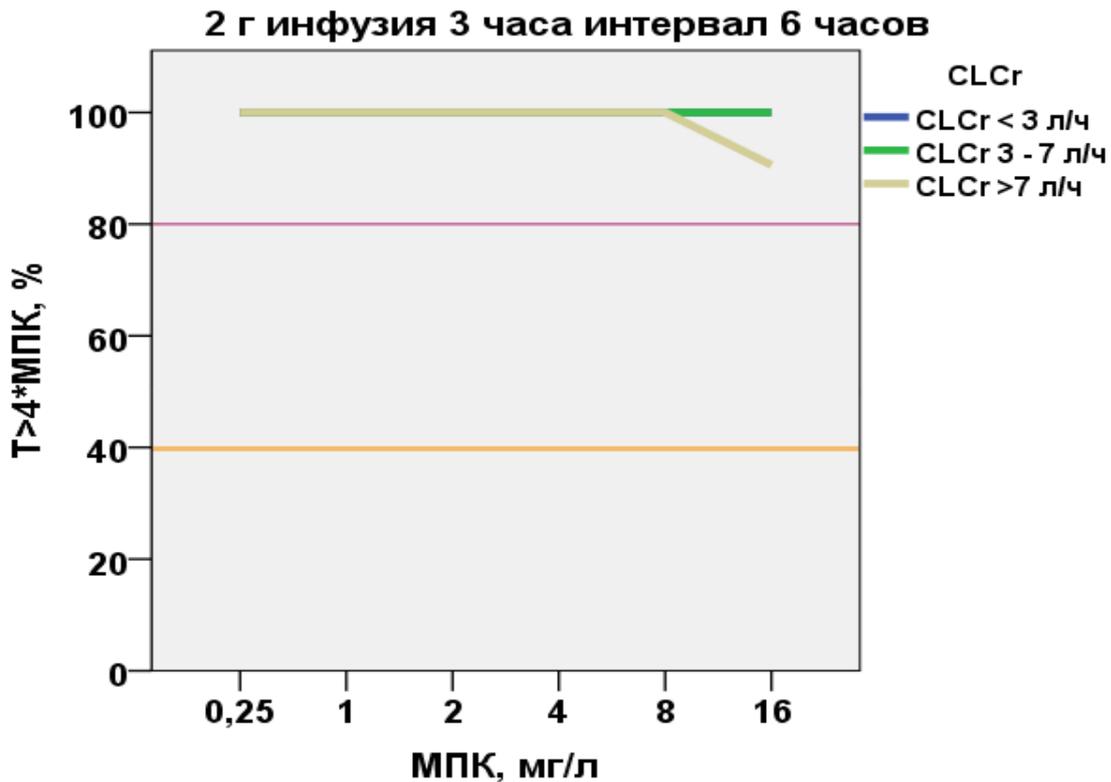
Чем ниже уровень МПК, тем больше вероятность достижения заданной ФД цели:

- 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.

Для относительно нетяжелых инфекций значения ФД показателя %T>МПК между 40 и 80% считается приемлемым в зависимости от микроорганизма и антибактериального препарата: 40–50% для грамположительных; 60–80% для грамотрицательных; 40% для карбапенемов.

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 10).





**Рисунок 10** - Моделируемые значения ФД показателя ( $\%T > 4 \cdot \text{MПК}$ ) для наиболее перспективных режимов дозирования меропенема у пожилых «пациентов» в зависимости от индивидуальных значений ФК параметров (медленное, среднее и быстрое «выведение») и уровней МПК (мг/л).

**Примечание:** Горизонтальными линиями показаны ФД цели 40 % и 80 %  $T > \text{MПК}$ .

Наши результаты согласуются с рекомендациями по дозированию меропенема [29]. В инструкции по применению меропенема [10] содержатся следующие рекомендации по выбору режима дозирования:

**Взрослым:**

- при пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей - в/в. по 0,5 г каждые 8 ч;
- при госпитальной пневмонии, перитоните, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, септицемии - в/в по 1 г 3 раза/сут;
- при менингите - по 2 г каждые 8 ч.

При нарушении функции почек дозу корректируют в зависимости от клиренса креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза (в зависимости от типа инфекции)	Периодичность введения
26-50	Рекомендованная доза	Через 12 ч
10-25	Половина рекомендованной дозы	Через 12 ч
<10	Половина рекомендованной дозы	Через 24 ч

Российские клинические рекомендации по оптимизации применения антимикробных препаратов в стационарах (Программа СКАТ, Стратегия Контроля Антимикробной Терапии при оказании стационарной медицинской помощи) [29] приводят следующие дозы для внутривенного введения меропенема при нормальной функции почек взрослым пациентам для эмпирической и целенаправленной терапии сепсиса: 1-2 г 3-4 раза в сутки (3-х часовая инфузия). При этом уточняется, что в случае *Enterobacterales* эффективен в дозе 1,5-3 г/сут, в случае неферментирующих микроорганизмов и продуцентов карбапенемаз доза должна быть выше – 4–6 г/сут.

В немногочисленных работах, в которых на основе изучения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых пациентов представлены рекомендации по дозированию, говорится, что в среднем для пожилых пациентов характерны более низкие значения клиренса, связанные в основном со снижением почечной функции [125,289]. Однако значительная ФК/ФД вариабельность в этой популяции пациентов, особенно находящихся в критическом состоянии, осложняет выбор стандартных режимов дозирования даже с учетом показателя почечной функции. Кроме того, уровни МПК тоже могут значительно различаться.

Для пожилых пациентов с нормальной или несколько повышенной почечной функцией ( $CL_{Cr}$  в диапазоне от 50 до 130 мл/мин) выбор эмпирического режима дозирования можно основывать на Российских клинических рекомендациях по

оптимизации применения антибактериальных препаратов в стационарах (Программа СКАТ, Стратегия Контроля Антимикробной Терапии при оказании стационарной медицинской помощи) [29]. При дальнейшем повышении почечной функции могут потребоваться и более высокие дозы антибиотика, вводимые с помощью 3-часовой инфузии, в предположении резистентных микроорганизмов ( $> 8$  мг/л) [278]. При подозрении на повышенный почечный клиренс рекомендуется более точная оценка клиренса креатинина на основе сбора мочи. Для пациентов со сниженной функцией почек соответствующая корректировка эмпирического режима дозирования может проводиться на основе оценок клиренса креатинина в соответствии с инструкцией по применению меропенема. Однако нужно учитывать у пациентов, находящихся в критическом состоянии, возможность временного увеличения объема распределения меропенема, которое, в свою очередь, может привести к росту клиренса меропенема.

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 фармакокинетических 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 [156], поскольку для достижения целевых значений ФК/ФД показателя в этой особой популяции пациентов могут понадобиться более высокие дозы антибактериальных препаратов. Примеры безопасного использования индивидуальных высоких доз меропенема (8-12 г в сутки) для лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии, есть в работах [181,197,276,283].

Для расчетов ФД показателя можно использовать предположительные значения МПК до получения актуальных результатов оценки. Пока возбудитель

неизвестен, при выборе антибиотика и режима дозирования учитывают наиболее вероятный спектр микроорганизмов, вызывающих инфекцию определенной локализации, и основные тенденции антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей [29]. Планирование эмпирической антимикробной терапии нозокомиальных инфекций может быть основано на анализе локальных микробиологических данных о преобладающих возбудителях и их антибиотикорезистентности. Предполагать значения МПК для назначения эмпирической терапии можно также на основе ECOFFs (Ecological Cut-Off values) для предполагаемых возбудителей. Эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF) позволяет дифференцировать две популяции в соответствии со значениями МПК на «дикий тип» и «недикий тип». Это – наибольшие значения МПК, оцененные в популяции микроорганизмов «дикого типа» без признаков приобретенных и мутационных механизмов резистентности к антибиотикам. А значит, эти значения соответствуют худшим случаям МПК в чувствительной популяции [209]. Однако установление пограничных значений в большинстве случаев предполагает нормальную ФК пациента. Для особых популяций пациентов, таких как пациенты, находящиеся в критическом состоянии, и особенно пожилых пациентов, определение чувствительности только на основе категорий (чувствительный, умеренно резистентный или резистентный) и точек отсечения, не всегда достаточно, желательно определение актуального значения МПК у пациента. Основные ситуации, когда количественное определение чувствительности (МПК) может помочь в выборе наиболее эффективного лечения:

- Полирезистентные микроорганизмы, включая  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра,
- Трудноизлечимые патогены (например, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*),
- Пациенты, находящиеся в критическом состоянии,
- Иммунокомпрометированные пациенты,
- Если необходима индивидуализация терапии меропенемом.

### 3.5 Примеры клинических случаев применения ТЛМ меропенема в плазме крови у пожилых пациентов в ОРИТ

#### Клинический случай № 1. Дозирование меропенема при тяжелом сепсисе у пожилого пациента (66 лет) с болезнью Грейвса [18]

26 октября 2019 г. в приемное отделение ГКБ №24 г. Москвы поступила женщина, 66 лет, с жалобами на боли, инфильтрат в области ануса, повышение температуры тела до 39,0°C при осмотре. Из анамнеза: в течение 6 лет болезнь Грейвса, по поводу которой была резекция щитовидной железы в 2019 г, последние полтора месяца принимала тиамазол 5 мг/сут. Пациентке в день обращения был поставлен диагноз – острый парапроктит и проведена госпитализация для срочного оперативного лечения. В приемном отделении был проведен общий анализ крови, в котором обращали на себя внимание выраженная лейкопения: лейкоциты –  $1,4 \times 10^9/\text{л}$ ; лимфоциты – 92,0%; гранулоциты – 2,7%. Была выполнена операция (вскрытие острого парапроктита). 28.09.2019 г. антибактериальная терапия была усилена добавлением к ципрофлоксацину 400 мг 2 раза в день метронидозола 500 мг 3 раза в день. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, в послеоперационном периоде развилась отрицательная динамика со стороны раны перианальной области. 29.10.2019 г. пациентке была проведена ревизия раны. При ревизии послеоперационной раны отмечалась гнойная имбибиция окружающих мягких тканей, был взят посев на стерильность и чувствительность к антибиотикам. В послеоперационном периоде пациентка была переведена в ОРИТ с ухудшением состояния. Ухудшение общего состояния, которое расценивалось с 30.10.2019 как тяжелое, а с 01.11.2019 как крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью на фоне синдрома системного воспалительного ответа (по шкале SOFA – 13 баллов). Вероятность летального исхода была оценена как 50–60%.

По результатам микробиологического исследования раневого отделяемого от 28.10.2019, был выделен массивный рост *S. koseri*. В исследовании материала от 30.10.2019 выделен массивный рост *E. coli*. 30.10.2019 были отменены

ципрофлоксацин, метронидазол и, с учетом данных микробиологических исследований, назначены меропенем 1 г 3 раза в день, гентамицин 240 мг/сут. С 31.10.2019 доза меропенема увеличена до 2 г 3 раза в день, добавлен линезолид 600 мг 2 раза в день. С 01.11.2019 проводилась медикаментозная седация, пациентка переведена на ИВЛ. С 01.11.2019 по 07.11.2019 больная находилась в крайне тяжелом состоянии (12–14 баллов по шкале SOFA).

На основании данных анамнеза, было предположено что низкий уровень лейкоцитов ( $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ), был, вероятно, обусловлен приемом тиамазола. На данном этапе был назначен стимулятор лейкопоэза – филграстим 30 млн ЕД/ 0,5 мл 1 раз в сутки разово с ежедневным контролем. Так же для дифференциальной диагностики и подтверждения причины лейкопении была проведена пункция костного мозга, по результатам которой был получен нормоклеточный полиморфный пунктат и дано заключение о реактивном костном мозге, кроветворении нормобластического типа, что подтверждает патогенез лейкопении и агранулоцитоза.

На фоне проводимой интенсивной терапии пациентка продолжала лихорадить до температуры  $39^\circ\text{C}$ . 04.11.2019 в лабораторных показателях отмечался рост лейкоцитов, гранулоцитов, снижение уровня лактата, сохранялась тромбоцитопения, анемия средней тяжести, биохимические признаки умеренной выраженности печеночно-почечной недостаточности, гипоальбуминемии, умеренная коагулопатия, рост С-реактивного белка – до 240 мг/л, прокальцитонин –  $>10$  нг/мл. В связи с развитием сепсиса была проведена процедура экстракорпоральной детоксикации пациентке в условиях ОРИТ. На 8-й день терапии меропенемом в дозе 6 г/сут был проведен ТЛМ меропенема, концентрации измерялись методом ВЭЖХ – УФ. Взятие крови у пациента осуществлялось перед очередной инфузией меропенема и на момент окончания инфузии:  $C_{\min} = 9,1$  мг/л и  $C_{\max} = 25,8$  мг/л соответственно. Полученные результаты ТЛМ свидетельствуют, что ФК показатель для меропенема  $T > \text{МПК}$  составляет 100% от интервала дозирования (для МПК микроорганизма *E.coli*  $\leq 8$  мг/л). Креатинин плазмы крови и СКФ на момент проведения ТЛМ составляли 104 мкмоль/мл и 48 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответственно. На фоне массивной антибактериальной терапии меропенемом,

гентамицином, линезолидом 06.11.2019 из раны был получен обильный рост *C. albicans*. На 10-е сутки нахождения в ОРИТ сохранялось тяжелое состояние с умеренной положительной динамикой (по шкале SOFA - 9 баллов). Результаты микробиологического исследования: в раневом отделяемом и мокроте выявлен обильный рост *A. baumannii* и обильный рост *C. albicans*. С учетом чувствительности назначен тигециклин в комбинации с азтреонамом и каспофунгином. В связи с достаточным ростом уровня лейкоцитов на 8-е сутки отменен препарат филграстим. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: пациентка перестала лихорадить, была прекращена инотропная поддержка, через несколько дней пациентка была переведена на самостоятельное дыхание и экстубирована. В лабораторных показателях отмечалась нормализация картины крови, снижение маркеров воспаления СРБ, прокальцитонина. С улучшением была переведена в отделение хирургического профиля. На 58-е сутки была произведена выписка из стационара.

Применение тиамазола для лечения болезни Грейвса привело к серьезному осложнению – агранулоцитозу. Агранулоцитоз характеризуется критическим снижением уровня нейтрофильных гранулоцитов в крови (менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям. В результате лекарственно-индуцированного агранулоцитоза и иммуносупрессии с последующим развитием инфекционных осложнений у пациентки произошла транслокация (*E. coli* и *C. koseri*) из просвета прямой кишки в параректальную клетчатку и вышерасположенные области мягких тканей, что привело к сепсису. Антибиотикотерапия в случае сепсиса в основном включает бета-лактамы широкого спектра в комбинации с гликопептидами и аминогликозидами, для обеспечения эффективной эмпирической терапии [178,275].

В зависимости от характера резистентности патогенных микроорганизмов меропенем является подходящим выбором для данного показания, благодаря широкому спектру действия (грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы) и хорошему профилю безопасности. Так как меропенем

преимущественно выводится почками в неизменном виде (~70%), почечная функция является одной из важнейших детерминант, влияющих на выбор дозы. Несмотря на относительно низкое значение СКФ 48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, с учетом тяжести состояния, возможного увеличения объема распределения и соотношения «риск – польза» были назначены высокие дозы 2 г меропенема с интервалом каждые 8 ч под контролем ТЛМ. Нежелательные реакции на фоне проводимой терапии не были зарегистрированы. В представленном клиническом случае был проведен ТЛМ меропенема с целью подтверждения достижения основного ФД параметра (%T>МПК) с учетом патофизиологических изменений, способных изменять фармакокинетику препарата и тем самым повышать риск недостижения ФД цели.

В случае тяжелого сепсиса обычно рекомендуются агрессивные ФД цели, например, 100% T>МПК. По результатам ТЛМ для возбудителей с промежуточной устойчивостью и МПК ≤8 мг/л у пациента такая ФД цель для терапии меропенемом достигалась, и уровни концентрации были значительно ниже диапазона, который считается токсическим для меропенема. Период полувыведения меропенема у пациента был оценен как 3,7 ч, что значительно больше среднего значения для взрослых здоровых субъектов (T<sub>1/2</sub> = 1 ч). Несмотря на относительно замедленное выведение препарата, создаваемые при этом минимальные концентрации меропенема в интервале дозирования были, даже при получении высоких суточных доз препарата, значительно ниже токсических уровней, что объяснялось большим значением кажущегося объема распределения препарата и общего клиренса меропенема, оцененного по данным ТЛМ в этот период терапии у пациента как 14,9 л/ч (больше 75%-ного перцентиля в распределении значений CL меропенема в нашем исследовании и по литературным данным [146]). Без проведения измерения концентрации меропенема и оценки индивидуальных значений ФК параметров эмпирически назначенный режим дозирования мог привести как к субоптимальным, так и к токсическим концентрациям меропенема у пациента. С присоединением нозокомиальной микрофлоры (*A. baumannii*) и массивной

колонизации (*C. albicans*) возникла необходимость смены терапии с учетом результатов микробиологического исследования.

### **Клинический случай № 2. Дозирование меропенема у пожилого пациента (80 лет) с почечной недостаточностью [19]**

Пациент, 80 лет, масса тела 110 кг, предъявляет жалобы на выраженную общую слабость, повышение температуры тела. Общее состояние тяжёлое. При общем осмотре аускультативно — дыхание жёсткое, ослабленное в нижних отделах, больше справа, умеренное количество хрипов в нижних отделах справа. По данным инструментального исследования, рентген картина соответствовала пневмонии в нижнем отделе справа. В результатах лабораторного исследования — общеклиническом и биохимическом анализах крови: лейкоцитоз ( $18,1 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение СРБ — 285 мг/л и креатинина — 424 мкмоль/л. Клиренс креатинина составил 8 мл/мин. По полученным результатам обследований был поставлен основной диагноз — госпитальная двухсторонняя полисегментная пневмония и выявлена сопутствующая патология — острая почечная недостаточность. В соответствии с диагнозом, назначена инфузионная, антибактериальная, симптоматическая, гастропротективная терапии.

Острая почечная недостаточность — это внезапный, в большинстве своем обратимый патологический процесс, который характеризуется нарушением всех функций обеих или единственной почки, вследствие различных экзогенных или эндогенных факторов с нарушением водно-электролитного и кислотно-основного балансов и проявляется в виде олигурии, прогрессирующей до анурии [43]. В качестве антибиотикотерапии полисегментной пневмонии был назначен меропенем. С учетом тяжести состояния терапия была назначена по принципу «ударных доз» под контролем ТЛМ: 1-е сутки — по 1 г 3 раза в день, 2-е сутки — по 1 г 2 раза в день, далее — по 1,5 г один раз в сутки. В первые сутки ТЛМ выявил наличие меропенема в крови в высоких концентрациях и кумуляцию препарата. Минимальная концентрация составила 42 мг/л, что было очень близко к токсическим уровням. Хотя нежелательных реакций у пациента не наблюдалось, доза меропенема была снижена. В период получения высокой дозы меропенема

достигалась агрессивная ФД цель  $100\% T > 4 \cdot \text{МПК}$ , требуемая в случае тяжелых инфекций. После постепенного снижения суточной дозы до 1,5 г в сутки максимальная концентрация меропенема составила 102 мг/л, минимальная снизилась до 11 мг/л. Концентрация меропенема в крови у пациента в этот период терапии превышала МПК штаммов возбудителей с промежуточной устойчивостью ( $\text{МПК} \leq 8$ ) в течение всего интервала дозирования, то есть достигалась ФД цель  $100\% T > \text{МПК}$ . Общий срок пребывания в ОРИТ составил 2 дня. Пациент был переведён в отделение терапии, в связи с наблюдавшейся положительной динамикой, в виде сдвига показателей лейкоцитов, мочевины, креатинина, снижения дефицита фильтрации и СРБ до нормальных значений, для дальнейшего наблюдения и продолжении получения терапии меропенемом.

У пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе у пожилых пациентов, с развитием острой почечной недостаточности, но не получавших почечно – заместительную терапию, стандартные дозы меропенема, а также дозы меропенема, скорректированные с учетом почечной функции, часто не позволяют достичь агрессивную ФД цель  $80\text{-}100\% T > 4 \cdot \text{МПК}$ , и высокие суточные дозы до 6 г требуются для достижения такой высокой ФД цели [146]. Поскольку у пациентов, находящихся в критическом состоянии, наблюдается значительная ФК/ФД вариабельность, рекомендуется применение ТЛМ, чтобы убедиться в достижении такой цели. Наблюдаемая у пациентов, находящихся в критическом состоянии, особенно в случае острого повреждения почек, тенденция к увеличению кажущегося объема распределения меропенема и времени полувыведения препарата, приводит к фармакокинетике, отличной от оцененной у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической почечной недостаточностью. При этом для пациентов с острой почечной недостаточностью, не получающих заместительную почечную терапию, нет стандартных рекомендаций по дозированию меропенема. В литературе встречаются предложения по дозированию, которые можно обобщить следующим образом [146]: не корректировать дозы меропенема у таких пациентов в течение первых 24-48 часов терапии. Кроме того, с учетом высокой распространенности резистентных

возбудителей, рекомендуется начинать терапию с доз, даже выше, чем стандартные дозы меропенема. После этого вводятся поддерживающие дозы меропенема, выше, чем скорректированные в соответствии с оцененным значением  $CL_{Cr}$  у пациента. Похожий подход к дозированию применялся и этом клиническом примере. ТЛМ позволил провести терапию меропенема высокими дозами безопасно для пациента и достичь агрессивных ФД целей в первые дни эмпирически назначенной терапии.

Проблема антибиотикорезистентности бактерий является одной из самых актуальных. Устойчивость к антибиотикам у пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми бактериями, приводит к высокому риску возникновения негативных клинических последствий и смертельного исхода, а также к увеличению продолжительности лечения в стационаре и потреблению больших медицинских ресурсов, в сравнении с пациентами, инфицированными штаммами этой же бактерии, не имеющих резистентности. Терапевтический лекарственный мониторинг является современным способом преодоления резистентности возбудителей в условиях стационара, помогает индивидуализировать дозы препарата и следить за риском возникновения побочных эффектов при получении высоких доз. Применяя современные подходы в оптимизации фармакотерапии, можно существенно повысить эффективность проводимой терапии и значительно сократить время пребывания в стационаре.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальные препараты – лекарственные препараты, которые достаточно часто получают пациенты, находящиеся в критическом состоянии в ОРИТ, а среди таких пациентов большая доля пожилых пациентов, а также иммунокомпрометированных пациентов. Повышающаяся резистентность патогенов в сочетании с растущей тяжестью инфекционных заболеваний, в частности, среди пациентов, находящихся в критическом состоянии, делает достаточно сложной проблему назначения антибактериальной терапии и подбора режима дозирования, повышающего вероятность успеха лечения и снижения вероятности дальнейшего роста резистентности.

У пациентов с выраженной ФК вариабельностью, в частности у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и у пожилых пациентов использование стандартных режимов дозирования антибактериальных препаратов не всегда приводит к достижению ФД цели и клиническому успеху. Стандартные режимы дозирования антибиотиков разрабатываются на основе клинических исследований, которые редко включают пациентов, находящихся в критическом состоянии, а также и пожилых пациентов и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [246].

У пациентов в ОРИТ патофизиологические изменения (в том числе вызванные органной недостаточностью) приводят к значительным индивидуальным изменениям фармакокинетики антибиотиков [244], в том числе меропенема. Поскольку меропенем в основном выводится почечным путем, у пациентов, находящихся в критическом состоянии, возникающий увеличенный почечный клиренс часто приводит к драматичному снижению концентрации меропенема [137,155,284], а снижение почечной функции может привести к росту концентраций меропенема. Кроме того, значительно может увеличиться и объем распределения меропенема, что может потребовать более высоких доз препарата для получения терапевтических концентраций в месте действия. ФК изменения могут приводить к значительной межиндивидуальной и внутрииндивидуальной

ФК вариабельности и, в результате, 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. Для пожилых пациентов характерна еще бóльшая межиндивидуальная ФК вариабельность в связи с физиологическими возрастными изменениями, сопутствующими заболеваниями и возможным лекарственным взаимодействием с получаемой терапией по поводу сопутствующих заболеваний.

К настоящему времени собраны доказательства того, что оптимизация дозирования антибиотиков на основе ФК/ФД моделирования увеличивает вероятность клинического успеха терапии [251], поэтому в последние годы наблюдается растущий интерес в мире к процедуре ТЛМ при проведении антибактериальной терапии, включая терапию  $\beta$ -лактамами антибиотиками, а также, в отсутствие стандартных рекомендаций по дозированию антибактериальных препаратов у пациентов ОРИТ, к ФК/ФД исследованиям, сравнивающим различные режимы дозирования в этой популяции пациентов. В таких рандомизированных или проспективных сравнительных исследованиях меропенема [105,116] сравнивалась вероятность достижения ФД целей при увеличении длительности инфузии. Было показано, что таким образом можно увеличить время превышения свободной фракцией препарата уровня минимальной подавляющей концентрации. Такие исследования вносят значительный вклад в формирование знаний о соотношении режим дозирования - создаваемая концентрация - показатели эффекта в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, что помогает в интерпретации результатов ТЛМ и в выборе индивидуальных ФД целей пациентам. Было показано, что ТЛМ может использоваться для персонализации терапии меропенемом (подбор дозы, частоты и длительности введения) и обеспечения высокой вероятности успеха терапии при снижении риска токсичности.

В работе проведен ФК анализ данных ТЛМ 131 пациента в ОРИТ, получавших внутривенно эмпирически назначенный режим дозирования  $\beta$ -лактаминового антибактериального препарата меропенема. ФК данные 116 пациентов (всего 223 измерений концентрации меропенема), не получавших заместительную почечную терапию, были включены в популяционное ФК/ФД моделирование. Из включенных в расчет популяционной модели подгруппа пожилых пациентов состояла из 60 (65,9%) пациентов в возрасте 60 – 74 года (пожилой возраст) и 31 (34,1%) пациент в возрасте 75 лет и старше (старческий возраст). В последней категории 5 (5,5%) пациентов были в возрасте  $\geq 90$  лет. По данным медицинской документации, не было выявлено тяжелых нежелательных реакций, которые лечащие врачи связывали бы с терапией меропенемом. Представленные результаты ФК моделирования основаны на измерениях концентрации в ходе первой процедуры ТЛМ (у 90 (77,6%) в 1-4 день после начала терапии), у каждого пациента в интервале дозирования пробы крови брали перед очередным введением и после окончания инфузии. У нескольких пациентов проводилось несколько процедур ТЛМ. Как показало проведенное ФК моделирование, адекватная оценка индивидуальных значений ФК параметров пациента на основе традиционной линейной однокамерной модели для внутривенного введения может быть получена на основе одного – двух измерений концентрации в интервале дозирования на основе Байесовского подхода при наличии рассчитанной популяционной модели.

В работе в изучаемой популяции взрослых пациентов в ОРИТ наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность основных ФК параметров, достигающая 75%. Результаты моделирования и анализа внутренней валидации ФК модели демонстрируют низкое качество прогноза уровней сывороточных концентраций у пациента на основе средних популяционных значений параметров ФК модели. Качество и точность прогноза значительно улучшались при использовании индивидуальных значений ФК параметров пациентов, включенных в расчет модели.

Полученные в работе оценки популяционных ФК параметров линейной однокамерной модели фармакокинетики меропенема у пациентов, находящихся в

критическом состоянии, хорошо согласуются с данными литературы. Средний объем распределения был оценен как 0,36 л/кг, а 75%-перцентиль - как 0,46 л/кг что превышает опубликованные в литературе оценки 0,18 – 0,39 л/кг для взрослых здоровых добровольцев, период полувыведения меропенема (2,6 ч) был в среднем больше, чем соответствующие оценки у взрослых (0,83 – 1,24 ч). Средние оценки общего клиренса меропенема (0,113 л/ч/кг) были меньше, чем значения, представленные в литературе для взрослых (0,16 – 0,29 л/ч/кг). ФК параметры  $\beta$ -лактамовых антибиотиков значительно изменяются у пациентов в ОРИТ. Оцененные в работе значения объема распределения ( $27,1 \pm 18,8$  л) и общего клиренса ( $8,5 \pm 4,7$  л/ч) меропенема согласуются с представленными в литературе диапазонами значений в этой популяции пациентов, в том числе у пожилых пациентов. Наблюдающиеся различия в оценках средних значений основных ФК параметров в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, включая пожилых пациентов, могут быть связаны с различиями в дизайне исследований, небольшим числом включенных в исследования пациентов, а также различиями между популяциями включенных в них пациентов. Однако прослеживаются общие тенденции к увеличению объема распределения меропенема, замедленной его элиминации при снижении почечной функции, которые отмечались ранее в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии.

По сравнению с более молодой подгруппой пациентов у пожилых пациентов 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.

Кроме того, как показал анализ ФК данных повторных процедур ТЛМ у 25 включенных в анализ пациентов, ФК изменения особенно выражены в самый тяжелый период заболевания, и индивидуальные ФК параметры пациента могут значительно меняться по мере изменения клинического состояния. Хотя численность подгрупп пациентов с повторными ТЛМ в разные дни терапии была крайне мала, в периоды ожидаемых изменений объем распределения снижался в

среднем на 8,2 л (медиана=-8,6 л), а клиренс меропенема вырос в среднем на 1,75 (медиана=1,99) л/ч по мере улучшения клинического состояния пациента. Изменения были гораздо менее выраженными для более поздних периодов терапии.

Хотя численность возрастных подгрупп пациентов на заместительной почечной терапии экстремально низкая, в среднем, константа скорости элиминации оказалась меньше, а объем распределения больше, чем в соответствующих подгруппах основной популяции. Значительная межиндивидуальная вариабельность сохраняется и в этих подгруппах пациентов, что свидетельствует в пользу процедуры ТЛМ для персонализации терапии.

Проведенный регрессионный анализ зависимостей индивидуальных значений ФК показателей от ковариат пациента показал, что показатели клиренс меропенема у пациентов в ОРИТ зависит от показателя почечной функции и в меньшей степени от возраста пациента (обратная зависимость). Полученные линейные регрессионные зависимости ФК параметров меропенема от ковариат позволяют описать лишь небольшую долю разброса данных. Разработать многофакторную регрессионную модель для корректного предсказания индивидуальных значений ФК параметров меропенема по значениям характеристик в ходе ФК моделирования не удалось.

Этот результат согласуется и с опубликованными выводами различных исследований о плохом качестве подобного прогноза. Регрессионные соотношения, рассчитанные по ФК данным малочисленной и ограниченной группы пациентов, должны с осторожностью использоваться для прогноза концентраций и оценки ФД параметров в клинической практике, особенно если реальная популяция по составу клинических проявлений, тяжести заболеваний и возможных изменений фармакокинетики может значительно отличаться от популяции, которая использовалась для создания регрессионной модели.

Полученные в работе результаты анализа регрессионных зависимостей между клиренсом меропенема и клиренсом креатинина поддерживают вывод, что для пациентов с клиренсом креатинина 7 л/ч и менее подход, основанный на

соответствующем регрессионном соотношении, может помочь в какой-то степени адаптировать дозы меропенема в соответствии с показателем почечной функции, но 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. ТЛМ может быть также полезен в случае увеличения объема распределения меропенема в связи с тяжестью клинического состояния пациента.

Программное обеспечение для популяционного ФК/ФД моделирования и индивидуализации терапии по данным ТЛМ на основе Байесовского подхода Pmetrics для идентификации индивидуальных значений параметров ФК модели не требует достижения стационарного распределения. То есть, взятие проб крови в ходе процедуры ТЛМ можно начинать уже на фоне первого введения меропенема. Оцененные индивидуальные значения ФК параметров могут использоваться для выбора наиболее эффективного и безопасного режима дозирования пациенту. Поскольку для пациентов, находящихся в критическом состоянии, характерна также индивидуальная изменчивость ФК параметров, при необходимости повторное проведение процедуры ТЛМ при изменении клинического состояния пациента может помочь скорректировать режим дозирования.

Для моделирования вероятности достижения у пациентов целевых отношений концентрации к МПК нужно использовать оценки ФК параметров у пациента. Важным вопросом для персонализации дозирования меропенема на основе ФК/ФД моделирования также является выбор адекватной индивидуальной ФД цели, МПК играет ключевую роль в выборе наиболее эффективного лечения.

Для зависимых от времени антибактериальных препаратов, в том числе и для меропенема, микробиологический эффект связан с длительностью превышения их свободной концентрацией уровня МПК в интервале дозирования. То есть, для меропенема так называемым ФК/ФД индексом, или предиктором эффекта, является показатель  $\%T > \text{МПК}$ . Соотношение между значениями ФК/ФД индекса и ответом на терапию позволяет определить ФД цель – минимальное значение ФК/ФД индекса, рекомендованное для лечения пациентов, которое в идеале

гарантирует высокую вероятность успеха терапии. ФД цели определяются на основе результатов доклинических и клинических исследований, в которых анализируются соотношения создаваемая концентрация – ответ.

На основе анализа соотношений концентрация эффект делается попытка найти точку отсечения для ФК/ФД индекса, соответствующую наилучшей дискриминации между категориями наличия/ отсутствия ответа на терапию. Однако достаточно часто, особенно в случае изучения новых антибиотиков, доля неуспеха терапии в клинических исследованиях относительно небольшая для изучения таких соотношений, поскольку включенные в исследование пациенты получают довольно высокие дозы изучаемого препарата, а МПК еще достаточно низкие, поэтому малая часть пациентов получают недостаточное дозирование и малая часть пациентов инфицирована патогенами с высокими уровнями МПК. Поэтому соотношения концентрация эффект для антибактериальных препаратов часто устанавливаются в доклинических исследованиях на экспериментальных моделях у животных и в исследованиях *in vitro*.

Обычно зависимость между ФК/ФД индексом и ответом (изменение числа КОЕ в логарифмических единицах в течение 24 ч по сравнению с начальным инокулюмом) может быть описана сигмоидной функцией (модель  $E_{max}$ ). По форме кривой можно сделать несколько важных заключений. С ростом значений ФК/ФД индекса растет создаваемый эффект, но постепенно этот рост насыщается и кривая стремится к плато – максимальному эффекту. Таким образом можно оценить значение ФК/ФД индекса, соответствующее приблизительно 90% достижения максимального эффекта. Еще три важных значения ФК/ФД индекса могут быть оценены из изучаемого соотношения: статичное значение (подавляет видимый бактериальный рост, количество колониеобразующих единиц (КОЕ) близко к начальному инокулюму, менее  $1 \log_{10}$  снижения КОЕ) в течение 24 часов терапии, а также значения, результирующие в  $1 \log_{10}$  и  $2 \log_{10}$  снижения КОЕ в течение 24 ч по сравнению с начальным инокулюмом. Статичное значение ФК/ФД индекса можно рассматривать как минимальную границу, которая необходима для лечения пациентов с нормально функционирующей иммунной системой, более высокие

уровни требуются для иммунокомпрометированных пациентов. Так были выработаны общие рекомендации по выбору ФД цели для терапии меропенемом в отсутствие информации о количественном определении концентрации препарата в крови и о количественном уровне МПК у пациента: для нетяжелых инфекций предлагается использовать ФД цель 80 - 100%  $T > \text{МПК}$ , а в случае тяжелых инфекций может потребоваться увеличение ФД цели до 100%  $T > 4 \cdot \text{МПК}$ . Для расчетов значения ФД индекса можно использовать предположительные значения МПК до получения актуальных количественных результатов оценки. Пока возбудитель неизвестен, при выборе антибиотика и режима дозирования учитывают наиболее вероятный спектр микроорганизмов, вызывающих инфекцию определенной локализации, и основные тенденции антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей [29] или ориентироваться на эпидемиологические точки отсечения (ЕСOFF).

Рассчитанные показатели элиминации меропенема в популяции пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ имели значительную межиндивидуальную вариабельность, поэтому для проведения ФК/ФД моделирования было условно выделено три группы пациентов в соответствии с рассчитанным значением клиренса креатинина:  $< 3$  л/ч;  $3 - 7$  л/ч  $\geq 7$  л/ч. Чтобы продемонстрировать влияние межиндивидуальной ФК вариабельности на разброс ФД показателя, для моделирования «пациента» были выбраны 3 набора ФК параметров для разных диапазонов  $CL_{Cr}$  – средние значения, оцененные у включенных в расчет популяционной модели пожилых пациентов с соответствующими значениями  $CL_{Cr}$ . Расчеты проводились для предполагаемых значений МПК в диапазоне 0,25 – 16 мг/л.

Результаты проведенного ФК/ФД моделирования на основе ФД целей  $\%T > \text{МПК}$  и  $\%T > 4 \cdot \text{МПК}$  демонстрируют, что достижение ФД цели существенно зависит от режима дозирования (дозы, длительности инфузии, интервала дозирования), а также от показателей элиминации «пациента». С увеличением длительности инфузии растет рассчитанное значение ФД показателя, то есть, увеличивается поддержание концентрации препарата выше МПК, а значит, растет вероятность

успеха проводимой терапии при эрадикации резистентных возбудителей. Уменьшение интервала дозирования с 12 часов до 8 или даже 6 часов и/или увеличение вводимой дозы значительно повышает вероятность 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 инфузии, не короче 2-3 часов.
- 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 – свободная концентрация препарата 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, вводимые каждые 6-8 часов с помощью 3-часовой инфузии, в зависимости от МПК, почечной функции и тяжести состояния пациента. Информация о безопасном использовании высоких доз меропенема (8-12 г в сутки) для лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии есть и в литературе. Тем не менее, выводы ФК/ФД моделирования должны быть подтверждены в клинической практике.

Значительная ФК/ФД вариабельность в этой популяции пациентов, особенно находящихся в критическом состоянии, осложняет выбор стандартных режимов дозирования даже с учетом показателя почечной функции. Кроме того, уровни МПК тоже могут значительно различаться. Проведение антибактериальной терапии под контролем ТЛМ и количественное определение МПК могут помочь в персонализации дозирования меропенема с учетом индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата у пациентов, находящихся в критическом состоянии, включая пациентов пожилого и старческого возраста. Для пациентов в ОРИТ ТЛМ имеет преимущество для индивидуализации терапии меропенемом с целью предупреждения побочных эффектов из-за слишком высоких доз и создания токсических концентраций или с целью снижения риска неуспеха терапии из-за слишком низких доз и создания субтерапевтических концентраций.

## 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  $CL_{Cr} < 7$  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, бóльшие 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 variability 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 СОКРАЩЕНИЙ**

**%T>МПК** - Отношение времени, в течение которого свободная концентрация препарата превышает МПК, ко времени между введениями препарата, выраженное в %

**AmpC** – Тип  $\beta$  - лактамаз

**APACHE II** – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

**AUC** – Площадь под кривой зависимости концентрации препарата от времени

**CAP – AB** – Внебольничная пневмония, индуцированная *A. baumannii*

**CCL** - Хемокин

**CKD – EPI** - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

**CL** – Клиренс

**CL<sub>Cr</sub>** – Клиренс креатинина

**CLSI** - Институт клинических и лабораторных стандартов США

**C<sub>max</sub>** – Концентрации, близкие к максимуму

**C<sub>trough</sub>** – Остаточные концентрации

**CV** – Коэффициент вариации

**ECOFF** – Эпидемиологические точки отсечения

**ESBL** –  $\beta$  - лактамазы расширенного спектра

**EUCAST** - Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам

$\epsilon$  - Правильность

**IL** – Интерлейкин

**Kel** - Константа скорости элиминации препарата

**Klotho** – Белок, влияющий на процесс старения

**MALDI – TOF** - Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

**MDRD** - Modification of Diet in Renal Disease

**MRSA** – Метициллинрезистентный золотистый стафилококк

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

**PPAR** - Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами

**RSD** - Прецизионность

**SAPS II** - Simplified Acute Physiology Score

**Sc<sub>r</sub>** – Креатинин сыворотки крови

**SOFA** - Sequential Organ Failure Assessment

**T<sub>1/2</sub>** - Период полувыведения препарата

**TGF- $\beta$**  - Трансформирующий фактор роста бета

**TNF- $\alpha$**  – Фактор некроза опухоли

**V (V<sub>d</sub>)** - Объем распределения препарата

**АГ** – Артериальная гипертензия

**АЛТ** - Аланинаминотрансфераза

**АСТ** – Аспаргатаминотрансфераза

**АФК** – Активные формы кислорода

**БА** – Бронхиальная астма

**ВДП** – Верхние дыхательные пути

**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения

**ВП** – Внебольничная пневмония

**ВЭЖХ** – **УФ** Высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием

**ДИ (CI)** – Доверительный интервал

**ЖКТ** – Желудочно – кишечный тракт

**ЗПТ** – Заместительная почечная терапия

**ИБС** – Ишемическая болезнь сердца

**ИВЛ** – Искусственная вентиляция легких

**ИМ** – Инфаркт миокарда

**ИМТ** – Индекс массы тела

**ИНДП** – Инфекции нижних дыхательных путей

**КОЕ** – Колониеобразующие единицы

**ЛП** – Лекарственный препарат

**МПК** – Минимальная подавляющая концентрация

**НГБ** – Неферментирующие грамотрицательные бактерии

**НПКО** - Нижний предел количественного определения

**ОПП** – Острое почечное повреждение

**ОРДС** – Острый респираторный дистресс синдром

**ОРИТ** – Отделение реанимации и интенсивной терапии

**ПАЭ** – Постантибиотический эффект

**РКИ** – Рандомизированное клиническое исследование

**РСВ** – Респираторно – синцитиальный вирус

**рСКФ** – Рассчитанная скорость клубочковой фильтрации

**СД** – Сахарный диабет

**СКФ** – Скорость клубочковой фильтрации

**СО** – Стандартное отклонение

**ССВО** – Синдром системного воспалительного ответа

**ТВП** – Тяжелая внебольничная пневмония

**ТЛМ (TDM)** – Терапевтический лекарственный мониторинг

**ФД (PD)** – Фармакодинамический

**ФК (PK)** – Фармакокинетический

**ФРГ** – Федеративная республика Германия

**ХБП** – Хроническая болезнь почек.

**ХОБЛ** – Хроническая обструктивная болезнь легких

**ХСН** – Хроническая сердечная недостаточность

**ЦВК** – Центральный венозный катетер

**ЦНС** – Центральная нервная система

**ЭКМО** – Экстракорпоральная мембранная оксигенация

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С.Н. Аспирационная пневмония / С.Н. Авдеев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. - Т. 10. - № 3. - С. 216-235.
2. Авдеев, С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония [Электронный ресурс] / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин. // Русский медицинский журнал. - 2001.- № 5. – С. 177. - URL:  
[https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Tyaghelaya\\_vnebolynichnaya\\_pnevmoniya/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Tyaghelaya_vnebolynichnaya_pnevmoniya/)
3. Асфандияров, Ф.Р. Изменение объемов сосудистого русла коркового и мозгового вещества почки в процессе старения / Ф.Р. Асфандияров, Э.С. Кафаров // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. - № 1. – С. 90-92.
4. Баранов, В.С. Геномика старения и предиктивная медицина / В.С. Баранов, О.С. Глотов, Е.В. Баранова // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23 - № 3. – С. 329-338.
5. Белобородов, Б.В. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» / Б.В. Белобородов, В. Г. Гусаров, А.В. Дехнич [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 17. - № 1. – С. 52-83.
6. Белоусов, Ю.Б. Подходы к выбору дозы лекарственных препаратов у пациентов с циррозом печени [Электронный ресурс] / Ю.Б. Белоусов, Н.Ю. Ханина // Фарматека. -2006.- №. 1. URL: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6406>

7. Белоусов, Ю.Б. Терапевтический лекарственный мониторинг противовирусных препаратов / Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич, Г.И. Сторожаков // Клиническая фармакокинетика. – 2004. - № 1. – С. 47-49.
8. Бобылев, А.А. Внебольничная пневмония на фоне хронической сердечной недостаточности: особенности диагностики и лечения / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, Р.С. Козлов [и др.] // Медицинский совет. – 2014. - №. 17. – С. 23-27.
9. Бондарева, И.Б. Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии / И.Б. Бондарева, С.К. Зырянов, **М.С. Ченкуров** // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. - № 11 – 12. – С. 31 – 38.
10. Государственный реестр лекарственных средств - [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.
11. Дворецкий, Л.И. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог) / Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев, М.А. Карнаушкина // Consilium Medicum – 2019. – Т. 21. - № 3. – С. 9-14.
12. Денисова, Т. П. Сенильные почки / Т.П. Денисова, Т. Е. Липатова, Ю. В Черненко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015. - Т. 11. - № 1. – С. 46-49.
13. Доклад о результатах комплексного мониторинга социально- экономического положения пожилых людей за 2018 год [Электронный ресурс]. URL: <https://mintrud.gov.ru/docs/1340>
14. Зайцев, А.А. Внебольничная пневмония: "bene dignoscitur, bene curator" / А.А. Зайцев // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. - № 3. – С. 55-60.
15. Захаренков, И.А. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования / И.А. Захаренков, С.А. Рачина, Н.Н. Дехнич [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. - № 1. – С. 36–42.

16. Зубков, М.Н. Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых / М.Н. Зубков // Пульмонология. – 2005. - № 5. – С. 53-60.
17. 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 [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22. - № 3. – С. 242 – 248.
18. Зырянов, С.К. Опыт применения терапевтического лекарственного мониторинга у пациента с хирургическим сепсисом / С.К. Зырянов, И.Б. Бондарева, **М.С. Ченкуров** [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. - № 11 – 12. – С.35 – 39.
19. Казанова, А.М. Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга [и др.] / А.М. Казанова, **М.С. Ченкуров**, А.А. Копайло // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т.65. - № 3 – 4. – С. 29 – 33.
20. Казанова, А.М. Разработка и валидация методики количественного определения меропенема в плазме крови для терапевтического лекарственного мониторинга / А.М. Казанова, Е.С. Степанова, Л.М. Макаренкова [и др.] // Химико – фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. -№ 4. – С. 56-60.
21. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.
22. Клясова, Г.А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови / Г.А. Клясова // Онкогематология. – 2020. – Т. 15. - № 2. – С. 92–107.
23. Коваленко, Т.А. Роль тканевого фактора в метастазировании, неоангиогенезе и гемостазе при онкологических заболеваниях / Т.А. Коваленко, М.А. Пантелеев, А.Н. Свешникова // Онкогематология. - 2019. – Т. 14. - № 2. – С. 70–85.

24. Круглякова, Л.В. Тяжелая внебольничная пневмония: диагностика и лечение (обзор литературы) / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. - №. 59. – С. 98-108.
25. Лазарева, Н. Б. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации режима дозирования антибактериальных препаратов в педиатрии / Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, В.Н. Дроздов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. - № 1. – С. 54–60.
26. Новиков, Ю.К. Роль грамотрицательных бактерий в патологии нижних дыхательных путей / Ю.К. Новиков // Практическая пульмонология. - 2007. - №. 1. – С. 55-60.
27. Один, В.И. Кризис геронтологии: к вопросу о первичном здоровье в XX веке / В.И. Один // Успехи геронтологии. - 2011. - Т. 24. - № 1. – С. 11 – 23
28. Петрова, А.И. Внебольничная пневмония у пожилых пациентов / А.И. Петрова, Н.В. Туркина, В.Б. Петрова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12. - № 8. – С. 45-50.
29. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, и др. - М.: Издательство «Перо». - 2018. - 156 С.
30. Рачина, С.А. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич, [и др.] // Архивъ внутренней медицины. - 2015. - Т.3. - №. 23. – С. 63 – 74.
31. Рачина, С.А. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. / С.А. Рачина, А.И. Синопальников // Практическая пульмонология. -2018. - № 3. – С. 8-13.
32. Рачина, С.А. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых / С.А. Рачина, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов // Практическая пульмонология. - 2016. - № 4. – С. 40-47.

33. Родоман, Г.В. Абдоминальная инфекция. Анализ, сравнение и подходы к антибактериальной терапии: Российский и международный опыт и рекомендации / Г.В. Родоман, С.К. Зырянов, О.М. Ромашов [и др.] // Хирург. – 2019. – № 1 – 2. - С. 45 -59.
34. Романов Б.К. Фармакология особых популяций: крайний возраст / Б.К. Романов, С.К. Зырянов // Качественная клиническая практика. - 2019. -№ 2. С. 70—74.
35. Сергеева, Е. В. Состояние иммунитета у лиц пожилого возраста / Е.В. Сергеева // Экология человека. – 2010. - № 5. – С. 55-58.
36. Сергиенко, В. И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б.; Рос. акад. мед. наук. – М.: Изд-во Рос. акад. мед. наук, 2003. – 208 С.
37. Сергиенко, В.И. «Математическая статистика в клинических исследованиях» / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. Геотар - Медиа, Москва, 2006. – 303 С.
38. Синопальников, А.И. Диагностика и антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев // Военно – медицинский журнал. – 2015. – Т. 336. - № 4. – С. 16-25.
39. Синопальников, А.И. Пневмонии в домах престарелых: современный взгляд на проблему/ А.И. Синопальников, И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. - Т. 9. - № 1. - С. 4-19.
40. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек. Часть I. / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24. - № 1. – С. 67-95.
41. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2014. – Т. 18. - № 2. С. 8-24.
42. Соколов, А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг / А.В. Соколов // Качественная клиническая практика. – 2002. - № 1. – С. 78-88.
43. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. — М.: ГЭОТАРМедиа. - 2016. - 496 С.

44. Ушкалова, Е.А. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему / Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.А. Рунихина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. – Т. 12. - № 1. – С. 94-100.
45. Фомина, А.В. Оценка потребности в амбулаторно-диагностических услугах у лиц от 50 лет и старше / А.В. Фомина, А.О. Жданкина, Р.Р. Мударисов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2017. – Т. - № 6. – С. 356-358.
46. Христолюбова, Е. И. Ошибки антибактериальной терапии внебольничных пневмоний. / Е.И. Христолюбова, Л.И. Волкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 50. - № 2. – С. 76-80.
47. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. - № 2. – С. 91-123.
48. Чучалин А.Г. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // Пульмонология. – 2014. - №. 4. – С. 13-48.
49. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015.- Т. 17 - № 2. – С. 84 – 126.
50. Чучалин, А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – Т. 25. № 2. – С. 133-142.
51. Шалгинских, А.О. Дозирование антибиотиков у пациентов с сепсисом, которым проводится заместительная почечная терапия / А.О Шалгинских, С.В. Яковлев. Д.Н. Проценко [и др.] // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». - 2019. - Т. 1. - № 16. - С. 47–57.

52. Штейнберг, Л.Л. Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии / Л.Л. Штейнберг, А.А. Упницкий, Ю.Б. Белоусов // *Лечебное дело*. - 2014. - № 1. С. 27-32.
53. Abdel-Kader, K. Acute kidney injury in the elderly / K. Abdel-Kader, P.M. Palevsky // *Clin Geriatr Med*. – 2009. – Vol. 25. - № 3. – P. 331-58.
54. Abdul-Aziz, M.H. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis / M.H. Abdul-Aziz, H. Sulaiman, M.B. Mat-Nor, [et al.] // *MB Intensive Care Med*. – 2016. – Vol. 42 - № 10. – P. 1535–1545.
55. Abdul-Aziz, M.H. 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 / M.H. Abdul-Aziz, J.C. Alffenaar, M. Bassetti, [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46. - № 6. – P. 1127-1153.
56. Abdulla, A. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT) / A. Abdulla, A. Dijkstra, N.G.M Hunfeld, [et al.] // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24. - № 1. – P. 558.
57. Abdullah, B.B. A Study of Community-Acquired Pneumonias in Elderly Individuals in Bijapur, India [Электронный ресурс] / B.B. Abdullah, M. Zoheb, S.M. Ashraf, [et al.] // *ISRN Pulmonology*. - 2012. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/936790>
58. Aboulatta, L. Comparison of extended versus intermittent infusion of antipseudomonal beta-lactams for the treatment of critically ill patients with respiratory infections: A systematic review and meta-analysis / L. Aboulatta, H.

- Sugita, H. Wakabayashi, [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. - Vol. 98. – P. 41-50.
59. Al-Dorzi, H.M. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery / S.A. Al Harbi, Y.M. Arabi // *Curr Opin Infect Dis*. - 2014. – Vol. 27. - № 2. – P. 165-73.
60. Alobaid, A.S. Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients / A.S Alobaid, S.C. Wallis, P. Jarrett // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2016. - Vol. 60. - № 8. – P. 4577-84.
61. Anderson, S. Acute Kidney Injury in Older Adults / S. Anderson, B. Eldadah, J.B. Halter, [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – V. 22. - № 1. – P. 28–38.
62. Ariano, R.E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia / R.E. Ariano, A. Nyhlén, J.P. Donnelly, [et al.] // *Ann Pharmacother*. – 2005. – Vol. 39. - № 1. – P. 32–38.
63. Asín-Prieto, E. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents / E. Asín-Prieto, A. Rodríguez-Gascón, A. Isla // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 21. - № 5. – P. 319–329.
64. Aucella, F. Beyond chronic kidney disease: the diagnosis of Renal Disease in the Elderly as an unmet need. A position paper endorsed by Italian Society of Nephrology (SIN) and Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG) / F. Aucella, A. Corsonello, D.J. Leosco, [et al.] // *Nephrol*. – 2019. – Vol. 32. - № 2. – P. 165-176.
65. Aymanns, C. Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the Aging Kidney /C. Aymanns, F. Keller, S. Maus, [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5. - № 2. – P. 314–327.
66. Baldwin, C.M. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections / C.M. Baldwin, K.A. Lyseng-Williamson, S.J. Keam. // *Drugs*. – 2008. - Vol. 68. - № 6. – P. 803-38.
67. Baughman, R.P. The Use of Carbapenems in the Treatment of Serious Infections / R.P. Baughman // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2009. – Vol. 24. - № 4. – P. 230–241.

68. Benson, J.M. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults / J.M. Benson // *Infect Dis Clin North Am.* - 2017. – Vol. 31. - № 4. – P. 609-617.
69. Beumier, M. Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients / M. Beumier, G.S. Casu, M. Hites, [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 81. - № 5. – P. 497-506.
70. Bilbao-Meseguer, I. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review / I. Bilbao-Meseguer, A. Rodríguez-Gascón, H. Barrasa, [et al.] // *Clin Pharmacokinet.* – 2018. - Vol. 57. - № 9. – P. 1107–1121.
71. Blondiaux, N. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients / N. Blondiaux, F. Wallet, R. Favory, [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2010. – Vol. 35. - № 5. – P. 500–503.
72. Blot, S. I. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents / S.I. Blot, F. Pea, J. Lipman // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2014. – Vol. 77. – P. 3–11.
73. Boidin, C. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: a narrative review / C. Boidin, P. Moshiri, C. Dahyot-Fizelier, [et al.] // *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* – 2019. – Vol. 39. - № 1. – P. 87 – 109.
74. Bradley, J. S. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection / J.S. Bradley, J. Garau, H. Lode, [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 1999. – Vol. 11. - № 2. – P. 93–100.
75. Cacciatore, F. Pneumonia and hospitalizations in the elderly / F. Cacciatore, C. Gaudiosi, F. Mazzella, [et al.] // *Geriatric Care.* – 2017. – Vol. 3. - № 1. – p. 20-28.
76. Calancea, V. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: etiology and comorbidities [Электронный ресурс] / V. Calancea, S. Matcovschi, T. Dumitras, [et al.] // *European Respiratory Journal.* - 2018. – URL: [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/PA2630](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA2630)
77. Carrier, M. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic

- target attainment when extended infusions are used? / M. Carlier, S. Carrette, J.A. Roberts, [et al.] // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17. - № 3. – p. R 84.
78. Chai, M.G. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? / M.G. Chai, M.O. Cotta, M.H. Abdul-Aziz, [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12. - № 7. - P. 638.
79. Chalmers, J.D. Healthcare-Associated Pneumonia Does Not Accurately Identify Potentially Resistant Pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.D. Chalmers, C. Rother, W. Salih, [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 58. - № 3. – P. 330–339.
80. Chao, C.T. Acute kidney injury in the elderly: Only the tip of the iceberg / C.T. Chao, H.B. Tsai, Y.F. Lin, [et al.] // *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. – 2014. – Vol. 5. - № 1. – P. 7–12.
81. Chen, I.H. Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing / I.H. Chen, D.P. Nicolau // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9. - № 7. – P. 393.
82. Chimata, M. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease / M. Chimata, M. Nagase, Y. Suzuki, [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1993. – Vol. 37. - № 2. – P. 229–233.
83. Chung, E.K. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Patients / E.K. Chung, S.C. Cheatham, M.R. Fleming, [et al.] // *J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 57. - № 3. – P. 356-368.
84. Chytra, I. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial / I. Chytra, M. Stepan, J. Benes, [et al.] // *Crit Care*. – 2012. – Vol. 16. - № 3. - P. R113.
85. Cillóniz, C. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia / C. Cillóniz, E. Polverino, S. Ewig, [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. - № 3. – P. 999-1007.

86. Cillóniz, C. Risk and Prognostic Factors in Very Old Patients with Sepsis Secondary to Community-Acquired Pneumonia / C. Cillóniz, C. Dominedò, A. Ielpo, [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8. - № 7. - P. 961.
87. Cillóniz, C. Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem / C. Cillóniz, C. Dominedò, J.M. Pericàs, [et al.] // *European Respiratory Review.* – 2020. – Vol. 29. - № 155. – P. 190126.
88. Claus, B. O. M. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy / B.O.M. Claus, E.A. Hoste, K. Colpaert, [et al.] // *Journal of Critical Care.* – 2013. – Vol. 28. - № 5. – P. 695–700.
89. Clegg, A. Frailty in elderly people / A. Clegg, J. Young, S. Iliffe, [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. - № 9868. – P. 752-762.
90. Cockcroft, D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, H. Gault // *Nephron.* – 1976. – Vol. 16. - № 1. – P. 31–41.
91. Cojutti, P.G. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in acutely hospitalized older patients with various degrees of renal function / P.G. Cojutti, V. Ramos-Martin, I. Schiavon, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. - № 3. - P. e02134-16.
92. Cojutti, P.G. Real-time TDM-based optimization of continuous-infusion meropenem for improving treatment outcome of febrile neutropenia in oncohaematological patients: results from a prospective, monocentric, interventional study / P.G. Cojutti, D. Lazzarotto, A. Candoni, [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2020. – Vol. 75. - № 10. – P. 3029-3037.
93. Condon, R. E. Penetration of Meropenem in Plasma and Abdominal Tissues from Patients Undergoing Intraabdominal Surgery / R.E. Condon, A.P. Walker, C.B. Hanna, [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* 1997. – Vol. 24(Supplement 2). – P. S181–S183.
94. Cook, A. M. Augmented Renal Clearance / A.M. Cook, J. Hatton-Kolpek // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* – 2019. – Vol. 39. - № 3. – P. 346-354.

95. Corsonello, A. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients / C. Corsonello, C. Pedone, F. Corica, [et al.] // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165. - № 7. – P. 790-5.
96. Costenaro, P. Antibiotic Treatment Strategies for Neonates and Children: Does Implementing Extended or Prolonged Infusion Provide any Advantage? / P. Costenaro, C. Minotti, E. Cuppini, [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2020. – Vol. 9. - № 6. – P. 329.
97. Craig, W.A. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics / W.A. Craig, S.C. Ebert // Antimicrob Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36. - № 12. – P. 2577-83.
98. Craig, W.A. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic / W.A. Craig // Clin Infect Dis. – 1997. – Vol. 24(Suppl. 2). – P. 266-275
99. Cunha, B.A. Meropenem in elderly and renally impaired patients / B.A. Cunha // Int J Antimicrob Agents. -1999. – Vol. 11. - № 2. – P. 167-77.
100. Cunha, B.A. Pneumonia in the elderly / B.A. Cunha // Clinical Microbiology and Infection. – 2001. – Vol. 7. - № 11. – P. 581–588.
101. Curns, A.T. Infectious Disease Hospitalizations Among Older Adults in the United States From 1990 Through 2002 / A.T. Curns // Archives of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 165. - № 21. – P. 2514.
102. da Silva Selistre, L. Diagnostic performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate in adults 65 years and older / L. da Silva Selistre, D.L. Rech, V. de Souza, [et al.] // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179. – № 6. - P. 796–804.
103. Dalhoff, K. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 [Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia - Update 2017 - S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology] // K. Dalhoff, M. Abele-Horn, S. Andreas, [et al.] // Pneumologie. – 2018. – Vol. 72. - № 1. – P. 15-63.

104. De Baerdemaeker, L.E.C. Pharmacokinetics in obese patients / L.E.C. De Baerdemaeker, E.P. Mortier, M.M.R.F. Struys // Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. – 2004. – Vol. 4. - № 5. – P. 152–155.
105. De Waele, J. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis / J. De Waele, M. Carlier, E. Hoste, [et al.] // Minerva Anesthesiol. - 2014. – Vol. 80. - № 12. – P. 1302–1309.
106. De Waele, J. J. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients / J.J. De Waele, J. Lipman, M. Akova, [et al.] // Intensive Care Medicine. - 2014. – Vol. 40. - № 9. – P. 1340–1351.
107. De Waele, J.J. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial / J.J. De Waele, S. Carrette, M. Carlier, [et al.] // Intens Care Med. – 2014. – Vol. 40. – P. 380–387.
108. Delattre, I. K. Optimizing  $\beta$ -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? / I.K. Delattre, F.S. Taccone, F. Jacobs, [et al.] // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2017. – Vol. 15. - № 7. – P. 677–688.
109. Denic, A. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney / A. Denic, R.J. Glasscock, A.D. Rule // Adv Chronic Kidney Dis. – 2016. – Vol. 23. - № 1. – P. 19-28.
110. Derendorf, H. Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics /H. Derendorf, T. Heinrichs, T. Reimers, [et al.] // GMS Infect Dis. – 2020. – Vol. 8. (Doc17).
111. Dexter, C. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis / C. Dexter, G.L. Murray, I.T. Paulsen, [et al.] // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2015. – Vol. 13. - № 5. – P. 567–573.
112. Dhaese, S.A.M. Population pharmacokinetics and evaluation of the predictive performance of pharmacokinetic models in critically ill patients receiving continuous infusion meropenem: a comparison of eight pharmacokinetic models / S.A.M. Dhaese, A. Farkas, P. Colin, [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2019. – Vol. 74. - № 2. – P. 432-441.

113. Dowling T.C. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing / T.C. Dowling, E.S. Wang, L. Ferrucci, et al. // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33. - № 9. – P. 912–21.
114. Drusano, G.L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of ‘bug and drug / G.L. Drusano // *Nat Rev Microbiol*. – 2004. – Vol. 2. - № 4. – P. 289–300.
115. Drusano, G.L. Role of pharmacokinetics in the outcome of infections / G.L. Drusano // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1988. – Vol. 32. - № 3. – P. 289–297.
116. Dulhunty, J.M. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent b-lactam infusion in severe sepsis / J.M. Dulhunty, J.A. Roberts, J.S. Davis, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2015. - Vol. 198. - № 11. – P. 1298 - 305
117. Ebihara, S. Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people / S. Ebihara, H. Sekiya, M. Miyagi, [et al.] // *J Thorac Dis*. – 2016. – Vol. 8. - № 3. – P. 632-9.
118. Ehmman, L. Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis / L. Ehmman, M. Zoller, I.K. Minichmayr, [et al.] // *Int J Antimicrob*. – 2019. – Vol. 54. - № 3. – P. 309–317.
119. Ehmman, L. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study / L. Ehmman, M. Zoller, I.K. Minichmayr, [et al.] // *Crit Care*. – 2017. – Vol. 21. - № 1. – P. 263.
120. El Hassani, M. Antibiotics in Adult Cystic Fibrosis Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses / M. El Hassani, J.A. Caissy, A. Marsot // *Clin Pharmacokinet*. – 2021. – Vol. 60. - № 4. – P. 447-470.
121. ELDesoky, E.S. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly / E.S. ElDesoky // *American Journal of Therapeutics*. – 2007. – Vol. 14. - № 5. – P. 488–498.

122. Esme, M. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients [Электронный ресурс]/ M. Esme, A. Topeli, B.B. Yavuz, et al. // *Frontiers in Medicine*. - 2019. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00118/full>
123. Eugenin, E.A. Community-acquired pneumonia infections by *Acinetobacter baumannii*: how does alcohol impact the antimicrobial functions of macrophages? / E.A. Eugenin // *Virulence*. – 2013. – Vol. 4. - № 6. – P. 435-6.
124. Ewig, S. Healthcare-associated pneumonia: is there any reason to continue to utilize this label in 2019? / S. Ewig, M. Kolditz, M.W. Pletz, [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2019. - Vol. 25. - № 10. – P. 1173-1179.
125. Falcone, M., ESCMID Study Group for Infections in the Elderly (ESGIE). Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients // M. Falcone, M. Paul, G. Tiseo, [et al.] // *J Glob Antimicrob Resist*. – 2020.- Vol. 22. – P. 325-333.
126. Fani, F. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury / F. Fani, G. Regolisti, M. Delsante, [et al.] // *J Nephrol*. – 2018. – Vol. 31. - № 3. – P. 351-359.
127. Felton, T.W. Individualization of piperacillin dosing for critically ill patients: dosing software to optimize antimicrobial therapy / T.W. Felton, J.A. Roberts, T.P. Lodise, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2014. – Vol. 58. - № 7. - P. 4094–102.
128. Fenton, A. Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation / A. Fenton, E. Montgomery, P. Nightingale, [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2018. – Vol. 19. - № 1. – P. 336.
129. Fournier, A. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients / A. Fournier, P. Eggimann, J.L. Pagani, [et al.] // *Burns*. – 2015. – Vol. 41. - № 5. – P. 956–968.
130. Frippiat, F. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study / F. Frippiat, F.T. Musuamba, L. Seidel, [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2015. – Vol. 70. - № 1. – P. 207-16.

131. Fry, A.M. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002 / A.M. Fry, K.D. Shay, R.C. Holman, [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. - № 21. – P. 2712-9.
132. Fung, H.B. Community-acquired pneumonia in the elderly / H.B. Fung, M.O. Monteagudo-Chu // The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 8. - № 1. – P. 47–62.
133. Fuster - Lluch, O. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients / M. Gerónimo-Pardo, R. Peyró-García, [et al.] // Anaesth Intensive Care. - 2008. – Vol. 36. - № 5. – P. 674-680.
134. Gavazzi, G. Ageing and infection / G. Gavazzi, K.H. Krause // The Lancet Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 2. - № 11. – P. 659–666.
135. Giarratano, A. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population / A. Giarratano, S.E.L. Green, D.P. Nicolau. // Clin Interv Aging. -2018.- Vol. 13. – P. 657-667.
136. Gomez, H. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury / H. Gomez, C. Ince, D. De Backer, [et al.] // Shock. – 2014. – Vol. 41. - № 1. – P. 3-11.
137. Gonçalves-Pereira, J. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams / J. Gonçalves-Pereira, P. Pova // Critical Care. – 2011. – Vol. 15. - № 5. - P. R206.
138. Goncalves-Pereira, J. Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients / J. Goncalves-Pereira, N.E. Silva, A. Mateus, [et al.] // BMC Pharmacol Toxicol. – 2014 – Vol. 15. – P. 21.
139. Goto, T. Infectious Disease-Related Emergency Department Visits of Elderly Adults in the United States, 2011-2012 / T. Goto, K. Yoshida, Y.J. Tsugawa, [et al.] // Am Geriatr Soc. – 2016. – Vol. 64. - № 1. – p. 31-6.
140. Grensemann, J. Acute-on-chronic liver failure alters meropenem pharmacokinetics in critically ill patients with continuous hemodialysis: an observational study / J

- Grensemann, D. Busse, C. König. [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2020. – Vol. 10. - № 1. – P. 48.
141. Grill, M.F., Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations / M.F. Grill, R.K. Maganti // *Br J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 72. - № 3. – P. 381-93.
142. Guidet, B. Caring for the critically ill patients over 80: a narrative review / B. Guidet, H. Vallet, J. Boddaert, et al. // *Ann Intensive Care.* – 2018. – Vol. 8. - № 1. – P. 114.
143. Guilhaumou, R. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR) / R. Guilhaumou, S. Benaboud, Y. Bennis, [et al.] // *Critical Care.* – 2019. – Vol. 23. - № 1. – P. 104.
144. Gutiérrez, F. Improving Outcomes of Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia / F. Gutiérrez, M. Masiá // *Drugs & Aging.* – 2008. – Vol. 25. - № 7. – P. 585–610.
145. Han, X. Disease burden and prognostic factors for clinical failure in elderly community acquired pneumonia patients / X. Han, X. Liu, L. Chen, [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 20. - № 1. – P. 668.
146. Hassanpour, R. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of meropenem in critically ill patients with acute kidney disease / R. Hassanpour, S. Ziaie, F. Kobarfard, [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 77. - №. 6. – P. 831-840.
147. Hatti, M. Considerable variation of trough  $\beta$ -lactam concentrations in older adults hospitalized with infection—a prospective observational study / M. Hatti, N. Solomonidi, I. Odenholt, [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2018. – Vol. 37. - № 3. – P. 485-493.
148. Heil, E.L. Pharmacodynamic target attainment for cefepime, meropenem, and piperacillin-tazobactam using a pharmacokinetic/pharmacodynamic-based dosing

- calculator in critically ill patients // D.P. Nicolau, A. Farkas, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62. - № 9. – P. e01008-18
149. Henig, O. Bacterial pneumonia in older adults / O. Henig, K.S. Kaye // *Infect Dis Clin North Am.* – 2017. – Vol. 31. - № 4. – P. 689-713.
150. Heppner, H.J. Infections in the Elderly / H.J. Heppner, S. Cornel, W. Peter, et al. // *Critical Care Clinics.* – 2013. – Vol. 29. - № 3. – P. 757–774.
151. Hespanhol, V.P. Pneumonia mortality, comorbidities matter? / V.P. Hespanhol, C. Bárbara // *Pulmonology.* – 2019. - Vol. 26. - № 3. – P. 123-12.
152. Hilmer, S.N. Clinical pharmacology in the geriatric patient / S.N. Hilmer, A.J. McLachlan, D.G. Le Couteur // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2007. – Vol. 21. - № 3. – P. 217-30.
153. Hoste E.A. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome / E.A. Hoste, N.H. Lameire, R.C. Vanholder, [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. - № 4. – P. 1022-30.
154. Hurst. M. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care M. Hurst, H.M. Lamb // *Drugs.* – 2000. – Vol. 59. - № 3. – P. 653-680.
155. Huttner, A. Augmented renal clearance, low  $\beta$ -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study / A. Huttner, E. Von Dach, A. Renzoni, [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2015. – Vol. 45. - № 4. – P. 385–392.
156. Huttner, A. Therapeutic drug monitoring of the  $\beta$ -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? / A. Huttner, S. Harbarth, W.W. Hope, [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2015. – Vol. 70. - № 12. – P. 2178-83.
157. Imani, S. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration–toxicity relationships / S. Imani, H. Buscher, D. Marriott, [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 72. - № 10. – P. 2891–2897.
158. Isla, A. Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy / A. Rodríguez-Gascón, I.F.

- Trocóniz, [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2008. – Vol. 47. - № 3. – P. 173–180.
159. Jager, N.G.L. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients / N.G.L. Jager, R.M. van Hest, J. Lipman, [et al.] // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 9. - № 7. – P. 961–979.
160. Jamal, J.A. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration / J.A. Jamal, M.B. Mat-Nor, F.S. Mohamad-Nor, [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2015. – Vol. 45. - № 1. – P. 41–45.
161. Janssens, J.P. Pneumonia in the very old / J.P. Janssens, K.H. Krause // *Lancet Infect Dis*. – 2004. – Vol. 4. - № 2. – P. 112-124.
162. Jaruratanasirikul, S. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection / S. Jaruratanasirikul, S. Sriwiriyan, J. Punyo // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2005. – Vol. 49. - № 4. – P. 1337-9.
163. Jaruratanasirikul, S. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection / S. Jaruratanasirikul, S. Sriwiriyan // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 52. - № 3. – P. 518–521.
164. Jaspers, C.A.J.J. Meropenem versus Cefuroxime plus Gentamicin for Treatment of Serious Infections in Elderly Patients / C.A.J.J. Jaspers, H. Kieft, B. Speelberg, [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1998. – Vol. 42. № 5. – P. 1233–1238.
165. Jelliffe, R.W. Describing Assay Precision-Reciprocal of Variance Is Correct, Not CV Percent: Its Use Should Significantly Improve Laboratory Performance / R.W. Jelliffe, A. Schumitzky, D. Bayard, [et al.] // *Ther Drug Monit*. – 2015. – Vol. 37. - № 3. – P. 389-94.
166. Jelliffe, R.W. Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications / R.W. Jelliffe, M. Neely. – Academic Press, 2016. – 434 P.

167. Jelliffe, R.W. Optimizing Individualized Dosage Regimens of Potentially Toxic Drugs / R.W. Jelliffe, A.Schumitzky, R. Leary, [et al.]; In R. Krishna (Ed.): Pharmacokinetic Applications in Drug Development. – Springer, Boston, MA, 2004. – P. 477-528.
168. Kalil, A. Management of adults with hospital acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society / A. Kalil, M. Metersky, M. Klompas, [et al.] // Clin Infect Dis. – 2016. – Vol. 63. № - 5. – P. e61–111.
169. Kang, J.S. Overview of therapeutic drug monitoring / J.S. Kang, M.H. Lee // Korean J Intern Med. – 2009. – Vol. 24. - № 1. – P. 1-10.
170. Kelly, H.C. A comparison of the pharmacokinetics of meropenem after administration by intravenous injection over 5 min and intravenous infusion over 30 min / H.C. Kelly, M. Hutchinson, S.J. Haworth // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1995. – Vol. 36(Suppl A). – P. 35–41.
171. Kikawada, M. Aspiration and infection in the elderly / M. Kikawada, T. Iwamoto, M. Takasaki // Drugs Aging. – 2005. – Vol. 22. - № 2. – P. 115-130.
172. Koivula, I. Risk factors for pneumonia in the elderly I. Koivuila, M. Sten, P.H. Mäkelä // Am J Med. – 1994. – Vol. 96. - № 4. – P. 313-320.
173. Kothekar, A.T. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria / A.T. Kothekar, J.V. Divatia, S.N. Myatra, [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2020. - Vol. 10. - № 1. – P. 4.
174. Kumar, A. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury / A. Kumar, N.P. Singh // Indian J Crit Care Med. – 2015. – Vol. 19. № 2. – P. 99-108.
175. Leary, R. An adaptive grid non-parametric approach to pharmacokinetic and dynamic (PK/PD) population models / R. Leary, R. Jelliffe, A. Schumitzky, [et al.] // 14th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems, CBMS 2001. – 2001. – P. 389-394

176. Leibovitz, A. Pathogenic colonization of oral flora in frail elderly patients fed by nasogastric tube or percutaneous enterogastric tube / A. Leibovitz, G. Plotnikov, B. Habet, [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* - 2003. – Vol. 58. - № 1. – P. M52-M55.
177. Leroy, A. Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194,660) and its metabolite (ICI 213,689) in healthy subjects and in patients with renal impairment / A. Leroy, J.P. Fillastre, F. Borsa-Lebas, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1992. – Vol. 36. - № 12. – P. 2794-8.
178. Lertwattanachai, T. Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: a randomized controlled trial / P. Montakantikul, V. Tangsujaritvijit, [et al.] // *J intensive care.* – 2020. - Vol. 8. - № 1. – P. 26
179. Li, C. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections / C. Li, X. Du, J.L. Kuti, [et al.] // *J Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 51. - № 5. – P. 1725–1730.
180. Liang, S.Y. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly / S.Y. Liang // *Emerg Med Clin North Am.* – 2016. – Vol. 34. - № 3. – P. 501-22.
181. Liebchen, U. Therapeutic drug monitoring-guided high dose meropenem therapy of a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* - A case report / U. Liebchen, M. Paal, J. Jung, [et al.] // *Respir Med Case Rep.* - 2019. – Vol. 29. – P. 100966.
182. Linden, P. Safety Profile of Meropenem / P. Linden // *Drug Safety.* – 2007. – Vol. 30. - № 8. – P. 657–668.
183. Lipman, J. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story / J. Lipman, A.A. Udy, J.A. Roberts // *Anaesth Intensive Care.* – 2011. – Vol. 39. - № 6. – P. 999-1000.
184. Ljungberg, B. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men / B. Ljungberg, I. Nilsson-Ehle // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1992. – Vol. 36. - № 7. – P. 1437–1440.
185. Lonsdale, D.O. Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid:

- difficulty in achieving adequate drug concentrations / D.O. Lonsdale, A.A. Udy, J.A. Roberts, [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. - 2013. – Vol. 118. - № 2. – P. 297–301.
186. Lu, C. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery / C. Lu, Y. Zhang, M. Chen, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2016. – Vol. 60. - № 11. – P. 6619-6625.
187. Mabilat, C. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics / C. Mabilat, M.F. Gros, D. Nicolau, [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2020. – Vol. 39. - № 5. – P. 791-797.
188. Mahmoud, S.H. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing / S.H. Mahmoud, C. Shen // *Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 9. - № 3. – P. 36.
189. Makris, K. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes / K. Makris, L. Spanou // *Clin Biochem Rev*. – 2016. – Vol. 37. - № 2. – P. 85-98.
190. Mallappallil, M. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management / M. Mallappallil, E.A Friedman, B.G. Delano, [et al.] // *Clin Pract (Lond)*. – 2014. – Vol. 11. - № 5. – P. 525-535.
191. Mandell, L.A. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia / L.A. Mandell // *Infect Dis Clin North Am*. – 2004. – Vol. 18. - № 4. – P. 761-776.
192. Mangoni, A.A. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications / A.A. Mangoni, S.H. Jackson // *Br J Clin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 57. - № 1. – P. 6-14.
193. Marchant, B. Pharmacokinetic Factors Influencing Variability in Human Drug Response / B. Marchant // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 1981. – Vol. 10(Suppl 39). – P. 5–14.
194. Marrie, T.J. Community-acquired pneumonia in the elderly / T.J. Marrie // *Clin Infect Dis*. – 2000. - Vol. 31. - № 4. – P. 1066-1078.
195. Martin, S. J. Infectious Diseases in the Critically Ill Patients / S.J. Martin, R.J. Yost // *Journal of Pharmacy Practice*. – 2011. – Vol. 24. - № 1. – P. 35–43.

196. Mattappalil, A. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review / A. Mattappalil, K.A. Mergenhagen // *Clin Ther.* – 2014. – Vol. 36. - № 11. – P. 1489-1511.
197. Mattioli, F. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients / F. Mattioli, C. Fucile, V. Del Bono, [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 72. - № 7. – P. 839-48.
198. McKinnon, P.S. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections / P.S. McKinnon, J.A. Paladino, J.J. Schentag // *Int J Antimicrob Agents.* – 2008. - Vol. 31. - № 4. – P. 345–351.
199. Medellín-Garibay, S.E. Influence of Mechanical Ventilation on the Pharmacokinetics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients / S.E. Medellín-Garibay, S. Romano-Moreno, P. Tejedor-Prado, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. - № 12. - P. 01249-17.
200. Mendes, R.S. Fluids in ARDS: more pros than cons / R.S. Mendes, P. Pelosi, M.J. Schultz, [et al.] // *Intensive Care Med Exp.* – 2020. – Vol. 8(Suppl 1). – P. 32.
201. Meng, L. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults / L. Meng, E. Mui, M.K. Holubar, [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* - 2017. – Vol. 37. - № 11. – P. 415–1431.
202. Miller, A.D. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations / A.D. Miller, A.M. Ball, P.B. Bookstaver, [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2011. – Vol. 31. - № 4. – P. 408-23.
203. Millett, E.R. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study / E.R. Millett, J.K. Quint, L. Smeeth, [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. - № 9. – P. e75131.
204. Monajati, M. Clinical effectiveness of high dose versus standard dose of meropenem in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant

- bacteria: a randomized single-blind clinical trial / M. Monajati, S. Ala, M. Aliyali, [et al.] // *Infect Disord Drug Targets*. – 2021. – Vol. 21. - № 2. – P. 244-283.
205. Moon, J.H. Implication of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity on Lung Function in Healthy Elderly: Using Korean National Health and Nutrition Examination Survey / J.H. Moon, M.H. Kong, H.J. Kim // *J Korean Med Sci*. – 2015. – Vol. 30. - № 11. – P. 1682-8.
206. Moon, Y.S. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients / Y.S. Moon, K.C. Chung, M.A. Gill // *Clin Infect Dis*. – 1997. – Vol. 24(Suppl 2). – P. S249-S255.
207. Mora-Gutiérrez, J. M. Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. / J.M. Mora-Gutiérrez, M.F. Slon Roblero, I. Castaño Bilbao, [et al.] // *Revista Española de Geriátria y Gerontología*. – 2017. – Vol. 52. - № 3. – P. 152–158.
208. Mouton, J. W. Meropenem Clinical Pharmacokinetics / J.W. Mouton, J.N. van den Anker // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1995. – Vol. 28. - № 4. – P. 275–286.
209. Mouton, J.W. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach / J.W. Mouton, D.F. Brown, P. Apfalter, [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2012. – Vol. 18. - № 3. – P. E37-45.
210. Muller, A.E. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? / A.E. Muller, B. Huttner, A. Huttner // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78. - № 4. – P. 439-451.
211. Munoz-Gomez, S. Meropenem delirium: a previously unrecognized neurologic side effect / S. Munoz-Gomez, A. Gran, B.A. Cunha // *Journal of Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 27. - № 2. – P. 120–121.
212. Nei, A.M. Predictors of Augmented Renal Clearance in a Heterogeneous ICU Population as Defined by Creatinine and Cystatin C / K.B. Kashani, R. Dierkhising, [et al.] // *Nephron*. – 2020. – Vol. 144. - № 7. – p. 313-320.
213. Neo, H.Y. Higher rates of carbapenem-related seizures in older hospitalised adults / H.Y. Neo, K.T. Tan, C. Caroline, [et al.] // *Intern Med J*. – 2020. - Vol. 50. - № 1. - P. 123-127.
214. Nicolau, D.P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem /

- D.P. Nicolau // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47. - № 1. – P. S32–S40.
215. Nielsen, E.I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: a step toward model-based dose optimization / E.I. Nielsen, O. Cars, L.E. Friberg // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. - № 10. – P. 4619-30.
216. Nojiri, S. Comorbidity status in hospitalized elderly in Japan: Analysis from National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups / S. Nojiri, H. Itoh, T. Kasai, [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. - № 1. – P. 20237.
217. Norrby, S.R. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem / S.R. Norrby, K.M. Gildon // *Scand J Infect Dis.* – 1999. – Vol. 31. - № 1. – P. 3-10.
218. Onichimowski, D. Population pharmacokinetics of standard dose meropenem in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a prospective observational trial / D. Onichimowski, A. Będźkowska, H. Ziółkowski, [et al.] // *Pharmacol Rep.* – 2020. – Vol. 72. - № 3. – P. 719-729.
219. O'Riordan, S. Serum cystatin C is not a better marker of creatinine or digoxin clearance than serum creatinine / S. O'Riordan, E. Ouldred, S. Brice, [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53. - № 4. – P. 398-402.
220. Oshima, K. Efficacy of High-Dose Meropenem (Six Grams per Day) in Treatment of Experimental Murine Pneumonia Induced by Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* / K. Oshima, S. Nakamura, N. Iwanaga, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 61. - № 1. – P. e02056-16.
221. Osthoff, M. Prolonged administration of  $\beta$ -lactam antibiotics - a comprehensive review and critical appraisal / M. Osthoff, M. Siegemund, G. Balestra, [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2016. – Vol. 146. – P. w14368.
222. Owen, E.J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials in Critically Ill Patients / E.J. Owen, G.A. Gibson, S.A. Buckman // *Surgical Infections.* – 2018. – Vol. 19. - № 2. – P. 155–162.
223. Pai, M.P. Antibiotic Drug Interactions / M.P. Pai, K.M. Momary, K.A. Rodvold // *Med Clin North Am.* – 2006. – Vol. 90. - № 6. – P. 1223–1255.

224. Palmer, L.B. Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly / L.B. Palmer, K. Albulak., S. Fields, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164. - № 3. – P. 464-468.
225. Parker, S.L. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients / S.L. Parker, F.B. Sime, J.A. Roberts // *Curr Opin Infect Dis.* – 2015. – Vol. 28. - № 6. – P. 497-504.
226. Pea, F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability / F. Pea // *Curr Opin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 18-22.
227. Pea, F. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? / F. Pea, P. Viale // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. - № 3. – P. 214.
228. Pea, F. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach / F. Pea, P. Viale, P. Cojutti, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. - № 12. – P. 6343-8.
229. Pea, F. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? / F. Pea, P. Siega, P. Cojutti, [et al.] // *Int J Antimicrob Agents.* – 2017. – Vol. 49. - № 2. – P. 255–8
230. Peck, R.W. The right dose for every patient: a key step for precision medicine / R.W. Peck // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2015. – Vol. 15. - № 3. – P. 145–146.
231. Petrosillo, N. Treatment options for community-acquired pneumonia in the elderly people / N. Petrosilo, M.A. Cataldo, F. Pea // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2015. – Vol. 13. - № 4. – P. 473-485.
232. Phe, K. Optimizing Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Management in Patients with Sepsis: A Review / K. Phe, E.L. Heil, V.H. Tam // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 222(Suppl 2). – P. S132–S141.

233. Ponnappan, S. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions / S. Ponnappan, U. Ponnappan // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 14. - № 8. – P. 1551-85.
234. Poston, J.T. Sepsis associated acute kidney injury / J.T. Poston, J.L. Koyner // *BMJ.* – 2019. – Vol. 364. – P. k4891.
235. Quan, T.P. Infections in Oxfordshire Research Database (IORD). Increasing burden of community-acquired pneumonia leading to hospitalisation, 1998-2014 / T.P. Quan, N.J. Fawcett, J.M. Wrightson, [et al.] // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71. № 6. – P. 535-42.
236. Quintiliani, R. Sr. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for critical care clinicians / R. Quintiliani Sr, R. Quintiliani Jr // *Crit Care Clin.* – 2008. - Vol. 24. - № 2. – P. 335-48.
237. Ramirez, J.A. Overview of community-acquired pneumonia in adults. [Электронный ресурс]/ J.A. Ramirez // *Literature review current through: Nov. 2019.* – URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>
238. Regueira, T. Physiopathology of acute renal failure during sepsis / T. Regueira, M. Andresen, M. Mercado, [et al.] // *Medicina Intensiva (English Edition).* – 2011. – Vol. 35. - № 7. – P. 424–432.
239. Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock / A. Rhodes, L. Evans, W. Alhazzani, [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43. - № 3. – P. 304–77.
240. Rhodes, N.J. Defining clinical exposures of cefepime for gram-negative bloodstream infections that are associated with improved survival / N.J. Rhodes, J.L. Kuti, D.P., [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. - Vol. 60. - № 3. – P. 1401–1410.
241. Robatel, C. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients / C. Robatel, L.A.

- Decosterd, J. Biollaz, [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43. - № 12. – P. 1329-1340.
242. Roberts, D.M. *Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens* / D.M. Roberts, J. Sevastos, J.E. Carland, [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2018. – Vol. 13. - № 8. – P. 1254-1263.
243. Roberts, J.A. DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? / J.A. Roberts, S.K. Paul, M. Akova, [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2014. - Vol. 58. - № 8. – P. 1072–83.
244. Roberts, J.A. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic / J.A. Roberts, J.J. De Waele, G. Dimopoulos, [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 12. – P. 152.
245. Roberts, J.A. How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics / J.A. Roberts, G.M. Joynt, G.Y.S. Choi, [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2012. – Vol. 39. - № 3. – P. 187–192.
246. Roberts, J.A. International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions / J.A. Roberts, M.H. Abdul-Aziz, J. Lipman, [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2014. - Vol. 14. - № 6. – P. 498-509.
247. Roberts, J.A. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution / J.A. Roberts, C.M. Kirkpatrick, M.S. Roberts, [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2009. – Vol. 64. - № 1. – P. 142–50.
248. Roberts, J.A. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient / J.A. Roberts, J. Lipman // *Critical Care Medicine.* – 2009. – Vol. 37. -№ 3. – P. 840–851.

249. Roberts, J.A. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis-bolus versus continuous administration? / J.A. Roberts, M. S. Roberts, T.A. Robertson, [et al.] // *Crit Care Med.* – 2009. - Vol. 37. - № 3. – P. 926-933.
250. Roberts, J.A. Right dose, right now: customized drug dosing in the critically ill / J.A. Roberts, A. Kumar, J. Lipman // *Crit Care Med.* – 2017. - Vol. 45. - № 2. – p. 331-336.
251. Roberts, J.A. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials / J.A. Roberts, R. Norris, D.L. Paterson, [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 73. -№ 1. – P. 27-36.
252. Roberts, J.A. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept / A. Roberts, M. Ulldemolins, M.S. Roberts [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2010. – Vol. 36. - № 4. – P. 332-339.
253. Rodriguez, A.E. New perspectives in Aspiration Community Acquired Pneumonia / A.E. Rodriguez, M.I. Restrepo // *Expert Review of Clinical Pharmacology.* – 2019. – Vol. 12. - № 10. – P. 991-1002.
254. Roehr, A.C. Creatinine – clearance as predictor for meropenem clearance [Электронный ресурс] / A.C. Roehr, O.R. Frey, A. Köberer, [et al.] // *ESCMID eLibrary.* EV0080. – 2015. – URL: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/?q=roehr&id=2173&L=0&x=0&y=0](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=roehr&id=2173&L=0&x=0&y=0)
255. Romanelli, G. Carbapenems in the Treatment of Severe Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Elderly Patients: A Comparative Study Against Standard Therapy / G. Romanelli, P. Cravarezza, A. Pozzi, [et al.] // *Journal of Chemotherapy.* – 2002. – Vol. 14. - № 6. – P. 609–617.
256. Ruiz, J.G. Therapeutic drug monitoring in the elderly / J.G. Ruiz, S. Array, D.T. Lowenthal // *American Journal of Therapeutics.* – 1996. – Vol. 3. - № 12. – P. 839.
257. Rutter, W.C. Comparative Rates of Nephrotoxicity in Patients Treated With Piperacillin-Tazobactam and Meropenem: A Retrospective Cohort Study / W.C. Rutter, D.S. Burgess // *Open Forum Infectious Diseases.* – 2016. – Vol. 3.(Suppl1). – P.1814.

258. Rutter, W.C. Incidence of Acute Kidney Injury among Patients Treated with Piperacillin-Tazobactam or Meropenem in Combination with Vancomycin / W.C. Rutter, D.S. Burgess // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62. - № 7. – P. e00264-18.
259. Salehifar, E. Drug use evaluation of Meropenem at a tertiary care university hospital: A report from Northern Iran / A. Salehifar, A. Shiva, M. Moshayedi, [et al.] // *J Res Pharm Pract.* - 2015.- Vol. 4. - №4. - P. 222-5.
260. Schaeffner, E.S. Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older / E.S. Schaeffner, N. Ebert, P. Delanaye, [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 2012. – Vol. 157. - № 7. – P. 471.
261. Scharf, C. Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness-Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice / C. Scharf, M. Paal, I. Schroeder, [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – Vol. 9. - № 3. – P. 131.
262. Schein, L. Profile of the elderly admitted into general intensive care units in Rio Grande, Southern Brazil: results of a cross-sectional survey / L. Schein, J.A. Cesar // *Rev Bras Epidemiol.*-2010.- Vol.13. - № 2. – P. 289-301.
263. Schneider, E.L. Infectious diseases in the elderly/ E.L. Schneider. // *Ann Intern Med.* -1983.- Vol. 98. - № 3. – P. 395-400.
264. Sepúlveda, R.A. Plasma and Renal Cortex Meropenem Concentrations in Patients Undergoing Percutaneous Renal Biopsy [Электронный ресурс] / R.A. Sepúlveda, P. Downey, D. Soto, [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2019. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/1368397/>
265. Shah, P.M. Parenteral carbapenems / P.M. Shah // *Clin Microbiol Infect.* – 2008. – Vol. 14. - P.175-180.
266. Shah, S. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient / S. Shah, G. Barton, A.J. Fischer // *Intensive Care Soc.* – 2015. - Vol. 16. - № 2. – P. 147-153.
267. Shenoy, P. Elderly patients' participation in clinical trials / P. Shenoy, A. Harugeri // *Perspect Clin Res.* – 2015. – Vol. 6. - № 4. – P. 184-9.

268. Sime, F.B. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization / F.B. Sime, A.A Udy, J.A. Roberts // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2015. – Vol. 24. – P. 1–6.
269. Sime, F.B. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial / F.B. Sime, M.S. Roberts, I.S. Tiong, [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* - 2015. – Vol. 70. – P. 2369–2375
270. Sime, F.B. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review / F.B. Sime, M.S. Roberts, S.L. Peake, [et al.] // *Ann Intensive Care*. – 2012. – Vol. 2. - № 1. – P. 35.
271. Simon, P. Meropenem Plasma and Interstitial Soft Tissue Concentrations in Obese and Nonobese Patients-A Controlled Clinical Trial / P.Simon, D. Petroff, D. Busse, [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9. - № 12. – P. 931.
272. Sinnollareddy, M.  $\beta$ -Lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review / M. Sinnollareddy, M.S. Roberts, J. Lipman, [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2012. – Vol. 39. - № 6. – P. 489–496.
273. Steffens, N.A. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review / N.A. Steffens, E.S. Zimmermann, S.M. Nichelle, [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2021. – Vol. 46. - P. 610-621.
274. Stupka, J.E. Community-acquired pneumonia in elderly patients / J.E. Stupka, E.M. Mortensen, A. Anzueto, [et al.] // *Aging health*. – 2009. – Vol. 5. - № 6. - P. 763-774.
275. Taccone, F.S. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock / F.S. Taccone, P.F. Laterre, T. Dugernier, [et al.] // *Crit Care*. – 2010. - Vol. 14. - № 4. – P. R126.
276. Taccone, F.S. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa septic shock / F.S. Taccone, F. Cotton, S. Roisin, [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56. - № 4. – P. 2129–2131.

277. Tam, V.H. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections / V.H. Tam, P.S. McKinnon, R.L. Akins, [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2002. – Vol. 50. – P. 425–8.
278. Tamatsukuri, T. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose / T. Tamatsukuri, M. Ohbayashi, N. Kohyama, [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2018. – Vol. 24. - № 10. – P. 834-840.
279. Tegeder, I. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration / I. Tegeder, F. Neumann, F. Bremer, [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 65. - № 1. – P. 50-57.
280. Thalhammer, F. Single Dose Pharmacokinetics of Meropenem during Continuous Venovenous Hemofiltration / F. Thalhammer, P. Schenk, H. Burgmann, [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1998. – Vol. 42. -№ 9. – P. 2417–2420.
281. Thalhammer, F. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients / F. Thalhammer, F. Traunmuller, I. El Menyawi, [et al.] // *I Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 1999. – Vol. 43. - № 4. – P. 523–527.
282. Tomaselli, F. Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by in vivo microdialysis / F. Tomaselli, A. Maier, V. Matzi, [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2004. – Vol. 48. - № 6. – P. 2228-2232.
283. Tröger, U. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring / U. Tröger, A. Drust, J. Martens-Lobenhoffer, [et al.] // *International Journal.* – 2012. – Vol. 40. - № 4. – P. 370-2.
284. Udy, A. A. Subtherapeutic Initial  $\beta$ -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients / A.A. Udy, J.M. Varghese, M. Altukroni, [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 142. - № 1. – P. 30–39.
285. Udy, A. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury / A. Udy, R. Boots, S. Senthuran, [et al.] // *Anesth Analg.* – 2010. – Vol. 111. – P. 1505-1010.

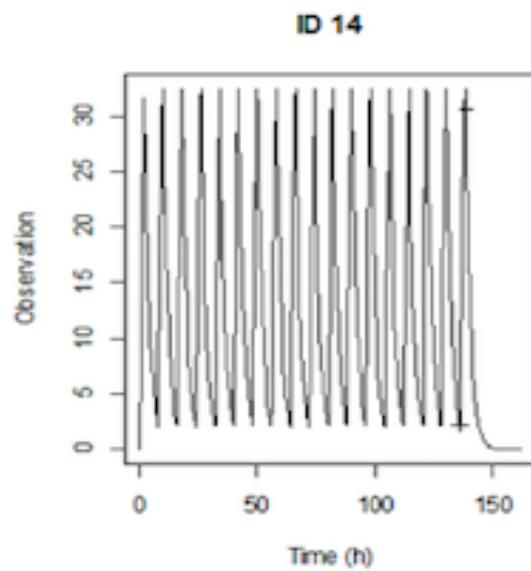
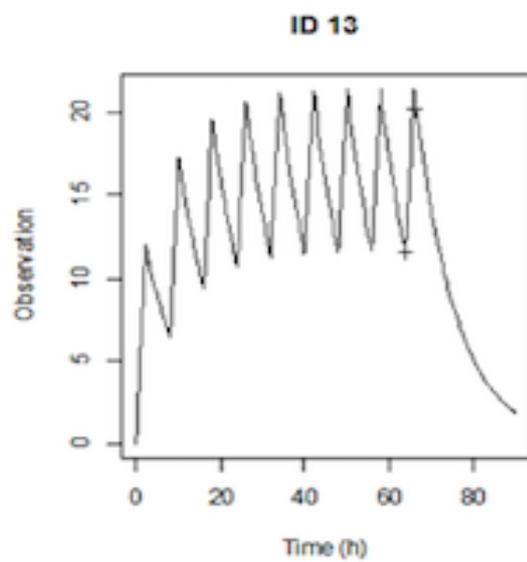
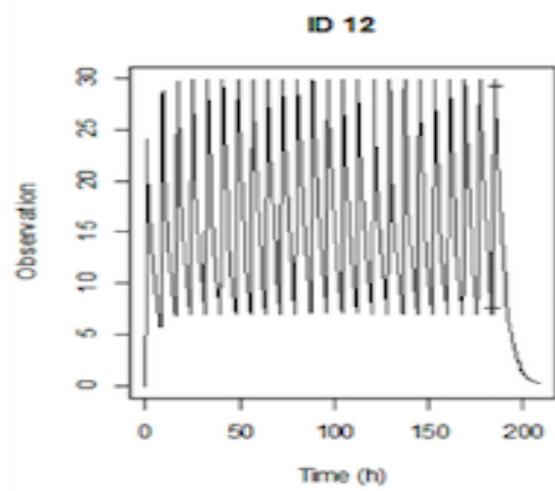
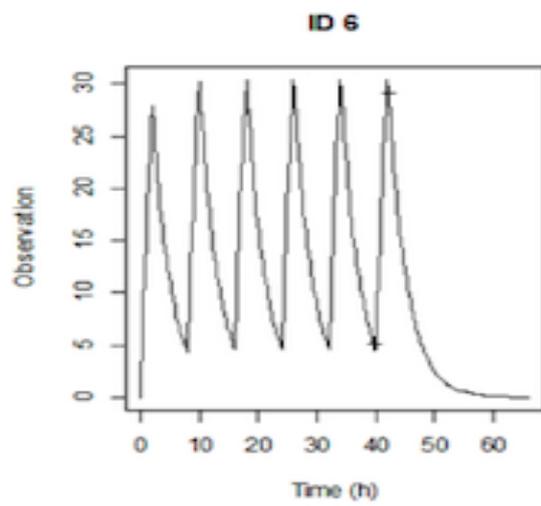
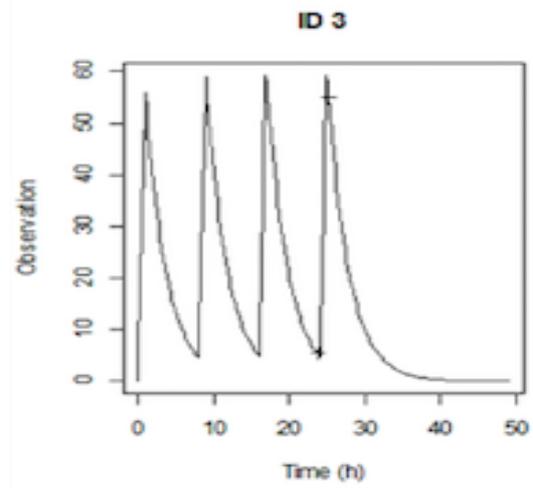
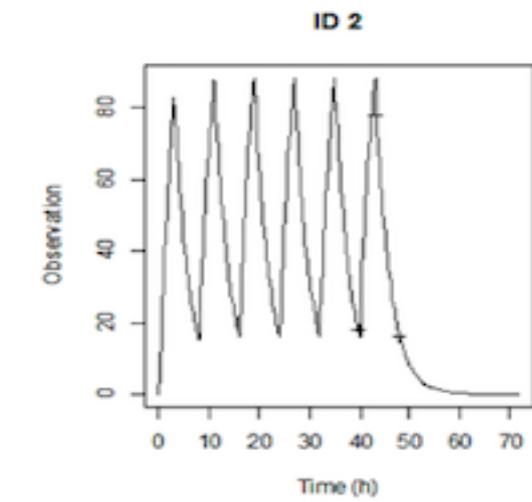
286. Udy, A.A. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients / A.A. Udy, J.A. Roberts, J. Lipman // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 539–543
287. Ulldemolins, M. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy / S. Vaquer, M. Llauroadó-Serra, [et al.] // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18. - № 3. – P. 227.
288. Ulldemolins, M. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements / M. Ulldemolins, D. Soy, M. Llauroadó-Serra, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – P. 5520–8.
289. Usman, M. Population pharmacokinetics of meropenem in elderly patients: dosing simulations based on renal function / M. Usman, O.R. Frey, G. Hempel // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 73. - № 3. – P. 333-342.
290. Van Dalen, R. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients / R. Van Dalen, T.B. Vree // *Intensive Care Medicine.* – 1990. – Vol. 16(Suppl 3). – P. S235–S238.
291. van Lent - Evers, N.A. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis / N.A. van Lent – Evers, R.A. Mathot, W.P Geus, [et al.] // *Ther Drug Monit.* – 1999. – Vol. 21. - № 1. – P. 63–73.
292. Veiga R.P. Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients / R.P. Veiga, J. Paiva // *Crit Care.* – 2018. – Vol. 22. - № 1. – P. 233
293. Verbeeck, R. K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction / R.K. Verbeeck // *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2008. – Vol. 64. - № 12. – P. 1147–1161.
294. Verma, V. Proteinuria in the elderly: evaluation and management / V. Verma, R. Kant, N. Sunnoqrot, [et al.] // *International Urology and Nephrology.* - 2012. – Vol. 44. - № 6. – P. 1745–1751.

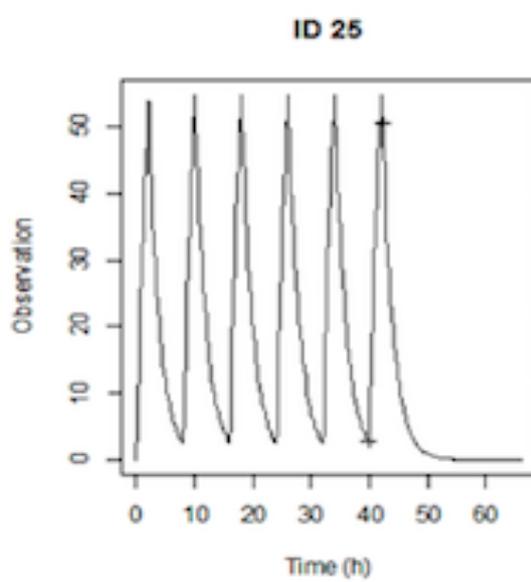
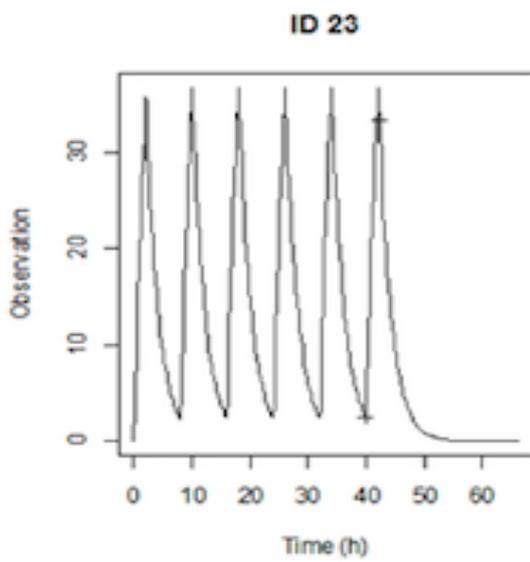
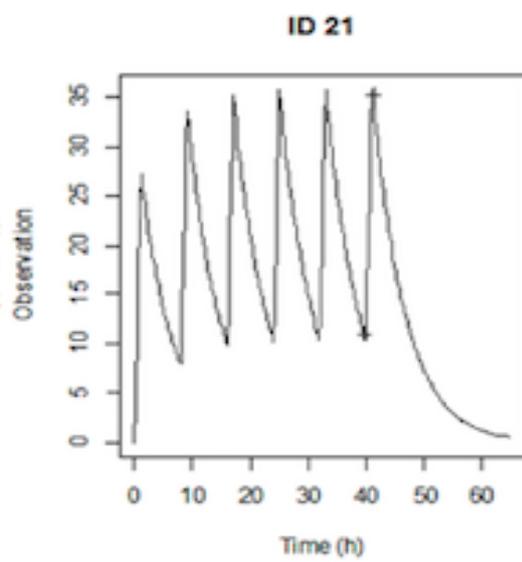
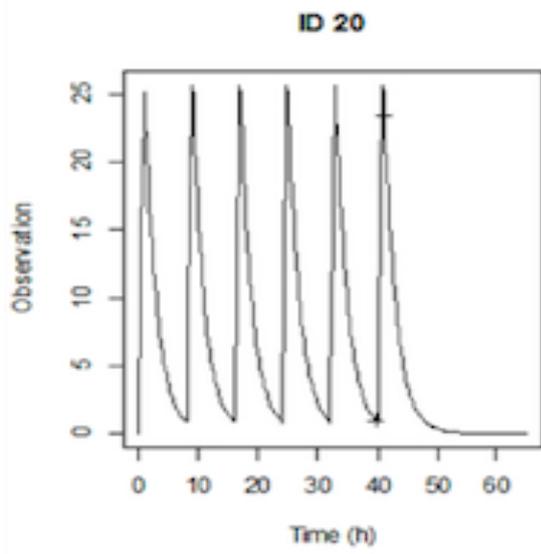
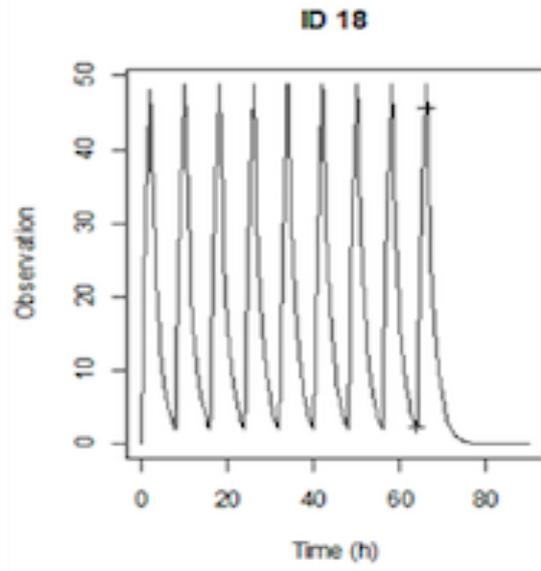
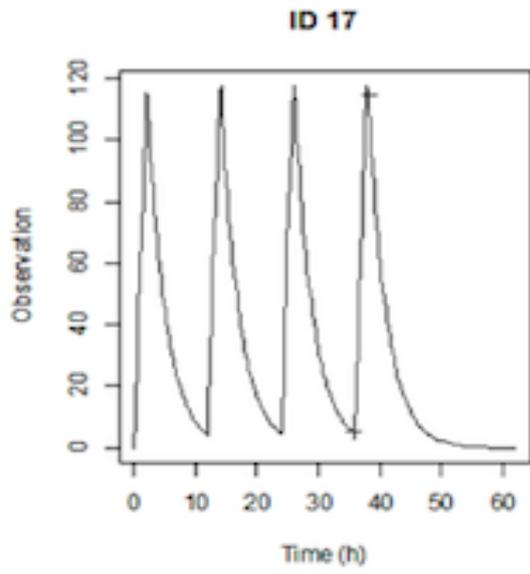
295. Viasus, D. Pharmacotherapy for community – acquired pneumonia in the elderly / D. Viasus, J.A. Nunez – Ramos, S.A. Vilorio, [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18. - № 10. – P. 957-964.
296. Vila-Corcoles, A. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study / A. Vila-Corcoles, O. Ochoa-Gondar, T. Rodriguez-Blanco, [et al.] // *Respir Med.* – 2009. – Vol. 103. – № 2. – P.309-316.
297. Von Baum, H. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors / H. Von Baum, T. Welte, R. Marre, [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2009. – Vol. 35. – № 3. – P. 598–615.
298. Vos, T. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / T. Vos, S.S. Lim, S, C. Abbafati, [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 396. - № 10258. – P. 1204–1222.
299. Walden, A.P. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort / A.P. Walden, G.M. Clarke, S. McKechnie, [et al.] // *Crit care.* – 2014. – Vol. 18. - № 2. – P. R58.
300. Walson, P.D. Therapeutic drug monitoring in special populations / P.D. Walson // *Clinical Chemistry.* – 1998. – Vol. 44. - № 2. – P. 415–419.
301. Weinstein, J.R. The aging kidney: physiological changes / J.R. Weinstein, S. Anderson // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 17. – № 4. – P. 302-7.
302. Werner, H. Infektionen im Alter - was ist anders? / H. Werner, J. Kuntsche // *Z Gerontol Geriat.* – 2000. – Vol. 33. - № 5. – P. 350–356.
303. Wetzels, J. F. M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study / J.F.M. Wetzels, L.A.L.M. Kiemeney, D.W. Swinkels, [et al.] // *Kidney International.* – 2007. – Vol. 72. - № 5. – P. 632–637.
304. Williams, P. Antimicrobial dosing in Critical Care: A pragmatic adult dosing nomogram / P. Williams, G. Beall, M.O. Cotta, [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2019. – Vol. 55. - № 2. – P. 105838.

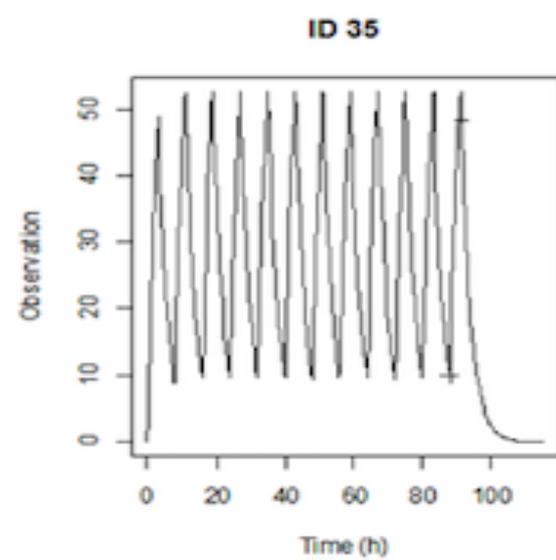
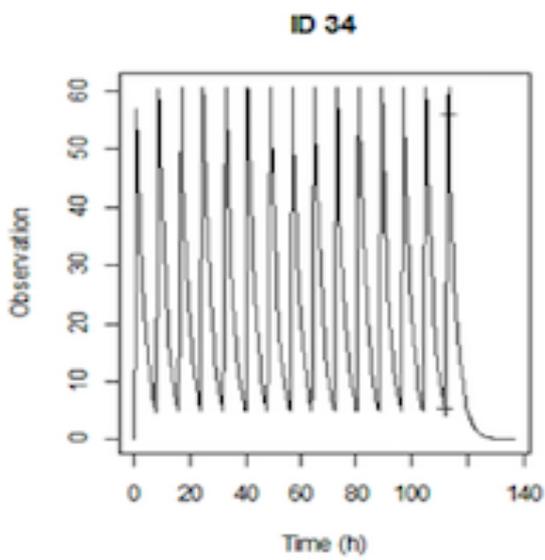
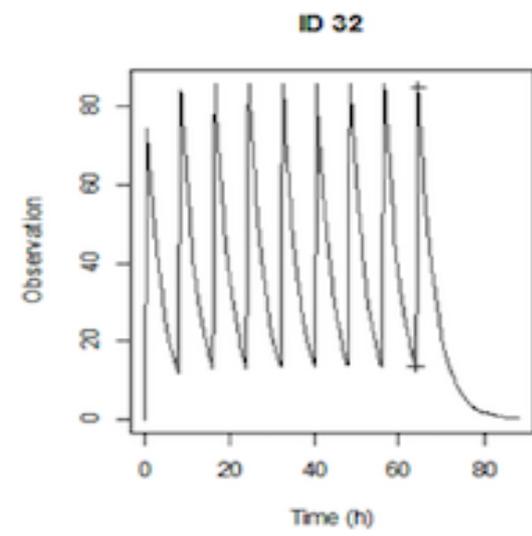
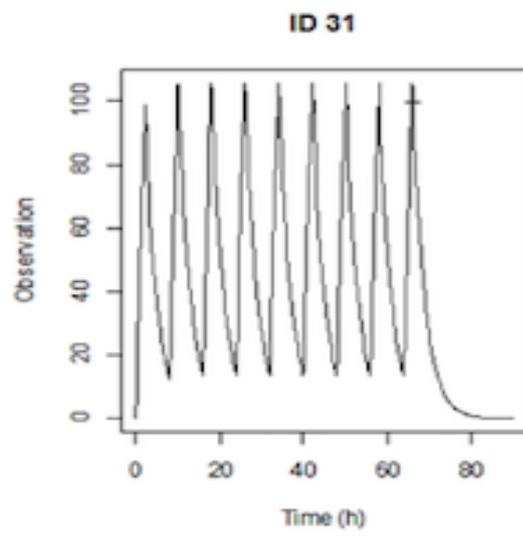
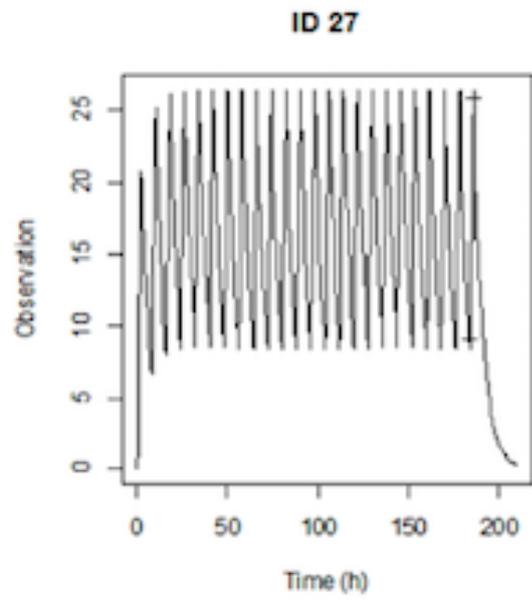
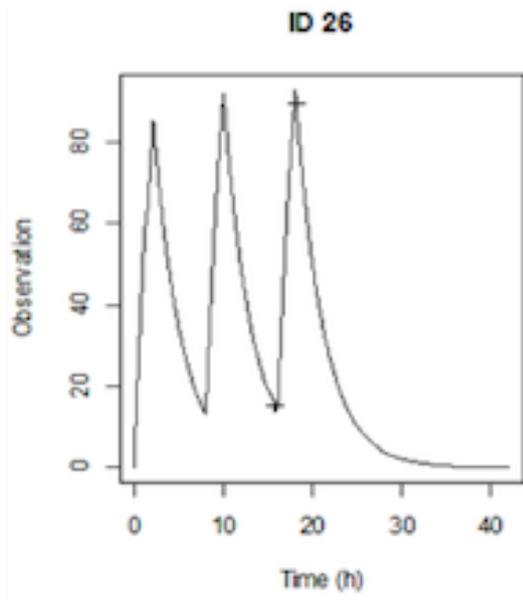
305. Wiseman, L. R. Meropenem / L.R. Wiseman, A.J. Wagstaff, R.N. Brogden, [et al.] // *Drugs*. – 1995. – Vol. 50. - № 1. – P. 73–101.
306. Wong, G. Comparison of the accuracy and precision of pharmacokinetic equations to predict free meropenem concentrations in critically ill patients / A. Farkas, R. Sussman, et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2014. - Vol. 59. - № 3. – P. 1411–1417.
307. Wong, G. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? / G. Wong, F.B. Sime, J. Lipman, [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2014. - Vol. 14. – P. 288
308. Wong, G. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures / G. Wong, S. Briscoe, B. McWhinney, [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 73. - № 11. – P. 3087-3094.
309. World Health Organization (WHO) [Электронный ресурс]: official web-site. - URL: [https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1)
310. World Health Organization. World report on ageing and health. 2015. [Электронный ресурс]: official web-site. – URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/186463>
311. Wyatt, C. M. Therapy Insight: how changes in renal function with increasing age affect cardiovascular drug prescribing / C.M. Wyatt, M.C. Kim, J.A. Winston // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2006. – Vol. 3. - № 2. – P. 102–109.
312. Xu, A. Diagnosis of severe community-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* through next-generation sequencing: a case report / A. Xu, H. Zhu, B. Gao. [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. - P. 45.
313. Yang, K. Corynebacteria as a cause of pulmonary infection: a case series and literature review / K. Yang, R.L. Kruse, W.V. Lin, [et al.] // *Pneumonia (Nathan)*. – 2018. – Vol. 10. – P. 10.

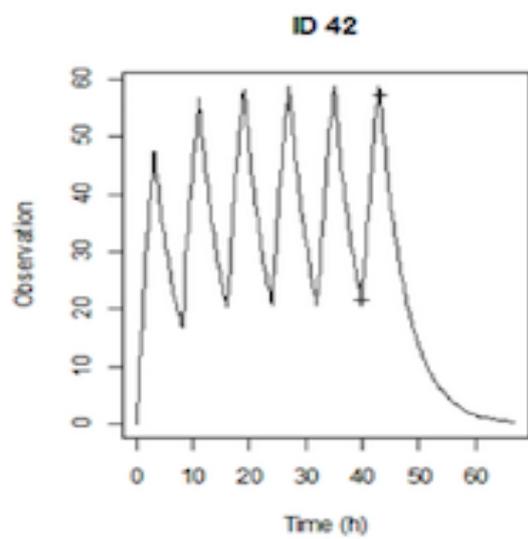
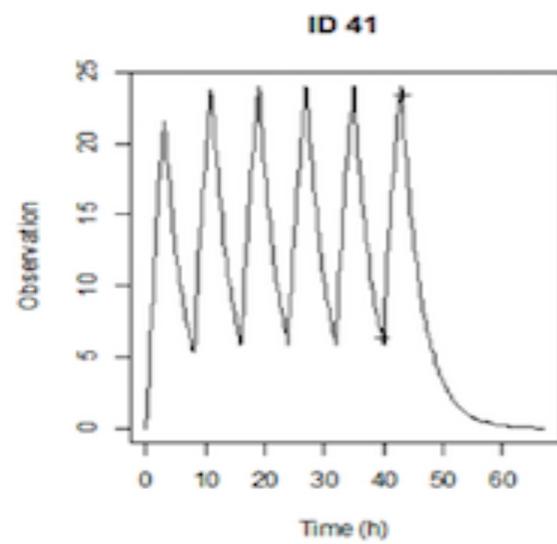
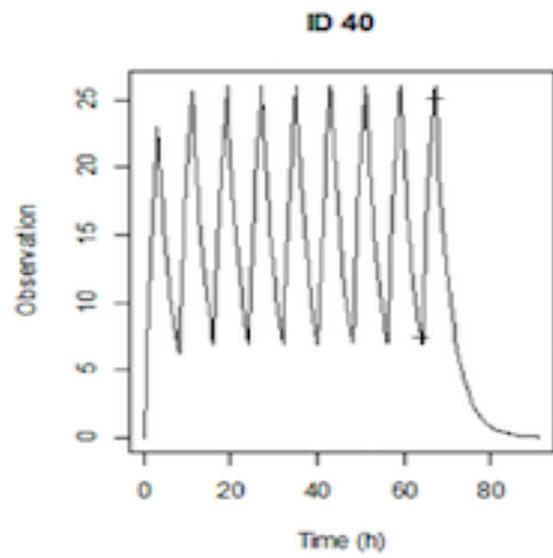
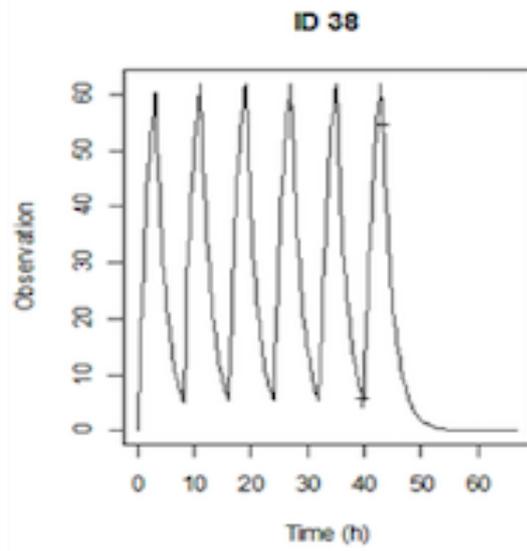
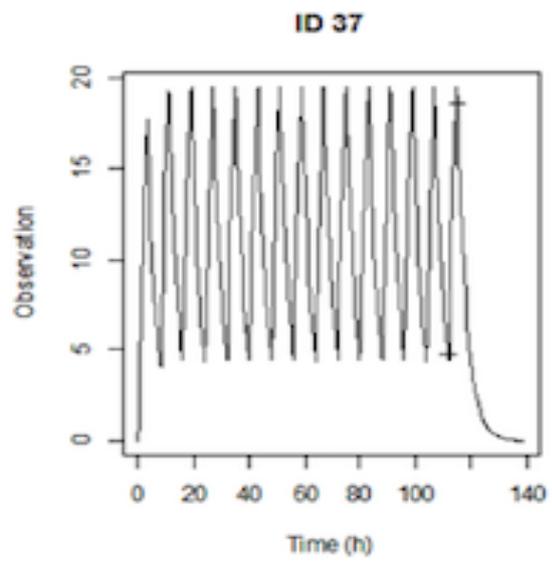
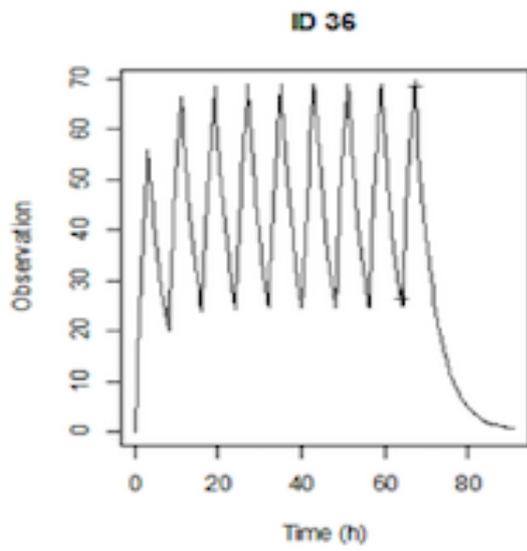
314. Ye, Z.K. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis / Z.K. Ye, H.L. Tang, S.D. Zhai // PLoS One. – 2013. - Vol. 8. – № 10. - P. e77169
315. Ye, Z.K. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review / Z.K. Ye, C. Li, S.D. Zhai // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – № 6. - P. e99044
316. Yokota, L.G. Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality / L.G. Yokota, B.M. Sampaio, E.P. Rocha, [et al.] // Int J Nephrol Renovasc Dis. – 2018. – Vol. 11. – P. 217-224.
317. Yoshikawa, T.T. Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management / T.T. Yoshikawa, D.C Norman // Journal of the American Geriatrics Society. – 2017. - Vol. 65. - № 3. – P. 631–641.
318. Yu, W. Intensive care unit use and mortality in the elderly / W. Yu, A.S. Ash, N.G. Levinsky, [et al.] // J Gen Intern Med. – 2000. – Vol. 15. - № 2. – P. 97-102.
319. Zarbock, A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies / A. Zarbock, H. Gomez, J.A. Kellum // Curr Opin Crit Care. – 2014. – Vol. 20. - № 6. – P. 588-595.
320. Zarjou, A. Sepsis and Acute Kidney Injury / A. Zarjou, A. Agarwal // Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. - Vol. 22. - № 6. – P. 999–1006.
321. Zhanel, G. G. Comparative Review of the Carbapenems / G.G. Zhanel, R. Wiebe, L. Dilay, [et al.] // Drugs. – 2007. – Vol. 67. - № 7. – P. 1027–1052.
322. Zhou, Q.T. Meropenem Dosing Based on a Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model in Elderly Patients with Infection of the Lower Respiratory Tract / Q.T. Zhou, B. He, N. Shen, [et al.] // Drugs Aging. – 2017. – Vol. 34. - № 2. – P. 115-121.

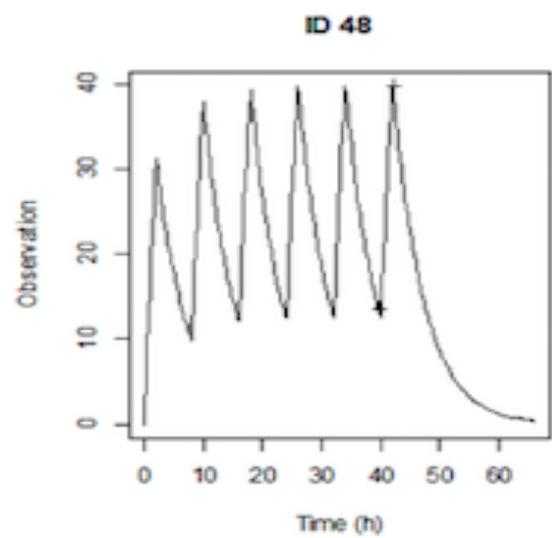
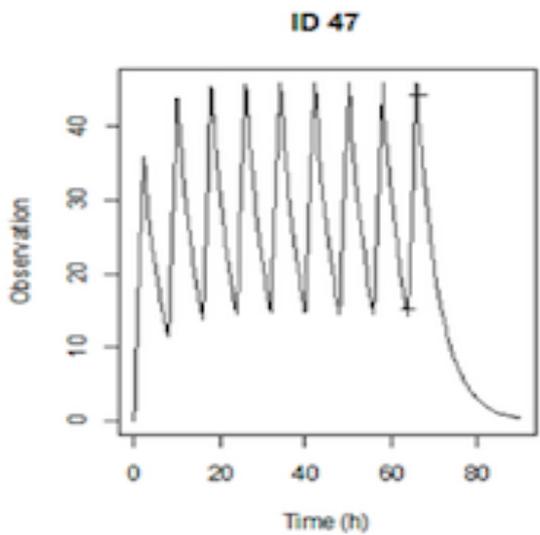
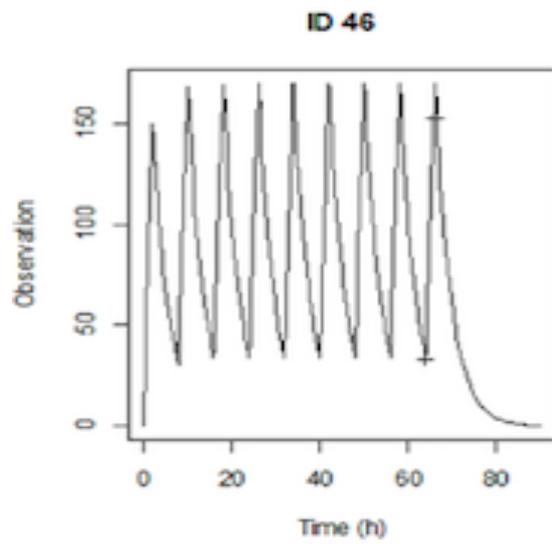
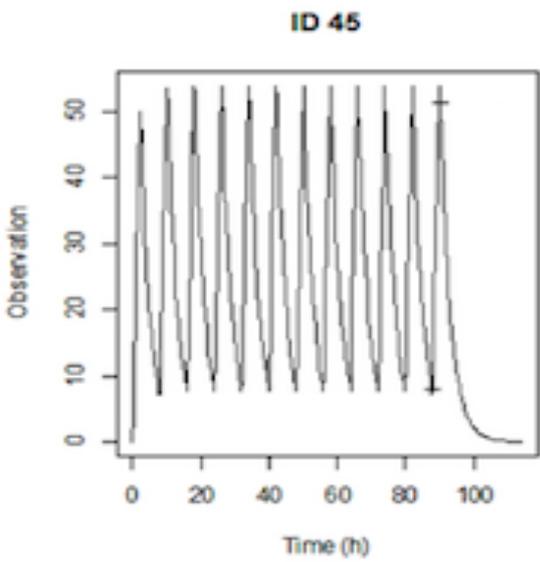
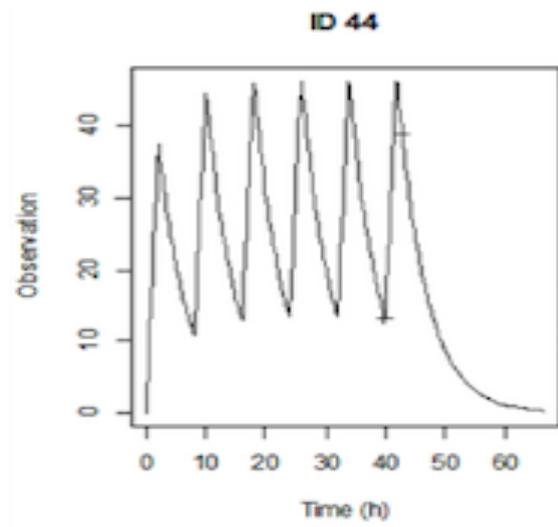
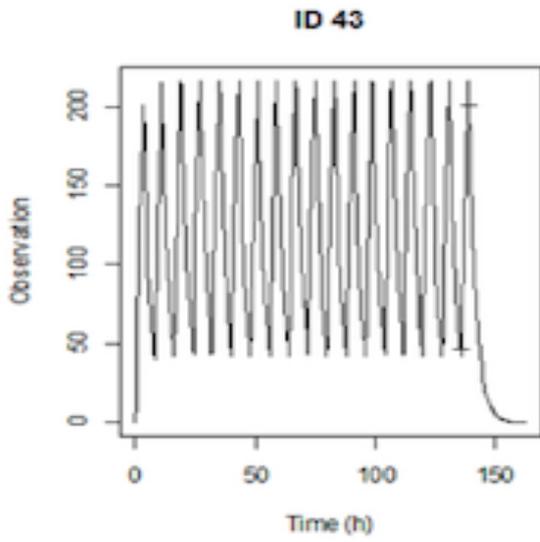
## ПРИЛОЖЕНИЕ

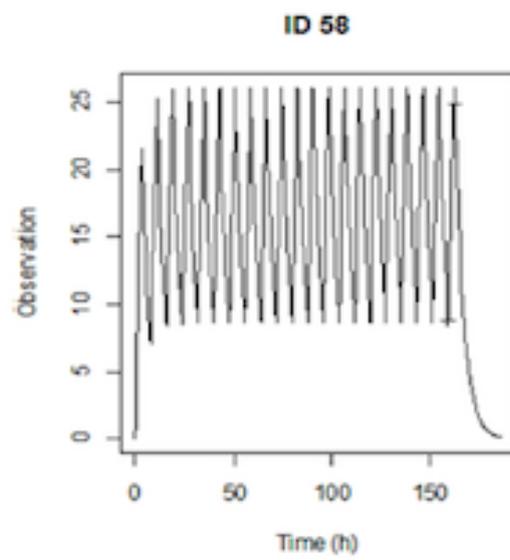
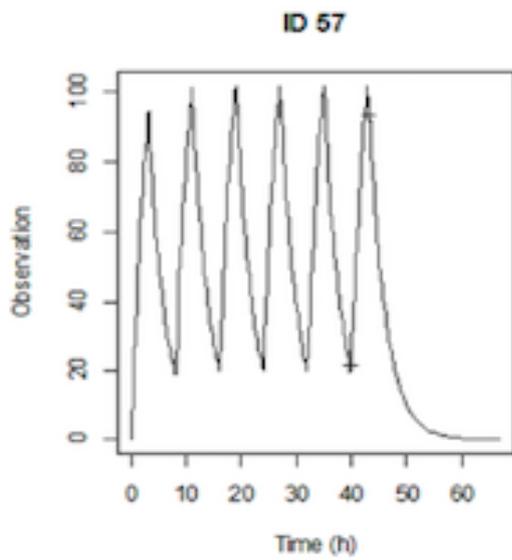
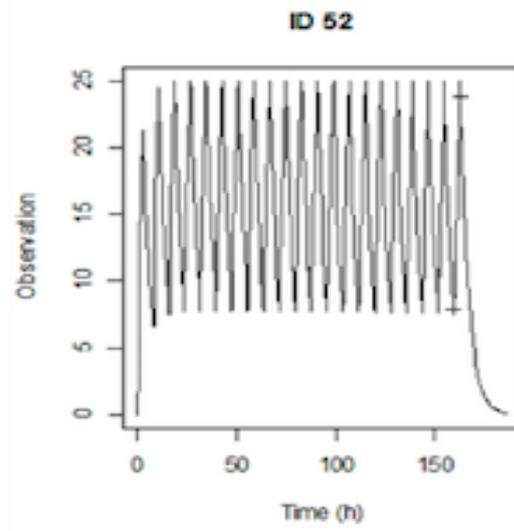
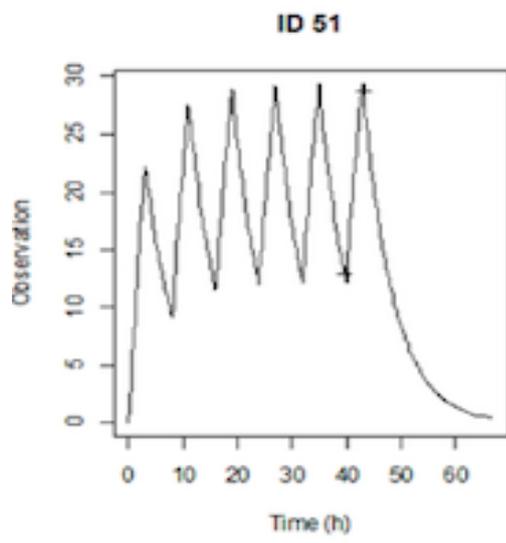
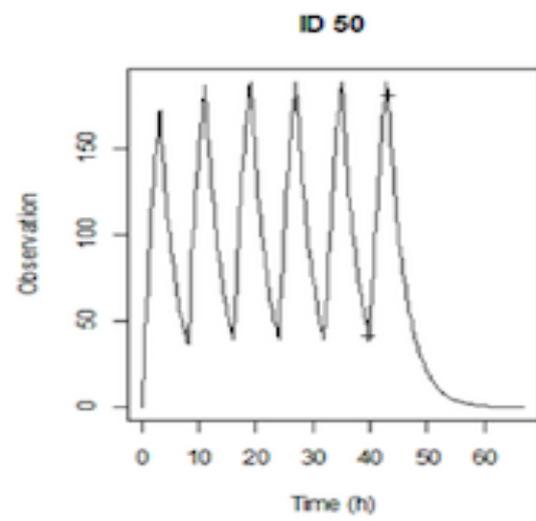
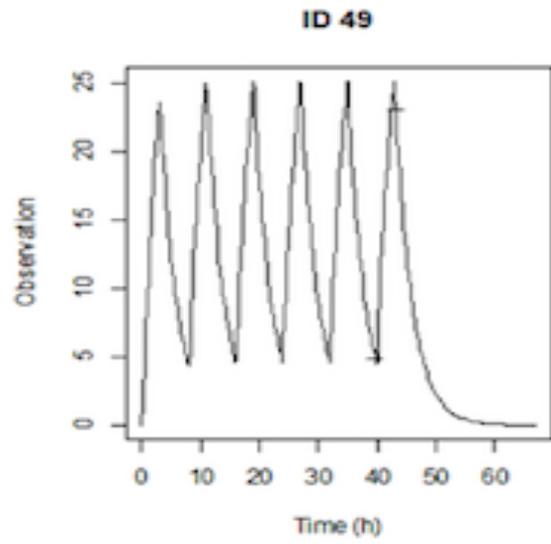


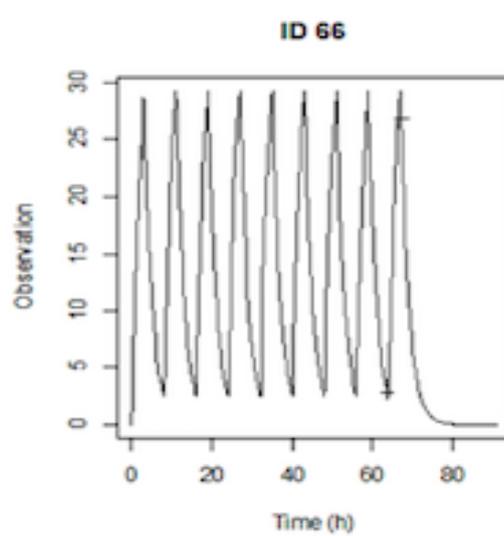
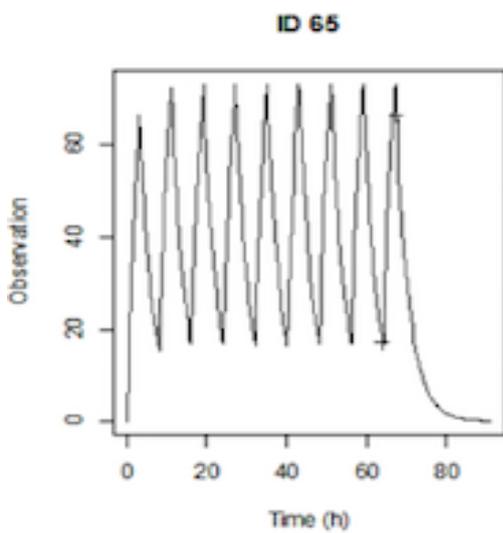
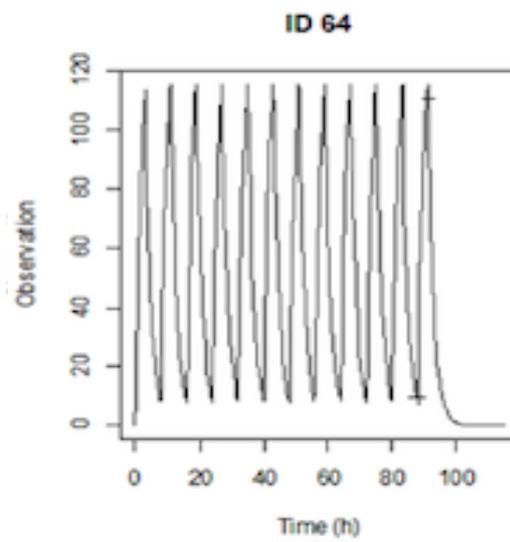
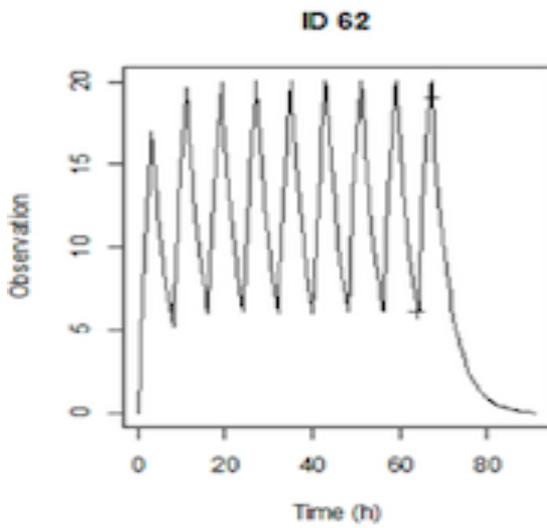
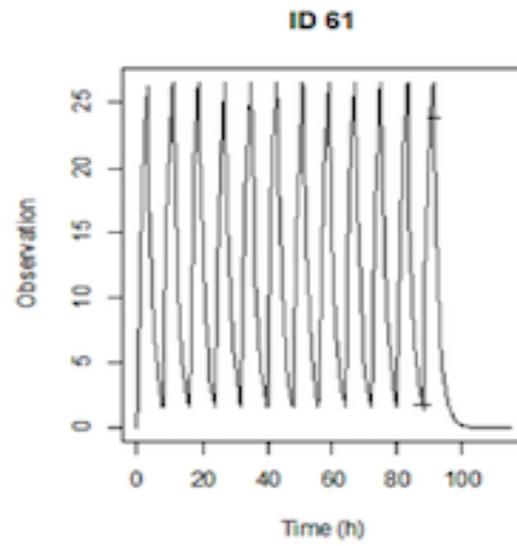
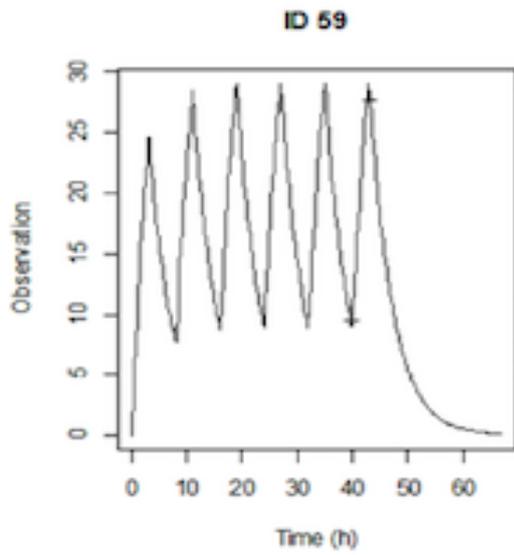


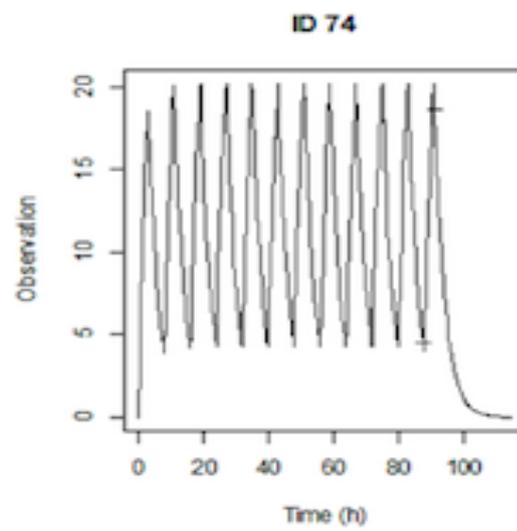
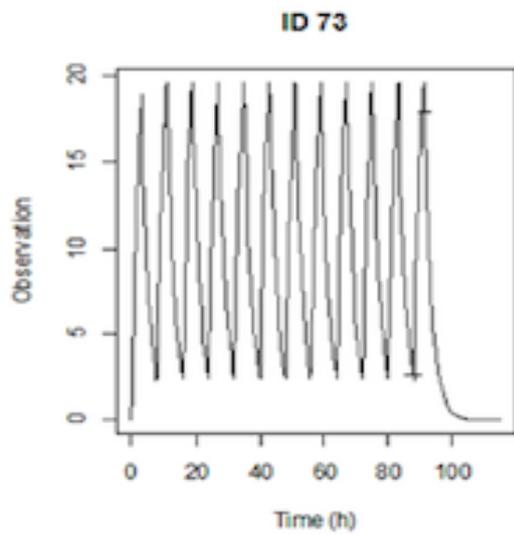
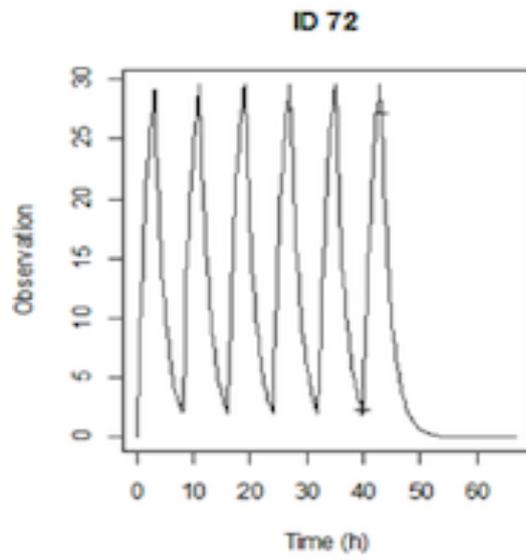
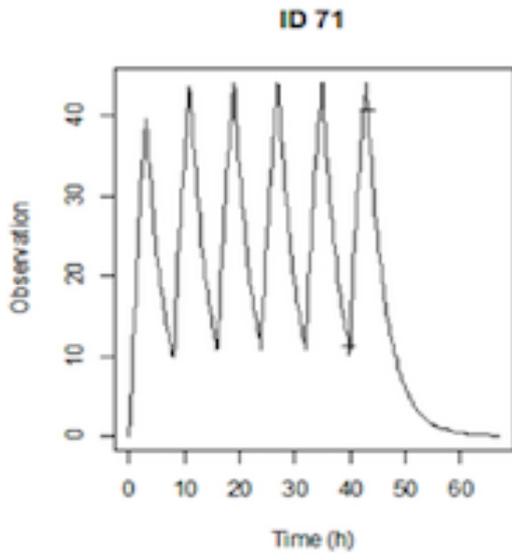
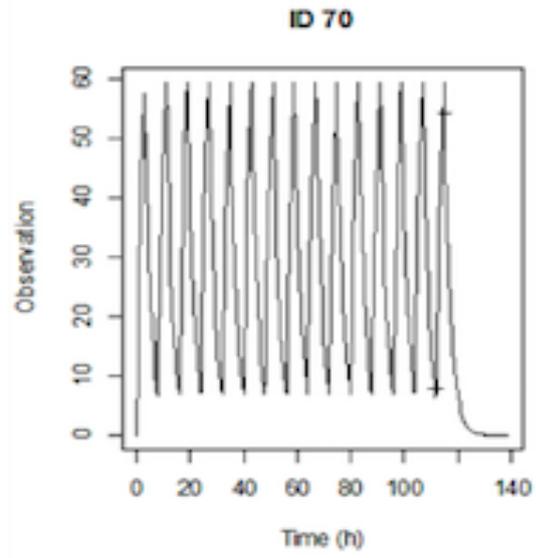
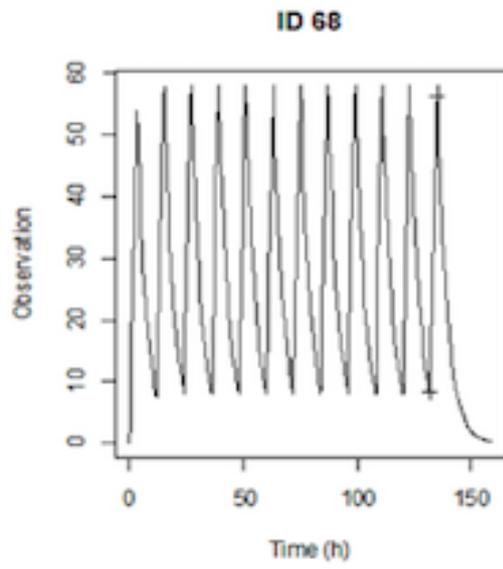


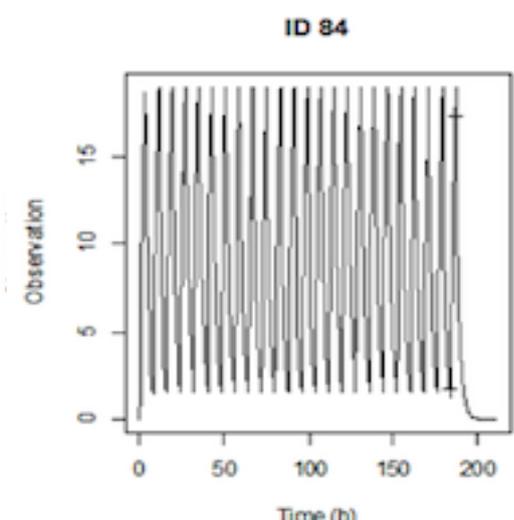
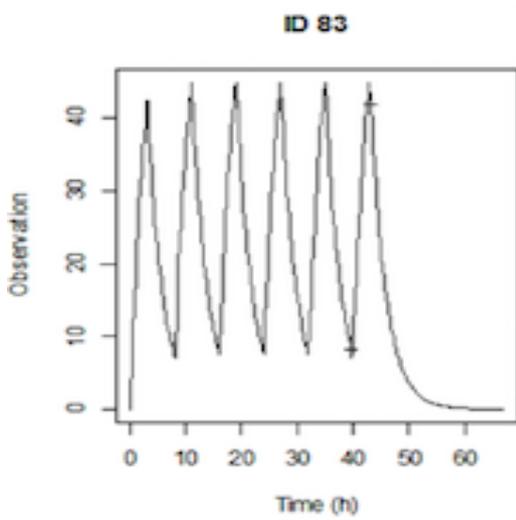
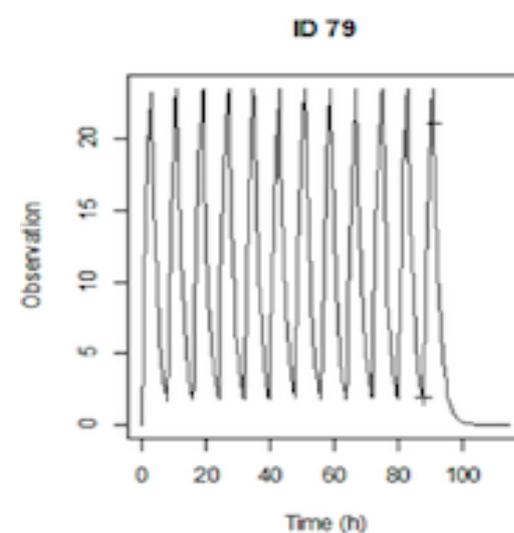
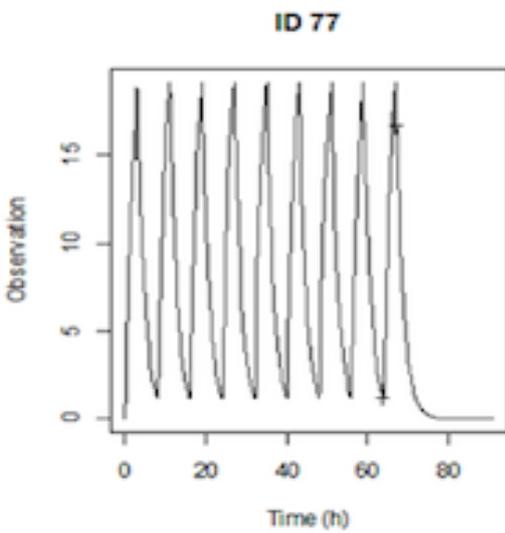
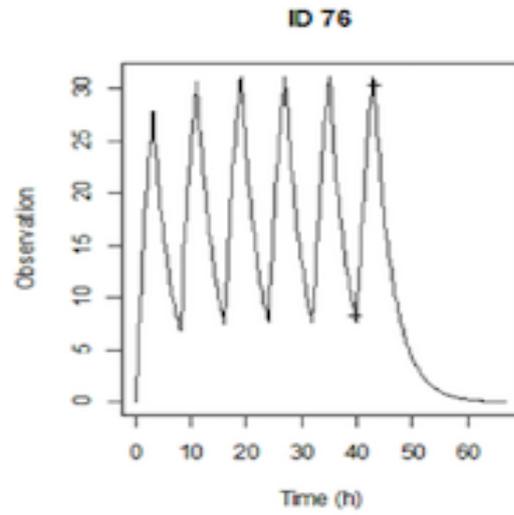
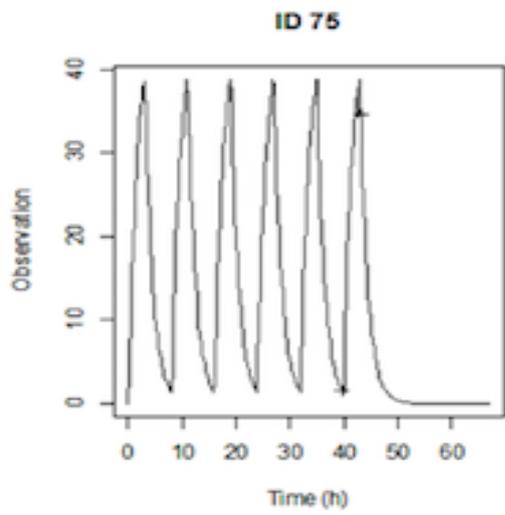


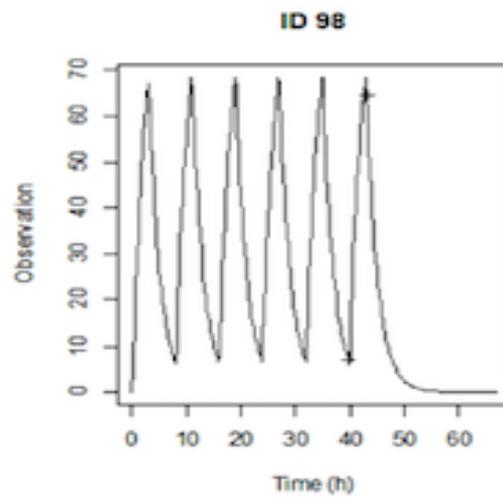
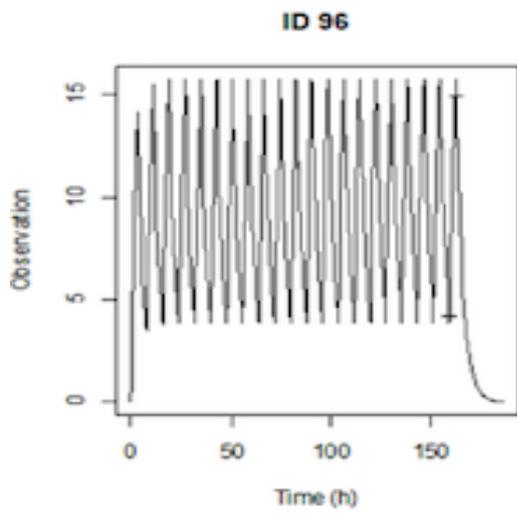
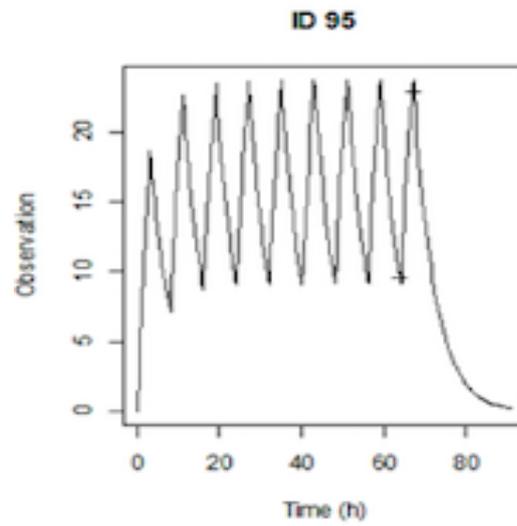
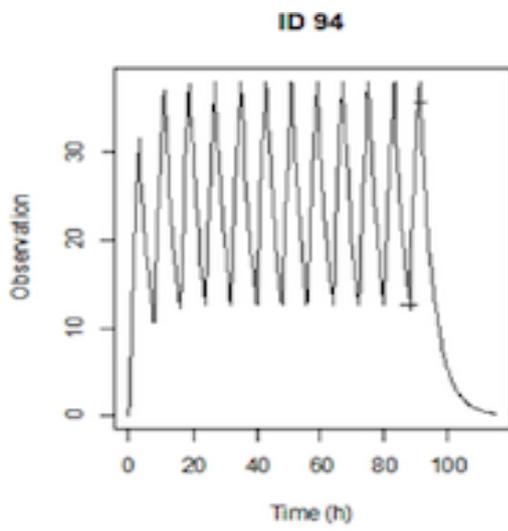
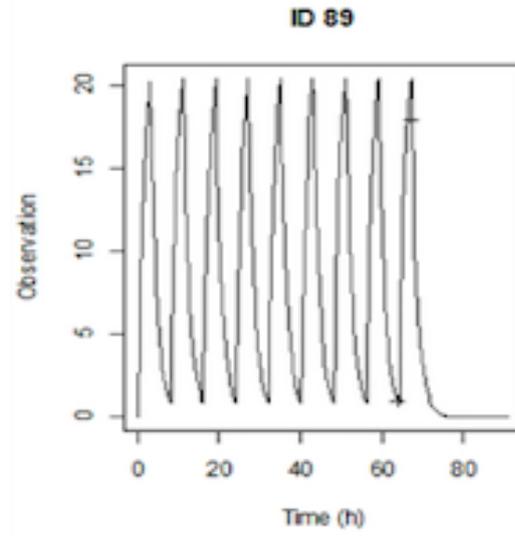
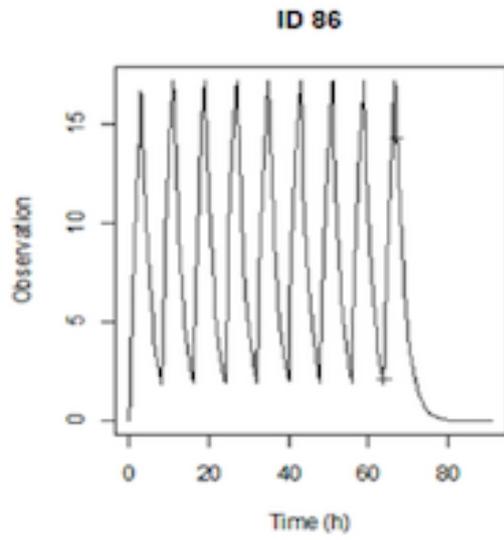


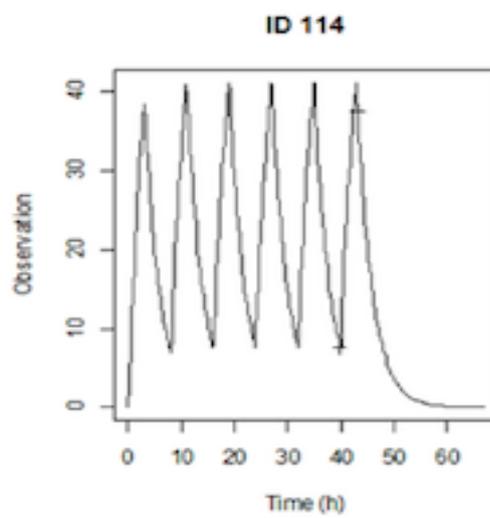
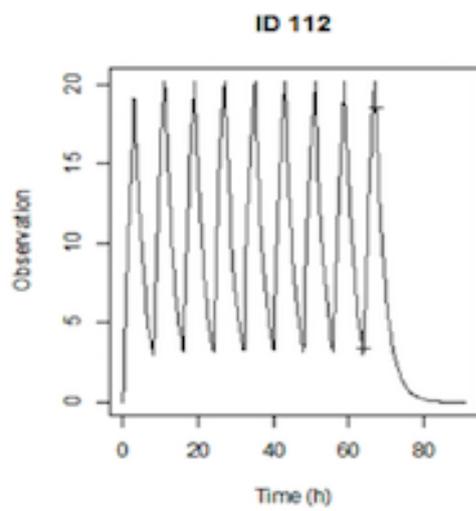
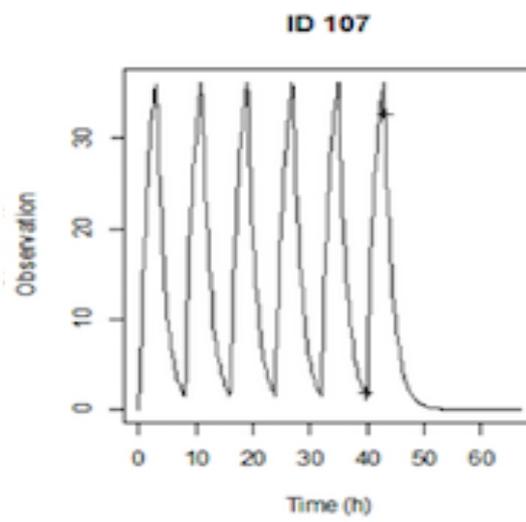
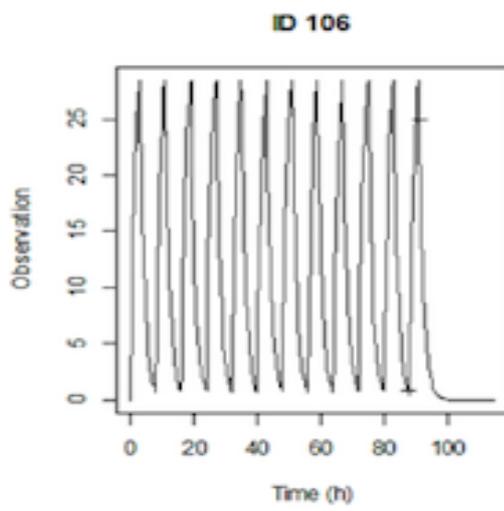
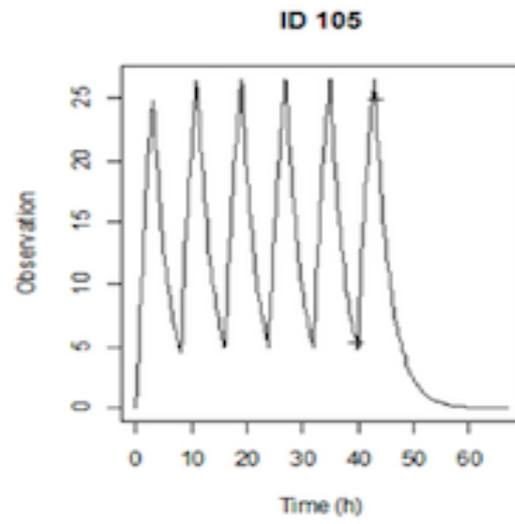
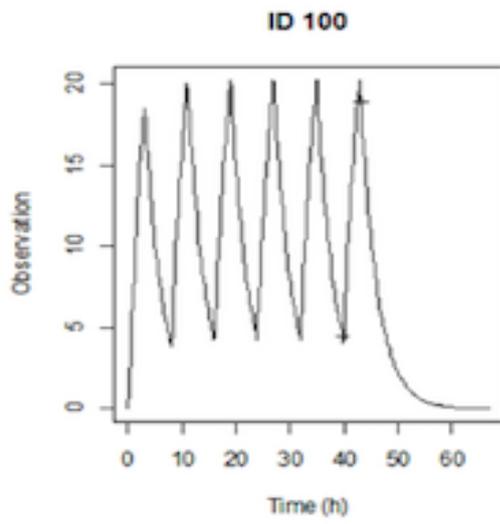


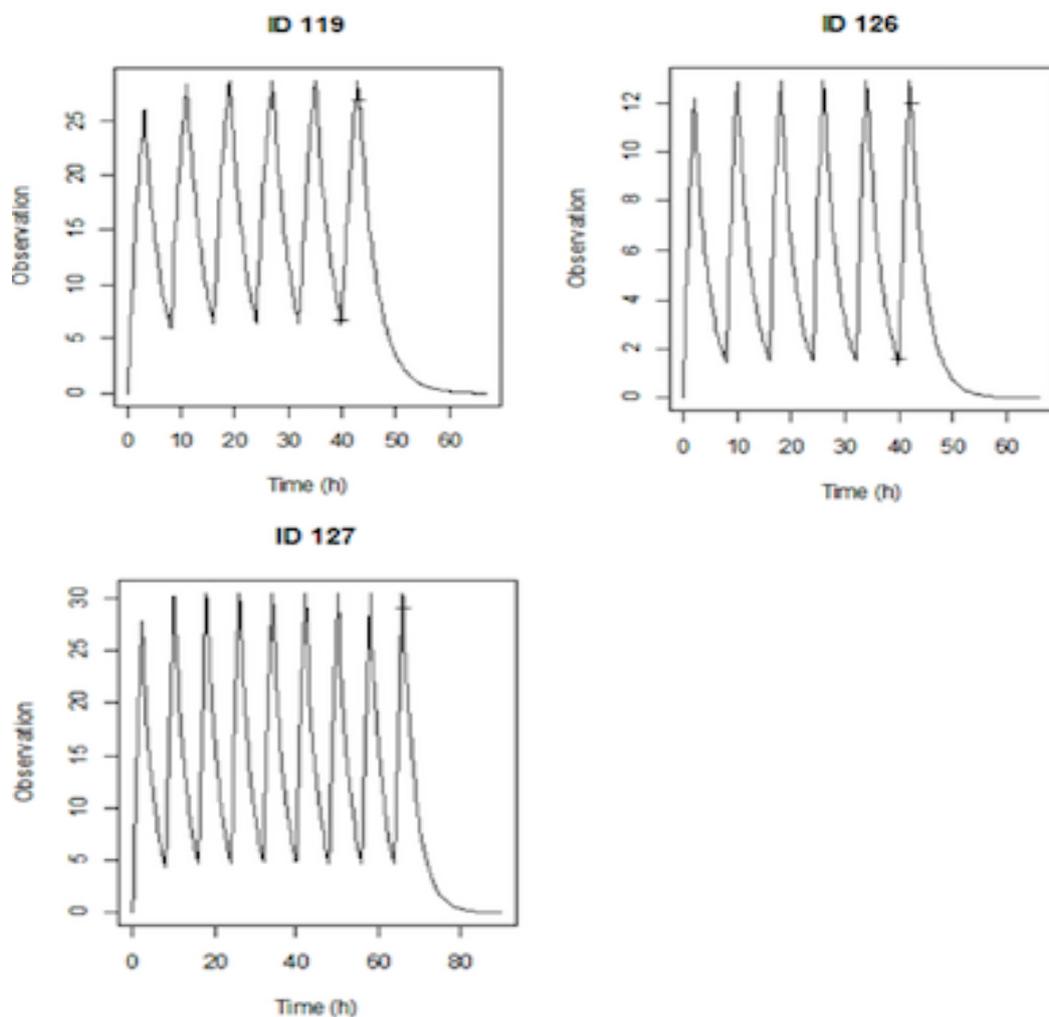












**Рисунок 11** - Примеры индивидуальных ФК кривых.

**Примечание:** Крестиком отмечены измерения концентрации меропенема. ФК кривая рассчитана на основе линейной однокамерной модели и оценок индивидуальных ФК параметров пациента. Представлены части ФК кривой, на фоне которой проводилась процедура ТЛМ.