

Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга

*А. М. КАЗАНОВА¹, М. С. ЧЕНКУРОВ¹, А. А. КОПАЙЛО¹, М. А. ИВЖИЦ^{1,2}, С. К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов, Москва

² Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Determination of the Effectiveness of Antibiotic Therapy by Conducting Therapeutic Drug Monitoring

*A. M. KAZANOVA¹, M. S. CHENKUROV¹, A. A. KOPAYLO¹, M. A. IVZHITS^{1,2}, S. K. ZYRYANOV^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow

На данный момент проблема антибиотикорезистентности является одной из самых актуальных. Эффективность антибактериальной терапии определяется, в том числе, и фармакокинетическими характеристиками антибактериального препарата. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) является современным способом преодоления устойчивости возбудителей в условиях стационара, который позволяет индивидуализировать дозы препарата, особенно у сложных пациентов при повышенной резистентности возбудителей. В статье описаны два клинических случая назначения меропенема и проведения ТЛМ, что позволило индивидуализировать дозировки антибактериального препарата и обеспечить адекватную и эффективную терапию пациентам. В описанных клинических случаях предложенный режим дозирования меропенема позволил достичь целевых значений показателя % T> МПК — более 40%.

Ключевые слова: меропенем, антибактериальная терапия, терапевтический лекарственный мониторинг.

Antibiotic resistance is one of the most relevant problems nowadays. The effectiveness of antibiotic therapy is determined, among other things, by the pharmacokinetic characteristics of the antibacterial drug. Therapeutic drug monitoring (TDM) is a modern way of overcoming the resistance of pathogens found in hospitals, which allows individualizing doses of the drug, especially in complex cases with increased pathogen resistance. The article describes two clinical cases of prescribing meropenem and conducting TDM, which made it possible to individualize the dosage of the antibacterial drug and provide adequate and effective therapy to patients. In the described clinical cases, the proposed dosing regimen of meropenem allowed achieving the target values of % T> MIC — more than 40%.

Keywords: meropenem, antibiotic therapy, therapeutic drug monitoring.

Введение

Неуклонный рост антибиотикорезистентности — одна из глобальных проблем в современной медицине. Среди большого круга проблем резистентности к антибактериальным препаратам у возбудителей наиболее значимыми являются:

— метициллинорезистентность стафилококков *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*;

— полирезистентность синегнойной палочки;

— полирезистентность грамотрицательных бактерий, обусловленная образованием β -лактамаз расширенного спектра (например, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) [1].

По данным ВОЗ 2018 г., *K. pneumoniae* является одной из важнейших причин возникновения

больничных инфекций, таких как пневмония, сепсис, инфекции среди новорождённых и больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. ВОЗ также отмечает, что в большинстве стран антибиотики группы карбапенемов оказываются неэффективными при лечении более чем 50% пациентов с инфекциями, вызванными данным возбудителем [2]. Также можно отметить и высокие показатели атрибутивной летальности, в сравнении с другими резистентными бактериями, имеющими распространённость схожую со штаммами *K. pneumoniae* [3]. Микробный анализ в отделениях ГКБ № 24 наглядно иллюстрирует высокую распространённость штаммов грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы (рис. 1).

По стратегии ВОЗ, основной путь преодоления антибиотикорезистентности — улучшение антибактериальной терапии. Так, например, антибактериальными препаратами резерва для ле-

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: e-mail: Sandra0551@rambler.ru

чения инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми штаммами *K.pneumoniae*, являются полимиксин В, колистин, фосфомицин и тигецилин [4]. Однако в настоящее время регистрируется всё больше случаев выявления колистино-резистентных карбапенемоустойчивых изолятов *K.pneumoniae* [5]. Начиная с 2014 г. было зарегистрировано несколько новых антибактериальных препаратов для лечения полирезистентных грамотрицательных инфекций (цефтазидим/авибактам, цефтаролин/авибактам), но назначение данных препаратов повышает затраты на лечение пациентов в стационарах [6].

Для оценки эффективности антибактериального препарата необходимо измерить его минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Однако исследования последних лет отмечают, что взаимосвязь между МПК антибиотика в отношении возбудителя инфекции и его определённых фармакокинетических параметров позволяет достоверно предсказать эрадикацию возбудителя [7]. Карбапенемы, антибиотики бета-лактамовой группы, проявляют время-зависимую бактерицидную активность, которая характеризуется таким показателем, как время воздействия антибиотика, необходимое для гибели микроорганизма [7]. Предиктором эффективности терапии карбапенемами является соотношение времени (Т), в течение которого концентрация препарата превышает МПК, по сравнению со всем периодом между введениями препарата [8]. Этот показатель выражается в процентах ($T > \text{МПК}$, %). Для достижения максимального бактерицидного эффекта карбапенемов необходимо, чтобы этот показатель составлял более 40% [8]. По различным данным вероятность успешной эрадикации возбудителя повышается до 80–85% при $T > \text{МПК}$ 40–50% и до 100% при $T > \text{МПК}$ 60–70% [9]. Если данные целевые показатели не достигаются, эффективность терапии может снижаться, а концентрации карбапенема в крови пациентов будут находиться на уровне субоптимальных значений, что индуцирует развитие резистентности возбудителя [7]. Повышение эффективности терапии может быть достигнуто путём увеличения суточной дозы, при увеличении продолжительности инфузии, либо при увеличении частоты введения карбапенемов [10]. Основная цель терапевтического лекарственного мониторинга — подбор индивидуального дозового режима, в течение которого концентрация в плазме зависящего от времени антибиотика поддерживается выше МПК возбудителя ($T > \text{МПК}$).

В настоящее время у многих грамотрицательных возбудителей наблюдается тенденция увеличения МПК для меропенема в сторону промежуточной резистентности. Так, например, по данным EUCAST к резистентной флоре *K.pneumoniae* и *A.baumannii* относят штаммы с $\text{МПК} > 8$, однако ряд

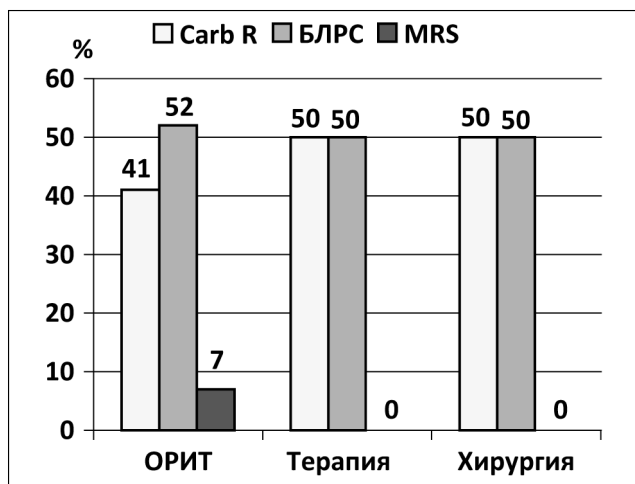


Рис. 1. Микробный анализ отделений ГKB № 24.

исследований демонстрирует более широкий разброс данного показателя от 2 до 64 мкг/мл [11, 12]. Так, например, исследование 2019 г. демонстрирует возможность эрадикации карбапенемазо-продуцирующей *K.pneumoniae* с промежуточной резистентностью $\text{МПК} < 16$ с помощью пролонгированной инфузии меропенема [13]. Таким образом, определение распределения МПК меропенема до 64 мг/л может иметь решающее значение при назначении данного препарата пациентам. Несмотря на неутешительную тенденцию, проведение терапевтического лекарственного мониторинга позволяет преодолеть резистентность и проводить эрадикацию возбудителей меропенемом, при достижении уровня промежуточной чувствительной резистентной флоры.

Клинический случай 1

Пациент, мужчина, 37 лет, доставлен скорой помощью с жалобами на боли в верхних отделах живота, преимущественно в области левого подреберья и эпигастральной области.

Пациент был обследован на предмет наличия изменений в лабораторных данных и органах брюшной полости. По данным исследования компьютерной томографии, наблюдалась картина острого панкреатита с мелкими очагами деструкции паренхимы головки поджелудочной железы и панкреонекроза, жидкость в сальниковой сумке, выраженная инфильтрация гепато-дуоденальной связки, брызжейки тонкой кишки, гепатоспленомегалия. По УЗИ и КТ-исследованиям, показаний к экстренной операции не было. По данным лабораторных исследований, в общеклиническом анализе крови обращали на себя внимание лейкоцитоз ($15,4 \times 10^9/\text{л}$) и повышенный гемоглобин (191 г/л). В общеклиническом анализе мочи отмечались: протеинурия (1,0 г/л), глюкозурия (112 ммоль/л) и кетонурия (9,2 ммоль/л). По результатам биохимического анализа крови,

повышена амилаза 502 ЕД/л и СРБ — 247 мг/л, немного пониженный креатинин — 46 мкмоль/л. Поставлен предположительный диагноз — острый панкреатит, который соответствовал клинике и результатам обследования. Была назначена инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапии, а также профилактика тромбоэмболических состояний и профилактика стресс-повреждений ЖКТ.

Инфицирование зоны поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки при панкреонекрозе является одним из наиболее важных определяющих факторов неблагоприятного исхода у пациентов с острым воспалительным процессом в поджелудочной железе — панкреатитом [14]. При возникновении панкреатогенного сепсиса и септической полиорганной недостаточности смертность может достигать 50% [15]. Профилактическое применение антибиотиков эффективно снижает частоту септических осложнений панкреатита, следовательно, важное практическое значение наряду с хирургическими вмешательствами имеют исследования, направленные на оптимизацию антибиотикопрофилактики при панкреонекрозе [16].

В качестве антибактериальной терапии после подтверждения диагноза был назначен эртапенем в дозировке 1 г 1 раз в день. Микробиологическое исследование отделяемого брюшной полости выявило массивный рост *K.pneumonia* с промежуточной устойчивостью к меропенему ($8 \leq \text{МПК} < 16$), а также резистентностью к: Рип/Тазо (МПК > 64), цефтазидиму (МПК > 16), тобрамицину (МПК > 8), левофлоксацину (МПК > 4) и эртапенему (МПК > 4). На третий день назначения препарата отмечалось повышение температуры тела до 38°C и повышение уровня СРБ до 320 мг/л. Была проведена смена назначения эртапенема на пролонгированную инфузию меропенема в дозировке по 2 г 3 раза в сутки в течение 3 ч, в комбинации с линезолидом 1,2 г в день.

Забор образцов крови производился после 3-й дозы меропенема до начала инфузии, сразу после окончания инфузии, и через 3 ч после окончания инфузии. В результате фармакокинетического исследования путём определения меропенема в крови пациента методом ВЭЖХ установлено, что увеличенная дозировка в 2 г позволила достичь максимальной концентрации препарата в крови у пациента — 110 мг/л. Концентрация меропенема через 3 ч составила 11,5 мг/мл, минимальная концентрация — 2,4 мг/мл. Интервал дозирования каждые 8 ч и пролонгированная инфузия в течение 3 ч обеспечивали соотношение $T > \text{МПК}$ в течение 75% от интервала дозирования для *K.pneumonia* с промежуточной устойчивостью ($8 \leq \text{МПК} < 16$), и в течение 100% от интервала дозирования для чувствительных штаммов ($\text{МПК} \leq 2$), что повысило вероятность успешной эрадикации возбудителя до 100%.

В ходе мониторинга наблюдалась положительная динамика в виде изменения лабораторных показателей крови в сторону референтных значений, а именно отмечалось снижение уровня СРБ, лейкоцитов, амилазы и глюкозы (рис. 2). По

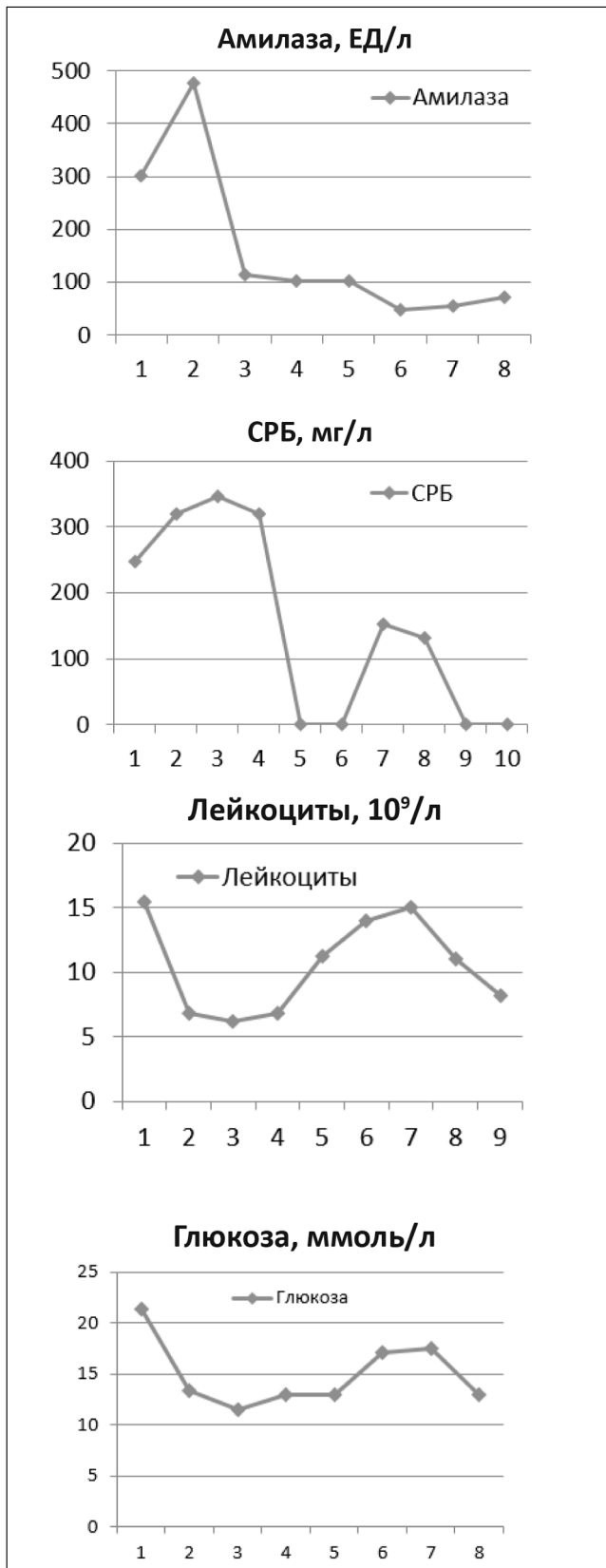


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей крови.

итогу госпитализации, общий срок пребывания в ОРИТ составил 12 дней. Через 7 дней пациент был переведен в отделение хирургии для дальнейшего лечения и наблюдения.

Клинический случай 2

Данный клинический случай иллюстрирует возможность подбора корректных доз меропенема при почечной недостаточности. Пациентам с данным установленным заболеванием необходима коррективная антибактериальная терапия вследствие корреляции клиренса меропенема и клиренса креатинина.

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

Острая почечная недостаточность (ОПН) — это внезапный, в большинстве своем обратимый патологический процесс, который характеризуется нарушением всех функций обеих или единственной почки, вследствие различных экзогенных или эндогенных факторов с нарушением водно-электролитного и кислотно-основного балансов и проявляется в виде олигурии, прогрессирующей до анурии [17]. По различным данным, летальность при ОПН остаётся высокой, достигая 20% — при акушерско-гинекологических формах, 50% — при лекарственных поражениях, 70% — после травм и хирургических вмешательств и 80–100% — при полиорганной недостаточности [18]. Важным следствием почечной недостаточности является повышенный риск субоптимального достижения фармакокинетических/фармакодинамических мишеней для гидрофильных антибиотиков, таких как бета-лактамы, при применении стандартных схем приёма лекарств, что может привести к появлению резистентности [19].

В качестве антибиотикотерапии полисегментной пневмонии был назначен меропенем. В

соответствии с инструкцией, при снижении клиренса креатинина менее чем 10 мл/мин необходимо вводить препарат в дозировке равной половине от рекомендуемой суточной дозы с интервалом в 24 ч. Назначение карбапенема было выстроено следующим образом по принципу «ударных доз»: 1-е сутки — по 1 г 3 раза в день, 2-е сутки — по 1 г 2 раза в день, далее — по 1,5 г один раз в сутки.

В первые сутки фармакокинетическое исследование установило постоянное наличие меропенема в крови в высоких концентрациях и кумуляцию препарата. Минимальная концентрация составила 42 мг/л. Однако нежелательных реакций у пациента не наблюдалось. После назначения дозировки 1,5 г в сутки максимальная концентрация меропенема составила 102 мг/л, минимальная — 11 мг/л. Концентрация меропенема в крови у пациента превышала МПК штаммов возбудителей с промежуточной устойчивостью (МПК < 8) в течение всего интервала дозирования. Побочных эффектов также не наблюдалось. Общий срок пребывания в ОРИТ составил 2 дня. Пациент был переведён в отделение терапии, в связи с наблюдавшейся положительной динамикой, в виде сдвига показателей лейкоцитов, мочевины, креатинина, снижения дефицита фильтрации и СРБ до нормальных значений, для дальнейшего наблюдения и продолжения назначения меропенема по соответствующей схеме.

Обсуждение и выводы

На данный момент проблема антибиотико-резистентности грамотрицательных бактерий является одной из самых актуальных. Небольшое число эффективных антибактериальных препаратов на современном рынке ограничивает выбор решений этой проблемы. Устойчивость к антибиотикам у пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми бактериями, приводит к более высокому риску возникновения негативных клинических последствий и смертельного исхода, а также к увеличению продолжительности лечения в стационаре и потреблению больших медицинских ресурсов, в сравнении с пациентами, инфицированными штаммами этой же бактерии, не имеющих резистентности [2]. Терапевтический лекарственный мониторинг является современным способом преодоления резистентности возбудителей в условиях стационара, который помогает индивидуализировать дозы препарата и следить за риском возникновения побочных эффектов. Применяя современные подходы в оптимизации фармакотерапии, можно существенно повысить эффективность проводимой терапии и значительно сократить время пребывания в стационаре [20].

Меропенем, антибиотик группы карбапенемов с широким спектром действия, активен про-

тив широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов и обеспечивает хорошее проникновение в жидкости организма и ткани. В ходе терапевтического лекарственного мониторинга меропенема, осуществленного на базе ГКБ №24, в обоих клинических случаях можно говорить об индивидуализации терапии у сложных пациентов при повышенной резистентности возбудителей. Особенно мониторинг важен при патологических состояниях пе-

чени и почек, а также у детей и пожилых. Основным фармакодинамическим показателем для бета-лактамов является соотношение (в %) периода превышения фармакокинетической кривой значения МПК для конкретного возбудителя и периода между введениями препарата (%T>МПК) [21]. В описанных выше клинических случаях предложенный режим дозирования меропенема позволил достичь целевых значений данного показателя (более 40%).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Opal S.M., Medeiros A.A. Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R.* Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th. Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004; 253–270.
2. Устойчивость к противомикробным препаратам. ВОЗ — М.: 2018. / Ustojchivost' k protivomikrobnym preparatam. VOZ, M.: 2018. [in Russian]
3. *Troy Brown.* Antibiotic-resistant infections doubled since 2007 in Europe. Lancet. published online november 5, 2018. Available from: URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/904640>.
4. *Hsu A.J., Tamma A.J.* Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children. Clinical Infection Disease 2014; 58: 10: 1439–1448.
5. *Крыжановская О.А.* Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Дис.канд.мед.наук. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава РФ, М.: 2016. / *Kryzhanovskaya O.A.* Chuvstvitel'nost' k antibiotikam i mekhanizmy ustojchivosti k karbapenemam *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*, vydelennykh u detej v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoj terapii. Dis.kand.med.nauk. FGBU «Nauchnyj tsentr zdorov'ya detej» Minzdrava RF, M.: 2016. [in Russian]
6. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. — 156 с. / Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnaj Terapii) pri okazanii stacionarnoj meditsinskoj pomoshchi: Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S. V. Yakovleva, N. I. Briko, S. V. Sidorenko, D. N. Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. [in Russian]
7. *Зырянов С.К., Козлов П.С., Макушкин Б.Б.* Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — № 2. — С. 125–129. / *Zyryanov S.K., Kozlov P.S., Makushkin B.B.* Novyj vzglyad na izvestnye antibiotiki: kak pravil'no ispol'zovat' farmakodinamicheskie parametry. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2016; 2: 125–129. [in Russian]
8. *Штейнберг Л.Л., Упницкий А.А., Белоусов Ю.Б.* Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии. Лечебное дело. — 2014. — 1. / *Shtejnberg L.L., Upnitskij A.A., Belousov Ju.B.* Osobennosti primeneniya karbapenemov v lechenii nozokomial'noj pnevmonii. Lechebnoe deloju 2014; 1. [in Russian]
9. *Sunada M., Kinoshita D. Furukawa N., Kihara M., Hishimura A., Moriuchi M. et al.* Therapeutic drug monitoring of meropenem in neonate with necrotizing enterocolitis: a challenge. BMC Pediatrics 2016; 16: 141.
10. *Белобородов В.Б.* Клиническое значение оптимизации фармакокинетики и фармакодинамики меропенема. РМЖ. — 2006. — № 4. — С. 311. / *Beloborodov V.B.* Klinicheskoe znachenie optimizatsii farmakokinetiki i farmakodinamiki meropenema. RMZh 2006; 4: 311. [in Russian]
11. *Catharine C. Bulik, Kathy A. Fauntleroy, Stephen G. Jenkins, Mayssa Abuali, Vincent J. LaBombardi, David P. Nicolau et al.* Comparison of meropenem MICs and susceptibilities for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates by various testing methods. J Clin Microbiol 2010 Jul; 48 (7): 2402–2406. Published online 2010 May 19.
12. *Nowak J., Zander E., Stefanik D., Higgins P.G., Roca I., Vila J. et al.* High incidence of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. J Antimicrob Chemother 2017 Dec; 72 (12): 3277–3282. Published online 2017 Sep 8.
13. *Cojutti P., Sartor A., Bassetti M., Scarparo C., Pea F.* Is meropenem MIC increase against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* correlated with increased resistance rates against other antimicrobials with Gram-negative activity? J Global Antimicrob Resistant September 2018; 14: 238–241.
14. *Manes G., Rabitti P.G. et al.* Меропенем по сравнению с имипенемом в профилактике септических осложнений при остром панкреатите: рандомизированное, контролируемое исследование. Pancreas 2003; 27: 4: 79–83. / *Manes G., Rabitti P.G. et al.* Meropenem po sravneniyu s imipenemom v profilaktike septicheskikh oslozhenenij pri ostrom pankreatite: randomizirovannoe, kontrolirovannoe issledovanie. Pancreas 2003; 27: 4: 79–83
15. *Куделич О.А., Кондратенко Г.Г., Пучков А.Ф.* Характер и особенности осложнений тяжелого острого панкреатита по результатам патоморфологических исследований. Новости хирургии. — 2014. — Т. 22. — № 3. / *Kudelich O.A., Kondratenko G.G., Puchkov A.F.* Kharakter i osobennosti oslozhenenij tyazhelogo ostrogo pankreatita po rezul'tatam patomorfologicheskikh issledovanij. Novosti khirurgii 2014; 22: 3. [in Russian]
16. *Савельев В.В.* Усовершенствование диагностической и лечебной тактики при панкреонекрозе с использованием методов физико-химической биологии: дисс. док. мед. наук. ФГАОУВО «Северо-восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, 2016. / *Savel'ev V.V.* Usovershenstvovanie diagnosticheskoy i lechebnoj taktiki pri pankronekroze s ispol'zovaniem metodov fiziko-khimicheskoy biologii: diss. dok. med. nauk. FGAOUVO «Severo-vostochnyj federal'nyj universitet imeni. M.k. Ammosova», Yakutsk, 2016. [in Russian]
17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой почечной недостаточности. Под ред. Ю.Аляев, П.В.Глыбочко, Д.Ю.Пушкарь М.: XIV конгресс Российского общества урологов, 2014. / Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostroj pochechnoj nedostatochnosti. Pod red. Ju.Alyayev, P.V.Glybochko, D.Jyu.Pushkar' M.: XIV kongress Rossijskogo obshchestva urologov, 2014. [in Russian]
18. *Милованов Ю.С., Николаев А.Ю.* Острая почечная недостаточность. РМЖ. — 1998, № 19. / *Milovanov Ju.S., Nikolaev A.Jyu.* Ostraya pochechnaya nedostatochnost'. RMZh. — 1998, № 19.
19. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: НИИХ СГМА, 2007. / Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoj khimioterapii. Pod red. L.S. Strachunskogo, Ju.B. Belousova, S.N. Kozlova. M.: NIIKh SGMA, 2007. [in Russian]
20. *Сokolov A.V.* Терапевтический лекарственный мониторинг. Качественная клиническая практика. — 2002. — № 1. — С. 78–88. / *Sokolov A.V.* Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2002; 1: 78–88. [in Russian]
21. *Белобородов В.Б.* Клиническое значение оптимизации фармакокинетики и фармакодинамики меропенема. РМЖ. — 2006. — № 4. — С. 311. / *Beloborodov V.B.* Klinicheskoe znachenie optimizatsii farmakokinetiki i farmakodinamiki meropenema. RMZh 2006; 4: 311. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казанова Александра Михайловна — аспирантка кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва. ORCID ID: 0000-0003-2324-0069, SPIN-код: 6277-6484

Ченкуров Михаил Станиславович — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва. ORCID.ID: 0000-0002-8739-2363, SPIN — код: 5420-4938

Копайло Арина Александровна — врач-клинический ординатор 2 года обучения кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Ивжиц Марина Александровна — заведующая отделом клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ г. Москвы», ассистент кафедры клинической и общей фармакологии РУДН Москва. ORCID.ID: 0000-0002-0331-4916, SPIN-код: 5425-5380

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва. ORCID ID: 0000-0002-6348-6867, SPIN-код: 2725-9981