

На правах рукописи

**ИВЖИЦ МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ КАК  
ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ  
ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРЖДЕННЫХ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва – 2023**

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Бондарева Ирина Борисовна**, доктор биологических наук

**Официальные оппоненты:**

**Мирошниченко Игорь Иванович**, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории фармакокинетики федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр психического здоровья"

**Дегтярева Мария Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова"

Защита состоится «14» сентября 2023г. в 13 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГKB им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Автореферат разослан «    »                    2023 года.*

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Неонатальные судороги (НС) – одно из наиболее частых неврологических нарушений, развивающееся в первые дни жизни новорожденных. Клиническая картина НС характеризуется патологическими, стереотипными и пароксизмальными расстройствами вследствие дисфункции центральной нервной системы (ЦНС), возникающими чаще всего в первый месяц жизни у доношенных детей и до 44 недель постконцептуального возраста (ПКВ) у недоношенных детей [Han J. Y., 2018]. Основными причинами НС у недоношенных новорожденных – внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и инфекции [Padiyar S., 2020, Pisani F., 2018, Vasudevan S., 2013]. По литературным данным частота возникновения НС варьирует от 1,5 до 3,5 случаев на 1000 для доношенных новорожденных и от 10 до 130 случаев на 1000 для недоношенных новорожденных [Bassan H., 2008], и распространенность НС растет с уменьшением гестационного (ГВ) возраста и с уменьшением массы тела при рождении [Pisani F., 2018, Tulloch J.K., 2012]. Смертность среди недоношенных новорожденных с НС значительно выше (33–41%), чем у детей данной группы без НС (5–20%) [Buraniqi E., 2017, Lloyd R.O., 2017].

Проблема выбора терапии НС является чрезвычайно актуальной, так как в настоящее время отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению НС, а уровень инвалидизации остается высоким [Новосельцев Д.В., 2020]. Наиболее часто используемым препаратом первой линии при терапии НС является фенobarбитал, однако эффективность его применения остается неопределенной, а профиль безопасности характеризуется высоким риском развития нежелательных явлений [He Y., 2020, Karaoglu P., 2020, Pisani F., 2018, Sharpe C., 2020, Yozawitz E., 2017]. При отсутствии или недостаточной эффективности фенобарбитала лечение проводится препаратами второй линии, к которым, в том числе, относятся производные вальпроевой кислоты [Steinberg A., 1986] и леветирацетам [Patsalos P.N., 2004]. Вместе с тем применение препаратов вальпроевой кислоты в терапии НС становится все более ограниченным из-за развития токсических эффектов [Baudou E., 2017]. Леветирацетам, напротив, находит все более частое применение, в том числе в первой линии терапии НС, в связи с хорошей эффективностью и благоприятным профилем безопасности, наблюдаемыми в популяции взрослых пациентов и детей старшего возраста.

Результаты оценки эффективности и безопасности противосудорожных препаратов у новорожденных, и тем более у недоношенных новорожденных, немногочисленны, имеют ряд методологических проблем в связи со сложностью проведения клинических исследований, отсутствием общепринятых подходов к оценке эффективности противосудорожной терапии в этой популяции пациентов, а также в связи с этическими и физиологическими ограничениями. Для новорожденных характерны значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики, быстрые и выраженные изменения индивидуальных фармакокинетических (ФК) параметров в первые дни и

месяцы жизни в связи с созреванием органов и функций растущего организма [Allegaert K., 2008, Falsaperla R., 2021], особенно выраженные у недоношенных новорожденных. Все эти особенности требуют индивидуального подбора и, при необходимости, гибкой корректировки режимов терапии. Фармакотерапия в данной возрастной группе по-прежнему основана на индивидуальном клиническом опыте неонатологов, а также на результатах ФК исследований. В условиях отсутствия стандартных рекомендаций по дозированию, возрастает роль терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) как способа повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии. Поэтому большое значение имеют результаты анализа ФК данных, собранных в популяции недоношенных новорожденных в реальной клинической практике. Полученные в ходе ТЛМ индивидуальные данные о фармакокинетике противосудорожных препаратов у недоношенных и глубоко недоношенных детей могут быть обобщены и использованы для персонализации терапии будущим пациентам на основе популяционного моделирования.

В настоящей работе подходы к анализу, интерпретации данных ТЛМ и их использованию для оптимизации дозирования у недоношенных новорожденных представлены на примере терапии леветирацетамом и вальпроевой кислотой. Возможность использования данных ТЛМ для выявления потенциальных ФК лекарственных взаимодействий при получении противосудорожной терапии представлена на примере терапии вальпроевой кислотой.

#### **Степень разработанности темы исследования**

До настоящего времени не выработаны единые подходы и отсутствуют рекомендации на основе доказательной медицины по выбору препарата и оптимального режима дозирования для лечения НС у недоношенных новорожденных. Последние десятилетия интерес к изучению этой популяции пациентов неуклонно возрастает, в том числе из-за увеличения доли выживших маловесных недоношенных новорожденных. В связи с методологическими, организационными и этическими трудностями проведения рандомизированных контролируемых исследований в этой популяции, крайне ограниченной доказательной базой эффективности и безопасности терапии НС возрастает роль ФК исследований, которые дают возможность лучше понять соотношение доза – концентрация и ФК особенности в зависимости от ковариат пациента. Однако в опубликованных к настоящему времени международных работах, посвященных фармакокинетике леветирацитама у новорожденных, результаты варьируются из-за различий в схеме измерений концентрации, организации исследования, используемых ФК моделей, а также возрастных характеристиках включенных пациентов (гестационный и постнатальный возраст).

Исследования ФК профиля противосудорожных препаратов популяции недоношенных новорожденных малочисленны. Вместе с тем известно, что особенности анатомических, физиологических и биохимических процессов в пренатальном и раннем постнатальном периоде могут оказывать значимое влияние на ФК характеристики

препаратов и определять эффективность проводимого лечения. У новорожденных практически все основные ФК процессы могут быть под влиянием еще незаконченной морфологической стадии. Значительная межиндивидуальная и интраиндивидуальная ФК вариабельность, характерная для этой популяции, делает ее особой с точки зрения фармакокинетики и индивидуализации дозирования [Patsalos P. N., 2008].

В последнее десятилетие леветирацетам все чаще используется в схемах лечения НС из-за благоприятного профиля безопасности, хорошей эффективности у детей и взрослых, наличия лекарственных форм для внутривенного и перорального введения. Среди препаратов выбора для терапии НС после первой линии можно отметить производные вальпроевой кислоты, хотя их применение в неонатологии становится все более ограниченным в связи с потенциальными токсическими эффектами. Работ, посвященных изучению фармакокинетики, вопросам ТЛМ и индивидуализации дозирования этих препаратов у недоношенных новорожденных немного, и обобщаемость их результатов ограничена в связи с особенностями дизайна исследований: в основном они носили ретроспективный характер, включали узкую подгруппу пациентов, имели небольшой размер выборки относительно значительной ФК вариабельности. Результаты анализа взаимосвязи концентраций препаратов в крови и ФК взаимовлияний лекарственных препаратов при назначении в популяции новорожденных также немногочисленны.

Актуальность проблемы, ее недостаточная научная разработанность, предопределили выбор темы диссертационного исследования. Данные ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных российской популяции были собраны, проанализированы и интерпретированы впервые.

### **Цель исследования**

Оценка индивидуальных и популяционных ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты на основе ФК моделирования и данных ТЛМ у недоношенных новорожденных с НС.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать концентрации противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота и леветирацетам), измеренных в ходе ТЛМ в реальной клинической практике у недоношенных новорожденных.

2. Оценить ФК параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных с использованием Байесовского подхода на основе данных ТЛМ.

3. Проанализировать на основе популяционного моделирования зависимости ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных от основных характеристик (ковариат) пациента: возраста (гестационного, постнатального, постконцептуального), массы тела и почечной функции.

4. Проанализировать возможность использования данных ТЛМ у недоношенных новорожденных для выявления потенциальных ФК лекарственных взаимодействий при

получении противосудорожной терапии на фоне лечения антибактериальными препаратами.

5. Разработать подход к проведению процедуры ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных пациентов.

### **Научная новизна**

В работе впервые получены результаты популяционного ФК моделирования по данным ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты в российской популяции недоношенных новорожденных. В России опубликованы исследования, обобщающие опыт применения различных противосудорожных препаратов, в том числе леветирацетама и вальпроевой кислоты, у новорожденных, но ФК исследования леветирацетама и вальпроевой кислоты у новорожденных и недоношенных новорожденных отсутствуют. Информация о фармакокинетике леветирацетама у недоношенных, а тем более у глубоко недоношенных новорожденных (ГВ менее 28 недель), нечасто встречается и в международных работах. Впервые оцененные в российской популяции и обобщенные в данной работе ФК результаты ТЛМ леветирацетама 45 недоношенных новорожденных с НС, из которых у 30 (67%) пациентов ГВ не превышал 28 недель, имеют большое научное значение. В работе также впервые представлены результаты изучения фармакокинетики вальпроевой кислоты в российской популяции у 41 недоношенного новорожденного с НС, среди них 20 (48,8%) пациентов – с ГВ не более 28 недель. Данные включенных в исследование недоношенных новорожденных позволили оценить основные тенденции изменений ФК параметров в этой особой популяции, что может помочь в интерпретации результатов ТЛМ у таких пациентов.

В работе впервые продемонстрированы ограниченные возможности индивидуализации терапии леветирацетамом у недоношенных новорожденных в российской популяции на основе регрессионных соотношений и ковариат пациента - возраст, масса тела, почечная функция. Регрессионный анализ влияния ковариат пациента на оцененные значения ФК параметров леветирацетама позволил обосновать необходимость индивидуализации дозирования терапии НС леветирацетамом на основе данных ТЛМ. Популяционный ФК анализ продемонстрировал успешное использование крайне ограниченных измерений ТЛМ для оценки индивидуальных значений ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных и позволил впервые определить оптимальные и наиболее информативные временные интервалы взятия проб крови в ходе процедуры ТЛМ в этой популяции пациентов.

Впервые было показано, что измерения концентрации противосудорожного препарата, полученные в ходе ТЛМ у недоношенных новорожденных, могут использоваться для выявления средней в популяции и индивидуальной у пациента амплитуды изменений концентрации и ФК параметров у пациента при потенциальных ФК лекарственных взаимодействиях (на примере лечения вальпроевой кислотой при получении антибактериальной терапии меропенемом).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе оценены индивидуальные ФК параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с НС на основе данных ТЛМ. Также на основе полученных данных рассчитаны популяционные ФК модели, которые могут в дальнейшем использоваться в качестве априорного распределения для Байесовского подхода к персонализации противосудорожной терапии леветирацетамом и вальпроевой кислотой по данным ТЛМ новым пациентам из этой популяции. Выявленные особенности фармакокинетики леветирацетама и вальпроевой кислоты в изучаемой популяции могут помочь в интерпретации результатов ТЛМ и индивидуализации режимов дозирования недоношенным и глубоко недоношенным новорожденным в клинической практике.

В работе продемонстрировано, что регрессионные соотношения на основе ковариат недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с НС могут описать лишь небольшую часть общей ФК вариабельности, что не позволяет подобрать оптимальный режим дозирования большинству пациентов этой популяции, а также показаны преимущества применения ТЛМ для персонализации противосудорожной терапии. Возможность использования данных ТЛМ у недоношенных новорожденных для анализа потенциальных ФК лекарственных взаимодействий при получении противосудорожной терапии на фоне лечения антибактериальными препаратами была продемонстрирована на основе ретроспективного анализа данных ТЛМ вальпроевой кислоты, проводимого в рамках рутинной клинической практики в период 2015-2016 гг.

Представленный ФК анализ применения леветирацетама и вальпроевой кислоты в реальной клинической практике помогает понять соотношение доза/концентрация, основные особенности и тенденции фармакокинетики этих противосудорожных препаратов у недоношенных новорожденных с НС. Полученные в исследовании результаты легли в основу разработанных рекомендаций по проведению процедуры ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных.

### **Внедрение результатов исследования**

Выявленные в ходе работы особенности фармакокинетики леветирацетама у недоношенных новорожденных помогают при интерпретации измерений концентрации в ходе ТЛМ, корректировке режимов дозирования и принятии клинических решений в перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» (справка о внедрении от 21.09.2021). Методы идентификации значений ФК параметров леветирацетама (на основе линейной однокамерной модели), а также рассчитанная в работе популяционная ФК модель используются для персонализации режимов дозирования недоношенным новорожденным с НС в клинической практике.

### **Методология и методы исследования**

Измерения концентрации противосудорожных препаратов проводились методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием для количественного определения концентрации леветирацетама и вальпроевой кислоты в сыворотке крови в рамках

реальной клинической практики. Параметры традиционной линейной однокамерной модели ФК поведения леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC\*PACK (Pmetrics). Этот пакет программ для индивидуализации фармакотерапии разработан в лаборатории Прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии, США ([www.lapk.org](http://www.lapk.org)). Анализ данных ТЛМ проводился на основе Байесовского ФК моделирования [Jelliffe R.W., 2016] и анализа данных историй болезни.

Для проведения исследования было получено одобрение Этического комитета ФГАОУ ВО «РУДН» от 18.06.2020.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Анализ концентраций противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота и леветирацетам) в крови, измеренных в ходе ТЛМ в реальной клинической практике у недоношенных новорожденных с НС, а также оцененных ФК параметров продемонстрировал необходимость персонализации режимов дозирования этих препаратов в этой особой популяции пациентов на основе популяционного ФК моделирования и данных ТЛМ.

2. По данным ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных с НС рассчитаны популяционные ФК модели, которые могут использоваться в качестве априорной информации для оценки индивидуальных ФК параметров на основе Байесовского подхода по крайне ограниченному числу измеренных концентрации препарата (даже по одному) у пациента и последующего расчета оптимального режима дозирования, повышающего вероятность достижения заданной терапевтической цели.

3. Анализ зависимостей ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных с НС от возраста (гестационного, постнатального, постконцептуального), массы тела, почечной функции и других потенциальных ковариат продемонстрировал, что такие регрессионные соотношения в отсутствие измерений концентрации препарата у пациента в большинстве случаев не позволяют корректно прогнозировать индивидуальные значения ФК параметров, а значит, и создаваемые концентрации препарата в крови при получении назначаемого режима дозирования.

4. Анализ данных ТЛМ, собранных в популяции недоношенных новорожденных с НС в ходе терапии вальпроевой кислотой, продемонстрировал возможность их использования для выявления потенциальных ФК лекарственных взаимодействий, например, при получении противосудорожной терапии на фоне лечения антибактериальными препаратами, что важно в этой популяции пациентов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями; собранные данные и полученные с помощью ФК моделирования оценки ФК параметров статистически проанализированы. Измерения концентрации изучаемых препаратов в



сыворотке крови проводились с использованием современных методик на сертифицированном оборудовании.

Представление результатов и апробация работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» 16 ноября 2021 года. Основные положения диссертационной работы представлены на XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019), на II Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность фармакотерапии: «Noli nocere!» (Казань, 2019), на Первом национальном Конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (Москва, 2020), на ежегодной конференции по популяционному моделированию в Европе (Population Approach Group Europe, PAGE) (Стокгольм, июнь 2019), на VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021).

#### **Связь исследования с проблемным планом**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научным направлением кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов темы НИР № 032101-0-000 «Изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств». Руководитель: заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Зырянов С.К.

#### **Публикации**

Положения и результаты работы опубликованы в 7 печатных работах: 4 работы – в журналах, входящих в перечень РУДН/ВАК, и 3 опубликованные работы – в рецензируемых журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

#### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста (основной текст на 110 страницах), состоит из 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, включает 12 рисунков, 24 таблицы, 196 ссылок на литературные источники зарубежных и отечественных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **1.1 Измерение концентрации леветирацетама и вальпроевой кислоты**

Для проведения ФК исследования у недоношенных новорожденных с НС на кафедре общей и клинической фармакологии МИ РУДН были разработаны методы ВЭЖХ-УФ определения леветирацетама и вальпроевой кислоты в плазме крови. Измерения концентраций проводили на жидкостном хроматографе «Varian Pro Star Model 410» (VARIAN, США). Хроматограммы анализировались с использованием программы Galaxie Chromatography Data System 1.9.302.952.

### 1.2 Фармакокинетическое исследование

Дизайн: одноцентровое ретроспективное исследование фармакокинетики. В популяционный ФК-анализ были ретроспективно включены данные 86 недоношенных новорожденных с НС, подтвержденными с помощью непрерывного ЭЭГ-мониторинга, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» (Москва): 45 получали внутривенно LEV (Кеппра®) в период с января 2018 г. по май 2019 г и 41 получал внутривенно вальпроевую кислоту в период 2015-2016 гг. под контролем ТЛМ. Пробы крови в ходе процедуры ТЛМ брались по стратегии пик-спад (пробы крови в период ожидаемого максимума в конце инфузии и в период ожидаемого минимума – остаточная концентрация перед следующим введением). Постановка диагноза и обследования, ведение пациентов, назначение и введение препаратов, выбор и корректировка режимов дозирования, выбор схемы измерений для процедуры ТЛМ и отбор проб крови осуществлялись лечащими врачами-неонатологами и персоналом ОРИТ. В ФК анализ не включались данные пациентов при наличии у новорожденного генетической патологии, врожденной аномалии, при рождении ребенка от ВИЧ-инфицированной матери.

### 1.3 Популяционное ФК моделирование

Индивидуальные и популяционные ФК параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных были оценены на основе Байесовского подхода с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC\*PACK (Pmetrics) [Jelliffe R. W., 2016]. В результате работы итеративного метода NPAG результирующая дискретная совместная функция распределения параметров ФК модели стремится к оптимальному набору  $N$  поддерживающих точек в пространстве возможных значений параметров, каждой такой точке соответствует значение вероятности ее появления в популяции. Но учитывая быстрые ФК изменений в изучаемой популяции, данные ТЛМ при разных оказаниях у одного пациента анализировались независимо. Поскольку у большинства пациентов для ФК анализа имелись только пары измерений концентраций в интервале дозирования, в качестве структурной была выбрана линейная однокамерная ФК модель. Оцениваемыми параметрами модели были константа скорости выведения ( $Ke1$ , 1/ч) и кажущейся объем распределения центральной камеры ( $V$ , л). Значения клиренса ( $CL$ , л/ч) были рассчитаны как произведение индивидуальных Байесовских апостериорных оценок константы скорости выведения и объема распределения у пациента. Индивидуальные значения основных ФК параметров леветирацетама ( $Ke1$ ,  $V$ ,  $CL$ ) включались в анализ зависимостей от демографических и клинических характеристик пациента с помощью однофакторного и многофакторного линейного регрессионного анализа. В качестве потенциальных факторов использовались: пол, ГВ (недель), ПКВ (недель), постнатальный возраст (ПНВ, дней), масса тела (кг), сывороточный креатинин (мкмоль/л) и клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, расчет по формуле Шварца [Brion, L. P., 1986]) в день взятия пробы для ФК анализа. Поскольку

большинство этих факторов сильно коррелированы (проверка с помощью оценки попарных непараметрических корреляционных коэффициентов Спирмена), в многофакторную модель включались только факторы, продемонстрировавшие максимально выраженную статистическую значимость при однофакторном анализе. В качестве фактора возраста использовался ПКВ, поскольку он лучше, чем ПНВ описывает физиологические изменения клиренса во времени [Anderson, В. J., 2008].

#### 1.4 Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 26.0. Для представления описательной статистики количественных показателей использовали среднее, стандартное отклонение (СО) и/или медиану, квартили [Q1; Q3], минимальное и максимальное значения. Для демографических и других характеристик выбор между параметрической или непараметрической описательной статистикой делался на основе анализа отклонения распределения показателя от нормального закона (проверка с помощью критерия Стьюдента и/или графических методов). Для описания концентраций и ФК параметров использовалась комбинация основных параметрических и непараметрических статистик, а также дополнительно – коэффициент вариации (CV, %). Описательная статистика для концентраций включала также геометрические средние значения. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Программа GraphPad Prism 9.1.2 использовалась для построения графика распределения значений концентраций препаратов. Для однофакторного регрессионного анализа статистическая значимость фактора считалась на уровне 10%, для остальных сравнений – на уровне 5%.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 2.1 Анализ фармакокинетики леветирацетама по данным ТЛМ

В популяционный ФК анализ были ретроспективно включены 201 измерение концентрации леветирацетама в ходе проведения 101 процедуры ТЛМ у 45 пациентов с НС, в большинстве случаев по стратегии пик-спад. Повторная процедура ТЛМ проводилась по решению лечащего врача: у 16 (35,6%) пациентов была только одна процедура ТЛМ, у 17 (37,8%) пациентов были доступны результаты 1 повторной процедуры ТЛМ. Число включенных в ФК анализ процедур ТЛМ у пациентов варьировалось от 1 до 6 (Медиана = 2 [1; 3]).

У 45 включенных в ФК анализ пациентов ГВ был от 22 до 36 недель, средний ГВ –  $27,5 \pm 2,5$  недель, среди них 22 (49%) пациентов – глубоко недоношенные с ГВ 28 недель, 18 пациентов (40%) были женского, а 27 (60%) – мужского пола. ПНВ ранжировался от 9 до 140 дней, ПКВ – от 26 до 54 недель. Структура возможных причин НС: церебральная ишемия у 32 (71,1%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – у 12 (26,7%), внутрижелудочковое кровоизлияние – у 10 (22,2%), субэпендимальное кровоизлияние – у 10 (22,2%) пациентов. Практически у всех пациентов присутствовали инфекционные заболевания. На момент ТЛМ пациенты получали леветирацетам внутривенно дважды в

день с интервалом дозирования 12 ч, суточные дозы в большинстве случаев (порядка 85%) были 30 мг/кг/сутки, ранжировались от 20 до 50 мг/кг/сутки, длительность инфузии была 0,5 ч во всех случаях.

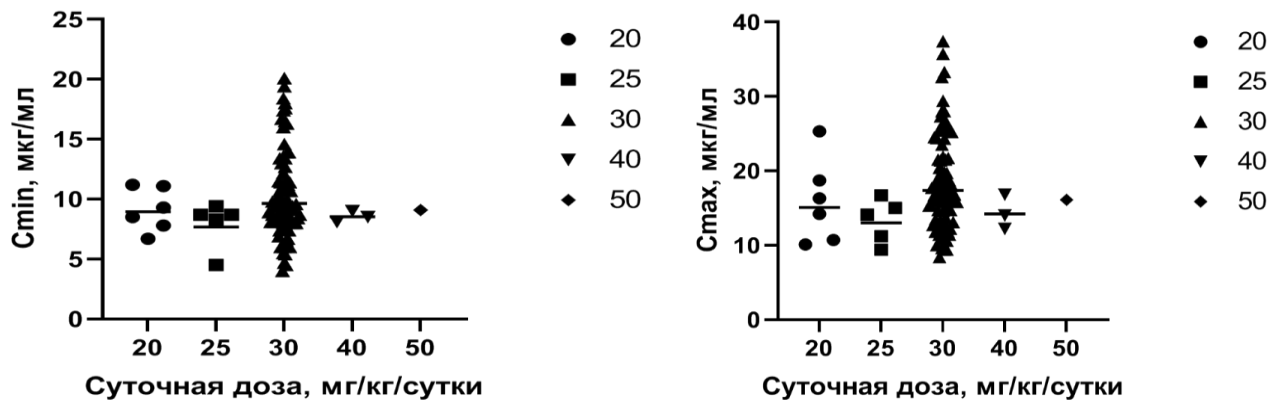


Рисунок 1 – Измеренные пиковые и остаточные концентрации левефлоксацина ( $C_{max}$  и  $C_{min}$ ) в зависимости от полученной суточной дозы

На Рисунке 1 видна значительная межиндивидуальная ФК вариабельность левефлоксацина, при этом уровень максимальной и остаточной концентрации трудно адекватно предсказывать по вводимой дозе. Для отношений концентрация/ полученная доза  $CV=53,5\%$ . На основе Байесовского подхода и измерений ТЛМ с помощью программы NPAG были рассчитаны оценки максимального правдоподобия для распределений ФК параметров левефлоксацина в популяции недоношенных новорожденных (Рисунок 2, Таблица 1).

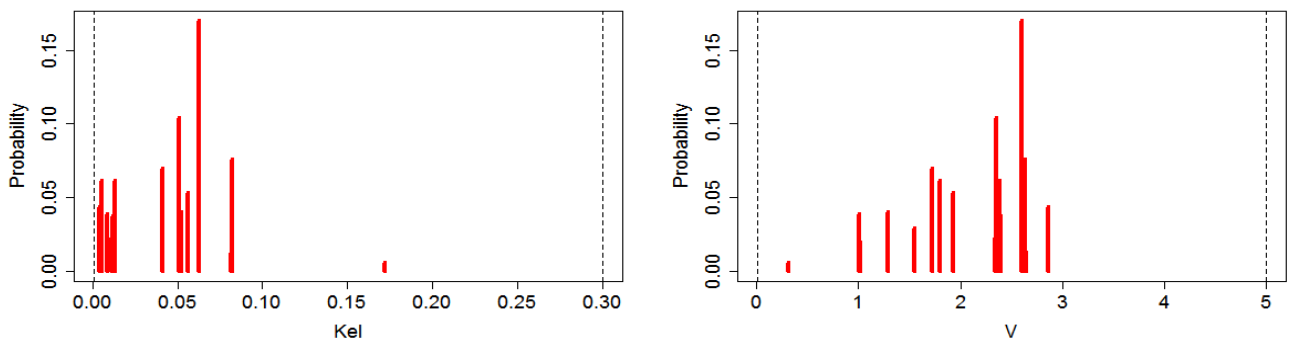


Рисунок 2 – Маргинальные распределения значений ФК параметров левефлоксацина в популяции недоношенных новорожденных, оцененные с помощью программы NPAG

Для основных ФК параметров в популяции недоношенных новорожденных наблюдалась значительная ФК вариабельность, коэффициент вариации достигал 96,3%, что свидетельствует в пользу процедуры ТЛМ для индивидуализации терапии левефлоксацином таким пациентам (Таблица 1).

Таблица 1 – Описательная статистика для популяционных ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных (линейная однокамерная модель)

ФК параметры	Статистические характеристики					
	Среднее	СО	CV, %	Q1	Медиана	Q3
Кел, 1/ч	0,044	0,028	63,4	0,012	0,051	0,062
T <sub>1/2</sub> , ч	26,47	25,51	96,3	11,17	14,03	29,88
V, л	2,22	0,52	23,6	1,81	2,38	2,61
V, л/кг	1,49	0,39	25,9	1,21	1,49	1,69
CL, л/ч	0,103	0,062	60,2	0,048	0,118	0,160
CL, л/ч/кг	0,066	0,038	57,6	0,031	0,073	0,097
CL, мл/мин/кг	1,11	0,63	57,3	0,52	1,22	1,62

Рисунок 3 демонстрирует низкое качество прогноза измеренных концентрации леветирацетама на основе популяционных ФК параметров (левый график). Качество прогноза на основе индивидуальных оценок ФК параметров значительно улучшается (правый график): удается описать 77,8% общей вариабельности (R-squared), уменьшается систематическая ошибка (bias), наклон регрессионной прямой (slope) приближается к 1 (линии идентичности).

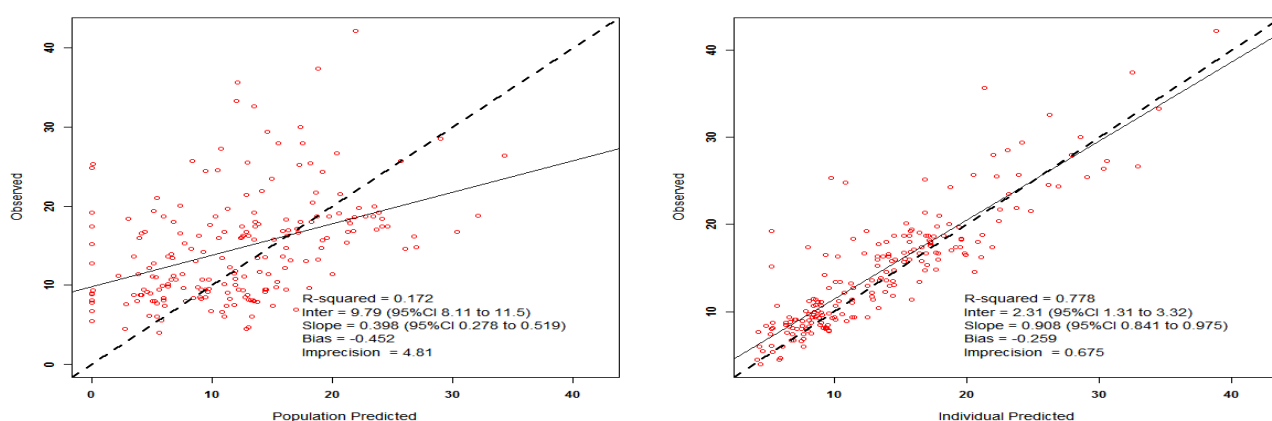


Рисунок 3 – Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации леветирацетама 1. (слева) предсказанные значения на основе популяционных средних значений; 2. (справа) предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных значений

Это также свидетельствует в пользу персонализации терапии леветирацетамом недоношенным новорожденным с НС на основе ФК моделирования и ТЛМ.

## 2.2 Анализ влияния ковариат на ФК параметры леветирацетама

В популяции недоношенных новорожденных для многих потенциальных ковариат наблюдается выраженная и статистически значимая корреляция, что ограничивает возможности разработки многофакторной линейной регрессионной модели для прогноза индивидуальных значений основных ФК параметров. Для общего клиренса леветирацетама (CL, л/ч) в однофакторном анализе массы тела ( $p=0,001$ ) объясняла порядка 10% разброса значений, ПКВ ( $p=0,007$ ) – порядка 7,0% разброса, клиренс креатинина и сывороточный креатинин ( $p=0,047$ ) – порядка 3-4% общей вариации значений CL. При включении в многофакторный регрессионный анализ клиренс креатинина и ПКВ теряли статистическую значимость, и многофакторная модель объясняла не более 12% вариации CL. Высоко статистически значимая ( $p<0,001$ ) зависимость кажущегося объема распределения V (л), от массы тела объясняет порядка 19% общего разброса значений этого ФК параметра. После нормирования V на массу тела в однофакторном регрессионном анализе наблюдалась статистически значимая ( $p<0,001$ ) зависимость V (л/кг) от ПКВ и от массы тела (13,3% и 38,6% разброса). В многофакторном анализе статистическая значимость ПКВ пропадает.

Проведенный анализ линейных регрессионных зависимостей индивидуальных ФК параметров леветирацетама от ковариат показал, что наиболее выраженная зависимость наблюдается от массы тела пациента. Параметры элиминации леветирацетама у недоношенных новорожденных зависят от показателя почечной функции (клиренса креатинина) и в большей степени от ПКВ пациента, чем от ПНВ, хотя значительная вариабельность наблюдается и внутри возрастного диапазона. Однако в нашем исследовании не удалось идентифицировать адекватную регрессионную модель, которую можно было бы использовать в клинической практике для корректного прогноза индивидуальных значений ФК параметров пациента на основе значений его ковариат. Персонализация противосудорожной терапии леветирацетамом у недоношенных новорожденных возможна на основе популяционного ФК моделирования по измерениям концентрации леветирацетама в крови в ходе ТЛМ. Идентифицированные оценки индивидуальных ФК параметров могут быть базой для расчета оптимального режима дозирования, то есть дозы, продолжительности инфузии, частоты дозирования, позволяющих поддерживать концентрации леветирацетама в крови в выбранном терапевтическом диапазоне.

В педиатрических клинических исследованиях препаратов, в основном выводящихся почечным путем, у новорожденных принята стратификация доношенные/недоношенные и по возрасту, поскольку ФК и ФД параметры могут значительно различаться в этих подгруппах. Временная точка 33 недели ГВ/ПКВ может рассматриваться как точка отсечения для завершения формирования клубочкового аппарата почек и может отражать возможность почечной элиминации препарата. Считается, что риск возрастает, когда препарат получают недоношенные новорожденные с постконцептуальным возрастом менее 33 недель. У тяжело больных детей незрелость

экскреции, индивидуальная вариабельность и повреждающие факторы (гипоксия, ацидоз и др.) могут приводить к серьезной передозировке. Ферментативная незрелость может еще больше повышать риск токсичности.

Представленные в Таблице 2 результаты хорошо согласуются с представленными ранее в литературе тенденциями изменений ФК параметров, связанными с процессом созревания органов и систем организма. Средние и медианные значения скорости клубочковой фильтрации и общего клиренса леветирацетама несколько больше, а объема распределения и  $T_{1/2}$  несколько меньше для ПКВ  $\geq 33$  недель. Однако внутри возрастных подгрупп наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность, особенно выраженная для CL и  $T_{1/2}$  (CV от 50 до 110%).

Таблица 2 – Описательная статистика для ФК параметров в зависимости от ПКВ

Постконцептуальный возраст		CLCr, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	CL, л/ч	$T_{1/2}$ , ч	V, л/кг	CL, л/ч/кг
ПКВ < 33 недели, N = 46	Среднее	19,89	0,080	29,94	1,62	0,060
	CO	8,751	0,0543	24,502	0,417	0,0381
	Q1	15,72	0,040	12,03	1,31	0,028
	Медиана	17,62	0,062	24,20	1,67	0,051
	Q3	21,46	0,139	31,51	1,92	0,099
ПКВ $\geq 33$ недели, N = 55	Среднее	24,02	0,121	23,57	1,38	0,071
	CO	9,131	0,0624	26,191	0,323	0,0376
	Q1	18,04	0,060	10,76	1,17	0,036
	Медиана	22,33	0,134	12,22	1,42	0,086
	Q3	26,49	0,167	26,76	1,56	0,097

ФК исследования могут помочь в изучении процесса созревания в терминах распределение и клиренса препарата у новорожденных без экстраполяции данных, полученных у взрослых и детей старшего возраста.

### 2.3. Анализ фармакокинетики вальпроевой кислоты по данным ТЛМ

В популяционный ФК анализ вальпроевой кислоты были ретроспективно включены 125 измерений концентрации вальпроата в ходе проведения 63 процедур ТЛМ (в большинстве случаев пик-спад, от 1 до 7 процедур ТЛМ, Медиана = 1 [1; 2]) у 41 пациента с НС. Структура возможных причин НС аналогична представленной для пациентов, получавших леветирацетам. На момент проведения процедуры ТЛМ, включенные в ФК анализ пациенты получали вальпроевую кислоту внутривенно с интервалом дозирования 8-12 часов, суточные дозы были от 30 до 70 мг/кг/сутки (медиана 40), длительность инфузии – около часа во всех случаях.

У 41 включенных в ФК-анализ пациентов ГВ был от 23 до 36 недель, средний ГВ –  $29,4 \pm 3,3$  (медиана 29) недель, среди них 13 (31,7%) пациентов – глубоко недоношенные с ГВ менее 28 недель. Двадцать (20) пациентов (48,8%) были женского, а 21 (51,2%)

пациент – мужского пола. ПНВ ранжировался от 11 до 87 дней, ПКВ – от 29,4 до 47,3 недель.

На Рисунке 4 распределения значений концентраций VPA видна значительная межиндивидуальная ФК вариабельность измерений концентрации препарата в крови. Для отношений концентрация/ доза коэффициент вариации был оценен как 62-75%. На графиках также заметен значительный “перекрест” значений концентраций между уровнями доз. То есть, без ТЛМ невозможно предсказать уровень VPA в крови пациента и быть уверенными, что этот уровень не выходит за пределы желаемого диапазона, среднего или индивидуального.

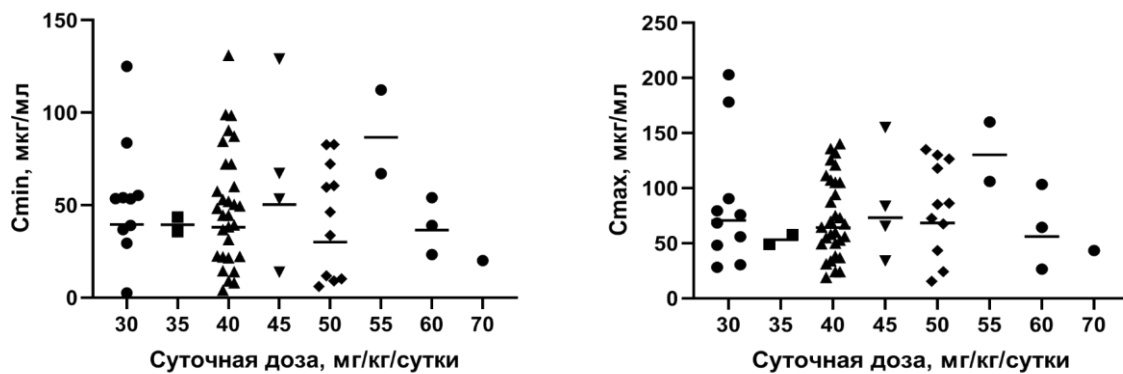


Рисунок 4 – Измеренные пиковые и остаточные концентрации вальпроевой кислоты ( $C_{max}$  и  $C_{min}$ ) в зависимости от суточной дозы

С помощью программы NPAG по данным ТЛМ были получены оценки максимального правдоподобия для ФК параметров вальпроевой кислоты и их распределений для линейной однокамерной модели (Таблица 3, Рисунок 5).

Таблица 3 – Описательная статистика для популяционных ФК параметров вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных (линейная однокамерная модель)

ФК параметры	Статистические характеристики					
	Среднее	CO	CV, %	Q1	Медиана	Q3
$Kel$ , 1/ч	0,063	0,028	44,4	0,043	0,075	0,077
$T_{1/2}$ , ч	18,01	18,75	104,1	9,00	9,64	16,12
$V$ , л	0,986	0,657	66,5	0,540	0,894	1,180
$V$ , л/кг	0,52	0,31	59,6	0,30	0,46	0,61
$CL$ , л/ч	0,065	0,061	77,3	0,024	0,054	0,081
$CL$ , л/ч/кг	0,033	0,025	59,0	0,013	0,026	0,042
$CL$ , мл/мин/кг	0,546	0,420	60,7	0,217	0,429	0,697

Для оценок ФК параметров в изучаемой популяции недоношенных новорожденных наблюдалась выраженная межиндивидуальная вариабельность с максимальным значением коэффициента вариации 104,1%. Это говорит о необходимости использования процедуры ТЛМ для персонализации противосудорожной терапии вальпроатом в этой



популяции пациентов. Рутинное использование ТЛМ для индивидуализации терапии вальпроевой кислотой было рекомендовано Международной лигой по борьбе с эпилепсией [Patsalos P.N., 2008].

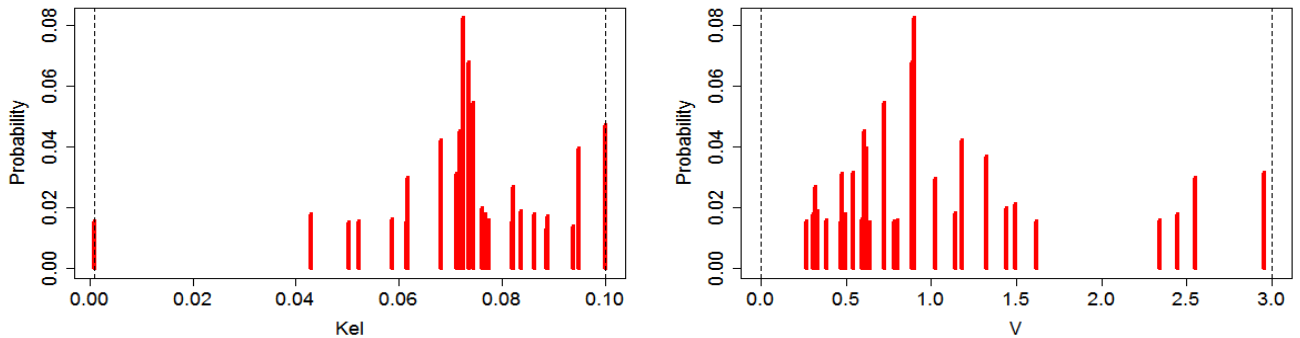


Рисунок 5 – Маргинальные распределения значений ФК параметров вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных, оцененные с помощью программы NPAG

Как и в случае леветирацетама, Рисунок 6 демонстрирует низкие показатели качества прогноза измерений концентрации вальпроевой кислоты в крови на основе средних популяционных значений ФК параметров (левый график): удастся описать только 12,6% общей вариации данных (R-squared).

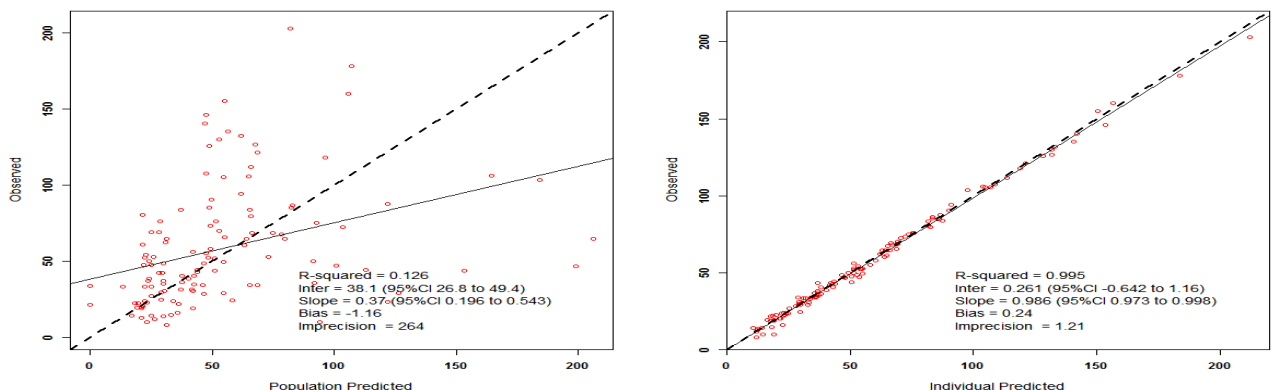


Рисунок 6 – Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации вальпроевой кислоты 1. (слева) предсказанные значения на основе популяционных средних значений; 2. (справа) предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных значений.

Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок ФК параметров значительно улучшается (правый график): удастся описать 99,5% общей вариабельности данных, систематическая ошибка (bias) значительно уменьшается.

## 2.4 Использование данных ТЛМ вальпроевой кислоты для выявления потенциальных ФК лекарственных взаимодействий

В работе в анализ ФК взаимодействия вальпроевой кислоты и меропенема были ретроспективно включены данные ТЛМ 41 недоношенного новорожденного, получавших терапию вальпроевой кислотой для лечения НС. Некоторые из этих пациентов также получали меропенем: 35 процедур ТЛМ на фоне получения только вальпроевой кислоты, 20 процедур ТЛМ при получении вальпроевой кислоты и меропенема в сочетании, 8 процедур ТЛМ при получении вальпроевой кислоты после завершения терапии меропенемом (от 2 до 36 дней после отмены меропенема). Дозы меропенема ранжировались от 40 до 120 мг/кг/сутки. Хотя размер выборки недостаточен для проведения формальных статистических сравнений, на Рисунке 7 видно, что средние концентрации вальпроевой кислоты (пиковые и остаточные) значительно снижаются до субтерапевтических уровней в период совместного лечения меропенемом (в среднем на  $72,7 \pm 12,3\%$ ), а затем средние уровни вальпроевой кислоты постепенно возвращаются к исходным значениям. Снижения концентрации были от 40 до 93%, что также говорит о необходимости ТЛМ для соответствующей корректировки режима дозирования пациенту. Меропенем значительно снижает средние отношения пиковой и остаточной концентрации вальпроевой кислоты к получаемой дозе (мг/кг), после завершения терапии меропенемом происходит постепенное восстановление этих уровней.

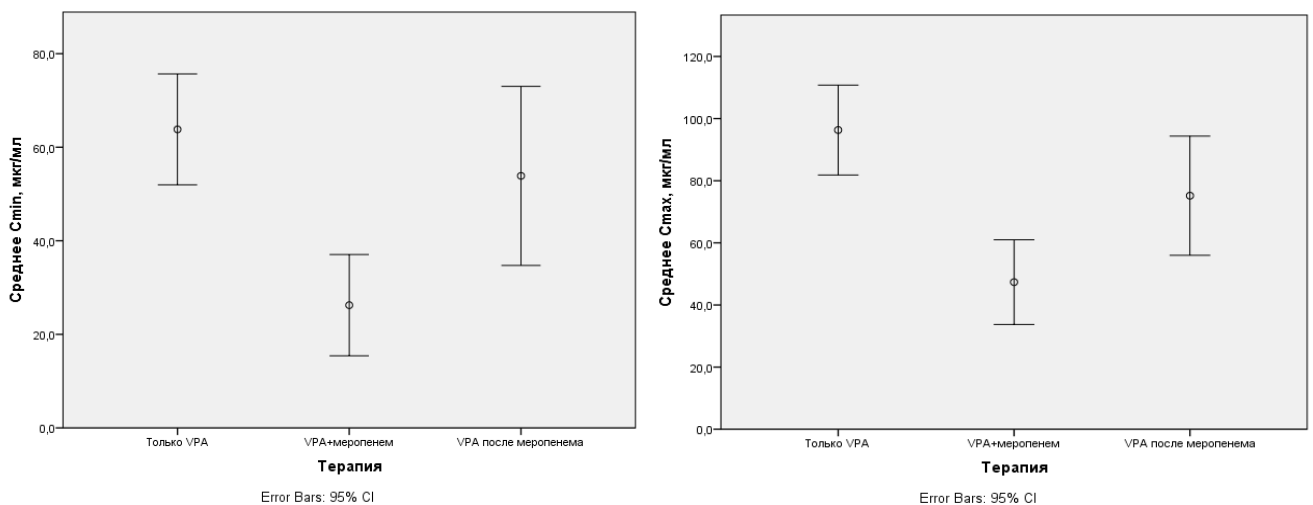


Рисунок 7 – Остаточные и пиковые концентрации вальпроевой кислоты (VPA) при получении противосудорожной терапии с и без меропенема

Возрастание межиндивидуальной вариабельности измеренных концентраций вальпроевой кислоты и оценок общего клиренса при сочетанной терапии с меропенемом свидетельствует о том, что индивидуальная амплитуда таких изменений может различаться у пациентов. Проведение процедуры ТЛМ может помочь в этот период комплексно оценить величину таких ФК изменений для обеспечения эффективности противосудорожной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ концентрации противосудорожных препаратов (леветирацетам и вальпроевая кислота), измеренных в ходе ТЛМ в реальной клинической практике у недоношенных новорожденных продемонстрировал значительную межиндивидуальную ФК вариабельность, в том числе внутри дозовых уровней. Для отношений концентрация/доза коэффициент вариации был оценен как  $CV=53,5\%$  для леветирацетама и как  $CV=62-75\%$  для вальпроевой кислоты.

2. Популяционное ФК моделирование продемонстрировало значительную межиндивидуальную вариабельность ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты (максимальные  $CV$  для ФК параметров –  $96\%$  и  $104\%$  соответственно) в популяции недоношенных новорожденных с НС, что свидетельствует в пользу ТЛМ для оптимизации противосудорожной терапии в этой специфической популяции пациентов. Наблюдаемая интраиндивидуальная ФК вариабельность, связанная с динамикой ФК параметров противосудорожного препарата из-за развития органов и систем пациента, также свидетельствует в пользу ФК моделирования для оптимизации терапии НС в этой популяции.

3. Популяционное ФК моделирование позволило выявить статистически значимые ковариаты для основных ФК параметров леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных с НС: наиболее выраженные зависимости для кажущегося объема распределения от массы тела пациента и постконцептуального возраста, для показателей выведения - от массы тела, показателя почечной функции и в большей степени от постконцептуального, чем от постнатального возраста пациента, хотя значительная вариация наблюдается и внутри возрастных диапазонов.

4. Из-за значительной межиндивидуальной ФК вариабельности оцененные линейные регрессионные зависимости ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных с НС от ковариат позволяют описать лишь незначительную часть общего разброса значений (не более  $12\%$  для общего клиренса), что также свидетельствует в пользу ТЛМ для оптимизации противосудорожной терапии у этих пациентов.

5. Концентрации вальпроевой кислоты значительно снижались, в среднем на  $72,7\pm 12,3\%$  (во многих случаях до субтерапевтических уровней) в период совместной антибактериальной терапии меропенемом, а после завершения терапии меропенемом средние уровни вальпроевой кислоты постепенно возвращались к исходным значениям. Наблюдаемые снижения концентрации вальпроевой кислоты у пациентов варьировали от  $40$  до  $93\%$ , что также говорит о необходимости ТЛМ для соответствующей индивидуальной корректировки режима дозирования из-за потенциальных ФК взаимовлияний разной амплитуды.

6. На основе полученных популяционных оценок (медиана)  $T_{1/2}$  леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных при внутривенном введении и D-оптимальной стратегии наиболее информативные моменты взятия двух проб крови в ходе ТЛМ для идентификации индивидуальных ФК параметров и персонализации режимов

дозирования были оценены как: первая проба – непосредственно после окончания инфузии, вторая – через 20 часов после окончания инфузии для леветирацетама и через 14 часов для вальпроевой кислоты, а значит, в конце интервала дозирования непосредственно перед следующим введением, если соответствующий интервал дозирования меньше 20 и 14 часов соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### 1. Моменты проведения процедуры ТЛМ.

Байесовское популяционное моделирование позволяет оценить индивидуальные ФК параметры для традиционной линейной 1-камерной модели по 1-2 измерениям концентрации практически в любые моменты времени в интервале дозирования, независимо от установления стационарного распределения. При этом появляется возможность начать ТЛМ до достижения стационарного распределения даже на фоне получения первой дозы противосудорожного препарата. Это важно для недоношенных новорожденных, поскольку из-за быстрых и значительных ФК изменений у пациента стационарное распределение может не достигаться в ходе противосудорожной терапии.

2. Оптимальные моменты времени взятия проб крови в ходе ТЛМ в интервале дозирования при внутривенном введении у недоношенных новорожденных.

Для идентификации ФК параметров традиционной линейной 1-камерной модели при внутривенном инфузионном введении наиболее информативными (D-оптимальная стратегия) являются следующие моменты взятия проб крови: 1) сразу после окончания инфузии; 2) через 1,44 времени полувыведения ( $T_{1/2}$ ) после окончания введения. На основе полученных медианных оценок  $T_{1/2}$  леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных рекомендуемые популяционные оптимальные периоды взятия второй пробы в ходе процедуры ТЛМ (первая проба – непосредственно после окончания инфузии), как наиболее информативные моменты для идентификации индивидуальных ФК параметров препаратов и персонализации режимов дозирования: для леветирацетама – 20 часов, для вальпроевой кислоты – 14 часов после окончания инфузии. При дозировании дважды в сутки оптимальным становится момент времени непосредственно перед следующим введением (остаточная концентрация). Когда индивидуальные ФК параметры у пациента оценены после первой процедуры ТЛМ, индивидуальный оптимальный момент времени взятия второй пробы может быть рассчитан на основе оценки  $T_{1/2}$  у пациента.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бондарева, И.Б. Особенности терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама у новорожденных / И.Б. Бондарева, М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов, М.С. Ченкуров // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С. 65 – 76.
2. Бондарева, И.Б. Популяционный фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама у недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами / И.Б. Бондарева, С.К. Зырянов, М.А. Ивжиц // *Педиатрия*. – 2021. – Т. 100. – № 1. – С. 190 – 200.
3. Ивжиц, М.А. Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных / М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов, Г.В. Родоман, И.Б. Бондарева, С.В. Думова, О.А. Бабак, М.С. Ченкуров, Г.А. Пуцман // *Русский журнал детской неврологии*. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 42 – 54.
4. Казанова, А.М. Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт / А.М. Казанова, С.К. Зырянов, М.А. Ивжиц, А.Н. Круглов, К.О. Куцай, М.С. Ченкуров // *Качественная и клиническая практика*. – 2019. – № 1. – С. 66 – 74.
5. Зырянов, С.К. Применение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении беременной 34 недель с диагнозом «гангренозный аппендицит, перитонит» / С.К. Зырянов, И.Б. Бондарева, А.М. Казанова, М.А. Ивжиц, М.С. Ченкуров, А.А. Копайло // *Хирург*. – 2020. – № 3 – 4. – С. 15 – 26.
6. Ивжиц, М.А. Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии при беременности / М.А. Ивжиц, М.С. Ченкуров, С.К. Зырянов, И.Б. Бондарева, А.М. Казанова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 8. – № 1 (27). – С. 87–88.
7. Казанова, А.М. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга меропенема среди недоношенных новорожденных / А.М. Казанова, М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 8. – № 1 (27). – С. 89 – 90.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**CLCr** – клиренс креатинина

**C<sub>max</sub>** – максимальная концентрация

**C<sub>min</sub>** – остаточная концентрация

**CV** – коэффициент вариации (%)

**Ke<sub>l</sub>** – константа элиминации

**LEV** – леветирацетам

**N** – число валидных наблюдений

**NPAG** – Non-Parametric Adaptive Grid, Непараметрический метод Адаптивных «Сеток»

**Q1/Q3** – первый и третий квартили

**T<sub>1/2</sub>** – период полувыведения

**V** – кажущийся объем распределения

**VPA** – вальпроевая кислота

**ГВ** – гестационный возраст

**ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека

**ВЭЖХ** – высокоэффективная жидкостная хроматография

**НС** – неонатальные судороги

**ОРИТ** – отделение реанимации и интенсивной терапии

**ПКВ** – постконцептуальный возраст

**ПНВ** – постнатальный возраст

**СО** – стандартное отклонение

**ТЛМ** – терапевтический лекарственный мониторинг

**ФД** – фармакодинамический

**ФК** – фармакокинетический

**ЦНС** – центральная нервная система

**ЭЭГ** – электроэнцефалография

**Ивжиц Марина Александровна (Российская Федерация)**  
**Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения**  
**эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных**  
**новорожденных**

В ретроспективном исследовании у 86 недоношенных новорожденных (из них 35 (40,7%) – глубоко недоношенные) с неонатальными судорогами (НС), подтвержденными непрерывным ЭЭГ-мониторингом, получавших противосудорожную терапию леветирацетамом или вальпроевой кислотой, проведено 166 процедур терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Для отношений измеренная концентрация/доза наблюдалась значительная межиндивидуальная фармакокинетическая (ФК) вариабельность (CV от 54% до 75%). На основе популяционного ФК моделирования с помощью Байесовского подхода были идентифицированы распределения ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных с НС. У обоих препаратов выявлена высокая вариабельность ФК параметров (максимальные значения CV порядка 96-104%), из-за которой оцененные в работе регрессионные зависимости ФК параметров леветирацетама от ковариат (масса тела, гестационный, постконцептуальный, постнатальный возраст, почечная функция) позволили описать лишь незначительную часть общего разброса значений (не более 12% для общего клиренса). В работе продемонстрированы и обоснованы преимущества ТЛМ для оптимизации терапии НС. Наблюдаемая интраиндивидуальная вариабельность ФК параметров из-за развития органов и систем пациента также свидетельствует в пользу ТЛМ и ФК моделирования для персонализации терапии НС. На основе ФК моделирования в работе представлены практические рекомендации по оптимизации ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных.

**Ivzhits Marina Alexandrovna (Russian Federation)**  
**Therapeutic drug monitoring as a tool to improve the effectiveness and safety**  
**of anticonvulsant therapy in premature newborns**

In a retrospective study, 86 preterm infants (of which 35 (40,7%) were very preterm) with neonatal seizures (NS) confirmed by continuous EEG monitoring, receiving anticonvulsant therapy with levetiracetam or valproic acid, underwent 166 therapeutic drug monitoring (TDM) procedures. For measured concentration/dose ratios, significant inter-individual pharmacokinetic (PK) variability was observed (CV 54% to 75%). Based on population PK modeling using a Bayesian approach, distributions of the PK parameters of levetiracetam and valproic acid in a population of preterm infants with NS were identified. Both drugs showed a high variability in PK parameters (maximum CV values of about 96-104%), due to which the regression dependences of PK parameters of levetiracetam on covariates (body weight, gestational, postconceptual, postnatal age, renal function) estimated in the work made it possible to describe only an insignificant part of the total spread of values (no more than 12% for the total clearance). The study demonstrates and substantiates the advantages of TDM for optimizing anticonvulsant therapy. The observed intra-individual variability in PK parameters due to the development of the patient's organs and systems also argues in favor of TDM and PK modeling for personalization of anticonvulsant therapy. Based on PK modeling, the study presents practical recommendations for optimizing TDM for levetiracetam and valproic acid in preterm infants.