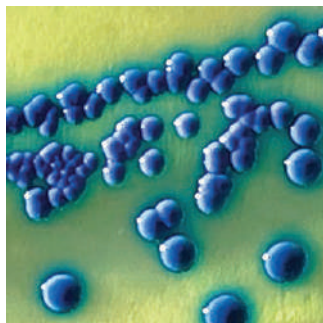




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

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 – 04.08.2026

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: Игорь Викторович Чеботарь (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

- Шаповалова В.В., Шайдуллина Э.Р., Шипулин Г.А., Эйдельштейн М.В.
4 Анализ таксономической структуры рода *Stenotrophomonas* на основе геномных данных
- Андреев В.А., Привольнев В.В., Родин А.В., Новиков И.А., Голуб А.В.
13 Местное лечение раневой инфекции: что нового за последнее десятилетие?
- Григорян Д.А., Горбачева А.А., Мацвай А.Д.
25 Современные представления о роли вирусов как этиологического фактора сепсиса
- Домблдес Э.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Киян Т.А., Жуховицкий В.Г., Гущин В.А., Кондратьева Е.И.
50 Этиологическая структура инфекций респираторного тракта у пациентов различных возрастных групп с первичной цилиарной дискинезией

Антимикробные препараты

- Резолюция по итогам круглого стола
64 Пневмонии. От пенициллина до наших дней: что изменилось за последние сто лет
- Зырянов С.К., Бондарева И.Б., Пуцман Г.А., Ченкуров М.С., Савоцкая А.М., Коваль В.Р.
72 Исследования фармакокинетики и фармакодинамики линезолида у недоношенных новорожденных

Антибиотикорезистентность

- Кузьменков М.Ю., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
81 Методы машинного обучения в прогнозировании антибиотикорезистентности
- Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Рачина С.А.
92 Роль мониторинга применения системных антимикробных препаратов в профилактике селекции лекарственной устойчивости

Опыт работы

- Фалалеева С.О., Ахмедова Э.И., Кирпичева А.В., Новикова Т.О., Курамшина В.Р., Желтова А.Р., Саушкина А.М.
103 Мониторинг этиологической структуры внебольничных инфекций мочевых путей и антибиотикорезистентности ведущего уропатогена – *Escherichia coli* у детей и подростков в Красноярском крае
- Полякова Е.А., Мательский Н.А., Горбич О.А., Горбич Ю.Л., Солнцева А.В.
108 Иммуногенетические предикторы тяжелого течения сепсиса: роль функциональных полиморфизмов
- Салмин А.В., Семенова О.В., Турсунова Н.В., Емельянова Е.П.
124 Микробиом нижних дыхательных путей у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией
- Симончик М.В., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Тапальский С.Д.
131 Антимутантная активность комбинации колистина и рифаксимина при селективной деконтаминации кишечника: валидация в динамической проточной системе

Исследования фармакокинетики и фармакодинамики линезолида у недоношенных новорожденных

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

Глеб Александрович Пуцман
Эл. почта: PutsmanGA@zdrav.mos.ru

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, линезолид, фармакокинетика, ФК/ФД моделирование, индивидуализация дозирования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучение фармакокинетики (ФК) и разработка фармакокинетической/ фармакодинамической (ФК/ФД) модели линезолида для недоношенных новорожденных по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Материалы и методы. В ФК/ФД анализ были включены данные терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) 24 недоношенных новорожденных, с учетом повторного проведения процедуры ТЛМ – всего 27 процедур и 54 измерения концентрации линезолида. Пробоподготовка и определение концентраций линезолида в плазме крови пациентов проводились по ранее разработанной методике с использованием метода ВЭЖХ-УФ на базе учебно-научной лаборатории по изучению безопасности лекарственных средств кафедры общей и клинической фармакологии РУДН в ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ».

Результаты. Оцененные в исследовании значения общего клиренса и объема распределения линезолида у недоношенных новорожденных согласуются с представленными ранее в литературе. Выявлена значительная межиндивидуальная ФК вариабельность (коэффициент вариации 42–89%), приводящая к плохой предсказуемости уровня остаточной и максимальной концентрации в конце инфузии при использовании стандартного режима дозирования линезолида 10 мг/кг 3 р/сут. Возможно, такая выраженная межиндивидуальная вариабельность ФК параметров при относительно ограниченном размере выборки не позволила получить по имеющимся данным ТЛМ многофакторную регрессионную модель, которая могла бы предсказывать с приемлемой точностью для большинства включенных в анализ недоношенных новорожденных индивидуальные значения ФК параметров на основе ковариат.

Выводы. Наблюдаемые расхождения в режимах дозирования, считающихся в разных ФК/ФД исследованиях оптимальными для недоношенных новорожденных, свидетельствуют в пользу применения стандартных режимов только для индивидуализации начального режима дозирования на основе ковариат пациента. 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 измерение концентраций, не дожидаясь достижения стационарного распределения, что важно для популяции недоношенных новорожденных.

Original Article

Evaluation of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm infants

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

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Contacts:

Gleb A. Putsman
E-mail: PutsmanGA@zdrav.mos.ru

Key words: preterm infants, linezolid, pharmacokinetics, PK/PD modelling, individualized dosage regimen.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To study pharmacokinetics (PK) and develop a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model of linezolid for preterm infants, based on therapeutic drug monitoring (TDM) data.

Materials and methods. The PK/PD analysis included data from therapeutic drug monitoring (TDM) of 24 premature infants, taking into account the repeated TDM procedure – a total of 27 occasions and 54 measurements of linezolid concentration. Quantitative determination of linezolid concentrations in the blood plasma of patients was carried out using the analytical method of measurement by HPLC-UV previously developed on the basis of the educational and scientific laboratory for the study of drug safety at the Department of General and Clinical Pharmacology of the RUDN University in the City Clinical Hospital No. 24.

Results. Total clearance and volume of distribution values of linezolid in premature newborns estimated in the study were consistent with those previously reported in the literature. A significant interindividual PK

Зырянов С.К. и соавт.

variability was observed (coefficient of variation – 42-89%), resulting in poor predictability of the C_{trough} and C_{max} levels at the end of infusion when the standard dosing regimen of linezolid 10 mg/kg thrice daily was used. Such pronounced interindividual variability of PK parameters, combined with a relatively limited sample size, precluded probably development from the available TDM data of a multivariate regression model that could predict the individual PK parameter values for the majority of the included premature infants based on their covariates with acceptable accuracy.

Conclusions. The observed discrepancies in the dosage regimens, which are considered optimal in different published PK/PD studies for premature newborns, indicate in favor of using standard regimens only to individualize the initial dosing based on patient covariates. Further dosage adjustments should preferably be made based on the patient's TDM data. Specialized software for Bayesian population modeling approach will allow to personalize linezolid therapy based on rare TDM measurements without waiting for the steady state, which is especially important for the premature infant population.

Введение

В последние годы было выполнено достаточно много исследований по изучению популяционной фармакокинетики (ФК) линезолида у взрослых и детей, а также в смешанных популяциях. В основном они были сфокусированы на оптимизации дозирования линезолида для максимизации вероятности достижения ФК/ФД параметров в определенных популяциях пациентов [1, 2].

Большинство исследований выявили значительную межиндивидуальную вариабельность ФК параметров линезолида в изучаемых популяциях, которая может быть причиной роста случаев нежелательных реакций и неэффективности терапии. Многие авторы предлагали мониторировать концентрации линезолида для оптимизации дозирования [3–5], поскольку было замечено, что примерно в половине случаев при стандартных режимах дозирования концентрации линезолида находились вне рекомендованного диапазона [5, 8]. В особых популяциях пациентов этот процент оказывался даже выше, что приводило к риску как недостаточного, так и избыточного дозирования. Кроме того, для линезолида известна тесная ассоциация между системной экспозицией и эффективностью, а также токсичностью линезолида, что свидетельствует в пользу оптимизации дозирования линезолида по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Оптимизация терапии линезолидом на основе ТЛМ была рекомендована для пациентов в критическом состоянии [6], детей, пациентов с почечной недостаточностью/нарушенной функцией почек, пациентов с циррозом печени, пожилых пациентов, пациентов с ожирением и пациентов, принимающих лекарственные препараты, влияющие на фармакокинетику линезолида [7].

Однако до настоящего момента проведено крайне ограниченное число небольших ФК/ФД исследований линезолида в популяции доношенных и недоношенных новорожденных, а проведенные педиатрические исследования включали лишь по несколько новорожденных. Sicard M. и соавт. изучали ФК данные 16 недоношенных новорожденных (24 концентрации линезолида) [9].

Thibault C. и соавт. ретроспективно изучали данные 26 пациентов (78 концентраций линезолида) [10]. Li S. и соавт. представили популяционную ФК/ФД модель линезолида у 112 детей, однако их возраст варьировал от 0 до 12 лет [11]. Duan L-f. и соавт. проводили проспективное ФК/ФД исследование линезолида в популяции недоношенных новорожденных, включавшее 54 пациента [12]. Различия между дизайном исследований, относительно маленькие размеры выборки, а также различия между популяциями пациентов по возрасту, почечной и печеночной функции, тяжести заболевания приводят к различиям в оценках популяционных значений ФК параметров и к различиям в выявленных в исследовании ковариатах, демонстрирующих статистически значимое влияние на распределение значений оцениваемых ФК параметров. В результате авторы ФК/ФД исследований в популяции недоношенных новорожденных предлагали различные режимы дозирования линезолида в качестве оптимальных для повышения вероятности достижения целевых значений ФК/ФД индекса.

Считается, что фармакологическое действие линезолида наилучшим образом может характеризоваться ФК/ФД индексом – площадь под фармакокинетической кривой в течение суток, деленная на МПК ($\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$), целевой диапазон которого от 80 до 100–120 используется для оптимизации эффективности терапии [6]. Однако было показано, что и другой ФК/ФД индекс – доля времени в интервале дозирования, в течение которого концентрация препарата превышает МПК ($\%T > \text{МПК}$), обычно в диапазоне 85–100%, также может использоваться для характеристики антибактериальной активности линезолида [6, 13–15]. Ограничением для гематологической токсичности рекомендовано считать значение $\text{ПФК}_{0-24} < 300$ [6].

До настоящего времени не было точно установлено целевых диапазонов ФК/ФД показателей для популяции недоношенных новорожденных. В работе Rao G. и соавт. [16] было сделано предположение, что показатель $\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$ в диапазоне 80–100

достаточен. Thibault С. и соавт. [10] в качестве целевых для недоношенных новорожденных использовали значения $\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК} > 80$ и $\text{ПФК}_{0-24} < 300$. В проведенных исследованиях наблюдалось линейное соотношение между остаточными концентрациями линезолида и ПФК_{0-24} [7, 10, 16]. С учетом клинических и этических сложностей получения нескольких образцов крови для надежной оценки показателя $\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$ или $\%T > \text{МПК}$, измерение только остаточной концентрации и интерпретация значений с учетом МПК может быть практическим индикатором терапевтической эффективности и безопасности терапии линезолидом. Измерение остаточных концентраций является часто используемым методом мониторингирования токсичности линезолида. Как отмечали Rao G. и соавт., в различных исследованиях предлагались следующие целевые диапазоны: 2–8 мг/л, 3,6–8,2 мг/л или 2–7 мг/л для повышения эффективности и безопасности терапии линезолидом [16]. Эксперты рекомендовали поддерживать остаточные концентрации в диапазоне 2–8 мг/л как у детей, так и у взрослых пациентов [7]. Целевой диапазон 2–7 мг/л для остаточных концентраций рекомендован в одном из согласительных документов [6]. Наличие установленных целевых диапазонов для ФК/ФД индексов создает основу для персонализации терапии линезолидом на основе моделирования по данным ТЛМ, повышает ее безопасность и эффективность, а также снижает риск развития резистентности.

Таким образом, ФК/ФД исследования линезолида практически отсутствуют в популяции недоношенных новорожденных, а приведенные в них результаты противоречивы. Тем не менее такие исследования очень важны, поскольку линезолид как в популяции взрослых, так и в популяции детей ассоциируется с такими нежелательными явлениями, как гиперлактатемия [17], тромбоцитопения [18, 19] и периферическая нейропатия [20]. Источники ФК вариабельности у недоношенных пациентов тоже требуют дальнейшего изучения, особенно у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Цель данного исследования – изучение ФК и разработка ФК/ФД модели линезолида для недоношенных новорожденных по данным ТЛМ, которая может использоваться для индивидуализации дозирования линезолида в этой популяции пациентов.

Материалы и методы

В ФК/ФД анализ были включены данные ТЛМ 24 недоношенных новорожденных, с учетом повторного проведения процедуры ТЛМ – всего 27 процедур и 54 измерения концентрации линезолида. Учитывая быстрые ФК изменения у пациентов изучаемой популяции, данные ТЛМ при разных процедурах у одного пациента анализировались независимо.

Постановка диагноза, обследование недоношенных новорожденных, выбор режима дозирования, введение препарата, выбор моментов проведения процедуры ТЛМ и взятие образцов крови осуществлялись врачами-нео-

натологами в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» (Москва). Решение о корректировке режима дозирования линезолида в ходе лечения также принималось врачами-неонатологами Перинатального центра совместно с клиническими фармакологами. Взятие образцов крови осуществлялось у недоношенных новорожденных, прошедших клинико-физиологическое обследование с 25.10.2021 по 20.02.2022 г.

Критерии включения в ФК/ФД анализ:

- диагноз недоношенность: экстремально недоношенные (менее 28 нед.) и глубоко недоношенные (28–32 нед.);
- назначение антибактериальной терапии линезолидом по клиническим показаниям.

Критерии не включения:

- наличие у пациента генетической патологии или врожденной аномалии;
- ребенок от ВИЧ-инфицированной матери.

Назначенный режим дозирования – 10 мг/кг каждые 8 ч., длительность инфузии – 1 ч.

Демографические данные, сопутствующие заболевания, все детали дозирования линезолида, сопутствующая терапия, индивидуальные значения лабораторных показателей (сывороточный креатинин, АЛТ, АСТ) из первичной документации вносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась по формуле Шварца [21], площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле [22].

Забор образцов крови объемом 1,0 мл у недоношенных новорожденных осуществлялся непосредственно перед очередной инфузией линезолида для определения остаточной концентрации (C_{trough}) и не более чем через 20 мин. после окончания инфузии для определения концентрации, близкой к максимуму (C_{max}). После взятия образцы помещались на лед для транспортировки в ФК лабораторию. Время от забора образца крови до проведения анализа составляло не более 30 мин. Процедура ТЛМ проводилась в разные дни терапии линезолидом (с 1-го до 10-го дня). Пробоподготовка и определение концентраций линезолида в крови проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-УФ) по методике, разработанной в ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ».

Дополнительно была проведена оценка линейности с построением калибровочной кривой по 9 градуировочным точкам в диапазоне концентраций от 0,3 до 50 мг/л. График представлял собой зависимость площади пика от номинальной концентрации аналита с использованием линейной регрессии наименьших квадратов. Коэффициент корреляции для градуировочной кривой составил 0,999. Для проведения оценки правильности и прецизионности использовали растворы с концентрациями линезолида в контрольных образцах: 0,25 мкг/мл, 1 мкг/мл, 20 мкг/мл и 40 мкг/мл. Среди полученных значений ϵ ($\pm \%$) и RSD (%) систематической погрешности не наблюдалось, а средние значения находились в пределах $\pm 15\%$ от номинальных.

Индивидуальные и популяционные ФК параметры линезолида у недоношенных новорожденных были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics), которое широко применяется для популяционного ФК/ФД моделирования [23, 24].

Поскольку у большинства пациентов для ФК анализа была доступна одна пара измерений концентраций, то для ФК моделирования использовалась традиционная линейная однокамерная модель с процессом нулевого порядка поступления линезолида с помощью внутривенной инфузии в течение часа в центральную камеру и процессом выведения препарата первого порядка. Параметризация модели предполагала получение оценок константы скорости выведения (K_{el} , $1/ч$) и кажущегося объема распределения центральной камеры (V , л). 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 $T_{1/2} (ч) = \ln(2)/K_{el}$.

В однофакторном регрессионном анализе пол, гестационный возраст (ГВ), постнатальный возраст (ПНВ), постконцептуальный возраст (ПКВ), масса тела, ППТ, АЛТ, АСТ, сывороточный креатинин и клиренс креатинина рассматривались в качестве потенциальных ковариат для оцениваемых ФК параметров.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0.

Результаты и обсуждение

Демографические и другие показатели 24 недоношенных новорожденных, данные которых включены в анализ, представлены в Таблице 1.

Введение других лекарственных препаратов, которые потенциально могли повлиять на ФК линезолида, было отделено от введения линезолида в максимально возможной степени. Летальных исходов, связанных с терапией линезолидом, в ходе лечения не было.

Описательная статистика для измеренных после окончания инфузии (C_{max}), а также для остаточных (C_{trough}) концентраций линезолида представлена в Таблице 2. У включенных в ФК анализ пациентов первая процедура ТЛМ проводилась на фоне получения 3-4-й дозы линезолида, но 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.

Полученные нами результаты измерений концентрации линезолида в ходе ТЛМ (Таблица 2) свидетельствуют о значительной межиндивидуальной ФК вариабельности (коэффициент вариации $[CV] > 60\%$), приводящей к плохой предсказуемости уровня остаточной и пиковой

Таблица 1. Демографические и другие характеристики пациентов, включенных в расчет популяционной ФК модели, с учетом повторных процедур ТЛМ ($n = 27$)

Пол	М (23; 85,2%)	Ж (4; 14,8%)
Гестационный возраст (ГВ), нед.	27,3 ± 3,56 (медиана – 27) Из них экстремально недоношенные – 15 пациентов (55,6%), глубоко недоношенные – 12 пациентов (44,4%)	
Постнатальный возраст (ПНВ), нед.	4,49 ± 3,23 (медиана – 3,42)	
Постконцептуальный возраст (ПКВ), нед.	4,75 ± 1,11 (медиана – 4,53)	
Масса тела, кг	1,475 ± 0,38 (медиана – 1,394)	
Рост, см	37,22 ± 3,81 (медиана – 36)	
Креатинин, мкмоль/л	58,64 ± 17,8 (медиана – 62,45)	
АЛТ, Ед/л	10,59 ± 10,9 (медиана – 6,85)	
АСТ, Ед/л	30,05 ± 31,35 (медиана – 19,1)	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	26,7 ± 39,03 (медиана – 16,83)	
ППТ, м ²	0,116 ± 0,0203 (медиана – 0,114)	
Длительность терапии линезолидом, дни	11,5 ± 1,53 (медиана – 10)	

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

	N	Среднее	Стандартное отклонение	Геометрическое среднее	Минимум	CV, %	Максимум	Процентили (квантили)		
								25%	50% (медиана)	75%
C_{trough}	27	5,172	3,294	4,057	0,48	63,7	13,70	2,30	4,50	8,0
C_{max}	27	17,016	10,411	14,930	7,60	61,2	45,10	10,50	13,60	18,20

концентрации в конце инфузии у конкретного пациента при получении стандартного режима дозирования 10 мг/кг 3 р/сут.

Значения остаточной концентрации при эмпирическом режиме дозирования линезолида были в рекомендованном диапазоне (2–7 мг/л) только в 13 (48,1%) случаях, остаточные концентрации < 2 мг/л – в 5 (18,5%) случаях, > 7 мг/л – в 9 (33,3%) случаях.

Оцененные на основе линейной однокамерной модели по данным ТЛМ маргинальные распределения значений ФК параметров линезолида в популяции недоношенных новорожденных представлены на Рисунке 1. Описательная статистика для популяционных ФК параметров линезолида в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью байесовского подхода, представлена в Таблице 3.

Полученные на основе ФК моделирования оценки индивидуальных значений ФК параметров (Kel и V) линезолида использовались для расчета остальных ФК параметров, описательная статистика для которых представлена в Таблице 4.

Для основных ФК параметров в популяции недоношенных новорожденных наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность, CV был в пределах

42–89%, что свидетельствует о необходимости проведения процедуры ТЛМ для индивидуализации терапии линезолидом в этой популяции пациентов. Таким образом, наше исследование продемонстрировало более выраженную межиндивидуальную вариабельность ФК линезолида в популяции недоношенных новорожденных, чем в большинстве опубликованных ранее исследований у взрослых и детей. Авторы обзора [1] по результатам популяционных ФК/ФД исследований у детей оценили межиндивидуальную вариабельность (медиана (минимум – максимум)) как 38,7% (37–52,5%) и 32% (28,1–55,8%), а для взрослых – 41,7% (12,7–108,2%) и 34,9% (8,89–142,1%) для CL и Vd линезолида соответственно. Наши результаты оценки ФК параметров линезолида у недоношенных новорожденных согласуются с ранее опубликованными, хотя все эти работы основаны на ограниченном числе включенных в ФК анализ пациентов с несколько различающимися демографическими характеристиками, что затрудняет сравнение. Так, медианное популяционное значение для клиренса линезолида, оцененное в финальной модели в работе Duan L-f. и соавт. [12] было 0,098 л/ч/кг, что, в свою очередь, несколько ниже, чем наблюдавшееся в работе Thibault C. и соавт. [10] – 0,17 л/ч/кг (для ГВ < 34 нед.). Авторы объяс-

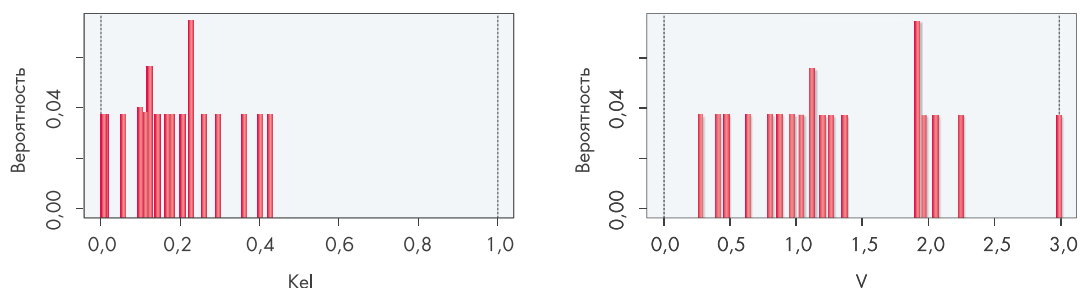


Рисунок 1. Маргинальные распределения значений ФК параметров линезолида (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

Таблица 3. Описательная статистика для популяционных ФК параметров линезолида (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

	Среднее	Стандартное отклонение	CV, %	Минимум	Q1	Медиана	Q2	Максимум
Kel, 1/ч	0,186	0,105	56,5	0,030	0,096	0,166	0,256	0,426
V, л	1,308	0,552	42,2	0,29	0,86	1,25	1,91	2,27

Таблица 4. Описательная статистика для популяционных ФК параметров линезолида в популяции недоношенных новорожденных, рассчитанных для линейной однокамерной модели

	Среднее	Стандартное отклонение	CV, %	Минимум	Q1	Медиана	Q2	Максимум
T _{1/2} , ч	5,73	5,07	88,5	1,63	2,71	4,18	7,22	23,1
CL, л/ч	0,229	0,171	74,7	0,049	0,123	0,183	0,295	0,836
CL, л/ч/кг	0,150	0,090	60,0	0,045	0,078	0,136	0,201	0,441
V, л/кг	0,937	0,437	46,6	0,200	0,641	0,801	1,24	1,69

няли это тем, что ФК линезолида значительно меняется в первую неделю жизни в зависимости от ПНВ. У недоношенных новорожденных с ПНВ > 7 дней значения CL приблизительно в 3 раза больше, чем при ПНВ < 7 дней [9], а значения ПНВ у пациентов исследования Duan L-f. и соавт. [12] были меньше, чем в исследовании Thibault C. и соавт. [10]. Полученное в нашей работе медианное значение CL = 0,136 л/ч/кг находится между оценками в ранее проведенных исследованиях, но распределение значений CL (0,045–0,441 л/ч/кг) с учетом значительной межиндивидуальной вариабельности согласуется с результатами обеих работ. Наша оценка медианного популяционного значения $V = 0,801$ (0,2–1,69) (Q1 = 0,641, Q3 = 1,24) л/кг согласуется с оценкой авторов исследования [10] для пациентов с ГВ < 34 нед. – 0,99 (0,7–1,45) л/кг. Медианное значение оценки T1/2 согласуется с оценкой в исследовании [10] для пациентов с ГВ < 34 нед.: 4,18 и 3,44 ч. соответственно.

Оценка медианного значения $V = 0,783$ л в исследовании [12] была несколько ниже нашей оценки – 1,25 л. Эти различия, вероятно, объясняются различиями в распределении возраста в изучаемых популяциях недоношенных новорожденных: ГВ был в среднем меньше в нашей популяции и ближе к подгруппе 23 пациентов с ГВ < 34 нед. в исследовании [10].

Полученные в нашей работе оценки ФК параметров у недоношенных новорожденных согласуются также с диапазонами оценок, наблюдавшимися в исследовании Duan L. и соавт. [25], в котором ФК анализ проводился на основе измеренных остаточных концентраций линезолида с помощью ФК модели, разработанной ранее в работе [10].

Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации линезолида представлено на Рисунке 2. Рисунок 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 воз-

растает на высоких значениях концентрации, при этом наблюдается систематическая ошибка (bias) – концентрации, и особенно высокие, предсказываются по модели более низкими значениями. На основе средних популяционных значений удается описать только около 42% общей вариации данных. Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок ФК параметров становится намного лучше (правый график). Таким образом удается практически полностью описать вариабельность ФК данных. Это также свидетельствует в пользу использования данных ТЛМ и расчета индивидуальных ФК параметров на основе модельного подхода для оптимизации терапии линезолидом у недоношенных новорожденных.

Индивидуальные значения ФК параметров были оценены в ходе популяционного моделирования без учета ковариат. На следующем этапе анализа линейный регрессионный анализ использовался для выявления ковариат, значимо влияющих на оценки таких ФК параметров, как V и CL.

Наиболее значимыми ковариатами для CL и V линезолида в однофакторном регрессионном анализе оказались масса тела, ППТ и ПНВ ($p < 0,05$). Однако эти регрессионные зависимости объясняли только около 13–25% разброса значений ФК показателей. Поскольку эти ковариаты были сильно коррелированы, то в многофакторную модель они не включались. Наши результаты согласуются с результатами анализа влияния ковариат в работах [10, 12]. Зависимости общего CL линезолида от лабораторных показателей и клиренса креатинина выявлено не было, возможно, из-за небольшого размера выборки и относительно узкого диапазона значений потенциальных ковариат между квартилями Q1 и Q3. В нашей работе наблюдалась статистически значимая регрессионная зависимость от ПКВ для CL (зависимость с положительным регрессионным коэффициентом, $p = 0,001$, объясняет около 32,2% вариабельности) и тенденция для V (зависимость с отрицательным регрессионным коэффициентом, $p = 0,065$).

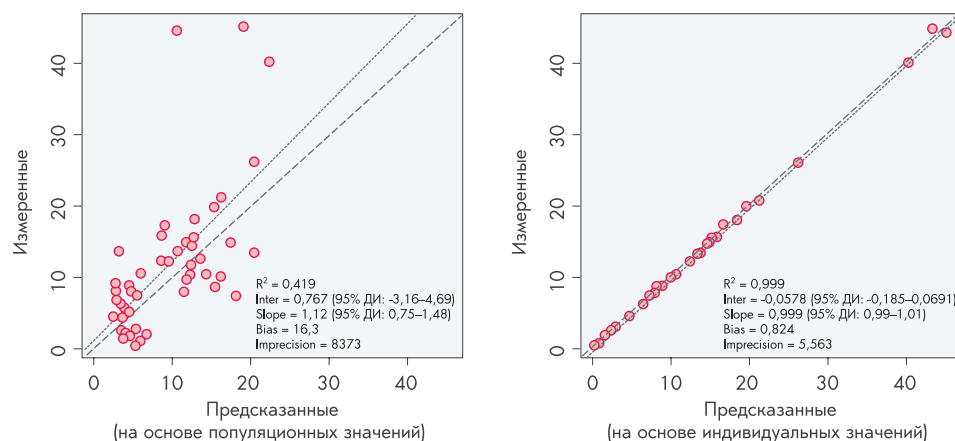


Рисунок 2. Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации линезолида

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

Таблица 5. Описательная статистика для значений $\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$ и $\%T > \text{МПК}$ при предполагаемых значениях МПК для эмпирического режима дозирования линезолида, получаемого включенными в ФК анализ пациентами

	N	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25%	50% (медиана)	75%
$\%T > \text{МПК} = 1$	27	99,1	4,46	76,8	100,0	100,0	100,0	100,0
$\%T > \text{МПК} = 2$	27	96,8	9,52	54,8	100,0	100,0	100,0	100,0
$\%T > \text{МПК} = 4$	27	86,4	19,68	32,9	100,0	70,4	100,0	100,0
ПФК_{0-24}	27	213,4	119,29	67,2	590,5	130,3	185,3	256,3
$\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК} = 2$	27	106,7	59,65	33,6	295,3	65,2	92,7	128,2
$\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК} = 4$	27	53,3	29,82	16,8	147,6	32,6	46,3	64,1

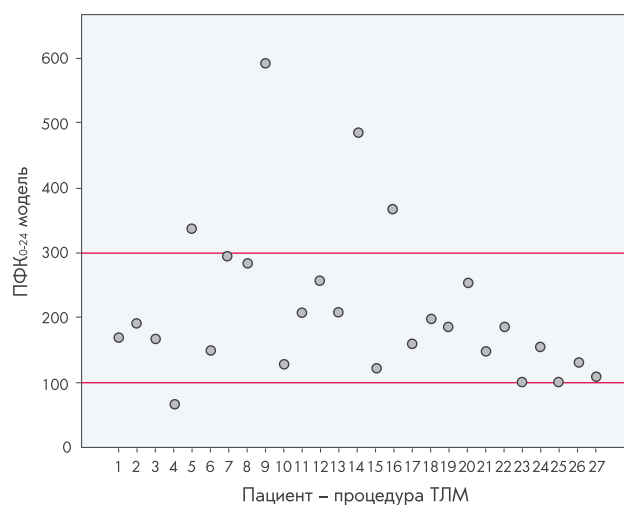
Более выраженные зависимости от ПКВ, чем от ПНВ, возможно, объясняются тем, что для экстремально и глубоко недоношенных новорожденных при различных значениях ПНВ (среднее – 36,8 против 24,8 дней) средние значения ПКВ в подгруппах были близки (среднее – 31,1 против 32,5 нед.). Вероятно поэтому ПКВ мог лучше отражать изменения, связанные с развитием органов и систем, которые зависят и от ГВ, и от ПНВ. Для константы скорости элиминации (K_{el}) в нашей работе значимыми ковариатами были масса тела, ППТ, ПНВ и ПКВ ($p \leq 0,001$).

Таким образом, из-за значительной межиндивидуальной ФК вариабельности в популяции недоношенных новорожденных оцененные на основе моделирования линейные регрессионные зависимости ФК параметров линезолида от ковариат позволили описать лишь незначительную часть общего разброса значений. Получить многофакторную модель, которая могла бы предсказывать с приемлемой точностью для большинства включенных в анализ недоношенных новорожденных их индивидуальные значения ФК параметров на основе ковариат, по имеющимся данным не удалось.

У включенных в ФК анализ пациентов было выявлено 3 случая тромбоцитопении, которая считается одним из наиболее частых гематологических нежелательных явлений [18, 19]. Тем не менее, их связи с концентрацией линезолида установлено не было: $C_{\max}$ у пациентов была в диапазоне 8,25–8,7 мг/л, тогда как, по данным литературы, гематологические побочные эффекты обычно развивались при остаточных концентрациях > 9 мг/л [26], а увеличение частоты тромбоцитопении наблюдалось при значениях равновесной остаточной концентрации > 10 мг/л [27].

ФК/ФД предикторы эффективности и безопасности терапии линезолидом

Для оцененных индивидуальных значений ФК параметров при эмпирическом режиме дозирования в ходе моделирования были также получены оценки основного ФК/ФД показателя – ПФК_{0-24} . Полученные значения представлены на Рисунке 3. Видно, что в 4 (14,8%) случаях значения ПФК_{0-24} превышали границу, рекомендованную для безопасной терапии, а в 3 (11,1%) случаях

**Рисунок 3.** Оцененные с помощью модельного подхода значения ПФК_{0-24}

значения были ниже рекомендованного порога эффективной терапии при МПК = 1 мг/л.

Для разных предполагаемых значений МПК (1, 2, 4 мг/л) для эмпирического режима дозирования линезолида, получаемого включенными в ФК анализ пациентами, на основе однокамерной линейной модели и оцененных индивидуальных значений ФК параметров были рассчитаны индивидуальные значения ФК/ФД параметров – $\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$ и $\%T > \text{МПК}$ (Таблица 5).

Для значения МПК = 1 мг/л практически во всех случаях полученные оценки ФК/ФД показателей находятся в рекомендованных диапазонах. Для МПК = 2 мг/л в 17 (63,0%) случаях и для МПК = 4 мг/л в 25 (92,6%) случаях показатель $\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}$ был менее 100. Для показателя $\%T > \text{МПК}$ для МПК = 2 мг/л в 5 (18,5%) случаях и для МПК = 4 мг/л в 11 (40,7%) случаях показатель был менее 100%. Это согласуется с результатами симуляционного исследования Thibault С. и соавт. [10], которые рекомендовали режим дозирования линезолида для недоношенных новорожденных 12 мг/кг 3 р/сут для МПК ≥ 2 мг/л, который позволяет получить $> 90\%$ вероятности достижения целевых значений ФК/ФД показателей (90% РТА) для МПК = 2 мг/л. Тем не менее, по симуляционным результатам другого исследования у

недоношенных новорожденных [25], линезолид в дозе 12 мг/кг 3 р/сут приводит к значениям C_{trough} и $ПФК_{0-24}$, которые ассоциируются с повышенным риском токсичности. В работе [12] для МПК = 2 мг/л были рекомендованы следующие режимы дозирования линезолида в зависимости от ППТ: 7 мг/кг 3 р/сут для ППТ = 0,11 м², 8 мг/кг 3 р/сут для ППТ = 0,13 м² и 10 мг/кг 3 р/сут для ППТ = 0,15 м² для достижения приблизительно 90% РТА. Авторы работы предложили назначать недоношенным новорожденным терапию на основе значений ППТ и МПК, а затем корректировать режим дозирования конкретному пациенту на основе ТЛМ, оценок ФК/ФД показателя или измерения C_{trough} , клинической эффективности и наблюдаемых нежелательных реакций.

В нашей работе наблюдалась выраженная корреляция между $ПФК_{0-24}$ и C_{trough} ($r = 0,78$, $p < 0,01$), что говорит о возможности использовать остаточные концентрации для ТЛМ линезолида в качестве наиболее удобного с практической точки зрения целевого показателя. Однако нужно принимать во внимание, что остаточные концентрации нужно интерпретировать с учетом уровня МПК. Тем не менее $ПФК_{0-24}$ /МПК считается лучшим целевым ФК/ФД показателем по сравнению с C_{trough} , поскольку может более полно отразить системную экспозицию в течение суток с учетом уровня МПК по сравнению с единичным измерением концентрации в конце интервала дозирования, а значит с большей точностью прогнозирует эффективность проводимой терапии линезолидом.

Заключение

Наблюдаемые расхождения в режимах дозирования, считающихся в разных ФК/ФД исследованиях оптимальными для недоношенных новорожденных, свидетельствуют в пользу применения стандартных режимов только для индивидуализации начального режима дозирования на основе ковариат пациента. Дальнейшие корректировки желательно проводить с использованием процедуры ТЛМ. Это особенно важно для недоношенных новорожденных из-за сложностей сбора клинических данных, а также из-за значительных ФК изменений во времени и межиндивидуальной вариабельности. Использование специализированного программного обеспечения для байесовского подхода и популяционного моделирования позволит проводить индивидуализацию терапии на основе редких измерений ТЛМ, а также начать измерение концентраций, не дожидаясь достижения стационарного распределения. Это очень важно в случае недоношенных новорожденных из-за сложностей проведения ТЛМ, а также из-за значительных ФК изменений у пациента (стационарное распределение может не достигаться) и выраженной межиндивидуальной вариабельности. Разработанная популяционная ФК модель линезолида после прохождения процедуры внешней валидации может использоваться в качестве априорного распределения для идентификации значений ФК параметров по данным ТЛМ «новым» пациентам при использовании байесовского модельного подхода.

Литература

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Sicard M., Launay E., Caillon J., Jacqueline C., Legrand A., Deslandes G., et al. Pharmacokinetics of linezolid treatment using intravenous and oral administrations in extremely premature infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(5):611-615. DOI: 10.1007/s00228-015-1813-3

10. Thibault C., Kassir N., Goyer I., Théorêt Y., Litalien C., Moussa A., et al. Population pharmacokinetics of intravenous linezolid in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(1):82-88. DOI: 10.1097/INF.0000000000002067
11. Li S.C., Ye Q., Xu H., Zhang L., Wang Y. Population pharmacokinetics and dosing optimization of linezolid in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(4):e02387-18. DOI: 10.1128/AAC.02387-18
12. Duan L., Li J., Shen L., Chen X., Yu Y., Yang Z., et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid in Chinese premature neonates: a population pharmacokinetic analysis and dosage optimization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68(11):e0114824. DOI: 10.1128/aac.01148-24
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Apodaca A.A., Rakita R.M. Linezolid-induced lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):86-87. DOI: 10.1056/NEJM200301023480123
18. Gerson S.L., Kaplan S.L., Bruss J.B., Le V., Arellano F.M., Hafkin B., et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2723-2726. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2723-2726.2002
19. Bernstein W.B., Trotta R.F., Rector J.T., Tjaden J.A., Barile A.J. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(4):517-520. DOI: 10.1345/aph.1C361
20. Zivkovic S.A., Lacomis D. Severe sensory neuropathy associated with long-term linezolid use. *Neurology.* 2005;64(5):926-927. DOI: 10.1212/01.WNL.0000152883.53691.5B
21. Pottel H., Dubourg L., Goffin K., Delanaye P. Alternatives for the bedside Schwartz equation to estimate glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):57-66. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.10.002
22. Du Bois D., Du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-311; discussion 312-313. PMID: 2520314.
23. Sergienko V.I., Jelliffe R., Bondareva I.B. Applied pharmacokinetics: basic principles and clinical application. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2003. Russian. (Сергиенко В.И., Джеллифф Р, Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН; 2003.)
24. Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications. Eds.: Jelliffe R.W., Neely M. Elsevier, 2016.
25. Duan L., Zhou Q., Feng Z., Zhu C., Cai Y., Wang S., et al. A regression model to predict linezolid induced thrombocytopenia in neonatal sepsis patients: a ten-year retrospective cohort study. *Front Pharmacol.* 2022;13:710099. DOI: 10.3389/fphar.2022.710099
26. 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
27. Richards G.A., Brink A.J. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? *Crit Care.* 2014;18(5):525. DOI: 10.1186/s13054-014-0525-x