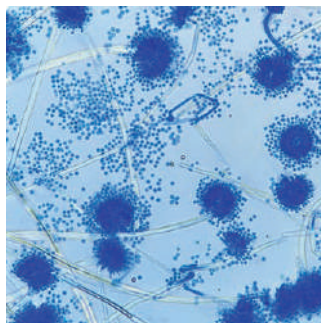




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биопенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая

Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бондарева И.Б.¹, Зырянов С.К.^{1,2}, Ченкуров М.С.¹, Пуцман Г.А.^{1,2}, Савоцкая А.М.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:

Ирина Борисовна Бондарева

Эл. почта: i_bondareva@yahoo.com

Ключевые слова: линезолид, терапевтический лекарственный мониторинг, популяционное ФК/ФД моделирование, взрослые пациенты.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучение фармакокинетики (ФК) по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) и разработка популяционной фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) модели линезолида для индивидуализации дозирования взрослым пациентам, находящимся в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. Ретроспективное исследование ФК линезолида было проведено по результатам ТЛМ (стратегия «пик-спад») с включением данных 23 пациентов, находившихся в ОРИТ и получавших стандартный режим дозирования линезолида 600 мг 2 р/сут внутривенно. Измерение концентраций линезолида в плазме крови осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФ). Индивидуальные и популяционные ФК параметры линезолида были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics).

Результаты. Значения остаточной концентрации при получении стандартного режима дозирования были в рекомендованном диапазоне (2–7 мг/л) только в 7 (28,0%) случаях, остаточные концентрации были ниже 2 мг/л в 14 (56,0%) случаях, выше 7 мг/л – в 4 (16,0%) случаях. Коэффициент вариации составил 55,1% для C_{max} и 126,4% для C_{trough} . По результатам ТЛМ (всего 50 измерений концентрации линезолида) были идентифицированы параметры линейной однокамерной ФК модели. Медианное значение константы скорости элиминации (K_{el}) было оценено как 0,136 1/ч (среднее значение – 0,167 1/ч), медиана кажущегося объема распределения препарата (V) – 42,3 л (среднее значение – 49,5 л), медиана времени полувыведения ($T_{1/2}$) была рассчитана как 4,2 ч (среднее значение – 5,2 ч.), медиана общего клиренса (CL) – 6,64 л/ч (среднее значение – 8,0 л/ч). Полученные оценки популяционных ФК параметров линезолида согласуются с ранее опубликованными в литературе значениями. Для оцененных ФК параметров межиндивидуальная вариабельность была в пределах 43–63%. Результаты ФК/ФД моделирования показали, что для предполагаемого значения МПК = 1 мг/л у большинства пациентов (кроме 4 пациентов) оценки основных ФК/ФД показателей (ПФК₀₋₂₄/МПК) находятся внутри рекомендованных целевых диапазонов. Для МПК = 2 мг/л только у 6 (26,1%) пациентов и для МПК = 4 мг/л только у 2 (8,7%) пациентов значение ПФК₀₋₂₄/МПК было выше 100.

Выводы. При лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии, из-за значительных ФК изменений, связанных с тяжестью заболевания и проводимыми процедурами в ОРИТ, а также выраженной межиндивидуальной вариабельностью персонализацию дозирования линезолида желательно проводить под контролем ТЛМ. Использование специализированного программного обеспечения для байесовского популяционного моделирования позволит проводить индивидуализацию на основе ключевого целевого ФК/ФД показателя (ПФК₀₋₂₄/МПК), который требует относительно сложных вычислений, даже по редким измерениям ТЛМ, а также позволит начинать мониторинг концентраций максимально быстро после начала терапии, не дожидаясь установления стационарного распределения. Такой подход способствует повышению эффективности и безопасности проводимой терапии линезолидом.

Original Article

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of linezolid in critically ill adult patients

Bondareva I.B.¹, Zyryanov S.K.^{1,2}, Chenkurov M.S.¹, Putsman G.A.^{1,2}, Savotskaya A.M.¹

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Contacts:

Irina B. Bondareva

E-mail: i_bondareva@yahoo.com

Objective. To evaluate pharmacokinetics using therapeutic drug monitoring (TDM) data and develop a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model of linezolid for individualizing dosage regimens in critically ill adult patients in intensive care unit (ICU).

Materials and methods. A retrospective study of linezolid pharmacokinetics was conducted using TDM data (peak-trough strategy) and included data ($n = 23$) from patients treated in the ICU and receiving the

Бондарева И.Б. и соавт.

Key words: linezolid, therapeutic drug monitoring, population PK/PD modeling, adult patients.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

standard linezolid dosing regimen of 600 mg intravenously twice daily. Plasma linezolid concentrations were measured by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection (HPLC-UV). Individual and population PK parameters of linezolid were estimated using the NPAG program from USC*PACK software (Pmetrics).

Results. The trough concentration values obtained with the standard dosing regimen were within the recommended range (2–7 mg/L) in only 7 (28.0%) cases, with trough concentrations below 2 mg/L in 14 (56.0%) cases and above 7 mg/L in 4 (16.0%) cases. The coefficient of variation was estimated as 55.1% for $C_{\max}$ and 126.4% for C_{trough} . Based on the TDM results (a total of 50 linezolid measured concentration), the parameters of the linear one-compartment PK model were identified. The median elimination rate constant (K_{el}) was estimated as 0.136 1/h (mean: 0.167 1/h), the median apparent volume of distribution (V) was 42.3 L (mean: 49.5 L), the median half-life ($T_{1/2}$) was calculated as 4.2 h (mean: 5.2 h), and the median total clearance (CL) was 6.64 L/h (mean 8.0 L/h). The obtained estimations of population PK parameters of linezolid are consistent with those previously published in the literature. For estimated PK parameters, interindividual variability was within 43–63% range. PK/PD modeling results showed that for the assumed MIC value of 1 mg/L, the estimates of the main PK/PD parameters (AUC_{0-24}/MIC) were within the recommended target ranges in the majority of patients (except for 4 patients). For MIC = 2 mg/L, only 6 (26.1%) patients and for MIC = 4 mg/L only 2 (8.7%) patients had their AUC_{0-24}/MIC values above 100.

Conclusions. When treating critically ill patients, due to significant PK changes associated with disease severity and intensive care unit procedures, as well as significant interindividual variability, personalized linezolid dosing should preferably be guided by TDM. The use of specialized Bayesian population modeling software will enable individualization based on the primary PK/PD target (AUC_{0-24}/MIC), which requires relatively complex calculations, even for rare TDM measurements. It will also allow for concentration monitoring to begin as soon as possible after therapy initiation, without waiting for steady-state distribution to be established. This approach helps improve the efficacy and safety of linezolid therapy.

Введение

Линезолид – антибиотик узкого спектра группы оксазолидинонов, применяемый для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными грамположительными микроорганизмами, такими как метициллинорезистентные стафилококки (MRSA), пенициллинорезистентные стрептококки и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE). Основными показаниями к применению линезолида являются инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия. Линезолид также может использоваться в случае инфекций центральной нервной системы (ЦНС), муковисцидоза, эндокардита, септического артрита, туберкулеза [1, 2]. С учетом высокого распространения резистентных грамположительных штаммов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), тяжести состояния пациентов и ряда ятрогенных факторов (ИБЛ, гемодиализ), широкое применение линезолида в качестве препарата выбора вполне объяснимо [2–5].

Эффективность антимикробной терапии у пациентов в ОРИТ напрямую влияет на выживаемость пациента, поэтому выбор оптимальных режимов дозирования имеет решающее значение. При этом нужно учитывать, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии, могут наблюдаться сложные и разнообразные физиологические и патофизиологические изменения, которые могут существенно влиять на фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) параметры антимикробных препаратов [5]. Такие пациенты часто подвержены повышенному риску развития инфекций, вызванных грамположительными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, что представ-

ляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Неадекватные режимы дозирования являются значимым фактором риска селекции полирезистентных штаммов. Для снижения риска неоптимального воздействия антибиотиков в случае терапии тяжелых бактериальных инфекций, оптимизация режимов дозирования с учетом ФК/ФД параметров может улучшить результаты лечения пациентов и предотвратить рост устойчивости к антибактериальным препаратам, а также способствовать обеспечению безопасности проводимой терапии [5].

На основе ранних ФК исследований [6, 7], не включавших пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, было сделано заключение, что коррекция дозы линезолида не требуется, в том числе в случае почечной или печеночной недостаточности, а также у пациентов старшей возрастной группы. Однако у 10–30% пациентов, находящихся в критическом состоянии и получающих линезолид, отмечалась неэффективность проводимой терапии, несмотря на выделение грамположительных микроорганизмов, чувствительных к линезолиду [8–12]. Также было показано, что у 15–30% взрослых пациентов при получении терапии линезолидом наблюдаются нежелательные явления, такие как повышение уровня печеночных ферментов, желудочно-кишечные расстройства или гематологическая токсичность [8, 12–14].

Высокая частота недостижения желаемого эффекта терапии и развития нежелательных явлений может, в том числе, объясняться известной высокой вариабельностью концентраций линезолида в плазме крови у пациентов, находящихся в критическом состоянии [12–14].

Позднее оптимизация антибактериальной терапии линезолидом на основе терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) была рекомендована для пациентов, находящихся в критическом состоянии [15], пациентов с почечной недостаточностью/нарушенной почечной функцией, пациентов с циррозом печени, пожилых пациентов, пациентов с ожирением и пациентов, принимающих лекарственные препараты, влияющие на ФК линезолида [16].

В последние годы было выполнено много исследований по изучению популяционной ФК линезолида у взрослых, в том числе у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Основные результаты ФК/ФД моделирования линезолида обобщены в обзорах [4, 17] и, например, в работе Hui L. и соавт. [3]. В большинстве исследований отмечалась значительная межиндивидуальная ФК вариабельность, поэтому стандартные режимы дозирования являются оптимальными не для всех пациентов [3, 4, 18–21].

Факторами, влияющими на вариабельность ФК параметров линезолида, в разных исследованиях были определены возраст, масса тела, почечная функция, сопутствующая терапия, сопутствующие заболевания, а также критическое состояние пациентов [22, 23]. Все эти факторы могут в той или иной степени относиться к пациентам, получающим терапию линезолидом в ОРИТ. Комбинации этих факторов у пациента делают практически невозможным разработку стандартного режима дозирования линезолида, который бы с высокой вероятностью создавал оптимальные терапевтические концентрации препарата у всех или хотя бы у большинства взрослых пациентов в ОРИТ. Как и для большинства антибактериальных препаратов, эффективность линезолида определяется экспозицией или создаваемыми концентрациями препарата в крови пациента, оцениваемыми с помощью показателя ПФК (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время»). Недостаточная (субоптимальная) экспозиция может привести к неэффективности терапии, возникновению резистентности и даже к летальному исходу. Экспозиция у отдельного пациента может быть оценена с помощью ТЛМ путем количественного определения концентрации препарата, например в крови в определенный момент времени, что может помочь персонализировать режимы дозирования, а значит повысить эффективность и безопасность терапии линезолидом. Известная сильная ассоциация между экспозицией и эффективностью, а также токсичностью линезолида свидетельствует в пользу оптимизации дозирования линезолида по данным ТЛМ. ТЛМ рассматривался как инструмент оптимизации дозирования линезолида, например в работах [18, 23, 24]. Считается, что фармакологическое действие линезолида наилучшим образом может характеризоваться таким ФК/ФД показателем, как площадь под фармакокинетической кривой в течение суток, деленная на минимальную подавляющую концентрацию (ПФК₀₋₂₄/МПК), при этом целевые уровни обычно составляют ≥ 80 –120. Однако было показано, что и такой ФК/ФД показатель, как доля времени в ин-

тервале дозирования, в течение которого концентрация препарата превышает предполагаемые уровни минимальной подавляющей концентрации (МПК) (%T > МПК), целевые уровни обычно 85–100%, также может использоваться для характеристики антибактериальной активности линезолида [11, 17, 25, 26].

Ограничением для гематологической токсичности рекомендовано считать значение ПФК₀₋₂₄ < 300 [15]. Во многих исследованиях отмечалось наличие линейной зависимости между остаточными концентрациями линезолида и ПФК₀₋₂₄ [18, 27–29]. Считается, что оптимальный клинический ответ у взрослых ассоциируется с остаточными концентрациями в стационарном состоянии (C_{ss}) в диапазоне 2–10 мг/л [3]. В работе Abdul-Aziz M. и соавт. рекомендуется диапазон 2–7 мг/л [15]. Высокие значения остаточной концентрации линезолида увеличивают риск гематологических нежелательных явлений [14, 18, 24, 30–32]. Практически 50%-й рост случаев тромбоцитопении наблюдался при C_{ss} > 10 мг/л [33]. С учетом сложностей получения у пациента нескольких проб крови в интервале дозирования для надежной оценки показателя ПФК₀₋₂₄/МПК или %T > МПК измерение только остаточной концентрации и ее интерпретация с учетом МПК может считаться практическим индикатором терапевтической эффективности и безопасности терапии линезолидом. Измерение остаточных концентраций является часто используемым на практике методом мониторинга токсичности линезолида [34]. Однако мониторинг и оптимизация дозирования линезолида на основе ПФК имеет ряд преимуществ по сравнению с мониторингом остаточных концентраций. Использование программного обеспечения для ФК/ФД моделирования может помочь рассчитать значения ПФК у пациента на основе небольшого числа измерений концентраций линезолида, полученных в ходе ТЛМ, даже на основе одной остаточной концентрации [34]. Наличие целевых диапазонов для ФК/ФД показателей дает возможность использовать популяционное ФК/ФД моделирование для оптимизации терапии линезолидом по данным ТЛМ. Для реализации этого байесовского подхода необходимо на первом этапе рассчитать априорную плотность распределения параметров выбранной ФК модели в изучаемой популяции пациентов.

Хотя ФК и ФД очень важны для оптимизации дозирования линезолида у пациентов, в том числе находящихся в критическом состоянии, результаты различных ФК/ФД исследований в этой популяции несколько различаются и могут трактоваться неоднозначно. Многочисленные различия дизайнов, схем измерений этих исследований, относительно небольшие размеры выборки, различия демографических и клинических характеристик включенных в анализ пациентов по возрасту, почечной и печеночной функции, тяжести заболевания, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии приводят к различиям в оценках популяционных значений ФК параметров и межиндивидуальной вариабельности, а также к различным выявленным ковариатам, статистически значимо влияющим на ФК вариабельность линезолида

в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Цель исследования – изучение ФК по данным ТЛМ и разработка популяционной ФК/ФД модели линезолида для взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОРИТ, которая может использоваться для индивидуализации дозирования линезолида в этой популяции пациентов. В ходе ФК/ФД исследования также планировалось получить прогноз эффективности и безопасности проводимой терапии у пациента с помощью разных суррогатных маркеров – ФК/ФД показателей.

Материалы и методы

Измерения концентраций линезолида в плазме крови

Концентрацию линезолида в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (ВЭЖХ-УФ). Хроматографическое разделение проводили на хроматографической колонке C18, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, элюируя изократической системой растворителей, состоящей из 0,01 М раствора трифторуксусной кислоты и ацетонитрила (75/25; об./об.) при температуре 25°C. Скорость потока составила 1 мл/мин, детектирование проводилось при длине волны 251 нм. Нижний предел количественного определения – 0,1 мкг/мл. Линейность метода была подтверждена по 10 градуировочным точкам в диапазоне концентраций от 0,1 мкг/мл до 60 мкг/мл. Коэффициент корреляции для градуировочной кривой составил 0,999.

Фармакокинетический и фармакодинамический анализ данных

Было получено заключение Этического комитета Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы (выписка из протокола № 10 от 20.06.2019) о возможности проведения ретроспективного ФК/ФД исследования линезолида на образцах крови и клинической информации о лечении линезолидом взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОРИТ.

Отбор проб крови осуществлялся в период с октября 2024 г. по июль 2025 г. Демографические данные, сопутствующие заболевания, все детали дозирования линезолида, сопутствующая терапия, индивидуальные значения лабораторных показателей (сывороточный креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), альбумин) из первичной документации вносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента. Клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) оценивался по формуле Кокрофта – Голта [35].

Стратегия ТЛМ предполагала забор крови непосредственно перед очередной инфузией линезолида для определения остаточной концентрации (C_{trough} , мг/л) и сразу же после окончания инфузии для определения пиковой концентрации, близкой к максимуму (C_{max} , мг/л). У большинства пациентов ТЛМ начинался на фоне введения 4-ой дозы линезолида.

По решению лечащего врача у некоторых пациентов концентрации линезолида измерялись двукратно в ходе повторной процедуры ТЛМ в разных интервалах дозирования. Данные ТЛМ линезолида у 23 взрослых пациентов (25 процедур ТЛМ, всего 50 измерений концентрации) были включены в ретроспективный ФК/ФД анализ.

Индивидуальные и популяционные ФК параметры линезолида были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics) (www.lapark.org) для популяционного ФК/ФД моделирования и индивидуализации дозирования [36, 37].

Все концентрации линезолида анализировались с весами, обратно пропорциональными дисперсии ошибки измерения на соответствующем уровне концентрации.

В соответствии с методикой, реализованной в используемой программе, стандартная ошибка измерений моделировалась с помощью полинома 3 степени ($C_0 + C_1 \times [\text{концентрация}] + C_2 \times [\text{концентрация}]^2 + C_3 \times [\text{концентрация}]^3$), со значениями коэффициентов $C_0 = 0,1$; $C_1 = 0,1$; $C_2 = 0$; $C_3 = 0$ в рабочем диапазоне концентраций. Поскольку у большинства пациентов для ФК анализа была доступна одна пара измерений концентраций (максимальная концентрация в конце внутривенной инфузии и остаточная концентрация перед следующим введением) однокамерная модель с процессом нулевого порядка поступления линезолида с помощью внутривенной инфузии в течение 2 ч. в центральную камеру и процессом выведения препарата первого порядка использовалась для ФК моделирования. Параметризация модели предполагала получение оценок константы скорости выведения (K_{el} , 1/ч) и кажущегося объема распределения центральной камеры (V , л). Имеющихся данных ТЛМ было недостаточно, чтобы идентифицировать параметры более сложной ФК модели.

Индивидуальные значения клиренса (CL , л/ч) были рассчитаны как произведение соответствующих индивидуальных медианных байесовских апостериорных оценок параметров K_{el} и V пациента. Время полувыведения рассчитывалось на основе индивидуальных байесовских апостериорных оценок параметра K_{el} с помощью уравнения $T_{1/2} \text{ (ч)} = \ln(2)/K_{el}$.

По оцененным в ходе моделирования индивидуальным значениям ФК параметров пациента при получении эмпирического режима дозирования линезолида были рассчитаны ФК/ФД показатели – %Т > МПК, а также $PFK_{0-24}/MПК$ на основе линейной однокамерной ФК модели для внутривенной инфузии. Целевые значения $PFK_{0-24}/MПК > 100$ и %Т > МПК = 100%, а также $PFK_{0-24} < 300$ использовались в исследовании как маркеры эффективности и безопасности терапии линезолидом соответственно. Таким образом, в ходе ФК/ФД моделирования прогноз эффективности и безопасности проводимой терапии у пациента был рассчитан на основе оцененных индивидуальных значений ФК параметров как достижение целевых уровней ФК/ФД показателей при получении стандартного режима дозирования линезолида с учетом разных предполагаемых значений МПК.

Для интерпретации результатов ТЛМ допустимыми считались остаточные концентрации линезолида в диапазоне 2–7 мг/л.

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 квартили [Q1; Q3]. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных значений. Для целей интерпретации и сравнения с результатами опубликованных ФК исследований описательная статистика оцененных ФК параметров включает среднее значение, СО, коэффициент вариации (CV), медиану и квартили, максимальное и минимальное значения. Описательная статистика для измерений концентрации включает также геометрические средние значения.

Индивидуальные значения ФК параметров линезолида (V, CL) использовались для изучения зависимостей от демографических и клинических характеристик пациента с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. В качестве потенциально значимых факторов рассматривались следующие: возраст, пол, масса тела, АЛТ, АСТ, сывороточный креатинин в день взятия пробы для ФК анализа, а также клиренс креатинина.

В связи с маленьким размером выборки в однофакторном анализе статистическая значимость рассматривалась на расширенном уровне 10%.

Результаты

Результаты ФК/ФД анализа данных ТЛМ линезолида

В ФК/ФД анализ были включены данные ТЛМ 23 взрослых пациентов, находящихся в критическом состо-

янии, с учетом повторного проведения процедуры ТЛМ у 2 пациентов – всего 25 процедур и 50 измерений концентрации линезолида. Основными показаниями к назначению линезолида являлись инфекции нижних дыхательных путей (n = 15; 65,2%), интраабдоминальные инфекции (n = 6; 26,1%) и септические состояния (n = 2; 8,7%) пациента.

Определение режима дозирования линезолида, а также решение о его коррективке в ходе лечения принималось лечащими врачами ОРИТ. Дозирование линезолида производилось по стандартной схеме – 600 мг каждые 12 ч. (введение с помощью внутривенной 2-часовой инфузии). Все пациенты хорошо переносили введение линезолида.

Демографические данные 23 взрослых пациентов представлены в Таблице 1. Средняя длительность терапии линезолидом составила $8,0 \pm 4,2$ (медиана – 7) дней.

Летальных исходов, связанных с терапией линезолидом, зарегистрировано не было.

В ФК анализ было включено 17 (73,9%) пациентов в возрасте 70 лет и старше, 8 (34,8%) пациентов были старше 80 лет. Среди пациентов были 9 пациентов (39,1%) с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² и 1 пациент (4,3%) с ИМТ > 60 кг/м². У 2 (8,7%) пациентов клиренс креатинина превышал 130 мл/мин, у 7 (30,4%) пациентов был ниже 30 мл/мин. Содержание альбумина плазмы крови < 35 г/л (35 г/л – нижняя граница нормы) наблюдалось у всех пациентов на момент проведения ТЛМ линезолида. Описательная статистика для измеренных после окончания инфузии и остаточных концентраций линезолида представлена в Таблице 2 и на Рисунке 1.

При получении стандартного режима дозирования линезолида значения остаточной концентрации были в рекомендованном целевом диапазоне (2–7 мг/л) только в 7 (28,0%) случаях, остаточные концентрации были ниже 2 мг/л в 14 (56,0%) случаях, выше 7 мг/л – в 4 (16,0%) случаях.

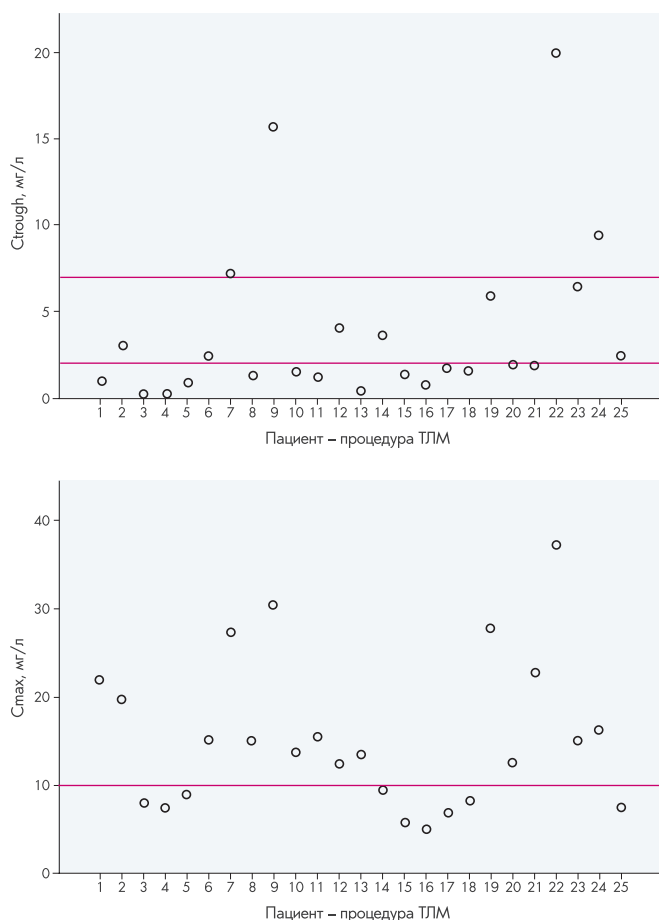
Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики включенных в ФК анализ пациентов (n = 23, относятся к первой процедуре ТЛМ)

Пол	М (14; 60,9%)			Ж (9; 39,1%)	
Возраст, годы	74,3 ± 11,4 (медиана – 73)				
Масса тела, кг	81,1 ± 27,0				
ИМТ, кг/м²	28,2 ± 9,5				
Креатинин, мкмоль/л	150,5 ± 131,2				
Альбумин, г/л	23,8 ± 8,8				
АЛТ, Ед/л	36,3 ± 64,7				
АСТ, Ед/л	34,4 ± 31,9				
Клиренс креатинина, мл/мин	70,1 ± 46,1				
Длительность госпитализации, дни	22,8 ± 13,9 (медиана – 21)				
Искусственная вентиляция легких	n = 13; 56,5%				
Почечная функция*	C1 (1; 4,3%)	C2 (2; 8,7%)	C3 (5; 21,7%)	C4 (3; 13,0%)	C5 (2; 8,7%)
Острое повреждение почек	n = 2; 8,7%				
Диализ	n = 7; 30,4%				
Печеночная функция	Цирроз, класс С по шкале Чайлд – Пью (n = 1; 4,3%)				

* Градации KDIGO.

Таблица 2. Описательная статистика для измеренных после окончания инфузии ($C_{\max}$) и остаточных (C_{trough}) концентраций линезолида

	N	Среднее	СО	Геометрическое среднее	CV, %	Минимум	Q1	Медиана	Q2	Максимум
C_{trough}	25	3,8	4,8	2,0	126,4	0,1	1,1	1,9	5,0	19,8
$C_{\max}$	25	15,3	8,4	13,3	55,1	5,0	8,2	13,6	20,8	37,2

**Рисунок 1.** Измеренные после окончания инфузии ($C_{\max}$) и остаточные (C_{trough}) концентрации линезолида. Вверху горизонтальными линиями отмечены принятые границы целевого диапазона для остаточных концентраций (2–7 мг/л). Внизу горизонтальной линией отмечен целевой уровень для остаточной концентрации, рекомендованный как максимальный (10 мг/л).

Популяционное моделирование и оценка ФК параметров линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

На основе байесовского подхода с помощью программы NPAG нами были получены оценки максимального правдоподобия для ФК параметров и их распределений. Оцененные на основе линейной однокамерной модели по данным ТЛМ маргинальные распределения значений ФК параметров линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОРИТ, представлены на Рисунке 2. Описательная статистика для популяционных ФК параметров линезолида в изучаемой популяции, оцененных с помощью байесовского подхода и рассчитанных для линейной однокамерной модели, представлена в Таблице 3.

Полученные оценки индивидуальных значений ФК параметров линезолида использовались для расчета остальных значений ФК параметров пациента, описательная статистика для которых представлена в Таблице 4.

Рисунок 3 демонстрирует плохое предсказание измеренных значений концентрации на основе средних популяционных значений ФК параметров (левый график). Видно, что ошибка предсказания на основе средних популяционных значений значительно возрастает на высоких значениях концентрации, при этом наблюдается систематическая ошибка (bias) – концентрации, особенно высокие, предсказываются по модели более низкими значениями. На основе средних популяционных значений удастся описать только порядка 42% общей вариации данных. Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок ФК параметров становится намного лучше (правый график). Таким образом удастся намного лучше описать вариабельность ФК данных – порядка 94% общего разброса. Это также свидетельствует в пользу использования данных ТЛМ и расчета индивидуальных ФК параметров на основе модельного

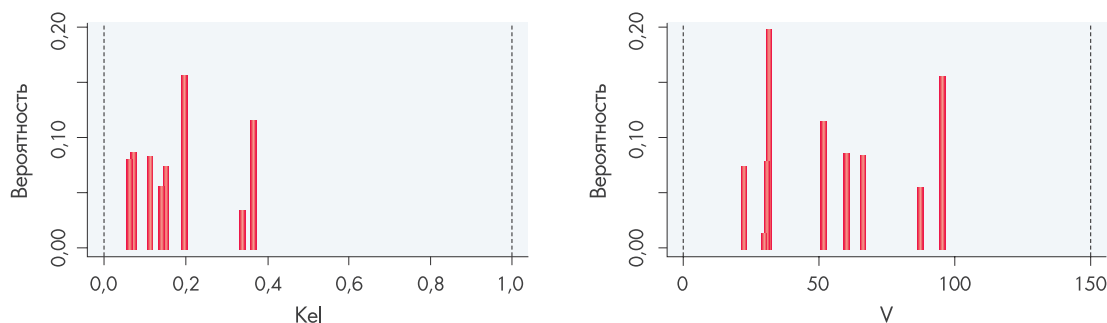
**Рисунок 2.** Маргинальные распределения значений ФК параметров линезолида (линейная однокамерная модель) в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

Таблица 3. Описательная статистика для популяционных ФК параметров линезолида (линейная однокамерная модель) в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

	Среднее	СО	CV, %	Минимум	Q1	Медиана	Q2	Максимум
Kel, 1/ч	0,167	0,105	62,5	0,056	0,107	0,136	0,206	0,366
V, л	49,54	23,77	48,0	21,84	32,23	42,29	66,67	95,24

Таблица 4. Описательная статистика для популяционных ФК параметров линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, рассчитанных для линейной однокамерной модели

	Среднее	СО	CV, %	Минимум	Q1	Медиана	Q2	Максимум
T _{1/2} , ч	5,18	2,90	56,0	1,9	3,37	4,20	6,49	12,4
CL, л/ч	7,99	4,57	57,2	1,72	4,66	6,64	11,98	18,92
CL, л/ч/кг	0,103	0,061	59,2	0,03	0,066	0,083	0,119	0,27
V, л/кг	0,634	0,275	43,4	0,27	0,403	0,604	0,855	1,27

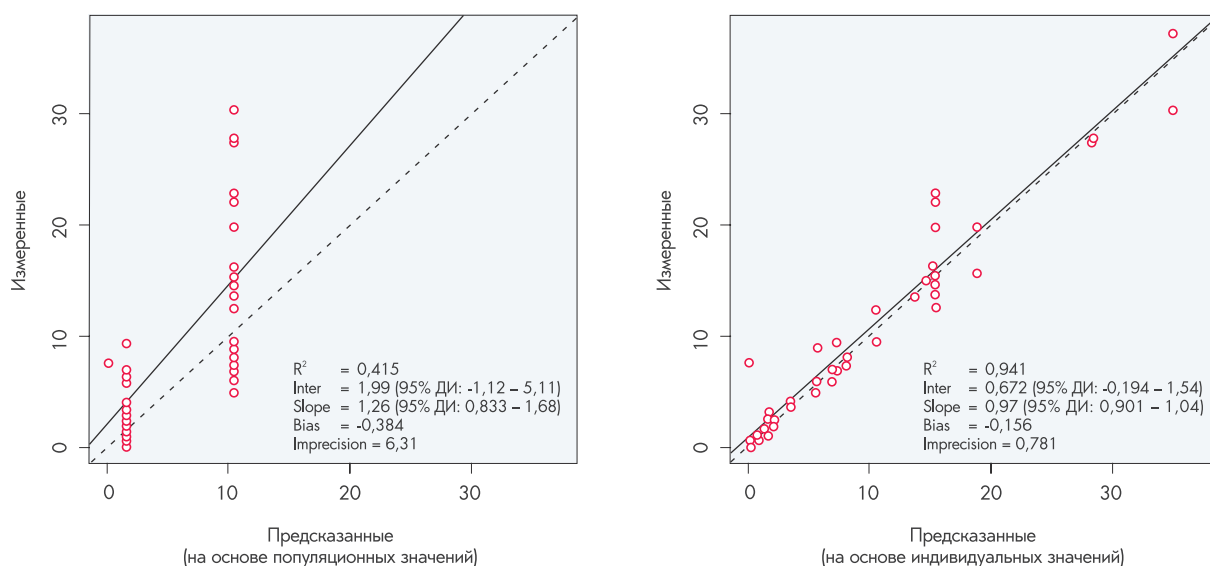


Рисунок 3. Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации линезолида

Слева показаны предсказанные значения на основе популяционных средних значений, справа показаны предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных значений.

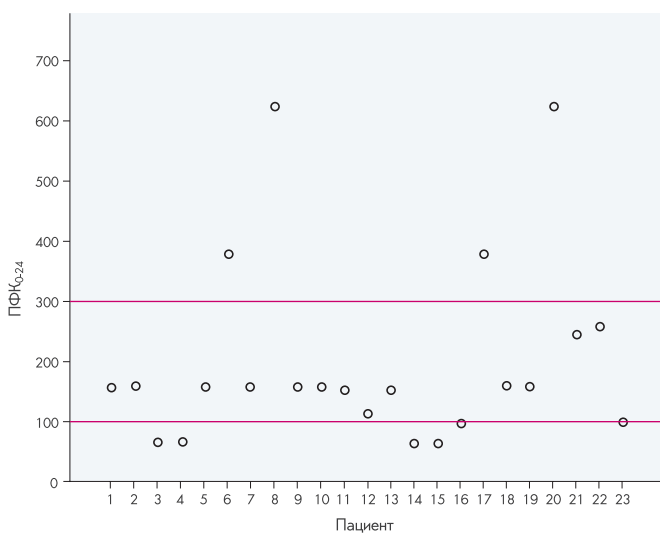


Рисунок 4. Оцененные с помощью модельного подхода значения ПФК_{0-24}

подхода для оптимизации терапии линезолидом в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии.

ФК/ФД предикторы эффективности и безопасности терапии линезолидом

Для оцененных индивидуальных значений ФК параметров для получаемого эмпирического режима дозирования в ходе моделирования были также получены оценки основного ФК/ФД показателя – ПФК_{0-24} . Полученные значения представлены на Рисунке 4. Видно, что в 4 (17,4%) случаях значения ПФК_{0-24} превышали границу, рекомендованную для безопасной терапии (гематологическая токсичность), и в 4 (17,4%) случаях значения были ниже рекомендованного порога эффективной терапии при $\text{МПК} = 1$ мг/л.

Для разных предполагаемых значений МПК (1, 2, 4 мг/л) для эмпирического режима дозирования линезолида, получаемого пациентами, включенными в ФК

Таблица 5. Описательная статистика для значений ПФК₀₋₂₄/МПК и %T > МПК при предполагаемых значениях МПК для эмпирического стандартного режима дозирования линезолида, получаемого включенными в ФК анализ пациентами

	N	Среднее	СО	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						Q1	Медиана	Q3
%T > МПК = 1	23	94,83	12,808	54,3	100,0	100,00	100,00	100,00
%T > МПК = 2	23	86,59	19,598	39,0	100,0	80,50	98,33	100,00
%T > МПК = 4	23	67,49	29,036	14,3	100,0	41,83	64,33	100,00
ПФК ₀₋₂₄ модель	23	202,00	157,433	64,4	623,6	99,87	157,87	245,51
ПФК ₀₋₂₄ модель/МПК = 2	23	101,00	78,72	32,2	311,8	49,94	78,94	122,76
ПФК ₀₋₂₄ модель/МПК = 4	23	50,50	39,36	16,1	155,9	24,97	39,47	61,38

анализ, на основе однокамерной линейной модели и оцененных индивидуальных значений ФК параметров были рассчитаны индивидуальные значения ФК/ФД параметров – ПФК₀₋₂₄/МПК и %T > МПК (Таблица 5).

Обсуждение

Критическое состояние характеризуется выраженными гомеостатическими изменениями, обусловленными как основным патологическим процессом, так и необходимыми медицинскими вмешательствами. Эти особенности глубоко влияют на функцию органов, приводя к патофизиологическому состоянию, которое не встречается в амбулаторных условиях. Более того, наличие хронической сопутствующей патологии может еще больше усугубить патофизиологические изменения, обычно возникающие при критических состояниях [15]. Известно, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии, наблюдается ряд клинически значимых фармакокинетических и физиологических изменений, которые могут влиять на концентрацию препаратов, что ставит под угрозу терапевтический успех. Кроме того, высокая распространенность тяжелых инфекций с высоким уровнем летальности по-прежнему представляет собой проблему, при этом линезолид играет решающую роль, учитывая, что до 50% инфекций кровотока в ОРИТ вызываются грамположительными бактериями [38, 39].

Повышенная проницаемость эндотелия, почечная дисфункция и гипоальбуминемия являются общими причинами изменения ФК у пациентов, находящихся в критическом состоянии [15]. Дисфункция эндотелия может увеличить объем распределения гидрофильных антимикробных препаратов. Гипоальбуминемия может увеличить свободную (или несвязанную) фракцию антимикробных препаратов, что влияет на клиренс и может привести к увеличению объема распределения препарата [40, 41].

Линезолид умеренно связывается с белками (приблизительно на 31%), поэтому можно ожидать, что влияние гипоальбуминемии будет меньше, чем у препаратов с высокой степенью связывания с белками [33].

Хотя только свободная фракция препарата обеспечивает клинический ответ и определяет побочные эффекты, исследование Ogami C. и соавт. [42] было одним из немногих исследований ФК линезолида, в котором у детей измерялась не только общая, но и свободная концентрация препарата. Финальная оценка доли свя-

зывания с белками была 18,9%, и значительной межиндивидуальной вариабельности этого показателя не наблюдалось. Полученные результаты согласуются с результатами у взрослых пациентов [2, 43, 44], что позволило сделать вывод, что в ходе рутинной процедуры ТЛМ достаточно измерять общую фракцию линезолида.

Метаболизм линезолида осуществляется преимущественно путем окисления морфолинового кольца с образованием двух неактивных метаболитов. Выведение линезолида осуществляется через печень (порядка 70%) и почки (порядка 30%) [45].

Увеличенный почечный клиренс (клиренс креатинина > 130 мл/мин) достаточно часто (14–80%) встречается в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, что может увеличить почечное выведение антибиотиков, в том числе линезолида, и привести к субоптимальным концентрациям препарата в плазме [46–48].

У многих пациентов, находящихся в критическом состоянии, может быть снижение почечной функции или острое повреждение почек. Все эти факторы могут существенно влиять на ФК линезолида в изучаемой популяции пациентов.

В ретроспективном исследовании типа «случай – контроль», включавшем 52 пациента с циррозом печени и без него, которые получали стандартный режим дозирования линезолида 600 мг внутривенно каждые 12 ч., у пациентов с циррозом медиана остаточных концентраций была больше, чем в группе пациентов без цирроза (20,6 мг/л в сравнении с 2,7 мг/л, $p < 0,001$). При этом наблюдался статистически значимый рост случаев избыточного дозирования (76,9% в сравнении с 26,9%, $p < 0,001$), соответственно, цирроз печени мог влиять на ФК линезолида у этих пациентов [49].

В изучаемой популяции также могут быть пациенты с ожирением и пожилые пациенты. В одноцентровом ретроспективном исследовании Cojutti P. и соавт., включавшем 112 пациентов с избыточной массой тела и ожирением (медиана ИМТ – 35,4 кг/м² и медиана массы тела – 105,8 кг), получавших линезолид, 52,9% пациентов, получавших стандартный режим дозирования, не достигали целевых значений остаточных концентраций (2–7 мг/л). Остаточные концентрации линезолида были < 2 мг/л и > 7 мг/л у 35,6% и 17,3% пациентов соответственно [50].

Похожие результаты обсуждались и в работе Simon P. и соавт. [51]. Также было показано, что у пациентов без цирроза печени с массой тела ≥ 140 кг при

лечении линезолидом инфекций кожи и мягких тканей с МПК ≥ 2 мг/л стандартный режим дозирования не позволял достигать цели в $\geq 90\%$ [52].

В некоторых исследованиях было показано, что клиренс линезолида снижается с возрастом [17]. Клиренс линезолида у пожилых пациентов снижался на 20,8–79,7% по сравнению со взрослыми пациентами, возможно из-за возрастных изменений почечной или печеночной функции. Ху Y. и соавт. продемонстрировали, что пожилые пациенты, получающие стандартный режим дозирования линезолида 600 мг 2 р/сут, имеют высокий риск избыточного дозирования, особенно пациенты в возрасте 85 лет и старше [53].

Кроме того, пациенты получают лекарственную терапию, включая препараты, имеющие потенциальное лекарственное взаимодействие с линезолидом. Линезолид является потенциальным субстратом Р-гликопротеина, взаимодействующего со многими лекарственными средствами. Предполагаемый механизм такого взаимодействия заключается в модуляции активности Р-гликопротеина. Кларитромицин, ингибиторы протонной помпы (омепразол и пантопразол), амиодарон, амлодипин и блокаторы кальциевых каналов ингибируют Р-гликопротеин и, следовательно, повышают концентрацию линезолида. Рифампицин, фенобарбитал и левоти록син являются индукторами Р-гликопротеина, которые увеличивают клиренс линезолида и снижают его концентрацию в плазме [16]. В работе Törpér S. и соавт. [54] у большинства пациентов наблюдалось недостаточное или избыточное дозирование, что, по мнению авторов, может быть связано, хотя бы частично, с возможным лекарственным взаимодействием линезолида, особенно с ингибиторами протонной помпы и левотиоксином. В нашем исследовании пациенты на фоне терапии линезолидом получали амиодарон ($n = 7$; 30,4%), ингибиторы протонной помпы ($n = 14$; 60,9%) и дексаметазон ($n = 3$; 13,0%), для которых известны потенциальные клинически значимые ФК взаимодействия с линезолидом [8, 14, 55–61]. Значительных отличий концентраций линезолида у этих пациентов и/или ожидаемых нежелательных явлений в нашем исследовании не наблюдалось. Однако размер выборки был недостаточным для формального тестирования значимости влияния сопутствующей терапии на концентрации линезолида.

Факторы, которые могут значительно менять ФК препаратов, в том числе линезолида, у пациентов, находящихся в критическом состоянии, детально рассматриваются во многих работах [5, 15, 62] и в терминах изменения основных ФК параметров – объема распределения и общего клиренса. Эти факторы также могут в какой-то степени объяснять значительную межиндивидуальную вариабельность ФК линезолида у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, наблюдавшуюся в ранее опубликованных исследованиях. Так, Dong H. и соавт. у 8 пациентов, находящихся в критическом состоянии с грамположительными бактериальными инфекциями, описали высокую вариабельность ФК/ФД характеристик [63]. Zoller M. и соавт. наблюдали разли-

чия значений остаточных концентраций практически в 100 раз: от $< 0,13$ до 14,49 мг/л, а для ПФК_{0–24} – от 50,1 до 453,9 мг·ч/л [8]. При этом у большей доли пациентов остаточные концентрации были ниже нижней границы целевого уровня – 2 мг/л. В работе Rea F. и соавт. [27] у многих пациентов остаточные концентрации оказались выше рекомендованной верхней границы – 7 мг/л.

В нашем исследовании в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, межиндивидуальная вариабельность основных ФК параметров была в диапазоне 43–63%, что свидетельствует о необходимости проведения ТЛМ для индивидуализации терапии линезолидом в этой популяции пациентов. Можно сделать вывод, что наше исследование выявило даже более выраженную межиндивидуальную ФК вариабельность линезолида, чем во многих опубликованных ранее исследованиях у взрослых пациентов. По данным обзора Bandín-Vilar E. и соавт., по результатам популяционных ФК/ФД исследований у взрослых, получавших терапию линезолидом, медиана межиндивидуальной вариабельности (минимум – максимум) была оценена как 41,7% (12,7–108,2%) и 34,9% (8,89–142,1%) для CL и Vd соответственно [4].

В нашем исследовании у включенных в ФК анализ пациентов первая процедура ТЛМ проводилась на фоне получения 3–4-й дозы линезолида или позднее. Время до достижения стационарного состояния зависит от времени полувыведения препарата. Моделирование на основе индивидуальных оценок ФК параметров показало, что у большинства пациентов стационарное состояние к этому моменту было достигнуто или почти достигнуто, поэтому измеренные остаточные концентрации могли сопоставляться с рекомендованными диапазонами.

Специализированное программное обеспечение, используемое для популяционного моделирования, позволяет включать в ФК анализ измерения концентрации препарата, соответствующие любым временным моментам в ходе терапии, и не требует достижения стационарного распределения. Возможность оптимизации режима дозирования как можно быстрее после начала терапии очень важно, особенно для пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Как и в ранее опубликованных работах, в нашем исследовании также наблюдалась значительная межиндивидуальная ФК вариабельность (CV для измерений концентрации достигает 126%), приводящая к плохой предсказуемости уровня остаточной и максимальной концентрации в конце инфузии при получении стандартного режима дозирования 600 мг 2 р/сут. Только в 9 (36,0%) случаях проведения процедуры ТЛМ при получении эмпирического режима дозирования линезолида остаточная концентрация была в рекомендованном широком диапазоне 2–10 мг/л.

В нашем исследовании остаточные концентрации были в основном ниже 2 мг/мл, что могло привести к недостаточному дозированию. В 9 случаях (36,0%) значения максимальной концентрации после окончания введения были даже ниже диапазона, рекомендованного

для остаточных концентраций линезолида. У 4 пациентов (17,4%) показатель ПФК_{0-24} был меньше 70 даже для $\text{МПК} = 1 \text{ мг/л}$, что скорее всего приведет к неэффективности терапии. Наши результаты подтверждают вывод о том, что без проведения ТЛМ невозможно обеспечить оптимальный режим дозирования линезолида всем пациентам, находящимся в критическом состоянии, и быть уверенными, что создаваемые в интервале дозирования концентрации соответствуют целевым ФК/ФД значениям.

По данным литературы, разные модели применялись для описания ФК линезолида в популяции взрослых пациентов, в том числе находящихся в критическом состоянии, но чаще всего в качестве структурной использовались однокамерная или двухкамерная ФК модели. Выбор модели чаще всего объяснялся схемой измерений и числом измерений концентрации линезолида у пациента; как и в нашем случае, однокамерная модель обычно применяется в случае использования малочисленных данных ТЛМ. Процесс выведения препарата в большинстве исследований описывается линейной кинетикой первого порядка, за исключением нескольких исследований, моделирующих нелинейность клиренса. Так, некоторые исследования учитывают аутоингибирование клиренса линезолида [64], а в некоторых выведение моделируется кинетикой Михаэлиса – Ментен [65].

В некоторых работах, например Soralue A. и соавт., клиренс линезолида в модели представлялся в виде суммы почечной и непочечной компоненты [66]. В работе Wicha S. и соавт. модель потенциального зависящего от времени ингибирования клиренса линезолида описывала снижение клиренса как функцию времени и концентрации линезолида [67]. По данным этой работы, клиренс линезолида нелинейно снижался после начала терапии максимум на 44%. Аналогичное снижение клиренса линезолида было получено еще в нескольких исследованиях [68, 69].

В работе Závřelová A. и соавт. в ходе моделирования также наблюдалось приблизительно 33%-ое снижение значений клиренса при сравнении оценок на основе данных ТЛМ для 1-го и 4-го дня терапии линезолидом [70]. В работе предполагалось, что происходит некоторое накопление линезолида до достижения стационарного распределения, и клиренс становится в некоторой степени нелинейным с ростом концентрации. В обзоре Hashemian S. и соавт. нелинейность ФК линезолида характеризовалась как слабо выраженная и относящаяся к его высоким концентрациям [2].

Таким образом, если встречающаяся в некоторых публикациях нелинейность клиренса линезолида и существует, то она не выявляется при измерениях концентрации препарата после достижения стационарного распределения, а также, с учетом значительной межиндивидуальной вариабельности, при включении в ФК анализ редких измерений концентрации у пациентов в одном интервале дозирования. Это, вероятно, является объяснением хорошего описания данных ТЛМ линезолида с помощью линейных ФК моделей в большинстве

модельных работ. Полученные нами на основе популяционного моделирования оценки ФК параметров линезолида у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, не противоречат ранее опубликованным с учетом значительной межиндивидуальной вариабельности. Результаты достаточно трудно сравнивать, поскольку практически все работы основаны на небольшом числе включенных в ФК анализ пациентов, чаще всего с ограниченными измерениями концентрации линезолида и с различающимися демографическими и клиническими характеристиками.

В нашей работе медианное значение константы скорости элиминации (Kel) было оценено как $0,136 \text{ 1/ч}$ (среднее – $0,167 \text{ 1/ч}$), медиана кажущегося объема распределения препарата (V) – $42,3 \text{ л}$ (среднее – $49,5 \text{ л}$), медиана времени полувыведения ($T_{1/2}$) – $4,2 \text{ ч.}$ (среднее – $5,2 \text{ ч.}$), медиана общего клиренса (CL) – $6,64 \text{ л/ч}$ (среднее – $8,0 \text{ л/ч}$). В расчете на массу тела медиана V составила $0,603 \text{ л/кг}$ (среднее – $0,634 \text{ л/кг}$), медиана CL – $0,083 \text{ л/ч/кг}$ (среднее – $0,103 \text{ л/ч/кг}$). Эти значения согласуются с оценками (среднее $\pm \text{CO}$) в работе El-Gamli R. и соавт. у 16 пациентов, получавших повторяющиеся 30-мин. внутривенные инфузии линезолида в стандартных дозах (600 мг каждые 12 ч.): $\text{CL} = 5,6 \pm 1,25 \text{ л/ч}$, $V = 49,01 \pm 11,32 \text{ л}$, $\text{Kel} = 0,13 \pm 0,02 \text{ 1/ч}$ [71].

Оцененные в работе Wang X. и соавт. по данным 117 пациентов средние значения CL и V_d ($\text{CL} = 5,6 \text{ л/ч}$, $V = 43,4 \text{ л}$) [26] были сопоставимы с результатами работы Soralue A. и соавт. [66].

В исследовании Barrasa H. и соавт. у 6 пациентов с нормальной почечной функцией, находившихся в ОРИТ и получавших стандартный режим дозирования линезолида (30-мин. внутривенная инфузия 600 мг каждые 12 ч.) средние значения основных ФК параметров – V (л), V (л/кг), $T_{1/2}$ (ч), CL (л/ч) были оценены как $44,3$, $0,6$, $4,9$ и $6,3$ соответственно [72]. Сходные медианные оценки Kel и CL были получены и в работе Hui L. и соавт. у 15 пациентов, получавших стандартные дозы линезолида с помощью внутривенных инфузий: $0,1 \text{ 1/ч}$ (среднее – $0,18$) и $5,36 \text{ л/ч}$ (среднее – $7,88$) [3]. Однако медианные значения V в этой работе были несколько выше (медиана – $68,64 \text{ л}$), чем в большинстве исследований в этой популяции пациентов и у здоровых добровольцев.

Считается, что в среднем V линезолида близок к общему количеству жидкости, содержащейся в теле взрослого человека ($35\text{--}49 \text{ л}$), и подобные значения наблюдались во многих ФК исследованиях в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии [8, 29, 62, 73, 74], а также у здоровых добровольцев [6, 75–77].

Хотя известно, что V многих лекарственных препаратов может меняться у пациентов, находящихся в критическом состоянии, это в большей степени относится к гидрофильным молекулам. Возможно, умеренно липофильная природа линезолида может объяснять отсутствие выраженных различий средних значений этого ФК параметра в изучаемой популяции по сравнению со здоровыми добровольцами [72, 73].

Результаты нашего ФК/ФД моделирования показали, что для предполагаемого значения МПК = 1 мг/л у большинства пациентов (кроме 4 (17,4%) пациентов) полученные оценки ФК/ФД показателей находятся в пределах рекомендованных диапазонов. Для МПК = 2 мг/л только у 6 пациентов (26,1%) и для МПК = 4 мг/л только у 2 пациентов (8,7%) значение ПФК₀₋₂₄/МПК было выше 100. Для показателя %T > МПК для МПК = 2 мг/л у 11 (47,8%) пациентов и для МПК = 4 мг/л у 7 (30,4%) пациентов показатель был 100%.

В нашей работе наблюдалась выраженная корреляция между ПФК₀₋₂₄ и остаточными концентрациями (коэффициент Спирмена $\rho = 0,785$, $p < 0,01$), что подтверждает возможность использовать остаточные концентрации для ТЛМ линезолида в качестве наиболее простого и удобного с практической точки зрения показателя. Нужно принимать во внимание, что остаточные концентрации для оптимизации дозирования нужно интерпретировать с учетом значения МПК. Однако показатель ПФК/МПК считается лучшим целевым маркером эффективности по сравнению с C_{trough} , поскольку более полно и гибко отражает недостаточную и избыточную экспозицию в течение суток на основе значения МПК, в отличие от одного измерения в конце интервала дозирования, а значит, точнее прогнозирует эффективность проводимой терапии. Показатель %T > МПК также считается полезной метрикой для оптимизации эффективности терапии линезолидом по результатам исследований на лабораторных животных и у пациентов, этот показатель сильно коррелирует с ПФК/МПК и также включает МПК возбудителя [11]. Таким образом, все результаты свидетельствуют в пользу индивидуализации режима дозирования линезолида пациентам, находящимся в критическом состоянии, с учетом данных ТЛМ, оцененного или предполагаемого значения МПК на основе основных ФК/ФД показателей, а применение для этого популяционного модельного подхода дает дополнительные преимущества, помогает в расчете значений ФК/ФД показателей и обеспечивает гибкость подхода [34].

В опубликованных ФК/ФД исследованиях линезолида у пациентов в ОРИТ наборы выявленных ковариат, значимо влияющих на ФК линезолида, отличались от исследования к исследованию. Кроме того, возможно из-за значительной межиндивидуальной ФК вариабельности в изучаемой популяции оцененные на основе моделирования регрессионные зависимости ФК параметров линезолида от ковариат позволяют описать лишь незначительную часть общего разброса значений. Не все эти модели проходили процедуру внешней валидации. В нашей работе только масса тела оказалась значимой ковариатой для V линезолида ($p = 0,049$), и тенденция наблюдалась в отношении CL ($p = 0,122$). Статистически значимое влияние показателей почечной и печеночной функции на параметры выведения в исследовании не наблюдалось, возможно, потому что отклонение этих ковариат от нормы было только у нескольких пациентов. Многофакторная регрессионная модель, которая могла бы предсказывать с приемлемой точностью для боль-

шинства включенных в анализ пациентов их индивидуальных значений ФК параметров на основе ковариат, в нашем исследовании не была найдена.

Значительная вариабельность ФК линезолида в изучаемой популяции, описанная ранее в большинстве ФК/ФД исследований, включая Dong H. и соавт [63], Zoller M. и соавт. [8], и подтвержденная в нашем исследовании, позволяет рассматривать ТЛМ как важный инструмент оптимизации терапии линезолидом у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Как было показано ранее, даже просто проведение процедуры ТЛМ с последующей эмпирической модификацией режима дозирования снижает токсичность и улучшает экспозицию [24, 27]. Однако стратегия персонализации режимов дозирования на основе данных ТЛМ с применением специализированного программного обеспечения улучшает точность прогноза и позволяет начинать персонализацию терапии, не дожидаясь достижения стационарного распределения у пациента, а также использовать для корректировки дозирования более сложные рассчитываемые ФК/ФД показатели, такие как ПФК₀₋₂₄ и %T > МПК, учитывающие значение МПК.

Согласно литературным данным, к серьезным побочным эффектам, связанным с линезолидом, относят миелосупрессию, которая проявляется в виде тромбоцитопении и других видов гемодискразии. Факторы риска для данного события ассоциированы с высокими дозами (≥ 22 мг/кг), длительностью терапии > 2 нед. [43], СКФ < 50 мл/мин [53] и возрастом ≥ 65 лет [78], а также предшествующим курсом терапии ванкомицином [79].

Частота линезолид-ассоциированной тромбоцитопении значительно варьирует и составляет от 16,7% до 60,5% [79]. Так, в исследовании Shi L. и соавт. продемонстрировано статистически значимое снижение случаев линезолид-ассоциированной тромбоцитопении в группе оптимизации дозирования линезолида на основе моделирования по данным ТЛМ (103 пациента) по сравнению с контрольной группой (77 пациентов): 11 (10,7%) пациентов против 18 (23,4%) соответственно ($p = 0,002$) [80]. В группе оптимизации наблюдались более низкие остаточные концентрации (C_{trough}) и значения ПФК₀₋₂₄/МПК ($p = 0,001$ и $p < 0,001$). Доли пациентов со значениями C_{trough} и ПФК₀₋₂₄/МПК в пределах целевых диапазонов были значительно выше в группе оптимизации по сравнению с контрольной группой (49,6% против 20,0%, $p < 0,05$; 48,1% против 25,6%, $p < 0,05$).

В нашем исследовании в ходе терапии линезолидом наблюдалось 7 (30,4%) случаев тромбоцитопении < $150 \times 10^9/\text{л}$. Связи с концентрацией линезолида или другими известными факторами риска установлено не было.

Помимо построения популяционной модели, идентификации ее параметров и характеристик вариабельности, а также выявления ковариат, влияющих на разброс значений ФК параметров, большинство опубликованных ФК исследований использовали полученные результаты для ФК/ФД моделирования и поиска оптимальных режимов дозирования для повышения вероятности

достижения рекомендованных ФК/ФД целей. Однако, как отмечается в большинстве публикаций, для многих пациентов изучаемой популяции эти режимы оказываются неоптимальными в отношении эффективности или безопасности. Следовательно, более перспективным можно считать следующую стратегию: оценка индивидуальных ФК параметров линезолида у пациента по измерениям концентрации, полученным в ходе ТЛМ, и последующее их использование на основе популяционного моделирования для расчета оптимального режима дозирования (дозы, продолжительности инфузии, кратности введения) пациенту для персонализации антибактериальной терапии линезолидом. Для реализации такого модельного байесовского подхода в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, в качестве априорного распределения ФК параметров выбранной модели линезолида может использоваться модель, разработанная в нашей работе.

Заключение

Пациенты, находящиеся в критическом состоянии, имеют высокий риск как недостаточного, так и избыточного дозирования из-за физиологических и патологических изменений ФК, характерных для этой популяции. При этом в этой популяции пациентов достижение целевых ФК/ФД показателей особенно важно в связи с большой распространенностью тяжелых инфекций с высоким риском летальности. Как показали литературные данные и полученные нами результаты, никакой стандартный режим дозирования линезолида не может быть оптимальным для всех пациентов этой популяции.

Наблюдаемые расхождения в режимах дозирования, предлагаемых в качестве оптимальных в разных ФК/ФД

исследованиях в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, говорят о потенциальной пользе применения стандартных режимов, даже скорректированных на ковариаты пациента, только для индивидуализации начального режима дозирования. Дальнейшие корректировки желательно проводить с использованием процедуры ТЛМ.

Использование специализированного программного обеспечения для байесовского подхода и популяционного моделирования позволит проводить индивидуализацию терапии на основе редких измерений ТЛМ, а также начать мониторинг концентраций максимально быстро после начала терапии. Программное обеспечение на основе оцененных индивидуальных ФК параметров пациента может также вычислить значения концентраций при достижении стационарного распределения для сравнения с рекомендованными диапазонами, а также рассчитать индивидуальные значения $ПФК_{0-24}$ для сопоставления с рекомендованными ФК/ФД целями.

Ограничения исследования

Как и для других ФК/ФД исследований линезолида, основными ограничениями нашего исследования являются небольшой размер выборки, ретроспективный и одноконтрольный дизайн.

В нашем исследовании схема измерений (наличие у большинства пациентов только 2 измерений концентрации в одном интервале дозирования, не ранее 3-4-ой дозы линезолида) не позволила использовать более сложные и нелинейные ФК модели, а также изучить возможный феномен ингибирования клиренса во времени после начала терапии линезолидом.

Литература

1. Azzouz A., Preuss C.V. Linezolid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539793/. Accessed May 2026.
2. Hashemian S.M.R., Farhadi T., Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759-1767. DOI: 10.2147/DDDT.S164515
3. Hui L.A., Bodolea C., Popa A., Vlase A.M., Hirișcău E.I., Vlase L. Linezolid pharmacokinetics in critically ill patients: continuous versus intermittent infusion. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(10):961. DOI: 10.3390/antibiotics13100961
4. Bandín-Vilar E., García-Quintanilla L., Castro-Balado A., Zarra-Ferro I., González-Barcia M., Campos-Toimil M., et al. A review of population pharmacokinetic analyses of linezolid. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(6):789-817. DOI: 10.1007/s40262-022-01125-2
5. Tanaka R. Pharmacokinetic variability and significance of therapeutic drug monitoring for broad-spectrum antimicrobials in critically ill patients. *J Pharm Health Care Sci.* 2025;11(1):21. DOI: 10.1186/s40780-025-00425-6
6. MacGowan A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(Suppl. 2):ii17-ii25. DOI: 10.1093/jac/dkg248
7. Stalker D.J., Jungbluth G.L. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1129-1140. DOI: 10.2165/00003088-200342130-00004
8. Zoller M., Maier B., Hornuss C., Neugebauer C., Döbeler G., Nagel D., et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(4):R148. DOI: 10.1186/cc13984

9. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., Daum R.S., Fridkin S.K., Gorwitz R.J., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis. 2011;52(3):285-292. DOI: 10.1093/cid/cir034
10. Cepeda J.A., Whitehouse T., Cooper B., Hails J., Jones K., Kwaku F., et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2004;53(2):345-355. DOI: 10.1093/jac/dkh048
11. Rayner C.R., Forrest A., Meagher A.K., Birmingham M.C., Schentag J.J. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. Clin Pharmacokinet. 2003;42(15):1411-1423. DOI: 10.2165/00003088-200342150-00007
12. Smith P.F., Birmingham M.C., Noskin G.A., Meagher A.K., Forrest A., Rayner C.R., et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. Ann Oncol. 2003;14(5):795-801. DOI: 10.1093/annonc/mdg211
13. Vinh D.C., Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. J Infect. 2009;59(Suppl. 1):S59-S74. DOI: 10.1016/S0163-4453(09)60009-8
14. Cattaneo D., Orlando G., Cozzi V., Cordier L., Baldelli S., Merli S., et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. Int J Antimicrob Agents. 2013;41(6):586-589. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.020
15. Abdul-Aziz M.H., Alfenaar J.C., Bassetti M., Bracht H., Dimopoulos G., Marriott D., et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. Intensive Care Med. 2020;46(6):1127-1153. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1
16. Lin B., Hu Y., Xu P., Xu T., Chen C., He L., et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. Front Public Health. 2022;10:967311. DOI: 10.3389/fpubh.2022.967311
17. Qin Y., Zhang L.L., Ye Y.R., Chen Y.T., Jiao Z. Parametric population pharmacokinetics of linezolid: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(9):4043-4066. DOI: 10.1111/bcp.15368
18. Pea F., Viale P., Cojutti P., Del Pin B., Zamparini E., Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. J Antimicrob Chemother. 2012;67(8):2034-2042. DOI: 10.1093/jac/dks153
19. Swoboda S., Ober M.C., Lichtenstern C., Saleh S., Schwenger V., Sonntag H.-G., et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(3):291-298. DOI: 10.1007/s00228-009-0766-9
20. Alsultan A. Determining therapeutic trough ranges for linezolid. Saudi Pharm J. 2019;27(8):1061-1063. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.09.002
21. Galar A., Valerio M., Muñoz P., Alcalá L., García-González X., Burillo A., et al. Systematic therapeutic drug monitoring for linezolid: variability and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(10):e00687-17. DOI: 10.1128/AAC.00687-17
22. Morata L., Cuesta M., Rojas J.F., Rodriguez S., Brunet M., Casals G., al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(4):1913-1917. DOI: 10.1128/AAC.01694-12
23. Morata L., De la Calle C., Gómez-Cerquera J.M., Manzanedo L., Casals G., Brunet M., et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(9):1183-1187. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182154
24. Cattaneo D., Gervasoni C., Cozzi V., Castoldi S., Baldelli S., Clementi E. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? Int J Antimicrob Agents. 2016;48(6):728-731. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.023
25. Fujii M., Karumai T., Yamamoto R., Kobayashi E., Ogawa K., Tounai M., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020;16(5):415-430. DOI: 10.1080/17425255.2020.1750597
26. Wang X., Wang Y., Yao F., Chen S., Hou Y., Zheng Z., et al. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically ill patients: a multicenter, prospective, open-label, observational study. Drug Des Devel Ther. 2021;15:2129-2141. DOI: 10.2147/DDDT.S303497
27. Pea F., Cojutti P.G., Baraldo M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of linezolid in a hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients? Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;121(4):303-308. DOI: 10.1111/bcpt.12797
28. Alfenaar J.W., Kosterink J.G., van Altena R., van der Werf T.S., Uges D.R., Proost J.H. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Ther Drug Monit. 2010;32(1):97-101. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181cc6d6f
29. Srinivas N.R., Syed M. Applicability of a single time point strategy for the prediction of area under the concentration curve of linezolid in patients: superiority of C_{trough}-over C_{max}-derived linear regression models. Drugs R D. 2016;16(1):69-79. DOI: 10.1007/s40268-015-0117-5
30. Hiraki Y., Tsuji Y., Hiraie M., Misumi N., Matsumoto K., Morita K., et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. Scand J Infect Dis. 2012;44(1):60-64. DOI: 10.3109/00365548.2011.608712
31. Song T., Lee M., Jeon H.S., Park Y., Dodd L.E., Dartois V., et al. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. EBioMedicine. 2015;2(11):1627-1633. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.051
32. Matsumoto K., Shigemi A., Takeshita A., Watanabe E., Yokoyama Y., Ikawa K., et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. Int J Antimicrob

- Agents. 2014;44(3):242-247. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.010
33. Richards G.A., Brink A.J. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? *Crit Care*. 2014;18(5):525. DOI: 10.1186/s13054-014-0525-x
 34. Rao G.G., Konicki R., Cattaneo D., Alffenaar J.W., Marriott D.J.E., Neely M.; IATDMCT Antimicrobial Scientific Committee. Therapeutic drug monitoring can improve linezolid dosing regimens in current clinical practice: a review of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ther Drug Monit*. 2020;42(1):83-92. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000710
 35. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. DOI: 10.1159/000180580
 36. Sergienko V.I., Jelliffe R., Bondareva I.B. Applied pharmacokinetics: basics and clinical application. M.: Izdatel'stvo RAMN; 2003. 208 p. Russian. (Сергиенко В.И., Джеллифф Р, Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН; 2003. 208 с.)
 37. Jelliffe R.W. Neely M. Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications. Elsevier, 2017. P. 327-372.
 38. Blanco J., Muriel-Bombin A., Sagredo V., Taboada F., Gandia F., Tamayo L., et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158. DOI: 10.1186/cc7157
 39. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925-928. DOI: 10.1007/s00134-018-5085-0
 40. Udy A.A., Roberts J.A., Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39:2070-2082. DOI: 10.1007/s00134-013-3088-4
 41. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Lipman J., Mouton R.W., Vinks A.A., Felton T.W., et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
 42. Ogami C., Tsuji Y., To H., Yamamoto Y. Pharmacokinetics, toxicity and clinical efficacy of linezolid in Japanese pediatric patients. *J Infect Chemother*. 2019;25(12):979-986. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.05.025.
 43. Tsuji Y., Holford N.H.G., Kasai H., Ogami C., Heo Y.A., Higashi Y., et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1758-1772. DOI: 10.1111/bcp.13262
 44. Buerger C., Plock N., Dehghanyar P., Joukhadar C., Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(7):2455-2463. DOI: 10.1128/AAC.01468-05
 45. Bouza E., Muñoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(Suppl. 4):75-82. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2001.00061.x
 46. Chen I.H., Nicolau D.P. Augmented renal clearance and how to augment antibiotic dosing. *Antibiotics*. 2020;9:393. DOI: 10.3390/antibiotics9070393
 47. Hobbs A.L., Shea K.M., Roberts K.M., Daley M.J. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015;35:1063-1075. DOI: 10.1002/phar.1653;
 48. Udy A.A., Roberts J.A., Boots R.J., Paterson D.L., Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:1-16. DOI: 10.2165/11318140-000000000-00000
 49. Luque S., Muñoz-Bermudez R., Echeverría-Esnal D., Sorli L., Campillo N., Martínez-Casanova J., et al. Linezolid dosing in patients with liver cirrhosis: standard dosing risk toxicity. *Ther Drug Monit*. 2019;41(6):732-739. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000665
 50. Cojutti P., Pai M.P., Pea F. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of linezolid in overweight and obese adult patients. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:989-1000. DOI: 10.1007/s40262-017-0606-5
 51. Simon P., Busse D., Petroff D., Dorn C., Ehmann L., Hochstädt S., et al. Linezolid concentrations in plasma and subcutaneous tissue are reduced in obese patients, resulting in a higher risk of underdosing in critically ill patients: a controlled clinical pharmacokinetic study. *J Clin Med*. 2020;9:1067. DOI: 10.3390/jcm9041067
 52. Blackman A.L., Jarugula P., Nicolau D.P., Chui S.H., Joshi M., Heil E.L., et al. Evaluation of linezolid pharmacokinetics in critically ill obese patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e01619-20. DOI: 10.1128/AAC.01619-20
 53. Xu Y., Yang X., Liang P., Qu C. Linezolid dose adjustment according to therapeutic drug monitoring helps reach the goal concentration in severe patients, and the oldest seniors benefit more. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):840. DOI: 10.1186/s12879-023-08831-7
 54. Töpper C., Steinbach C.L., Dorn C., Kratzer A., Wicha S.G., Schleibinger M., et al. Variable linezolid exposure in intensive care unit patients-possible role of drug-drug interactions. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):573-578. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000324
 55. Bolhuis M.S., van Altena R., Uges D.R., van der Werf T.S., Kosterink J.G., Alffenaar J.W. Clarithromycin significantly increases linezolid serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5418-5419. DOI: 10.1128/AAC.00757-10
 56. Cojutti P., Maximova N., Crichiutti G., Isola M., Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):198-206. DOI: 10.1093/jac/dku337
 57. Gandelman K., Zhu T., Fahmi O.A., Glue P., Lian K., Obach R.S., et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(2):229-236. DOI: 10.1177/0091270010366445
 58. Pea F., Furlanut M., Cojutti P., Cristini F., Zamparini E., Franceschi L., et al. Therapeutic drug monitoring of

- linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4605-4610. DOI: 10.1128/AAC.00177-10
59. Di Paolo A., Malacarne P., Guidotti E., Danesi R., Del Tacca M. Pharmacological issues of linezolid: an updated critical review. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(7):439-447. DOI: 10.2165/11319960-000000000-00000
 60. Hallam M.J., Allen J.M., James S.E., Donaldson P.M.W., Davies J.G., Hanlon G.W., et al. Potential subtherapeutic linezolid and meropenem antibiotic concentrations in a patient with severe burns and sepsis. *J Burn Care Res.* 2010;31(1):207-209. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181c89ee3
 61. Lovering A.M., Le Floch R., Hovsepian L., Stephanazzi J., Bret P., Birraux G., et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):553-559. DOI: 10.1093/jac/dkn541
 62. Roger C. Understanding antimicrobial pharmacokinetics in critically ill patients to optimize antimicrobial therapy: a narrative review. *J Intensive Med.* 2024;4(3):287-298. DOI: 10.1016/j.jointm.2023.12.007
 63. Dong H., Wang X., Dong Y., Lei J., Li H., You H., et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(4):296-300. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.05.007
 64. Minichmayr I.K., Schaeftlein A., Kuti J.L., Zeitlinger M., Kloft C. Clinical determinants of target non-attainment of linezolid in plasma and interstitial space fluid: a pooled population pharmacokinetic analysis with focus on critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(6):617-633. DOI: 10.1007/s40262-016-0463-7
 65. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed linezolid dosing strategies to minimize adverse events for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2022;74(10):1736-1747. DOI: 10.1093/cid/ciab699
 66. Soraluce A., Barrasa H., Asín-Prieto E., Sánchez-Izquierdo J.Á., Maynar J., Isla A., et al. Novel population pharmacokinetic model for linezolid in critically ill patients and evaluation of the adequacy of the current dosing recommendation. *Pharmaceutics.* 2020;12(1):54. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010054
 67. Wicha S.G., Mair A., Chiriac U., Frey O.R., Fuchs T., Gaasch M., et al. Population pharmacokinetics and toxicodynamics of continuously infused linezolid in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59(5):106572. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106572
 68. Plock N., Buerger C., Joukhadar C., Kljucar S., Kloft C. Does linezolid inhibit its own metabolism? Population pharmacokinetics as a tool to explain the observed nonlinearity in both healthy volunteers and septic patients. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(10):1816-1823. DOI: 10.1124/dmd.106.013755
 69. Keel R.A., Schaeftlein A., Kloft C., Pope J.S., Knauf R.F., Muhlebach M., et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral linezolid in adults with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3393-3398. DOI: 10.1128/AAC.01797-10
 70. Zavřelová A., Merdita S., Žák P., Agbebi E.A., Braune S., Kramer S., et al. Population pharmacokinetic model-based optimization of linezolid dosing in hematooncological patients with suspected or proven gram-positive sepsis. *Clin Transl Sci.* 2025;18(9):e70346. DOI: 10.1111/cts.70346
 71. El-Gaml R.M., El-Khodary N.M., Abozohra R.R., El-Tayar A.A., El-Masry S.M. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic measurements for linezolid in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance occurrence. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(8):1301-1310. DOI: 10.1007/s00228-022-03340-z
 72. Barrasa H., Soraluce A., Usón E., Sainz J., Martín A., Sánchez-Izquierdo J.Á., et al. Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Int J Infect Dis.* 2020;93:329-338. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.044
 73. Ide T., Takesue Y., Ikawa K., Morikawa N., Ueda T., Takahashi Y., et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(5):745-751. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.01.021
 74. El-Assal M.I., Helmy S.A. Single-dose linezolid pharmacokinetics in critically ill patients with impaired renal function especially chronic hemodialysis patients. *Biopharm Drug Dispos.* 2014;35(7):405-416. DOI: 10.1002/bdd.1910
 75. Slater J.G., Stalker D.J., Feenstra K.L., Welshman I.R., Bruss J.B., Sams J.P., et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(8):1136-1145. PMID: 11454733.
 76. Boak L.M., Rayner C.R., Grayson M.L., Paterson D.L., Spelman D., Khumra S., et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2334-2343. DOI: 10.1128/AAC.01885-13
 77. Brier M.E., Stalker D.J., Aronoff G.R., Batts D.H., Ryan K.K., O'Grady M., et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(9):2775-2780. DOI: 10.1128/AAC.47.9.2775-2780.2003
 78. Takahashi Y., Takesue Y., Nakajima K., Ichiki K., Tsuchida T., Tatsumi S., et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother.* 2011;17(3):382-387. DOI: 10.1007/s10156-010-0182-1
 79. Thabit A.K., Alghamdi A.A., Alsaed A.K., Magbool N.M., Alsowaida Y.S., Mahrous A.J., et al. Linezolid-associated thrombocytopenia: assessment of risk factors in patients without hemato-oncologic diseases. *J Clin Med.* 2024; 13(8):2380. DOI: 10.3390/jcm13082380
 80. Shi L., Zhang Y., Duan L., Huang L., Li J., Lu J., et al. Dose optimisation of linezolid in critically ill patients based on a population pharmacokinetic model: A two-centre prospective interventional study. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(2):106881. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106881