

Опыт применения терапевтического лекарственного мониторинга у пациента с хирургическим сепсисом

С.К.Зырянов^{1,2}, И.Б.Бондарева²,
М.С.Ченкуров^{1,2}, М.А.Ивжиц^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №24
Департамента здравоохранения города
Москвы», Москва
²РУДН, Москва

В статье описан клинический случай развития острого парапроктита с исходом в тяжелый сепсис у женщины 66 лет с болезнью Грейвса в анамнезе. Несмотря на мощную антибактериальную терапию в послеоперационном периоде с учетом иммуносупрессии, вызванной длительным курсом тиамазола, развилась гнилостная флегмона промежности и сепсис. В качестве эмпирической терапии был назначен бета-лактамы антибиотик меропенем дозой 1000 мг каждые 8 ч с увеличением дозы до 2000 мг каждые 8 ч на 2-й день терапии. Для оценки сывороточных концентраций, повышения эффективности и безопасности проводимой терапии был использован терапевтический лекарственный мониторинг.

Ключевые слова: клинический случай, сепсис, парапроктит, меропенем, терапевтический лекарственный мониторинг

Experience of Using Therapeutic Drug Monitoring in a Patient with Surgical Sepsis

S.K.Zyryanov^{1,2}, I.B. Bondareva²,
M.S.Chenkurov^{1,2}, M.A.Ivzhits^{1,2}

¹City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow
City Health Department, Moscow
²RUDN University, Moscow

The article describes a clinical case of acute paraproctitis with transition to severe sepsis in a 66-year-old woman with a history of Graves disease. Despite the potent antibacterial therapy in the postoperative period, taking into account the immunosuppression caused by a long course of tiamazole, putrid phlegmon of the perineum and sepsis developed. The beta-lactam antibiotic meropenem was prescribed as an empirical therapy at a dose of 1000 mg q8h with an increase in the dose to 2000 mg q8h on the 2nd day of therapy. Therapeutic drug monitoring was used to assess serum concentrations, increase in the effectiveness and safety of the therapy.

Keywords: clinical case, sepsis, paraproctitis, meropenem, therapeutic drug monitoring

Введение

Сепсис является основной причиной смерти от инфекции различной локализации, требующей раннего выявления и лечения. Летальность от сепсиса составляет более 6 млн человек в год по всему миру [1]. По оценкам, в 2017 г. общее число смертей, связанных с сепсисом, в мире составило 11,0 млн, что составляет 19,7% смертей в 2020 г. [2]. Согласно последним оценкам, частота серьезных случаев госпитализации по поводу сепсиса на 100 000 человек в последние несколько лет неуклонно возрастала с 143 в 2000 г. до 343 в 2007 г. [3]. Хотя успехи в диагностике и лечении сепсиса привели к значительным улучшениям результатов во всех возрастах, общая смертность среди пожилых людей остается высокой. Показатели смертности в стационаре среди пациентов в возрасте старше 65 лет составляют от 30 до 60% и приближаются к 40–80% в возрасте 80 лет и старше [4]. Наиболее распространенным местом инфекции, которое приводит к сепсису, являются легкие (64% случаев), брюшная полость (20%), система кровотока (15%), а также мочеполовой системы (14%) [5, 6]. Диагностика на основе посева крови по-прежнему является золотым стандартом для выявления микроорганизмов, вызывающих инфекцию кровотока. Тем не менее, они имеют ряд ограничений, когда лечение антибиотиками начинается до взятия крови. Как только микроорганизм выделен и построена антибиотикограмма, данный микробиологический отчет позволяет назначить адекватное противомикробное лечение. В 2016 г. был проведен консенсус Сепсис-3, на котором были представлены новые критерии определения сепсиса qSOFA (quick SOFA) и SOFA на смену предыдущим критериям SIRS [7]. Однако ни qSOFA, ни SOFA не являются самостоятельным определением сепсиса. Оценка qSOFA может быть быстро проведена у постели больного без необходимости проведения лабораторных исследований, что обеспечит быстрое выявление инфекции, представляющей угрозу для жизни. Эти данные, в первую очередь, помогут в ведении пациентов, но также позволят провести последующую оценку по шкале SOFA. Группа специалистов также подчеркивает, что критерии SIRS могут по-прежнему использоваться для идентификации и лечения инфекции [8].

Во время течения сепсиса происходят патофизиологические изменения, способные изменить фармакокинетические параметры некоторых препаратов, в частности гидрофильных препаратов (бета-лактамы антибиотиков). На фоне сепсиса в результате влияния бактериальных токсинов и цитокинов на эндотелий сосудов нарушается распределение кровотока в результате сужения или расширения сосудов, повреждается эндотелий, повышается проницаемость капилляров, что в свою очередь приводит к смещению жидкости из внутрисосудистого компартмента в интерстициальное пространство. Таким образом, объем распределения (V_d) увеличивается, в том числе и для гидрофильных препаратов, что может снизить их концентрации в плазме до субтерапевтического уровня [9]. Увеличение объема распределения (V_d) у пациентов в тяжелом состоянии могут наблюдаться как в случаях генерализованного отека, асциты и гипоальбуминемии, так и при других состояниях, таких как искусственная вентиляция легких [10]. Увеличение почечного клиренса, возникающее в результате повышенной перфузии почек, за счет увеличения сердечного выброса и обширных инфузий, а также острая почечная недостаточность, вызванная сепсисом, в совокупно-

сти, могут также оказывать влияние на колебания концентраций антибиотиков [11]. Данные факторы в совокупности затрудняют подбор оптимального режима дозирования антибактериальных препаратов.

Целью данной статьи является демонстрация применения терапевтического лекарственного мониторинга в реальной клинической практике у пациента с сепсисом в критическом состоянии.

Описание клинического случая тяжелого сепсиса у пациентки 66 лет с болезнью Грейвса

26 октября 2019 г. в приемное отделение ГКБ №24 г. Москвы поступила женщина, 66 лет, с жалобами на боли, инфильтрат в области ануса, повышение температуры тела до 39,0°C при осмотре. Вышеуказанные жалобы отмечала в течение 3 дней. В перианальной области на 3–6 часах обнаружен инфильтрат размером 7,0×8,0 см, резко болезненный при пальпации, с гиперемией кожи на нем и флюктуацией в центре. При ректальном осмотре было выявлено, что сфинктер тоничен, геморроидальные узлы увеличены умеренно. Инвазия умеренно болезненна, инфильтрация стенок прямой кишки на высоте пальца определяется по левой стенке. Из анамнеза: в течение 6 лет болезнь Грейвса, по поводу которой была резекция щитовидной железы в 2019 г, последние полтора месяца принимала тиамазол 5 мг/сут. Пациентке в день обращения был выставлен диагноз – острый парапроктит и проведена госпитализация для срочного оперативного лечения. В приемном отделении был проведен общий анализ крови, в котором обращала на себя внимание выраженная лейкопения WBC – $1,4 \times 10^9 / \text{л}$ (4,0–9,0) $\times 10^9 / \text{л}$; лимфоциты – 92,0% (19,0–37,0); гранулоциты – 2,7% (47,0–72,0%). Была выполнена операция (вскрытие острого парапроктита), в ходе которой парапроктит вскрыт полулунным разрезом над точкой наивысшей флюктуации. Выделилось до 10 мл серозного отделяемого, взят посев. Произведена пальцевая ревизия полости абсцесса с разделением соединительнотканых перемычек. При дополнительной ревизии и осмотре анального канала при помощи ректального зеркала, связи гнойника с просветом кишки не выявлено. 28.09.2019 г. антибактериальная терапия была усилена добавлением к ципрофлоксацину 400 мг 2 раза в день метронидозола 500 мг 3 раза в день. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, в послеоперационном периоде развилась отрицательная динамика со стороны раны периаанальной области. 29.09.2019 г. пациентке была проведена ревизия раны. При ревизии послеоперационной раны отмечалась гнойная имбиция окружающих мягких, был взят посев на стерильность и чувствительность к антибиотикам, параллельным разрезом до 15 см был вскрыт гнойник левой ягодичной области (рис. 1). Выделилось до 10 мл жидкого гноя, был взят посев на стерильность и чувствительность к антибиотикам, подкожная жировая клетчатка имбибирована гноем, разрушены соединительнотканые перемычки, обе раны объединены, при дальнейшей ревизии установлено, что имелся свищевой ход сообщающийся с прямой кишкой на 6 часах, ход свища – интрасфинктерный, произведено иссечение последнего по пуговчатому зонду с небольшой порцией наружного сфинктера, тщательная ревизия с разделением соединительнотканых перемычек. В послеоперационном периоде пациентка была переведена в ОРИТ с ухудшением состояния.

Ухудшение общего состояния, которое расценивалось с 30.10.2019 как тяжелое, а с 01.11.2019 как край-

не тяжелое, обусловленное явлением полиорганной недостаточности на фоне синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) (31.10.19 – 11 баллов по шкале SOFA, 01.11.19 – 13 баллов). Вероятность летального исхода расценивалась в 50–60.

По результатам микробиологического исследования раневого отделяемого от 28.10.2019 г., был выделен массивный рост *Citrobacter koseri*. В исследовании материала от 30.10.2019 г. выделен массивный рост *Escherichia coli*.

30.09.2019 г. отменены ципрофлоксацин, метронидазол и с учетом данных микробиологических исследований назначены меропенем 1000 мг 3 раза в день, гентамицин 240 мг/сут. С 31.09.2019 г. меропенем увеличен до 2000 мг 3 раза в день, добавлен линезолид 600 мг 2 раза в день.

С 01.11.19 проводилась медикаментозная седация, пациентка переведена на ИВЛ, гемодинамика поддерживалась инфузией норадреналина в дозе 0,1 мкг/кг в минуту.

С целью профилактики грибковых осложнений 01.11.19 назначен флуконазол, а также проводилась инфузионная, дезинтоксикационная, заместительная терапия, переливание препаратов крови, иммунозаместительная терапия, профилактика тромбозомболических осложнений, ежедневные перевязки. С 01.11.19 по 07.11.19 больная находилась в крайне тяжелом состоянии (12–14 баллов по шкале SOFA).

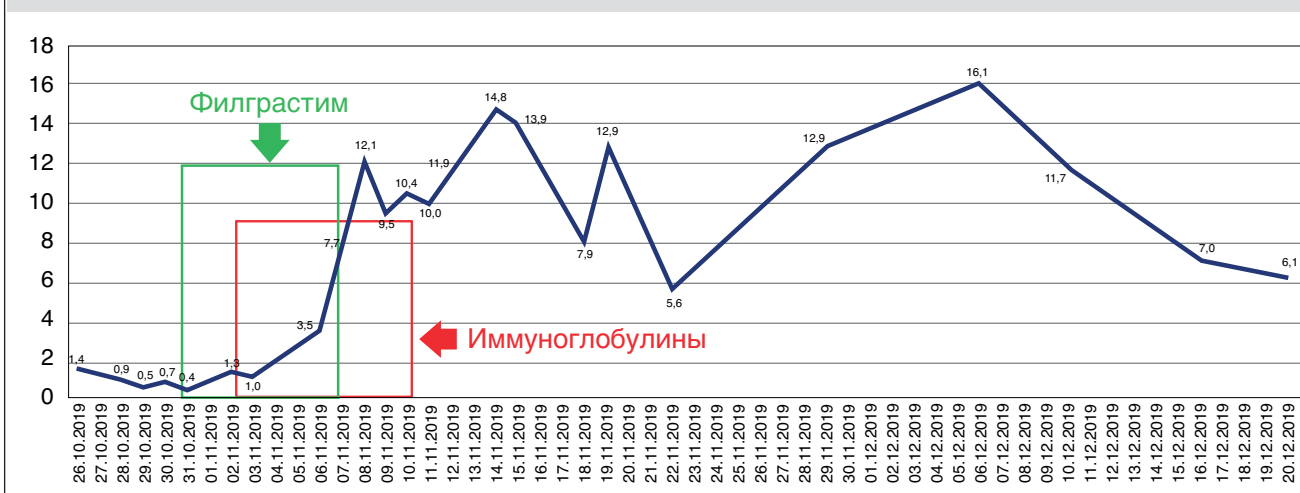
На основании данных анамнеза, было предположено что низкий уровень лейкоцитов ($0,7 \times 10^9 / \text{л}$), был вероятно обусловлен приемом тиамазола. На данном этапе был назначен стимулятор лейкопозеза – филграстим 30 млн ЕД/ 0,5 мл 1 раз в сутки разово с ежедневным контролем (рис. 2). Так же для дифференциальной диагностики и подтверждения причины лейкопении была проведена пункция костного мозга, по результатам которой был получен нормоклеточный полиморфный пунктат и дано заключение о реактивном костном мозге, кроветворении нормобластического типа, что подтверждает патогенез лейкопении и агранулоцитоза.

На фоне проводимой интенсивной терапии пациентка продолжала лихорадить до температуры 39°C. 04.11.19 в лабораторных показателях отмечался рост лейкоцитов, гранулоцитов, снижение уровня лактата, сохранялась тромбоцитопения, анемия средней тяжести, биохимические признаки умеренной выраженности печеночно-почечной недостаточности, гипоальбуминемии, умеренная коагулопатия, рост С-реактивного белка – до 240 мг/л, прокальцитонин – >10 нг/мл. В связи с развитием сепсиса была проведена процедура экстракорпоральной детоксикации пациентке в условиях ОРИТ. На 8-й день терапии меропенемом в дозе 6 г/сут был проведен терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) методом ВЭЖХ – УФ. Взятие крови у пациента осуществлялось до инфузии меропенема для определения C_{\min} и на момент окончания инфузии для определения C_{\max} . C_{\min} – 9,1 мкг/мл; C_{\max} – 25,8 мкг/мл. По полученным данным, на основе линейной однокамерной модели период $T > \text{МПК}$ составляет 100% от интервала дозирования (МПК микроорганизма *E.coli* ≤ 8). Креатинин плазмы крови и СКФ на момент проведения ТЛМ составляли 104 мкмоль/мл и 48 мл/мин/1,73 м², соответственно. На фоне массивной антибактериальной терапии меропенемом, гентамицином, линезолидом. 06.11.19 из раны был получен обильный рост *Candida albicans*. На 10-е сутки нахождения в ОРИТ сохранялось тяжелое состояние с умеренной положительной динамикой, по шкале SOFA 9 баллов. При получении

Рис. 1. Динамика течения раневого процесса острого парапроктита с развитием флегмоны



Рис. 2. Динамика лейкоцитов



результатов микробиологического исследования был получен результат по культурам: в раневом отделяемом и мокроте выявлен обильный рост *Acinetobacter baumannii* и обильный рост *C. albicans*. С учетом чувствительности назначен тигециклин в комбинации с азтреонамом и каспофунгином. В связи с достаточным ростом уровня лейкоцитов на 8-е сутки отменен препарат филграстим (см. рис. 2). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: пациентка перестала лихорадить, была прекращена инотропная поддержка, через несколько дней пациентка была переведена на самостоятельное дыхание и экстубирована. В лабораторных показателях отмечалась нормализация картины крови, снижение маркеров воспаления СРБ, прокальцитонина. С улучшением была переведена в отделение хирургического профиля. На 58-е сутки (23.12.19) была произведена выписка из стационара.

Обсуждение

Применение тиамазола для лечения болезни Грейса привело к серьезному осложнению – агранулоцитозу. Агранулоцитоз характеризуется критическим снижением уровня нейтрофильных гранулоцитов в крови (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям. Агранулоцитоз является редким осложнением анти-тиреоидной терапии, однако данные о частоте его развития на фоне приема тиреостатических препаратов разнятся. По разным данным, частота встречаемости агранулоцитоза при проведении анти-

тиреоидной терапии составляет 0,1–0,5% [12]. Предположительно, в развитии данного феномена играют важную роль два механизма: некоторые препараты, включая анти-тиреоидные препараты могут образовывать в процессе окисления реактивные метаболиты, которые могут оказывать прямое токсическое повреждение нейтрофилов, а также иммуноопосредованные реакции с вовлечением анти-нейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), что было установлено при использовании пропилтиоурацила [13]. Инфекции перианальной области считаются распространенным явлением у пациентов с гематологическими нарушениями, которые в большинстве случаев ассоциированы с онкологическими заболеваниями и (или) связанной с ними химиотерапией. Данные инфекционные процессы могут варьировать от местного целлюлита до жизнеугрожающего сепсиса, особенно у пациентов с нейтропенией [14]. Частота развития инфекций перианальной области у данных пациентов в период гранулоцитопении составляет 10,8% с установлением бактериемии в 22% случаев [15]. Частыми источниками инфицирования пара-ректальной клетчатки в условиях гранулоцитопении являются острые повреждения анодермы и хронические заболевания анального канала (трещины, язвы, свищи). Традиционное оперативное лечение у таких больных зачастую связано с высокой летальностью [16]. Транслокация резидуальной микрофлоры у иммунокомпromетированных пациентов происходит внутриклеточным путем через эпителиальные клетки, выстилающие ки-

шечник, а затем проходят через лимфу в брыжечный лимфатический узел, в печень, селезенку, почки и системный кровоток. В моделях на животных, демонстрирующих повреждение эпителия слизистой оболочки, местные бактерии перемещаются между эпителиальными клетками для прямого доступа к крови [17]. В результате лекарственно-индуцированного агранулоцитоза и иммуносупрессии с последующим развитием инфекционных осложнений у пациентки произошла транслокация (*E. coli* и *S. koseri*) из просвета прямой кишки в параректальную клетчатку и вышерасположенные области мягких тканей, что привело к сепсису. Антибиотикотерапия в случае сепсиса в основном включает следующие группы антибиотиков: бета-лактамы антибиотиков широкого спектра в комбинации с гликопептидами и аминогликозидами, для обеспечения эффективной эмпирической терапии [18]. В зависимости от характера резистентности патогенных микроорганизмов меропенем является подходящим выбором для данного показания, благодаря широкому спектру действия (грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы) и хорошему профилю безопасности [19]. Так как меропенем преимущественно выводится почками в неизменном виде (~70%), почечная функция является одной из важнейших детерминант, влияющих на поддержание адекватных плазменных концентраций на протяжении всего интервала дозирования [20, 21]. Существующие линейные корреляции между СКФ и показателями общего клиренса, а также почечного клиренса меропенема [22] позволяют подбирать и корректировать режимы дозирования бета-лактамы антибиотиков. Несмотря на СКФ 48 мл/мин/1,73 м², было принято решение назначить 2000 мг меропенема с интервалом каждые 8 ч с учетом тяжести состояния, возможного влияния объема распределения и соотношения «риск – польза». Никаких нежелательных реакций на фоне проводимой терапии не было установлено. В представленном клиническом случае был проведен терапевтический лекарственный мониторинг бета-лактамы антибиотика меропенема с целью подтверждения достижения Т>МПК с учетом патофизиологических изменений, способных изменять фармакокинетику препарата и тем самым создавать риск недостижения фармакодинамической (ФД) цели. Меропенем является антибиотиком зависимым от времени и его активность связана со временем, в течение которого свободная концентрация поддерживается выше МПК микроорганизма в интервалах между дозированием (Т>МПК). Значение Т>МПК, необходимое для оптимальной бактерицидной активности карбапенемов составляет как минимум 40% от интервала дозирования [23]. Однако в появляющихся клинических данных указывается более высокая фармакодинамическая (ФД) цель Т>МПК – 90–100% для пациентов в критическом состоянии с сепсисом [24]. В нашем случае значение Т>МПК составляло 100%, что означает полное достижение ФД цели. Однако с присоединением нозокомиальной микрофлоры (*A. baumannii*) и массивной колонизации (*S. albicans*) возникла необходимость смены терапии с учетом результатов микробиологического исследования.

Заключение

Сепсис – многофакторное состояние, требующее комплексного подхода к лечению и своевременного назначения антибактериальных препаратов. Применение терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов в тяжелом состоянии может повысить

вероятность достижения эффективности от проводимой антибактериальной терапии с учетом вариабельности фармакокинетических параметров, возникающих на фоне сепсиса, а также избежать возникновения возможных нежелательных реакций.

Литература/Referemces

- Eitze S., Fleischmann-Struzek C., Betsch C., Reinhart K. Determinants of sepsis knowledge: a representative survey of the elderly population in Germany. *Critical Care*. 2018; 22 (1). doi:10.1186/s13054-018-2208-5
- Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., Shackelford K. A., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 18; 395 (10219): 200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- Wilhelms S.B., Walther S.M., Huss F., Sjöberg F. Severe sepsis in the ICU is often missing in hospital discharge codes. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016; 61 (2): 186–193. doi:10.1111/aas.12814
- Rowe T.A., McKoy J. M. Sepsis in older adults. *Infectious disease clinics of North America*. 2017; 31 (4): 731–742. doi:10.1016/j.idc.2017.07.010
- Cecconi M., Evans L., Levy M., Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet*. 2018; 392 (10141): 75–87. doi:10.1016/s0140-6736(18)30696-2
- Stearns-Kurosawa D.J., Osuchowski M. F., Valentine C., Kurosawa S., Remick D.G. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6: 19–48. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327.
- Rello J., Valenzuela-Sánchez F., Ruiz-Rodríguez M., Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther*. 2017; 34 (11): 2393–2411. doi: 10.1007/s12325-017-0622-8.
- Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315 (8): 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Comstedt P., Storgaard M., Lassen A. T. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009; 27; 17: 67. doi: 10.1186/1757-7241-17-67.
- Roberts J. A., Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical Care Medicine*. 2009; 37 (3): 840–851. doi:10.1097/ccm.0b013e3181961bff
- Medellín-Garibay S.E., Romano-Moreno S., Tejedor-Prado P., Rubio-silvero N., Rueda-Naharro A., Blasco-Navalpoto M.A., García B., Barcia E. Influence of Mechanical Ventilation on the Pharmacokinetics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 22; 61 (12): e01249–17. doi: 10.1128/AAC.01249-17
- Nakamura H., Miyauchi A., Miyawaki N., Imagawa, J. Analysis of 754 Cases of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis Over 30 Years in Japan. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98 (12): 4776–4783. doi:10.1210/jc.2013-2569
- Vicente N., Cardoso L., Barros L., Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017; 17 (1): 91–96. doi: 10.1007/s40268-017-0172-1
- Chen C.Y., Cheng A., Huang S. Y., Sheng W. H., et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One*. 2013; 8 (4) :e60624. doi: 10.1371/journal.pone.0060624.
- Штыркова С.В., Клясова Г.А. Данишян К.И., Гемдзян Е.Г., Троицкая В.В., Карагулян С.Р. Периаанальная инфекция у больных гемобластомами: факторы риска и возможности профилактики. *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88. – № 7. – С. 72–77. doi:10.17116/terarkh201688772-77 / Shtyrkova S. V., Klyasova G. A., Danishyan K. I., Gemdzhian E. G., Troitskaya V. V., Karagyulyan S. R. Perianal'naya infektsiya u bol'nykh gemoblastozami: faktory riska i vozmozhnosti profilaktiki. *Ter Arkh*. 2016; 88 (7): 72–77. doi:10.17116/terarkh201688772-77 [in Russian]
- Штыркова С.В., Карагулян С.Р., Гемдзян Э.Г., Данишян К.И. Пе-

- рианальные инфекционные поражения как проявления гемобластоза и апластической анемии. Колопроктология. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 116–129. doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-116-129 / Shtyrkova S.V., Karagyulyan S.R., Gemdzhyan E.G., Danishyan K.I. Perianal'nye infekcionnye porazheniya kak proyavleniya gemoblastoza i aplasticheskoy anemii. Koloproktologiya. 2019; 18 (4): 116–129. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-116-129 [in Russian]
17. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 473: 11–30. doi:10.1007/978-1-4615-4143-1_2
 18. Taccone F. S., Laterre P. F., Dugernier T., Spapen H., et al. Insufficient -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical Care.* 2010; 14 (4): R126. doi:10.1186/cc9091
 19. Lertwattanachai T., Montakantikul P., Tangsujaritvijit V., et al. Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. *J Intensive Care.* 2020; 8: 26. doi.org/10.1186/s40560-020-00442-7
 20. Mouton J.W., van den Anker J.N. Meropenem Clinical Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 28: 275–286. doi.org/10.2165/00003088-199528040-00002
 21. Kollef M.H. Antibiotics for the critically ill: more than just selecting appropriate initial therapy. *Crit Care.* 2013; 23; 17(3): 146. doi: 10.1186/cc12698.
 22. Christensson B.A., Nilsson-Ehle I., Hutchison M., Haworth S. J., et al. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Jul; 36 (7): 1532–7. doi: 10.1128/aac.36.7.1532.
 23. Roberts J. A., Kirkpatrick C. M. J., Roberts M. S., Robertson T. A., et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2009; 64 (1): 142–150. doi.org/10.1093/jac/dkp139
 24. Abdul-Aziz M.H., Driver E., Lipman J., Roberts, J. A. New paradigm for rapid achievement of appropriate therapy in special populations: coupling antibiotic dose optimization rapid microbiological methods. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2018; 14 (7): 693–708. doi:10.1080/17425255.2018.1484452

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсариневич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва; зам. главного врача по терапии ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», Москва

Бондарева Ирина Борисовна – д.б.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва

Ченкуров Михаил Станиславович – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва

Ивжиц Марина Александровна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва; зав. отделом клинической фармакологии – врач – клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ №24ДЗМ», Москва