



Неэффективность карбапенемов в реальной клинической практике по данным терапевтического лекарственного мониторинга и сообщениям АИС Росздравнадзора

© Жукова О. В., Чеснокова Н. Н., Воробьева О. А., Погодин И. Е., Широкова И. Ю.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Применение карбапенемов сопряжено со значительной вариабельностью фармакокинетических / фармакодинамических (ФК/ФД) параметров, особенно у больных в критическом состоянии. Сочетание вариабельности данных параметров и стандартизированных режимов дозирования может привести к нерациональному дозированию, слишком высоким или слишком низким дозам, и, как следствие, к менее эффективному лечению и возникновению резистентности. Оптимальное управление этими факторами имеет важное значение в борьбе с развитием резистентности, особенно в отношении антибиотиков резерва.

Целью исследования является оценка достижения целевого уровня концентрации карбапенемов (имипенем/циластатин) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой на основании терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) и анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в базе данных АИС Росздравнадзора относительно эффективности терапии.

Методы. В анализ были включены пациенты, получающие антибактериальную терапию имипенемом/циластатином в ожоговом отделении для взрослых Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета по поводу ожоговой травмы, находившиеся на стационарном лечении в период с 01.03.2023 по 30.06.2023 гг. Исследование проводилось без поправки на торговое название имипенема/циластатина. ТЛМ проводился после 4-го введения имипенема/циластатина. Взятие крови осуществлялось через 3 часа (1-я проба), 5 часов (2-я проба) и 8 часов (3-я проба) после инфузии в пробирку с активатором свёртывания. Анализ был проведён на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominace» (Shimadzu, Japan) в обращённо-фазовом режиме с матричным фотодиодным детектором УФ и видимого спектров. Обработка данных осуществлялась с помощью программы LCsolution. Также в качестве объекта исследования анализировались спонтанные сообщения относительно применения карбапенемов, занесённые в АИС Росздравнадзора в период с января 2020 по ноябрь 2023 гг.

Результаты. Результаты проведённого исследования достижения уровня концентрации карбапенемов (имипенем/циластатин) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой показали, что эффективная концентрация имипенема, превышающая значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) относительно выделенного грамотрицательного возбудителя, была обнаружена только у 1 из 5 включённых в исследование пациентов. У двух пациентов наблюдался динамично изменяющийся показатель МПК в процессе лечения, что свидетельствовало о необходимости проведения ТЛМ, а также о вероятности недостижения целевых концентраций и оптимальных ФК/ФД показателей. Ещё у двух пациентов концентрации имипенема были недостаточными для поддержания оптимальных ФК/ФД показателей, что уже говорило о неэффективности применяемого режима антимикробной терапии. Анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в АИС Росздравнадзора, в отношении выявленных случаев неэффективности применения карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем) выявил 5,2% сообщений в отношении меропенема и 1,4% — в отношении имипенема/циластатина в общей структуре сообщений.

Заключение. Проведение процедуры терапевтического лекарственного мониторинга способно снизить показатели неэффективности терапии и формирования антибиотикорезистентности за счёт персонализированного подхода к дозированию антимикробного препарата.

Ключевые слова: карбапенемы; имипенем/циластатин; меропенем; грамотрицательные возбудители; терапевтический лекарственный мониторинг; минимальная подавляющая концентрация; ожоговая травма; фармакокинетика; фармакодинамика; персонализированная медицина; фармаконадзор

Для цитирования: Жукова О. В., Чеснокова Н. Н., Воробьева О. А., Погодин И. Е., Широкова И. Ю. Неэффективность карбапенемов в реальной клинической практике по данным терапевтического лекарственного мониторинга и сообщениям АИС Росздравнадзора. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):65–71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-65-71>. EDN: WBYKKG.

Поступила: 07.05.2024. В доработанном виде: 21.05.2024. Принята к печати: 27.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Ineffectiveness of carbapenems in real-world clinical practice according to therapeutic drug monitoring data and Roszdravnadzor AIS reports

© Olga V. Zhukova, Natalia N. Chesnokova, Olga A. Vorobeva, Igor E. Pogodin, Irina Yu. Shirokova
Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Abstract. Relevance. The use of carbapenems is associated with significant variability in pharmacokinetics/pharmacodynamics (FC/PD) parameters, particularly in critically ill patients. The combination of variability in these parameters and standardized dosing regimens can lead to irrational dosing, excessively high or low doses, and consequently less effective treatment and resistance. Optimal management of these factors is essential for combating the development of resistance, particularly for reserve antibiotics.

The aim of this study was to evaluate the achievement of the target levels of carbapenems (imipenem/cilastatin) in plasma concentrations in patients with burn injury based on therapeutic drug monitoring and to analyze spontaneous reports registered in the AIS Roszdravnadzor database regarding the effectiveness of therapy.

Methods. The analysis included patients receiving antibiotic therapy with imipenem/cilastatin in the burn unit for adults at the University Hospital of the Volga Region Research Medical University for burn trauma who were hospitalized from 01.03.2023 to 30.06.2023. The study was conducted without correcting the trade name of imipenem/cilastatin. Therapeutic drug monitoring was performed after the 4th administration of imipenem/cilastatin. Blood was drawn at 3 h (1st sample), 5 h (2nd sample), and 8 h (3rd sample) after infusion in a clotting activator tube. The analysis was performed using a liquid chromatograph "LC-20 Prominence" (Shimadzu, Japan) in reversed-phase mode with a matrix photodiode detector for UV and visible spectra. Data processing was performed using the LCsolution program. Spontaneous reports regarding the use of carbapenems recorded in the AIS of Roszdravnadzor from January 2020 to November 2023 were also analyzed as the object of the study.

Results. The results of the study of carbapenems (imipenem/cilastatin) concentration level achievement in the plasma of patients with burn injury showed that the effective imipenem concentration exceeding the MPC value in relation to the isolated Gram-negative pathogen was found only in 1 out of 5 patients included in the study. Two patients showed dynamically changing IPC values during treatment, indicating the necessity of therapeutic drug monitoring, as well as the probability of failure to achieve target concentrations and optimal FC/FD values. In another two patients, imipenem concentrations were insufficient to maintain optimal FC/PD values, indicating that the antimicrobial regimen was ineffective. An analysis of spontaneous reports registered in the AIS of Roszdravnadzor regarding identified cases of the ineffectiveness of carbapenems (imipenem/cilastatin, meropenem) revealed 5,2% of reports regarding meropenem and 1.4% regarding imipenem/cilastatin in the total structure of reports.

Conclusion. The implementation of therapeutic drug monitoring procedures can reduce therapy ineffectiveness and antibiotic resistance through personalized antimicrobial dosing.

Keywords: carbapenems; imipenem/cilastatin; meropenem; gram-negative pathogens; therapeutic drug monitoring; minimum suppressive concentration; burn injury; pharmacokinetics; pharmacodynamics; personalized medicine; pharmacovigilance

For citation: Zhukova OV, Chesnokova NN, Vorobeva OA, Pogodin IE, Shirokova IYu. Ineffectiveness of carbapenems in real-world clinical practice according to therapeutic drug monitoring data and Roszdravnadzor AIS reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):65–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-65-71>. EDN: WBYKKG.

Received: 07.05.2024. **Revision received:** 21.05.2024. **Accepted:** 27.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Карбапенемы являются эффективными антимикробными агентами из группы бета-лактамов в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и обладают широким спектром действия [1]. Будучи высокоэффективными, но обладающими широким спектром действия, карбапенемы считаются резервными антибиотиками. Все карбапенемы включены в группу поднадзорных антибиотиков (Watch) ВОЗ (классификация AWaRe, 2017 г.), которые относятся к антибиотикам широкого спектра действия с высоким потенциалом резистентности [2].

При применении карбапенемов, как и других бета-лактамов, была показана значительная вариабельность фармакокинетических / фармакодинамических (далее — ФК/ФД) параметров, особенно у больных в критическом состоянии. Сочетание вариабельности ФК/ФД и стандартизированных режимов дозирования может привести к неправильному назначению, слишком высоким или слишком низким дозам, и, как следствие, к менее эффективному лечению и возникновению резистентности. Оптимальное управление этими факторами имеет важное значение в борьбе с развитием резистентности, особенно в отношении антибиотиков резерва, таких как карбапенемы [3].

Когда известно, что определённые концентрации приводят к улучшению клинических исходов, ФК/ФД показатели можно использовать в качестве целевых концентраций для корректировки доз. Показатели ФК/ФД также отражают различное действие антибиотиков. Например, антибиотик, чей бактерицидный эффект зависит от времени и концентрации (бета-лактамы), измеряется на основе количества времени, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает минимальную ингибирующую (или подавляющую) концентрацию (далее — МПК) ($fT > \text{МПК}$) [3].

Карбапенемы, как антибиотики бета-лактамы, проявляют время-зависимую бактерицидную активность, которая характеризуется временем воздействия, необходимым для гибели возбудителя ($fT > \text{МПК}$). Показателем эффективности терапии карбапенемами является соотношение времени, в течение которого концентрация антибиотика превышает МПК, по сравнению со всем периодом между введениями антибиотика. Показатель выражается в проценте ($fT > \text{МПК}$, %) [4].

Для достижения эффекта эрадикации возбудителя для карбапенемов данный показатель должен быть не менее 40%. По различным данным вероятность успешной эрадикации повышается до 100% при $fT > \text{МПК}$ 60–70%.

Не достижение концентрации антибиотика может быть причиной неэффективности терапии и сопряжено с сообщениями о неэффективности использования лекарственного препарата в системе фармаконадзора.

Цель исследования / The purpose

Оценка уровня концентрации карбапенемов (имипенем) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой на основании терапевтического лекарственного мониторинга и анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, относительно эффективности терапии.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование было включено 5 пациентов, получавших антибактериальную терапию имипенемом/циластатином в ожоговом отделении для взрослых Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета по поводу ожоговой травмы, находившиеся на стационар-

ном лечении в период с 01.03.2023 по 30.06.2023 гг. Исследование проводилось без поправки на торговое название имипенема/циластатина.

Поскольку исследование носило наблюдательный характер, был проведён анализ адекватности режима дозирования и соответствие его рекомендованному в зарегистрированных инструкциях по применению лекарственного препарата для исключения фактора нецелевых значений концентраций имипенема/циластатина в плазме крови пациентов.

ТЛМ проводился пациентам, получавшим имипенем/циластатин системно, после 4-го введения. Взятие крови осуществлялось через 3 часа (1-я проба), 5 часов (2-я проба) и 8 часов (3-я проба) инфузий в пробирку с активатором свёртывания. Для проведения пробоподготовки была использована центрифуга лабораторная с максимальной скоростью вращения 4000 об/мин (ПЭ-6900, ЭКРОСХИМ, Россия). Пробоподготовка образцов плазмы для исследования включала следующие этапы: к 100 мкл исследуемой плазмы прибавляли 400 мкл ацетонитрила, центрифугировали полученную смесь в течение 10 минут при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,22 мкм. Анализ был проведён на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominace» (Shimadzu, Japan) в обращённо-фазовом режиме с матричным фотодетектором УФ и видимого спектров. Обработка данных осуществлялась с помощью программы LCsolution. Для хроматографирования была использована хроматографическая колонка C18-Aqueous, 5 мкм, 120А, 4,6*250 мм; подвижная фаза — вода очищенная-метанол (95:5, об/об). Анализ был проведён в изократическом режиме при температуре термостата 40 °С, скорости потока 1 мл/мин, объёме инъекции 20 мкл. Детектирование осуществлялось при длине волны 300 нм. Время анализа — 20 минут.

Значения концентраций имипенема в анализируемых пробах оценивали следующим образом: $fT > \text{МПК}$ менее 40% — экстремально низкие концентрации; $fT > \text{МПК}$ 40–60% — достаточные концентрации; $fT > \text{МПК}$ более 60% — высокоэффективные концентрации.

Поскольку режим дозирования предполагал 3-х разовое введение антибиотика в течение суток (через 8 часов), то концентрация имипенема по отношению к МПК через 3 часа составила 37,5% времени дозирования, через 5 часов — 62,5%, через 8 часов — 100%.

Определение МПК проводилось с использованием тест-систем сенсилатест (МПК) «MIKROLATEST» Эрба Лахема на микробиологическом анализаторе

Multiskan FC, учёт и экспертную оценку осуществляли с использованием программы Микроб 2.

В качестве объекта исследования анализировались спонтанные сообщения относительно применения карбапенемов, занесённые в АИС Росздравнадзора в период с января 2020 по ноябрь 2023 гг.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Грамотрицательная бактериальная флора была обнаружена у всех пациентов. Высевались: *K. pneumonia* — 4 пациента, *Acinetobacter baumannii* — 1 пациент. Имипенем/циластатин был назначен по результатам определения чувствительности выделенной бактериальной флоры.

При назначении имипенема/циластатина использовался стандартный режим дозирования, описанный в инструкции по применению. У пациентов,

включённых в исследование, имипенем/циластатин назначался по 1 г 3 раза в сутки (1-часовые инфузии). Определение концентрации имипенема проводилось после 4-го введения очередной дозы при 3-разовом режиме дозирования. Одновременно с забором крови проводилось определение МПК (табл. 1).

У 2-х пациентов МПК на момент определения составила >8 мкг/мл при изначальном установлении чувствительности возбудителя к имипенему.

Данный факт может свидетельствовать о динамично изменяющемся показателе МПК в процессе лечения пациента в условиях стационара, а также о необходимости мониторинга данного показателя. Терапия имипенемом/циластатином в проводимом режиме у данных пациентов будет неэффективной вследствие недостижения целевых концентраций и оптимальных ФК/ФД показателей.

Таблица 1

Концентрация имипенема в плазме крови пациентов, мкг/мл (результаты терапевтического лекарственного мониторинга) и значения МПК, мкг/мл к выделенным возбудителям

Table 1

Patients' plasma imipenem concentrations, µg/ml (results of therapeutic drug monitoring) and MPC values, µg/mL for isolated pathogens

Пациент	1	2	3	4	5
Через 3 часа	1,42	1,65	6,76	3,09	0,08
Через 5 часов	0	0	4,25	0,17	0,04
Через 8 часов	0	0	2,07	0,04	0
МПК	>8	>8	2	2	2
Грам (-) возбудитель	<i>K. pneumonia</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>K. pneumonia</i>

У 3-х пациентов МПК имипенема к *K. pneumonia* была определена на уровне 2 мкг/мл (чувствительный штамм).

Концентрация имипенема, превышающая значение МПК относительно выделенного грамотрицательного возбудителя, была обнаружена только у 1 пациента (пациент № 3, МПК — 2 мкг/мл) и составила 6,76 мкг/мл через 3 часа после введения антибиотика, 4,25 мкг/мл — через 5 часов после введения, 2,07 мкг/мл — через 8 часов после введения. Т. е. в течение всего режима дозирования.

У пациентов № 4 и № 5 концентрации имипенема были не достаточными для поддержания оптимальных ФК/ФД показателей при уровне МПК 2 мкг/мл. В данном случае можно говорить о неэффективности антимикробной терапии, потому что целевые концентрации не были достигнуты.

Субоптимальные концентрации антибактериальных препаратов не позволяют достичь положительного клинического эффекта.

В ходе исследования были проанализированы спонтанные сообщения, зарегистрированные в базе данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (далее — АИС, система) Росздравнадзора, в отношении выявленных случаев неэффективности применения исследуемых лекарственных препаратов. Анализ осуществлялся за период с января 2020 по ноябрь 2023 гг. относительно карбапенемов (имипенем и меропенем). Сообщений о нежелательных лекарственных реакциях (далее — НЛР) в отношении меропенема поступило 405, в отношении имипенема — 218, из них сообщений о неэффективности лекарственных препаратов — 21 — относительно меропенема (5,2% от общего ко-

Таблица 2
Сообщения о нежелательных реакциях (связанных с неэффективностью лекарственных препаратов) в АИС Росздравнадзора относительно карбапенемов
Table 2

Reports of adverse reactions (related to drug ineffectiveness) in AIS Roszdravnadzor regarding carbapenems (natural value)

Год	Меропенем	Имипенем
2020	10	1
2021	1	-
2022	6	-
2023	4	2

личества) и 3 — относительно имипенема (1,4% от общего количества) (табл. 2).

Наибольшее число установленных случаев неэффективности было зафиксировано в 2020 году, в период пандемии COVID-19. Данные лекарственные препараты не входили в перечень средств, рекомендуемых в терапии COVID-19, а количество пневмоний регистрировалось на высоком уровне. Однако оценка неэффективности использования карбапенемов в период пандемии требует проведения дополнительных исследований по структуре лекарственных назначений конкретных пациентов. Общее число обнаруженных случаев неэффективности антибактериальной терапии фиксировалось на уровне 5,2% общего количества сообщений для меропенема за четыре года и на уровне 1,4% для имипенема/циластатина за аналогичный период. Проведённый анализ клинических случаев не достижения целевых концентраций карбапенемов (на примере имипенема/циластатина) у пациентов с ожоговой травмой показывает одну из возможных причин неэффективности антимикробной терапии, которая обусловлена не качеством лекарственного препарата, а особенностями пациента. Коррекция режима дозирования в части случаев способна повысить эффективность антимикробной терапии [5]. Другой немаловажной причиной неэффективности антимикробных препаратов является возрастающая антибиотикорезистентность [6].

Кроме того, в условиях формирующейся системы фармаконадзора важно понимать, что представленные данные — это не реальная частота возникновения НЛР на фоне терапии исследуемыми лекарственными препаратами, а лишь частота репортирования о них. При этом следует отметить, что в течение анализируемых четырёх лет наблюдалась тенденция увеличения общего количества зарегистрированных

спонтанных сообщений в отношении как имипенема (2020 г. — 45; 2021 г. — 49; 2022 г. — 57; 2023 г. — 62), так и меропенема (2020 г. — 106; 2021 г. — 73; 2022 г. — 110; 2023 г. — 114), что косвенно может говорить о налаживании более эффективной системы сбора и обработки спонтанных сообщений.

Поэтому, каждый случай неэффективности лечения требует индивидуального и детализированного изучения, особенно в ситуации с антибиотикотерапией и повышенным риском формирования антибиотикорезистентности.

Заключение / Conclusion

Результаты проведённого исследования достижения уровня концентрации карбапенемов (имипенем/циластатин) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой на основании терапевтического лекарственного мониторинга показали, что эффективная концентрация имипенема, превышающая значение МПК относительно выделенного грамотрицательно возбудителя, была обнаружена только у 1 пациента (пациент № 3, МПК — 2 мкг/мл). У двух пациентов наблюдался динамично изменяющийся показатель МПК в процессе лечения, что свидетельствовало о необходимости проведения ТЛМ, а также о вероятности недостижении целевых концентраций и оптимальных ФК/ФД показателей и, как следствие, неэффективности лечения. Ещё у двух пациентов концентрации имипенема были не достаточными для поддержания оптимальных ФК/ФД показателей, что уже говорило о неэффективности применяемого режима антимикробной терапии, поскольку целевые концентрации не были достигнуты.

Анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в системе Росздравнадзора, в отношении выявленных случаев неэффективности применения исследуемых лекарственных препаратов показал относительно невысокий процент выявляемых случаев неэффективности препаратов группы карбапенемов, что, с одной стороны, может быть объяснено недостаточным репортированием о НЛР, с другой — требует дальнейшего направленного изучения причин возникновения подобных явлений.

Таким образом, для предотвращения развития неэффективности терапии и формирования антибиотикорезистентности целесообразно применение персонализированного подхода к назначению антибактериальных препаратов, что возможно реализовать в том числе с помощью создания на базе медицинских организаций системы проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Жукова О. В.* — концепция и дизайн исследования, написание текста; *Чеснокова Н. Н.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; *Воробьева О. А.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; *Погодин И. Е.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; *Широкова И. Ю.* — сбор и анализ результатов работы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жукова Ольга Вячеславовна — д. фарм. н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-6454-1346](https://orcid.org/0000-0002-6454-1346)

РИНЦ SPIN-код: 4167-1496

Чеснокова Наталья Николаевна — к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0003-1665-7288](https://orcid.org/0000-0003-1665-7288)

РИНЦ SPIN-код: 8076-4770

Воробьева Ольга Александровна — к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0003-2892-6174](https://orcid.org/0000-0003-2892-6174)

РИНЦ SPIN-код: 7548-7336

Погодин Игорь Евгеньевич — врач травматолог-ортопед, зав. ожоговым отделением (взрослых), Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

ORCID ID: [0009-0009-9790-9408](https://orcid.org/0009-0009-9790-9408)

РИНЦ SPIN-код: 7852-2381

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Zhukova OV* — research concept and design, text writing; *Chesnokova NN* — collection, analysis and interpretation of work results, text editing, approval of the final version of the article for publication; *Vorobyeva OA* — collection, analysis and interpretation of work results; *Pogodin IE* — collection, analysis and interpretation of work results; *Shirokova IYu* — collecting and analyzing the results of work.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Zhukova — Dr. Sci. (Pharm), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-6454-1346](https://orcid.org/0000-0002-6454-1346)

RSCI SPIN code: 4167-1496

Natalia N. Chesnokova — PhD, Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0003-1665-7288](https://orcid.org/0000-0003-1665-7288)

RSCI SPIN code: 8076-4770

Olga A. Vorobeva — PhD, Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0003-2892-6174](https://orcid.org/0000-0003-2892-6174)

RSCI SPIN code: 7548-7336

Igor E. Pogodin — traumatologist-orthopedist, head of the burn department (adults), University clinic Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

ORCID ID: [0009-0009-9790-9408](https://orcid.org/0009-0009-9790-9408)

RSCI SPIN code: 7852-2381

Широкова Ирина Юрьевна — к. м. н., зав. лабораторией врач-бактериолог Университетской клиники, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0002-8387-6344](https://orcid.org/0000-0002-8387-6344)
РИНЦ SPIN-код: 9123–1213

Irina Yu. Shirokova — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Laboratory, Bacteriologist, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine University Clinic Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0002-8387-6344](https://orcid.org/0000-0002-8387-6344)
RSCI SPIN code: 9123–1213

Список литературы / References

1. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016 Feb;3(1):15-21. doi: 10.1177/2049936115621709.
2. Thomson KM, Dyer C, Liu F, et al. Effects of antibiotic resistance, drug target attainment, bacterial pathogenicity and virulence, and antibiotic access and affordability on outcomes in neonatal sepsis: an international microbiology and drug evaluation prospective sub-study (BARNARDS). *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):1677-1688. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00050-5.
3. Luxton TN, King N, Wälti C, et al. A Systematic Review of the Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Patient Health Outcomes during Treatment with Carbapenems. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 27;11(10):1311. doi: 10.3390/antibiotics11101311.
4. Казанова А.М., Ченкуров М.С., Копайло А.А., и др. Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(3-4):29-33. [Kazanova AM, Chenkurov MS, Kopylo AA, et al. Determination of the Effectiveness of Antibiotic Therapy by Conducting Therapeutic Drug Monitoring. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(3-4):29-33. (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-29-33.
5. Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):128-138. [Tufanova OS, Kasimova AR, Bozhkova SA. A. Therapeutic drug monitoring for evaluation of the efficacy and safety of vancomycin in patients with orthopaedic infections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):128-138. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138.
6. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):133-138. [Akimkin VG, Tutelyan AV, Shulakova NI, Voronin EM. Пандемия COVID-19 pandemic: a new round of antibiotic resistance. *Infekc.bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(3):133-138. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138.