



Терапевтический лекарственный мониторинг цефидерокола у пациента с сепсисом в детском онкогематологическом стационаре

¹Н. А. Мательский, ²Р. М. Пузанов, ³Ю. Л. Горбич, ⁴О. А. Горбич,

¹А. В. Солнцева, ¹В. В. Дмитриев, ¹Т. Т. Кульбицкая,

²Ю. Г. Походня, ¹М. Г. Наумович, ⁵А. Е. Кулагин

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

²Национальная антидопинговая лаборатория, Минск, Беларусь

³Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁴1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁵Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить особенности фармакокинетики цефидерокола у пациента с сепсисом.

Материал и методы. Изучали фармакокинетику цефидерокола у пациента, который находился в онкогематологическом стационаре по поводу лечения первичного иммунодефицита — хронической грануломатозной болезни с сопутствующим диагнозом «сепсис», вызванной *Burkholderia cepacia*. Цефидерокол назначали в трех различных дозах: 3 раза в сутки по 30, 45 и 60 мг/кг. Определение сывороточной концентрации антибиотика проводили методом высокоеффективной жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с последующим построением фармакокинетической кривой и расчетом фармакокинетических параметров.

Результаты. У исследуемого штамма *B. cepacia* выявлен высокий уровень устойчивости к стандартно назначаемым антибиотикам. В отношении назначенного цефидерокола укороченный период полувыведения, что, вероятно, могло быть обусловлено повышенными значениями скорости клубочковой фильтрации и массивной инфузационной терапией (3 л/м²/сут). Полученные значения площади под фармакокинетической кривой AUC = 362,1 мгхч/л и Cmax = 117,1 мг/л были наиболее близки к данным, приведенным в инструкции (AUC = 394,7 мгхч/л и Cmax = 138 мг/л) только в случае дозы, равной 60 мг/кг 3 раза в сутки. При этом в случае назначения данной дозы наблюдалось снижение времени сывороточной концентрации ниже четырехкратной минимальной подавляющей концентрации (МПК) ($fT < 4 \times MPK$) до 17,4 % против таковых 39,9 % и 40,2 % при дозировании 30 мг/кг и 45 мг/кг соответственно и увеличении времени сывороточной концентрации ($fT > 10 \times MPK$) до 50,2 % против 11,4 % и 13,4 % соответственно.

Заключение. Использование метода ВЭЖХ-МС/МС с целью определения сывороточной концентрации цефидерокола является эффективным подходом к проведению терапевтического лекарственного мониторинга цефидерокола. Его применение может быть полезным инструментом для подбора эффективной и безопасной дозы, что позволяет проводить своевременную коррекцию дозы особенно для пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Ключевые слова: цефидерокол, терапевтический лекарственный мониторинг, сепсис, онкогематология.

Objective. To evaluate the pharmacokinetic features of cefiderocol in a patient with sepsis.

Materials and methods. In this research, we studied the pharmacokinetics of cefiderocol in a patient who was admitted to an oncohematology hospital for the treatment of primary immunodeficiency — chronic granulomatous disease with a concomitant diagnosis of sepsis caused by *Burkholderia cepacia*. Cefiderocol was administered in three different doses: 3 times a day at 30, 45 and 60 mg/kg. The serum concentration of the antibiotic was determined by high-performance liquid chromatography — tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) with subsequent construction of a pharmacokinetic curve and calculation of pharmacokinetic parameters.

Results. The studied *B. cepacia* strain showed a high level of resistance to standard antibiotics. The prescribed cefiderocol had a shortened half-life, which could probably be due to increased values of the glomerular filtration rate (GFR) and massive infusion therapy (3 l/m²/day). The obtained values of the area-under-the-time-versus-concentration curve (AUC) AUC = 362.1 mg·h/l and Cmax = 117.1 mg/l were closest to the data given in the instructions (AUC = 394.7 mg·h/l and Cmax = 138 mg/l) only in the case of the prescribed dose of 60 mg/kg 3 times a day. Moreover, in the case of prescribing this dose, a decrease in the time of serum concentration below four times the minimum inhibitory concentration (MIC) ($t_{1/2} < 4 \times MIC$) was observed — 17.4 %, against 39.9 % and 40.2 % at a dose of 30 mg/kg and 45 mg/kg and an increase in the time of serum concentration above ($t_{1/2} > 10 \times MIC$) — 50.2 %, against 11.4 % and 13.4 %.

Conclusion. The use of HPLC-MS/MS to determine the serum concentration of cefiderocol is an effective approach to therapeutic drug monitoring of cefiderocol. Its use can be a useful tool for selecting an effective and safe dose, which allows for timely dose adjustments, especially for critically ill patients.

Key words: cefiderocol, therapeutic drug monitoring, sepsis, oncohematology.

HEALTHCARE. 2025; 5: 58–70

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF CEFIDEROCOL IN A PATIENT WITH SEPSIS

IN A CHILDREN'S ONCOHEMATOLOGY HOSPITAL

N. Matselski, R. Puzanov, Y. Gorbich, O. Gorbich, A. Solntseva, V. Dmitriev, T. Kulbitskaya, Y. Pohodnya, M. Naumovich, A. Koulagin

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является первичным иммунодефицитом, который включает в себя дефекты фагоцитарных клеток. В половине случаев является наследственным заболеванием, сцепленным с X-хромосомой. При ХГБ лейкоциты не продуцируют супероксид и пероксид водорода и другие компоненты активного кислорода из-за дефицита никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Последнее приводит к тому, что фагоцитирующие клетки не способны подвергать полному лизису микроорганизмы, как при нормальном фагоцитозе. Основными проявлениями ХГБ являются бактериальные и грибковые осложнения легких, печени, лимфатических узлов и других органов. Одним из наиболее эффективных методов лечения ХГБ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Однако, несмотря на существенный прогресс последних лет в области трансплантологии, до сих пор до конца остаются нерешенными ряд проблем и осложнений для реципиентов. Наиболее актуальные — это развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Данные осложнения являются основной причиной летальности для посттрансплантационных пациентов. Более того, не редкость, когда у одного и того же пациента наблюдается как РТПХ, так и проявления ИСМП. Трудность в лечении данной категории пациентов заключается в том, что лечение РТПХ требует проведения агрессивной иммуносупрессивной терапии, что абсолютно нежелательно в случае лечения инфекции [1].

Одними из наиболее значимых микроорганизмов, участвующих в инфекционных процессах у пациентов с иммунодефицитными состояниями после ТГСК, а также после трансплантации солидных органов, являются бактерии *Burkholderia cepacia* [2]. К стандартно назначаемым антимикробным лекарственным препаратам в отношении данного возбудителя относятся триметопrim/сульфаметоксазол, левофлоксацин, ми-ноциклин, меропенем, цефтазидим, цефтазидим/авибактам [3]. В настоящее время известны следующие основные механизмы резистентности *B. cepacia*:

- ферментативная инактивация — беталактамазы гидролизуют практически все беталактамные антибиотики, в том числе цефалоспорины и карбапенемы [4];
- активное выведение (эффлюкс) — удаление из микробной клетки фторхинолов, аминогликозидов, тетрациклинов, хлорамфеникола и триметопrima [5];
- снижение проницаемости внешней мембранны — мутации, приводящие к частичной утрате белковых каналов (поринов), обусловливают устойчивость к аминогликозидам и полимиксину [6];
- модификация мишени действия — мутации генов ферментов ДНК-гиразы формируют устойчивость к фторхинолам [7].

Таким образом, возникает необходимость в поиске новых антимикробных лекарственных препаратов, способных преодолеть механизмы устойчивости к *B. cereus* и другим значимым грамотрицательным бактериям для пациентов с иммунодефицитными состояниями. Одним из таких антибиотиков с высокой эффективностью может стать цефидерокол — новый цефалоспорин, имеющий в своей структуре фрагмент, который подобен природным молекулам сидерофоров. Сидерофоры крайне необходимы для нормального метаболизма железа в микробной клетке. Железо легко меняет свою валентность, что делает его одним из основных компонентов окислительно-восстановительных реакций в микробной клетке. Однако, попадая в организм человека, бактерии начинают испытывать дефицит железа, что, в свою очередь, вызывает активацию синтеза микробной клеткой протеолитических ферментов с целью высвобождения железа из внутриклеточного пула хозяина и дальнейшего захвата с помощью сидерофоров — хелатирующих молекул. После захвата железа сидерофоры связываются со специфическими пептидными рецепторами на поверхности бактерии, которые при взаимодействии с сидерофорами превращаются в порины, обеспечивая тем самым поступление металла в перiplазматическое пространство [8; 9]. В перiplазматическом пространстве цефидерокол работает как обычный β -лактамный антибиотик, вызывающий лизис микробной клетки за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (PBP) и ингибирования синтеза клеточной стенки.

Основное отличие цефидерокола — наличие фрагмента, который имитирует сидерофор катехолатного типа, хелатирующий трехвалентное железо. Формируется молекула, которая имеет в своей структуре две основные функциональные части: сидерофор и антибиотик (рис. 1).

В настоящее время в инструкции к цефидероколу отсутствуют четкие рекомендации по режиму дозирования для детей. При этом анализ данных литературы с использованием системы Национальной медицинской библиотеки США (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) с оценкой всех имеющихся записей за пятилетний период показал, что наиболее часто применяемые режимы дозирования у детей — 30–60 мг/кг продленной инфузии за 3 ч с интервалом введения каждые 8 ч [10–12].

Материал и методы

В настоящем исследовании изучали фармакокинетику цефидерокола у двухлетнего пациента, который находился на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» по поводу лечения первично-го иммунодефицита — ХГБ с сопутствующим диагнозом «сепсис». От законных пред-

В помощь практическому врачу

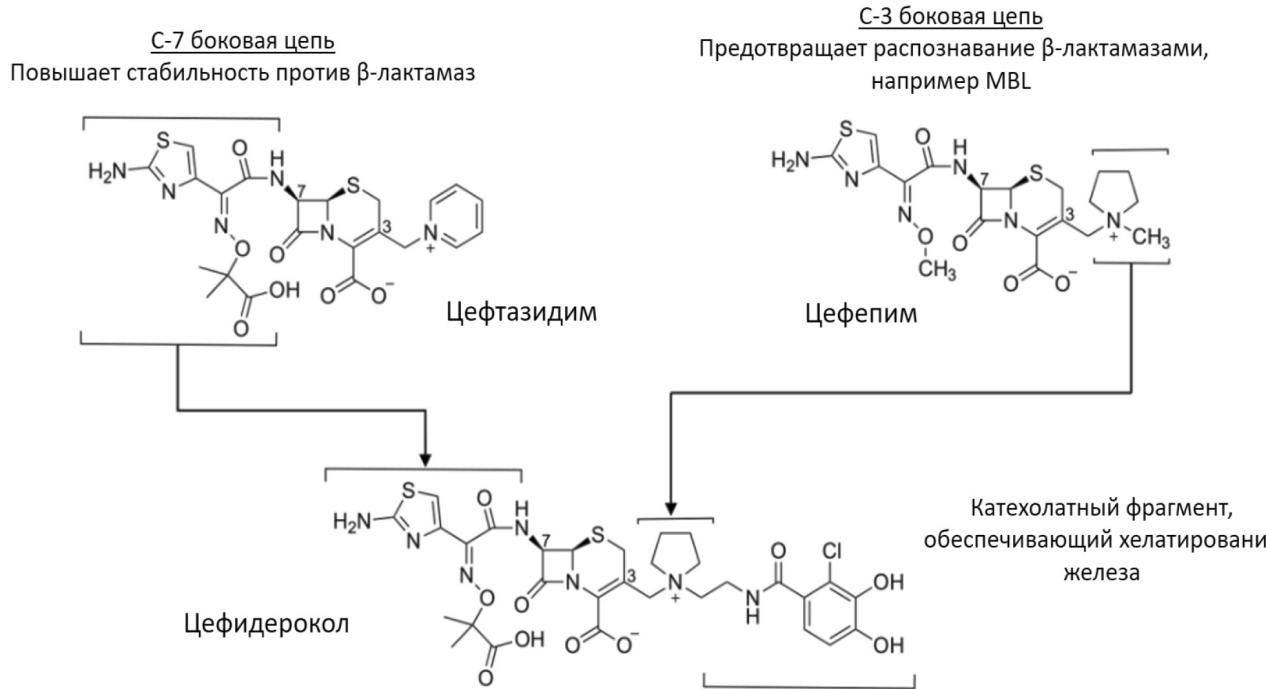


Рис. 1. Химическая структура цефидерокола

ставителей данного пациента получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Этиологическим агентом в развитии ИСМП послужила *B. seracis* с устойчивостью к стандартным антибактериальным лекарственным препаратам. Данный микроорганизм был выделен из четырех гемокультур от 07.08.2024, 08.08.2024, 12.08.2024 и 15.08.2024. Идентификация выделенного штамма *B. seracis* выполнена методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии (VITEK MS, BioMerieux, Франция). Определение чувствительности к антимикробным лекарственным препаратам выполнено с помощью автоматических микробиологических анализаторов VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция), BD Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Отдельно для данного штамма было проведено определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) методом микроразведений в бульоне Мюллера — Хинтон, стандартизованного по содержанию ионов железа. Для данного тестирования использовали коммерческий набор ComASP® Cefiderocol 0.008-128. В качестве референс-штаммов для контроля качества брали *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 со значениями МПК в приемлемых диапазонах. Так как в критериях Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) отсутствуют данные по интерпретации чувствительности для *B. seracis*, результаты определения МПК соотносили с критериями Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute — CLSI) (табл. 1, 2).

Расчеты фармакокинетических параметров произведены для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Ввиду отсутствия рекомендаций в инструкции по дозированию цефидерокола у детей, данный

В помощь практическому врачу

Таблица 1

Пограничные значения, рекомендованные CLSI, для штаммов *B. cepacia*

Антибиотик	Пограничные значения минимальной подавляющей концентрации, мг/л		
	S	I	R
Цефтазидим	≤ 8	16	≥ 32
Меропенем	≤ 4	8	≥ 16
Левофлоксацин	≤ 2	4	≥ 8
Триметопrim/сульфаметоксазол	≤ 2/38	—	≥ 4/76

Примечание: S — чувствительный; I — чувствительный при увеличенной экспозиции; R — устойчивый.

Таблица 2

Пограничные значения, рекомендованные CLSI и EUCAST, для цефидерокола

Микроорганизм	Пограничные значения минимальной подавляющей концентрации, мг/л		
	S	I	R
CLSI			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 4	8	≥ 16
<i>Enterobacterales</i>	≤ 4	8	≥ 16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 4	8	≥ 16
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 1	—	—
<i>Burkholderia cepacia</i>	—	—	—
EUCAST			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	—	—	—
<i>Enterobacterales</i>	≤ 2	—	> 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	—	> 2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	—	—	—
<i>Burkholderia cepacia</i>	—	—	—

Примечание: S — чувствительный; I — чувствительный при увеличенной экспозиции; R — устойчивый.

лекарственный препарат назначали в трех различных дозировках (30 мг/кг 3 раза/сут, 45 мг/кг 3 раза/сут, 60 мг/кг 3 раза/сут) в виде трехчасовой инфузии с последующей оценкой сывороточных концентраций. Повторные оценки сывороточной концентрации проводили через 48 ч (не менее 4—5 $T_{1/2}$) от момента увеличения дозы цефидерокола. В нашем исследовании проводили определение общей фракции цефидерокола (связанной и не связанной с белком). Следует отметить, что на протяжении всего периода назначения данного лекарственного препарата нежелательных реакций, указанных в инструкции, отмечено не было.

Контрольные точки отбора крови для определения сывороточной концентрации цефидерокола были следующие: 0 ч (C_{min_1} — концентрация до введения); 1,5 ч (C_{max_1} — концентрация в середине трехчасового периода введения); 3 ч (C_{max_2} — пиковая концентрация по окончании трехчасового периода введения); 4 ч (C_{ss} — концентрация в середине режима дозирования); 8 ч (C_{min_2} — концентрация через 8 ч от момента предыдущего введения, непосредственно перед очередным введением) (рис. 2).

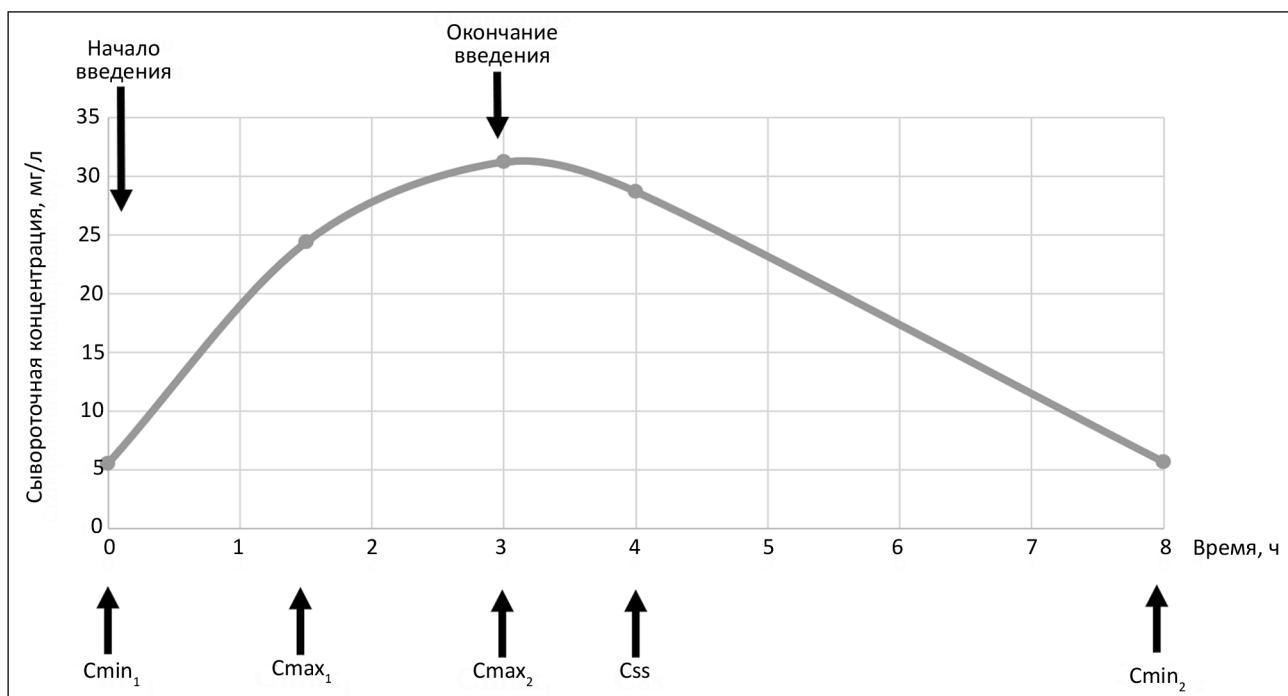


Рис. 2. Контрольные точки отбора образцов крови

Среди дополнительных фармакокинетических характеристик константу элиминации (K_{el}) рассчитывали как степенной показатель уравнения экспоненциальной кривой, отражающей динамику снижения сывороточной концентрации после введения очередной дозы цефидерокола; период полувыведения рассчитывали как отношение $\ln 2 / K_{el}$: $T_{1/2} = \ln 2 / K_{el} = 0,693 \times K_{el}^{-1}$, ч. С использованием линейно-логарифмического трапецидального правила рассчитана AUC, мг·ч/л. Дополнительно в день проведения фармакокинетического исследования определяли клиренс эндогенного креатинина методом Cockcroft и Gault [13; 14].

Цефидерокол относится к β -лактамным антибиотикам, поэтому его эффективность дозирования для пациентов, находящихся в критическом состоянии, будет определяться временем достижения сывороточной концентрации в диапазоне от $4 \times$ МПК до $10 \times$ МПК ($fT = 4 \times$ МПК — $10 \times$ МПК). Согласно данным, приведенным в табл. 2, МПК для цефидерокола следует принимать 4 мг/л. Следовательно, диапазон от $4 \times$ МПК до $10 \times$ МПК должен соответствовать целевым сывороточным концентрациям от 16 до 40 мг/л.

Определение концентрации цефидерокола в сыворотке крови человека проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) в УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория». Сыворотку крови получали от одного пациента путем отбора образца венозной крови в вакуумную пробирку с активатором свертывания и разделяющим гелем с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин. После центрифугирования полученную сыворотку в объеме не менее 0,5 мл переносили в чистую полипропиленовую пробирку типа Эппendorф и хранили до проведения испытаний при температуре от -15 до -30 °С. Транспортировку образцов осуществляли в замороженном виде

в транспортировочном термоконтейнере, оснащенном хладоэлементами и термометром, предотвращающими размораживание образцов.

Все использованные химические реактивы были высокой степени очистки, пригодные для хромато-масс-спектрометрического анализа (производство Sigma Aldrich, Fisher Chemicals, Carlo Erba и Honeywell (Германия, США, Франция)). Вода деионизированная была получена с использованием установки Milli-Q Gradient (Millipore, США). Холостая сыворотка крови человека получена от учреждений здравоохранения Республики Беларусь с соблюдением законодательства Республики Беларусь.

Для получения маточных растворов цефидерокола был использован оригинальный лекарственный препарат Fetroja® (Shionogi & Co, Япония), действующим веществом которого является цефидерокол. Необходимые для приготовления маточных растворов навески препарата рассчитывали исходя из представленного в инструкции по медицинскому применению состава. Так, один флакон содержит 1,0 г цефидерокола в форме 1,6 г цефидерокола сульфата тозилата, 0,9 г сахарозы, 0,216 г хлорида натрия и гидроксид натрия для нормализации уровня pH, причем общее содержание ионов натрия на один флакон составляет 0,176 г. Следовательно, массовую долю цефидерокола в представленном препарате принимали как 34,8 %. Все навески готовили с использованием аналитических электронных весов CP225D с погрешностью взвешивания $\pm 0,00006$ г (Sartorius, Германия). Два маточных раствора цефидерокола готовили в концентрации 10 мг/мл в диметилсульфоксиде (ДМСО). Посредством последующего разбавления и инструментального анализа устанавливали, что разница в концентрациях цефидерокола в данных растворах не превышает 5 %. Один из растворов был использован для приготовления калибровочных образцов, второй — для приготовления образцов контроля качества. В качестве внутреннего стандарта был использован амоксициллин-D4. Его маточный раствор был приготовлен с использованием стандартного образца амоксициллина-D4 производства Clearsynth (Индия). Маточный раствор готовили в концентрации 1 мг/мл, в качестве растворителя использовали смесь ацетонитрила и воды деионизированной в объемном соотношении 1 : 1. Маточные и рабочие растворы цефидерокола хранили не более 7 сут. при температуре от –15 до –30 °C, а растворы амоксициллина-D4 — не более 6 мес. в таких же условиях.

Для приготовления рабочих растворов цефидерокола проводили разбавление маточных растворов до необходимых концентраций в ДМСО. Для приготовления калибровочных образцов к 190 мкл сыворотки крови человека, заведомо не содержащей анализируемых веществ, вносили 10 мкл рабочего раствора с необходимой концентрацией цефидерокола. Калибровочные образцы готовили на шести концентрационных уровнях: 2, 4, 10, 30, 60 и 100 мкг/мл цефидерокола соответственно. Образцы контроля качества готовили аналогичным образом на трех концентрационных уровнях в двух повторах каждый: 3, 20, 80 мкг/мл цефидерокола соответственно.

Для определения концентраций цефидерокола, превышающих верхний предел количественного определения, проводили процедуру разбавления. Для этого к 90 мкл сыворотки крови человека, заведомо не содержащей анализируемых веществ, вносили 10 мкл анализируемого образца сыворотки, после чего полученный образец перемешивали и использовали для дальнейшего анализа. Контроль такой процедуры разбавления проводили путем дополнительного анализа образца контроля качества

разбавления, исходно содержащего 150 мкг/мл цефидерокола. Критерием приемлемости для калибровочных образцов на уровне нижнего предела количественного определения было отличие обратно-рассчитанных концентраций от номинальных не более чем на $\pm 20\%$, для остальных уровней калибровочных образцов и всех уровней образцов контроля качества не более чем на $\pm 15\%$. Следует отметить, что калибровочные образцы и образцы контроля качества использовали только свежеприготовленными.

Для проведения процедуры пробоподготовки отбирали 20 мкл образца сыворотки и переносили в чистую полипропиленовую пробирку типа Эппendorф. Осаждение белков проводили путем внесения к образцу сыворотки 60 мкл раствора внутреннего стандарта (амоксициллина-D4) в смеси воды деионизированной и ацетонитрила в объемном соотношении 1 : 4, после чего образец перемешивали на вихревой мешалке и подвергали центрифугированию при 15 000 об/мин в течение 5 мин. После центрифугирования отбирали 20 мкл супернатанта и переносили в соответствующую лунку 96-луночного планшета, содержащую 180 мкл воды деионизированной. Полученный раствор перемешивали и использовали для инструментального анализа. Параллельно с испытуемыми образцами проводили пробоподготовку всех калибровочных образцов, двух холостых образцов (образцы сыворотки, заведомо не содержащие анализируемых веществ) и образцов контроля качества.

Инструментальный анализ проводили с использованием хромато-масс-спектрометрической системы, состоящей из высокоэффективного жидкостного хроматографа Sciex Exion LC и масс-спектрометрического детектора типа «тройной квадруполь» Sciex Triple Quad 6500+ (AB Sciex, США). Хроматографическое разделение осуществляли с помощью хроматографической колонки Hypersil Gold C18, 50×2,1 мм, размер частиц — 5 мкм (Thermo Scientific, США). В качестве подвижной фазы А (ПФ-А) использовали раствор муравьиной кислоты 0,1 % в воде деионизированной; в качестве подвижной фазы Б (ПФ-Б) использовали раствор муравьиной кислоты 0,1 % в ацетонитриле. Хроматографическая колонка в течение анализа терmostатировалась при 40 °С. Схема режима элюирования представлена в табл. 3. Общая продолжительность хроматографического метода составляла 4 мин. Объем вводимой пробы — 1 мкл.

Детектирование анализируемых веществ проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) в положительном режиме ионизации. Тип источника ионизации — электроспрей. Для количественного определения цефидерокола использовали MRM-переход $752,3 \rightarrow 285,2$ (коллизионная энергия 25 эВ), дополнительно для идентификации аналита использовали MRM-переход $752,3 \rightarrow 214,3$ (коллизионная энергия 69 эВ). Для определения амоксициллина-D4 был использован MRM-переход $370,3 \rightarrow 114,0$.

Таблица 3

Схема градиентного режима элюирования

№ п/п	Время, мин	Скорость потока, мл/мин	ПФ-А, %	ПФ-Б, %
1	0,0	0,4	95,0	5,0
2	0,5	0,4	95,0	5,0
3	2,0	0,4	10,0	90,0
4	3,0	0,4	10,0	90,0
5	3,1	0,4	95,0	5,0

(коллизионная энергия 26 эВ). Для получения оптимального отклика аналитов были использованы следующие параметры источника ионизации: напряжение на капилляре — 5500 В; давление распыляющего газа — 50 psig; давление направляющего газа — 50 psig; давление осушающего газа — 20 psig; температура направляющего газа — 400 °С.

Оценку полученных результатов проводили с использованием программного обеспечение сбора и обработки исходных данных Analyst Software with HotFix1, версия 1.7. Для построения калибровочной кривой была использована квадратичная модель со взвешивающим коэффициентом $1/x^2$.

Результаты и обсуждение

У исследуемого штамма выявлен высокий уровень устойчивости к стандартно назначаемым антибиотикам. Результаты оценки чувствительности к антибиотикам представлены в табл. 4.

Таблица 4

Значения минимальной подавляющей концентрации антибиотиков для выделенного штамма *B. cerevisiae*

Антибиотик	Минимальная подавляющая концентрация антибиотиков, мг/л	Критерий интерпретации
Триметопrim/сульфаметоксазол	4/76	R
Левофлоксацин	> 8	R
Меропенем	> 16	R
Тигециклин	2	—
Цефидерокол	2	—

Причина: R — устойчивый.

Иллюстрация результатов двух серий тестирования чувствительности *B. cerevisiae* к цефидероколу представлены на рис. 3. По результатам тестирования МПК цефидерокола к данному штамму составил 2 мг/л. Согласно CLSI/EUCAST, данное значение МПК цефидерокола для штаммов семейства *Enterobacteriales*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* интерпретируется как чувствительное.

Ниже приведены результаты определения сывороточных концентраций, а также некоторые показатели фармакокинетики и фармакокинетические кривые сывороточных концентраций для трех серий исследований с различными разовыми дозами — 30, 45 и 60 мг/кг (табл. 5, рис. 4).

Как видно из табл. 5, в отношении цефидерокола отмечался укороченный период полувыведения, что, вероятно, могло быть обусловлено повышенными значениями СКФ и массивной инфузационной терапией (3 л/м²/сут). Полученные значения AUC = 362,1 мг·хч/л и C_{max} = 117,1 мг/л были наиболее близки к данным, приведенным в инструкции (AUC = 394,7 мг·хч/л и C_{max} = 138 мг/л), только в случае назначаемой дозы, равной 60 мг/кг 3 раза/сут. При этом в случае назначения данной дозы наблюдали снижение времени сывороточной концентрации fT < 4 × МПК до 17,4 % против таковых 39,9 % и 40,2 % соответственно при дозировании 30 мг/кг и 45 мг/кг соответственно. Однако при дозировании 60 мг/кг увеличивалось время сывороточной концентрации fT > 10 × МПК до 50,2 % против 13,4 % и 11,4 % соответственно.

В помощь практическому врачу

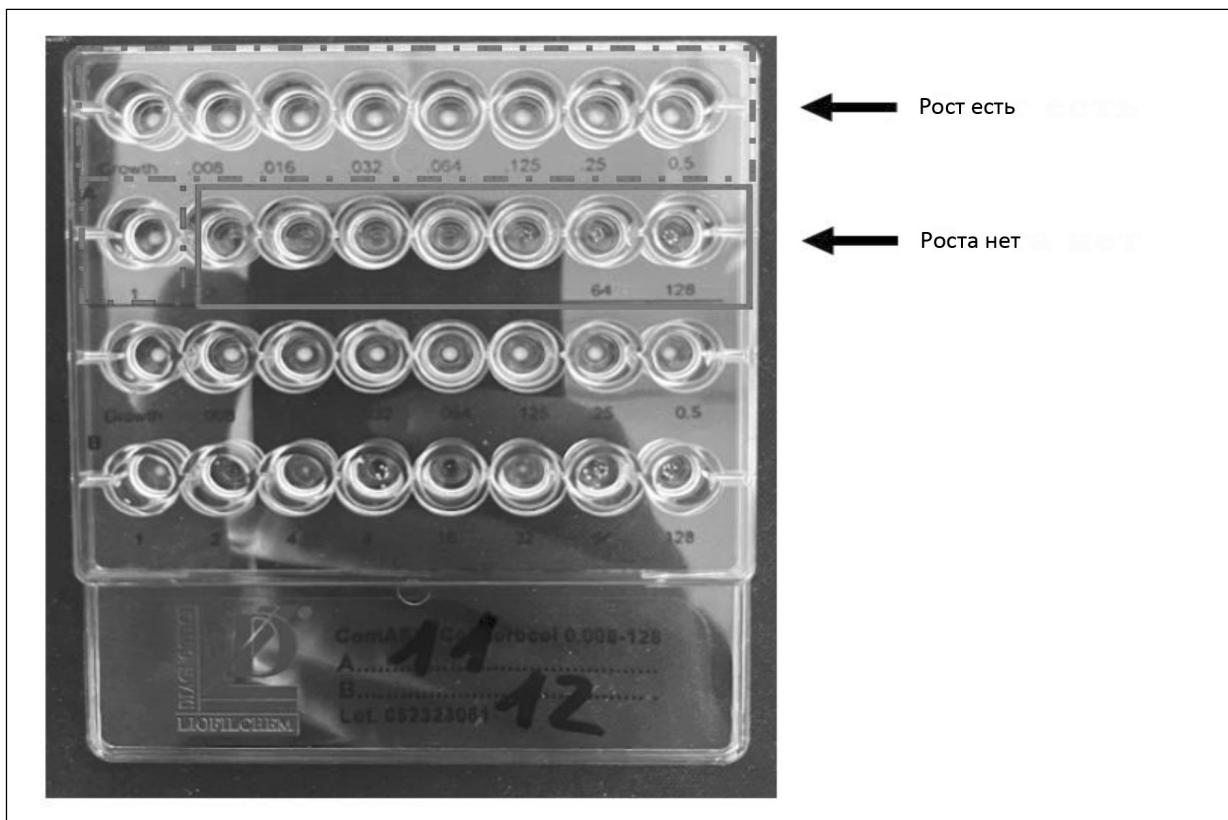


Рис. 3. Тестирование чувствительности *B. cereus* к цефидероколу методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера — Хинтон, обедненном железом

Таблица 5

Сывороточные концентрации цефидерокола

Показатель	Дата			PK/PD параметры инструкции*	
	26.09.2024	28.09.2024	30.09.2024		
	Доза цефидерокола				
	30 мг/кг 3 раза/сут	45 мг/кг 3 раза/сут	60 мг/кг 3 раза/сут		
0 ч (C_{min_1} , мг/л)	5,7	5,5	9,3	—	
1,5 ч (C_{max_1} , мг/л)	—	24,4	61,4	—	
3 ч (C_{max_2} , мг/л)	48,1	51,2	117,1	138,0	
4 ч (C_{ss} , мг/л)	28,8	28,7	49,4	—	
8 ч (C_{min_2} , мг/л)	5,8	5,7	9,5	—	
AUC, мгхч/л	175,7	174,9	362,1	394,7	
K_{el}^{-1} , ч	0,42	0,43	0,48	—	
$T_{1/2}$, ч	1,66	1,62	1,45	2,0–3,0	
$V_{ss} = V_d$ at steady state, л/кг	0,62	0,88	0,51	0,3	
$fT < 4 \times MPK$, %	39,9	40,2	17,4	—	
$fT = 4 \times MPK - 10 \times MPK$, %	48,7	46,4	32,4	100,0	
$fT > 10 \times MPK$, %	11,4	13,4	50,2	—	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	139,3	125,5	121,9	80,0–120,0	

*Данные PK/PD параметров представлены для взрослых согласно справочнику антимикробной терапии Sanford Guide [3].

В помощь практическому врачу

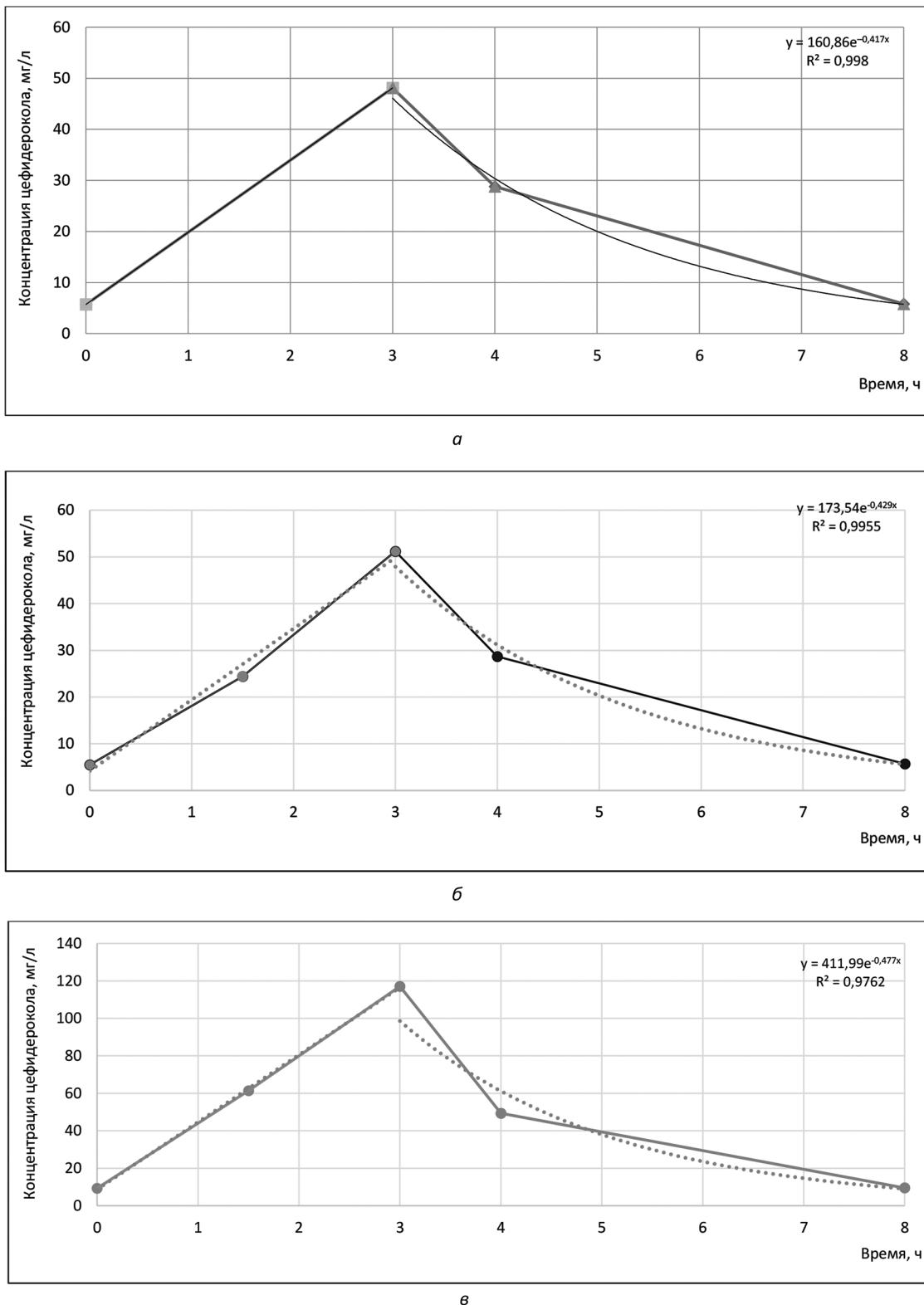


Рис. 4. Фармакокинетическая кривая:
а — для режима дозирования 30 мг/кг;
б — для режима дозирования 45 мг/кг;
в — для режима дозирования 60 мг/кг

Необходимо отметить, что увеличение времени $fT < 4 \times MPK$ (субтерапевтические концентрации) может ассоциироваться с большей вероятностью неэффективности терапии и наступления неблагоприятного исхода, в то же время увеличение $fT > 10 \times MPK$ (сверхтерапевтические концентрации) может сопровождаться риском развития нежелательных лекарственных реакций и осложнений.

Поскольку в настоящем исследовании проводили определение общей фракции цефидерокола, а фармакодинамический эффект обусловлен свободной (несвязанной) фракцией антибиотика, которая, по данным литературы, составляет порядка 58 %, то, вероятно, назначение данного лекарственного препарата в разовых дозах, равных 30–45 мг/кг, может быть сопряжено с более высоким риском недостижения целевых значений сывороточных концентраций. Однако в случае дозирования 60 мг/кг чаще развиваются нежелательные/токсические реакции, чем ожидается [15].

Проблема адекватного выбора дозы и режима дозирования является краеугольным камнем в лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии. Вероятно, что в случае лечения тяжелой инфекции с сопутствующим развитием жизнеугрожающего состояния следует взвешенно подходить к оценке соотношения риска/пользы и, пренебрегая развитием в дальнейшем отсроченных возможных нежелательных реакций, назначать лекарственный препарат в максимальной дозе.

Таким образом, использование метода ВЭЖХ-МС/МС с целью определения сывороточной концентрации цефидерокола является эффективным подходом к проведению терапевтического лекарственного мониторинга данного антибиотика. Его применение может быть полезным инструментом для подбора эффективной и безопасной дозы, что позволяет проводить своевременную коррекцию дозы, особенно для пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Литература

1. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице / Е. Б. Мачнева, Е. А. Пристанская, Л. В. Ольхова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2020. — Т. 7, № 2. — С. 23—34.
2. *Burkholderia cepacia Sepsis in a Previously Healthy Full-Term Infant* / C. A. Carmona, A. Marante, F. Levent, S. Marsicek // Case reports in pediatrics. — 2020. — Vol. 105. — P. 126—131.
3. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2022* / D. N. Gilbert, H. F. Chambers, M. S. Saag. [et al.]. — 52th ed. — 2022. — 340 p.
4. *Naturally occurring Class A β-lactamases from the Burkholderia cepacia complex* / L. Poirel, J.-M. Rodriguez-Martinez, P. Plesiat, P. Nordmann // Antimicrob Agents Chemother. — 2009. — Vol. 53, № 3. — P. 876—882.
5. Podneacky, N. L. Efflux pump mediated drug resistance in Burkholderia / N. L. Podneacky, K. A. Rhodes, H. P. Schweizer // Case Reports in Pediatrics. — 2015. — № 6. — DOI: 10.3389/fmicb.2015.00305.
6. Rhodes, K. A. Antibiotic resistance in Burkholderia species / K. A. Rhodes, H. P. Schweizer // Drug Resistance Updates. — 2016. — № 28. — P. 82—90.
7. Shommu, N. S. Potential of metabolomics to reveal Burkholderia cepacia complex pathogenesis and antibiotic resistance / N. S. Shommu, H. J. Vogel, D. G. Storey // Frontiers in Microbiology. — 2015. — № 6. — DOI: 10.3389/fmicb.2015.00668.

8. Butt, A. T. Iron acquisition mechanisms and their role in the virulence of *Burkholderia* species / A. T. Butt, M. S. Thomas // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2017. — № 7. — DOI: 10.3389/fcimb.2017.00460.
9. Microcalorimetric investigation of the toxic action of ammonium ferric (III) sulfate on the metabolic activity of pure microbes / F. Wang, J. Yao, L. Tian [et al.] // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. — 2008. — Vol. 25, № 3. — P. 351—357.
10. Successful Use of Cefiderocol to Treat a Multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* Ventilator-associated Pneumonia in an Extremely Preterm Neonate / A. Koirala, B. Krishnappa, C. Banh [et al.] // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. — 2023. — Vol. 42, № 11. — P. 1012—1016.
11. Novel Beta Lactam Antibiotics for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children : a narrative review / F. Venuti, L. Romani, M. De Luca [et al.] // *Microorganisms*. — 2023. — Vol. 11, № 7. — DOI: 10.3390/microorganisms11071798.
12. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single-dose or multiple-dose cefiderocol in hospitalized pediatric patients three months to less than eighteen years old with infections treated with standard-of-care antibiotics in the PEDI-CEFI Phase 2 Study / F. Venuti, E. Orchiston, S. Portsmouth [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. — 2025. — Vol. 44, № 2. — P. 136—142.
13. Cockcroft, D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M. H. Gault, D. G. Storey // *Nephron*. — 1976. — № 16. — P. 31—41.
14. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E. F. Du Bois, D. G. Storey // *Nephron*. — 1989. — № 5. — P. 303—311.
15. Gatti, M. A descriptive case series of pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment and microbiological outcome in critically ill patients with documented severe extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection and/or ventilator-associated pneumonia treated with cefiderocol / M. Gatti, M. Bartoletti, G. Cojutti // *Journal of global antimicrobial resistance*. — 2021. — № 27. — P. 294—298.

Контактная информация:

Мательский Никита Александрович — врач — анестезиолог-реаниматолог детский отделения анестезиологии и реанимации. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.
Ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н.
Сл. тел. +375 17 287-10-41.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ю. Л. Г., О. А. Г., А. В. С., В. В. Д., Ю. Г. П.
Сбор информации и обработка материала: Н. А. М., Р. М. П., Т. Т. К.
Написание текста: Н. А. М., Р. М. П., В. В. Д., М. Г. Н.
Редактирование: Ю. Л. Г., О. А. Г., В. В. Д., А. Е. К.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 06.02.2025

Принята к печати 18.02.2025