

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ქიმიური ექსპერტიზა

თემის სათაური:

ბედაქილინისა და ლინეზოლიდის ფარმაკოკინეტიკის კვლევა ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში.

ნიკოლოზ შურღია

ნაშრომი შესრულებულია მაგისტრის ხარისხის მოსაპოვებლად.

ნაშრომის შესრულების ადგილი: ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, თბილისის ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი.

ხელმძღვანელი: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი, ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრის გამგე, პროფესორი ბეჟან ჭანკვეტაძე.

2024 წელი

ანოტაცია

ყოველ წელს ტუბერკულოზით 1.5 მილიონი ადამიანი იღუპება მსოფლიოში. გარდაცვლილთა 15%-ის გარდაცვალების მიზეზი რრ-ტბ ან მრ-ტუბერკულოზია.

საქართველოში მრ-ტბ-ის მკურნალობისთვის ლინეზოლიდსა და ბედაქილინს 2015 წლიდან გამოიყენებენ. 2023 წელს საქართველოს ჯანდაცვის სამინისტრომ გამოსცა ტუბერკულოზის მართვის ახალი დოკუმენტი, რომლის მიხედვითაც ტუბერკულოზის ალიანსის(TB Alliance) მიერ შემუშავებული 6 თვიანი BPAL/BPALM მკურნალობის რეჟიმი გახდა ძირითადი რეჟიმი მრ-ტბ-ის მკურნალობისთვის. ეს რეჟიმი შედგება ბედაქილინისგან, პრეტომანიდისა და ლინეზოლიდისგან, მოქსიფლოქსაცინით ან მოქსიფლოქსაცინის გარეშე. ამ ოთხი წამლიდან, ლინეზოლიდის მოხმარება, მისი ვიწრო თერაპიული დიაპაზონიდან და მაღალი ტოქსიკურობიდან გამომდინარე, უკავშირდება სხვადასხვა თანამდე მოვლენებს და მათ ხშირ გამოვლინებას.

შედარებით განვითარებულ ქვეყნებში, პაციენტები, რომლებიც იღებენ ლინეზოლიდს, გადიან მედიკამენტების თერაპიულ მონიტორინგს(მთმ). დღეის მონაცემებით, საქართველოში პაციენტები ლინეზოლიდს იღებენ მთმ-სა და დოზის კორექციის გარეშე.

კვლევას გააჩნია შემდეგი მიზნები:

მიზანი 1 სითხურ-ქრომატოგრაფიულ-მასსპექტრომეტრული მეთოდის შემუშავება ბედაქილინის, პრეტომანიდისა და ლინეზოლიდის ერთდროული რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის.

მიზანი 2 პაციენტთა შრატში ლინეზოლიდის მინიმალური კონცენტრაციების დადგენა.

ეს ნაშრომი, წარმოადგენს რა ლინეზოლიდის ფარმაკოკინეტიკის კვლევის შედეგებს, მიზნად ისახავს საქართველოში ლინეზოლიდის მთმ-სა და ინდივიდუალიზირებული მკურნალობის საჭიროებისთვის ნიადაგის მოსინჯვას. ეს, თავის მხრივ, დასაყრდენს მისცემს მკვლევრებსა და კლინიცისტებს, რათა უკეთ იმსჯელონ ლინეზოლიდის მთმ-ის აქტუალობაზე საქართველოში.

Annotation

Each year more than 1.5 million people die from Tuberculosis. Up to 15% of those deaths are due to RR/MDR-TB. BPaL/BPaLM regimens developed by TB Alliance and consisting of Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid and Moxifloxacin are a modern approach to treat RR/MDR TB patients. Of those 4, Linezolid has been associated with numerous Adverse Events (AEs) and, due to its narrow therapeutic range and high toxicity, has a high incidence of causing such AEs. In the year 2023 the Ministry of Health of Georgia, based on WHO recommendations, released a new TB Treatment Guideline, programmatically approving BPaL 6-9 and BPaLM 6-month treatment regimens for patients with RR/MDR. Even though there are several published studies worldwide that specifically examine Linezolid C_{min} and measure interpatient variability, to date, only one such study has been published in a Georgian setting.

For patients receiving Linezolid treatment, therapeutic drug monitoring (TDM) is the solution of choice in some clinics, particularly in developed countries. However, in the Georgian setting, the utility of a programmatic approach to TDM has yet to be fully justified. To work towards achieving this future goal, this study proposes to investigate the interpatient variability of Linezolid C_{min} .

The AIMS

AIM 1 is to develop a simultaneous LC-MS/MS quantitative analysis method for BDQ, PA and LZD.

AIM 2 is to quantify the LZD C_{min} serum concentrations.

The proposed study will shed more light on the necessity of individualized drug concentration monitoring for Linezolid in patients undergoing treatment with the newly introduced BPaL/BPaLM regimens. This, in turn, will supply researchers, clinicians and decision-makers with more data to evaluate the overall feasibility of implementing a programmatic approach for TDM of Linezolid in Georgia.

სარჩევი

1. შესავალი.....	6
2. ლიტერატურული მიმოხილვა.....	7
2.1 ფარმაკოკინეტიკა და მთმ	7
2.2 ტუბერკულოზი.....	11
2.3 ლინეზოლიდის ტოქსიკურობა და C _{მთმ} -ის პაციენტთაშორისი ვარიაცია	11
3 ექსპერიმენტული ნაწილი	14
3.1 კვლევის მიზნები	14
3.2 კვლევის მიმდინარეობა	14
3.3 ნივთიერებები	14
3.4 აპარატურა და მასალები	15
3.5 კვლევის მონაწილე პაციენტები და სისხლის აღების პროტოკოლი.....	15
3.6 ნიმუშების მომზადება.....	16
4. შედეგები და მიმოხილვა	18
4.1 სითხური ქრომატოგრაფია	18
4.2 მას-სპექტრომეტრია	19
4.3 საკალიბრო წრფეები.....	19
4.4 შრატის ნიმუშების ანალიზი	19
4.5 მიმოხილვა.....	20
4.6 კვლევის გაგრძელება.....	21
5. დასკვნა	22
6. გამოყენებული ლიტერატურა.....	23
7. დანართები	29

აბრევიატურები

ბედაქილინი/BDQ (1R,2S)-1-(6-Bromo-2-methoxy-3-quinolyl)-4-dimethylamino-2-(1-naphthyl)-1-phenylbutan-2-ol (IUPAC)

ლინეზოლიდი/LZD (S)-N-({3-[3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamide (IUPAC)

პრეტომაანიდი/PA (6S)-2-Nitro-6-[[4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy]-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b] [1,3]oxazine

სქ/LC სითხური ქრომატოგრაფია

მს/MS მასური სპექტრომეტრია

ტბ/TB ტუბერკულოზი

რრ-ტბ/KR-TB რიფამპიცილ რეზისტენტული ტუბერკულოზი

მრ-ტბ/MDR-TB მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი

C₆₀ შრატში ნივთიერების მინიმალური კონცენტრაცია

m/z იონის მასის მუხტთან ფარდობა

მთმ/TDM მედიკამენტების თერაპიული მონიტორინგი

მიკ/MIC მინიმალური ინჰიბიტორული კონცენტრაცია

1. შესავალი

სამკურნალწამლო საშუალებების ფარმაკოკინეტიკის გათვალისწინება უმნიშვნელოვანესია ეფექტური მკურნალობის დასანიშნად. ბიოლოგიურ სითხეებში სამკურნალწამლო ნივთიერებების ანალიზთა უმეტესობა, სწორედ, სითხურ-ქრომატოგრაფიული და სითხურ-ქრომატოგრაფიულ-მას-სპექტრომეტრული მეთოდებით ხორციელდება. ეს მეთოდები, უმეტესწილად, გამოირჩევა მაღალი გარჩევითობით, დაბალი დეტექტირების ზღვრით, მაღალი განმეორებადობითა და სიმარტივით.

სამკურნალწამლო ნივთიერებების ფარმაკოკინეტიკას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ისეთი წამლებით მკურნალობისას, რომელთაც, შედარებით, ვიწრო თერაპიული ფანჯარა და მაღალი ტოქსიკურობა გააჩნიათ. ასეთ სამკურნალწამლო საშუალებებს მიეკუთვნება Warfarin(ვარფარინი, K ვიტამინის ანტაგონისტი), Digoxin(დიგოქსინი, გამოიყენება გულის უკმარისობის სამკურნალოდ), Phenytoin(ფენიტოინი, ანტიკონვულსანტი) და სხვა. ტუბერკულოზის მკურნალობის საქმეში ასეთ წამალს წარმოადგენს Linezolid(ლინეზოლიდი, ბაქტერიული ცილის სინთეზის ინჰიბიტორი). ლინეზოლიდს, ვიწრო თერაპიულ ფანჯარასთან ერთად, მაღალი ტოქსიკურობა გააჩნია, რაც ერთიანად სასარგებლოს ხდის მისი ფარმაკოკინეტიკის შესწავლას. ამ ნაშრომის ერთ-ერთი ძირითადი მიზანია, სწორედ, ლინეზოლიდის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრის შესწავლა.

2. ლიტერატურული მიმოხილვა

2.1 ფარმაკოკინეტიკა და მთმ

მედიკამენტების თერაპიული მონიტორინგი აქტიურად გამოიყენება შემდეგ პრეპარატებით მკურნალობისას:

- ანტიმიკრობული პრეპარატები
- ანტიმიკოზური პრეპარატები
- ანტიეპილეფსიური პრეპარატები
- იმუნოსუპრესორული პრეპარატები

ანტიმიკრობული პრეპარატები

ანტიმიკრობული პრეპარატები, შესაძლებელია, სამ ჯგუფად დაიყოს იმის მიხედვით, თუ რა ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები განსაზღვრავენ მათ ეფექტურობას (ჩანართი 1) [1]:

1. პრეპარატები, რომელთა ეფექტურობაც პროპორციულია დროის, რომლის განმავლობაშიც მათი კონცენტრაცია მეტია, ვიდრე მათივე მიკ.
2. პრეპარატები, რომელთა ეფექტურობა პროპორციულია მაქსიმალური კონცენტრაციისა და მიკ-ის ფარდობის.
3. პრეპარატები, რომელთა ეფექტურობა დამოკიდებულია კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების გრაფიკის ქვეშ მოქცეული ფართობის(სასრული ინტეგრალის) მიკ-თან ფარდობაზე.

პარამეტრები	$T_{C>MIC}$	C_{max}/MIC	AUC_{0-24}/MIC
პრეპარატები	<p>β-ლაქტამები</p> <p>კარბაპენემები</p> <p>ლინეზოლიდი</p> <p>ერიტრომიცინი</p> <p>კლარიტრომიცინი</p> <p>ლინკოსამიდები</p>	<p>ამინოგლიკოსიდები</p> <p>მეტრონიდაზოლი</p> <p>ფტორქინოლონები</p> <p>ტელითრომიცინი</p> <p>დაფტომიცინი</p>	<p>გლიკოპეპტიდები</p> <p>ტიგეციკლინი</p> <p>აზითრომიცინი</p> <p>ტეტრაციკლინები</p>

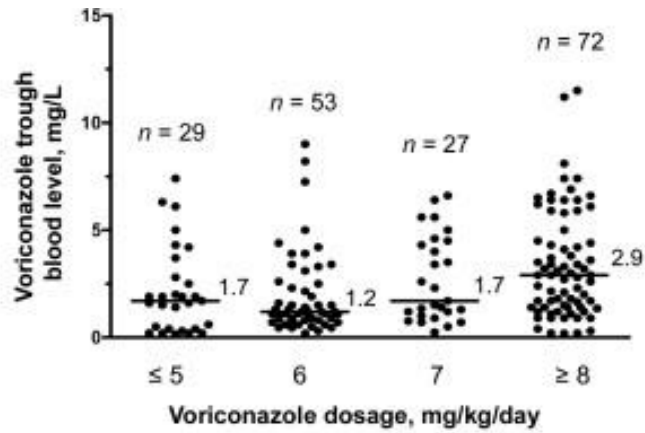
ჩანართი 1. პრეპარატები დაჯგუფებული მათი ეფექტურობის განმსაზღვრელი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების მიხედვით.

ანტიმიკრობული წამლებით მკურნალობისას მთმ-ის აქტუალობა წამლის ფარმაკოკინეტიკური თავისებურებების (მაღალი ვარიაცია, მცირე თერაპევტული ინდექსი და სხვა) გარდა შეიძლება გამოწვეული იყოს პაციენტის მდგომარეობით [1]. მთმ-ის განსაკუთრებული საჭიროების პაციენტებად შეიძლება ჩაითვალოს პაციენტები, რომელთაც, გარკვეული მიზეზების გამო (პათოლოგიები, დამწვრობები, თირკმლის უკმარისობა და ა.შ.), შეცვლილი აქვთ კლირენსი [2], ან გაზრდილი აქვთ წამლის დისტრიბუციის მოცულობა [3]. ამასთან, მთმ-ის საჭიროება მატულობს, თუ პაციენტები ერთდროულად გადიან მკურნალობას რამდენიმე მედიკამენტით, რომლებიც, შესაძლოა, ერთმანეთთან ურთიერთქმედებდნენ.

კრიტიკულად ავადმყოფ პაციენტებში ჩატარებული კვლევები უჩვენებს, რომ სტანდარტული დოზებით მკურნალობისას სისხლში ხშირად ვერ მიიღწევა ეფექტური მკურნალობითვის საჭირო კონცენტრაცია β -ლაქტამებში [4, 5], ამინოგლიკოსიდებში [6], გლიკოპეპტიდებსა [7] და ფტორქინოლონებში [8].

ანტიმიკოზური პრეპარატები

დღეისათვის ორალურად ადმინისტრირებადი სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატები სამ ძირითად კლასად იყოფა: პოლიენები, ტრიაზოლები, და ექინოკანდინები. მიუხედავად იმისა, რომ სხვათაგან განსხვავებით (თანამდე დაავადებათა არმქონე) პაციენტებში მთმ ძირითადად აზოლებით მკურნალობისას გვხვდება [9], თითოეული ამ კლასის წამლით მკურნალობის შემთხვევაში მთმ-ის გამოყენება აპრობირებული პრაქტიკაა გართულებული შემთხვევების მართვისას [10]. მთმ-ის ასეთი აქტუალობა ანტიმიკოზური პრეპარატებით მკურნალობისას გამოწვეულია მათი ზოგიერთი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრის მაღალი ვარიაციით (მაგალითისთვის ვორიკონაზოლი, ჩანართი 2), არაწრფივი ფარმაკოკინეტიკითა და პაციენტებში ციტოქრომ P450-ის პოლიმორფიზმით [11, 12, 13]. გარდა ამისა, მთმ-ის



ჩანართი 2. ვორიკონაზოლის C_{min} ვარიაცია დოზირების მიხედვით. ჰორიზონტალური ხაზებით აღნიშნულია საშუალო.

აუცილებლობას ისიც განაპირობებს, რომ არაეფექტური მკურნალობისას დაავადებები სწრაფად პროგრესირებს და პაციენტის მდგომარეობა კრიტიკულად მძიმდება [14].

ანტიეპილეფსიური პრეპარატები

მთმ საკმაოდ გავრცელებული პრაქტიკაა ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით მკურნალობისას. 2020 წლის მონაცემებით ბაზარზე 27 ლიცენზირებული ანტიეპილეფსიური პრეპარატია დარეგისტრირებული [15]. ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით მკურნალობისას მთმ განსაკუთრებით აქტუალურია შემდეგ სიტუაციებში [16, 17, 18]:

1. მკურნალობის დაწყებისას, ვიწრო თერაპიულ დიაპაზონში მოქცეული კონცენტრაციის მისაღწევად, როგორც ახალი, ისე, განსაკუთრებით, ძველი თაობის პრეპარატებისთვის.

2. უშუალოდ ეპილეფსიური შეტევის შემდგომ, შრატში წამლის კონცენტრაციის დასადგენად.

Antiepileptic drug	Therapeutic range
Felbamate	20–100 µg/mL
Gabapentin	2–10 µg/mL
Lacosamide	1–10 µg/mL
Lamotrigine	2–10 µg/mL
Levetiracetam	10–40 µg/mL
Oxcarbazepine/Eslicarbazepine acetate	10–35 µg/mL
Pregabalin	2–5 µg/mL
Rufinamide	5–30 µg/mL
Stiripentol	1–6 (–10) µg/mL
Tiagabine	20–200 ng/mL
Topiramate	2–10 µg/mL
Vigabatrin	2–10 µg/mL
Zonisamide	5–35 µg/mL

3. ინტოქსიკაციების დიაგნოსტიკისთვის.

ჩანართი 3. ზოგიერთი ანტიეპილეფსიური პრეპარატის თერაპიული დიაპაზონი,

4. რამდენიმე ანტიეპილეფსიური პრეპარატით ერთდროული მკურნალობისას წამლებს შორის ურთიერთქმედების გასაკომპენსირებლად [19].

5. კლირენს დარღვეული პაციენტების ან/და ორსულების მკურნალობისას. ასევე, სპეციალურ შემთხვევებში, მაგალითად, დოზის ცვლილებისას არაწრფივი კინეტიკის მქონე პრეპარატებში (ფენიტონი), მკურნალობის დასრულებისას ფენობარბიტალის ან ბრომიდებით მკურნალობის შემთხვევაში.

ძველი თაობის პრეპარატებთან შედარებით, რომლებიც ახლაც გამოიყენება სამკურნალოდ (ფენობარბიტალი, მისონი, კარბამაზეპინი და სხვა) [20], ახალი თაობის პრეპარატებს გაცილებით სტაბილური ფარმაკოკინეტიკა აქვთ, თუმცა მათი უმეტესობა, მეტ-ნაკლებად, მაინც საჭიროებს მთმ-ს (ჩანართი 3) [21].

იმუნოსუპრესორული პრეპარატები

იმუნოსუპრესანტების ნაწილი გამოიყენება ორგანოების გადანერგვის შემდგომი გართულებების თავიდან ასაცილებლად. ოპტიმალურზე დაბალ დოზას შესაძლოა მოჰყვეს ორგანოს უარყოფა, მაღალს კი ინფექცია, ჰიპერტენზია, თირკმლისა და ღვიძლის უკმარისობა [22]. პრეპარატების ვიწრო თერაპიული დიაპაზონის, კონცენტრაციათა მაღალი ვარიაციისა და, რამდენიმე წამლით ერთდროულად მკურნალობისას წამლების ერთმანეთთან ურთიერთქმედების გამო მთმ აუცილებლად მიიჩნევა [23, 24, 25].

დღემდე საქართველოში 500-მდე ადამიანი ფიქსირდება გადანერგილი ორგანოთი. ოპერაციათა უმრავლესობა თირკმლის, დანარჩენი კი ღვიძლის, გული ან რქოვანას ტრანსპლანტაცია იყო [26]. ორგანოების ტრანსპლანტაციისას, ბევრი სხვა სამედიცინო მიმართულებისგან განსხვავებით, მთმ-ის საჭიროება პოსტოპერაციულ პერიოდზეც ვრცელდება, რათა არიდებულ იქნას ორგანიზმის ალერგიული პასუხი ტრანსპლანტირებულ ორგანოზე [27].

ცხრილში მოცემულია თერაპიული დიაპაზონი და დეტექციის ქვედა ზღვარი ზოგიერთი იმუნოსუპრესორული მედიკამენტისთვის (ჩანართი 4) [24].

Immunosuppressive Drug	Mechanism of action (target)	Therapeutic range in whole blood	Required detection limit in whole blood
Cyclosporine A (CsA) Cyclosporine, cyclosporin, Ciclosporin A, Formula: $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ Molar mass: 1202.61	Kinase and phosphatase inhibitors (Calcineurin, JNK/p38 kinase). Metabolism: Liver CYP3A4 Biological half-life: Variable (~ 24 h)	150-350 µg/L	20 µg/L
Tacrolimus (FK 560) (TAC) Formula: $C_{44}H_{69}NO_{12}$ Molar mass: 804.018	Kinase and phosphatase inhibitors (Calcineurin, JNK/p38 kinase) Bioavailability: 24% (5-67%), Metabolism: Hepatic CYP3A4, CYP3A5 Biological half-life: 11.3 h for transplant patients (3.5-40.6 h)	5-20 µg/L	0.5-1 µg/L
Sirolimus (rapamycin) (SIR) Formula: $C_{51}H_{79}NO_{13}$ Molar mass: 914.172	Kinase and phosphatase inhibitors (cyclin kinase cascade) Bioavailability: 14% (Oral solution) Protein binding: 92% Metabolism: Hepatic Biological half-life: 57-63 h	5-10 µg/L	1 µg/L
Everolimus (EVR) 42-O-(2-hydroxyethyl) Rapamycin Formula: $C_{53}H_{83}NO_{14}$ Molar mass: 958.224	Kinase and phosphatase inhibitors (cyclin kinase cascade) Biological half-life: ~30 hours	3-8 µg/L	0.5-1 µg/L
Mycophenolic acid (MPA) Formula: $C_{17}H_{20}O_6$ Molar mass: 320.34	Inhibition of purine synthesis (inosine-5'-monophosphate Dehydrogenase) Bioavailability: 72% (Sodium), 94% (Mofetil) Protein binding: 82-97% Metabolism: Hepatic Biological half-life: 17.9 ± 6.5 hours	1-3.5 mg/L	0.2 mg/L

ჩანართი 4. ზოგიერთი იმუნოსუპრესორული წამლის თერაპიული დიაპაზონი.

2.2 ტუბერკულოზი

ტუბერკულოზი რჩება მსოფლიო ჯანდაცვის ერთ-ერთ უმთავრეს გამოწვევად. 2022 წელს, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის დათვლებით, ტუბერკულოზით 10.6 მილიონი ადამიანი დაავადდა [28]. ამავე წელს ტუბერკულოზით 1.6 მილიონი ადამიანი გარდაიცვალა, რაც იდენტურია 2021 წლის, 6%-ით მეტია ვიდრე 2020 წლისა და 13%-ით მეტი ვიდრე 2019 წლის მაჩვენებელი. ამავე წელს მსოფლიოს მასშტაბით მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის(მრ-ტბ) 410000 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა.

მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზიც მნიშვნელოვან გამოწვევას წარმოადგენს, განსაკუთრებით საქართველოსთვის, სადაც მისი გავრცელება ჯამური ტუბერკულოზის შემთხვევების 12%-ს [29] შეადგენს, 3 ჯერ მეტს, ვიდრე იგივე მაჩვენებელი მსოფლიოში [28].

2023 წელს საქართველოს ჯანდაცვის სამინისტრომ გამოსცა ტუბერკულოზის მკურნალობის ახალი დოკუმენტი [30], რომლის მიხედვითაც მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობის ძირითად რეჟიმად დაწესდა ტუბერკულოზის ალიანსის მიერ შემუშავებული და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ რეკომენდირებული BPaL/BPaLM რეჟიმი, რომელიც შედგება ბედაქილინისგან, პრეტომანიდისა და ლინეზოლიდისგან, მოქსიფლოქსაცინით ან მოქსიფლოქსაცინის გარეშე.

2.3 ლინეზოლიდის ტოქსიკურობა და C₆₀H-ის პაციენტთაშორისი ვარიაცია

ლინეზოლიდი პირდაპირ გავლენას ახდენს ბაქტერიის მიტოქონდრიული ცილების სინთეზზე და, შესაბამისად, ბაქტერიის აირმომოცვლის სისტემაზე [31]. ადრეულმა პოსტ-მარკეტინგულმა პროსპექტულ-შედარებითმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ლინეზოლიდით მომკურნალები პაციენტების 32.2% [32], 30.2% [33] და 26.6% [34]-ში თავს იჩენს ერთი ან მეტი თანამდე მოვლენა. ყველაზე გავრცელებული თანამდე მოვლენა ლინეზოლიდით მკურნალობისას არის თრომბოციტოპენია (პაციენტების 27.2% [35], 32% [36]). სხვა თანამდე

მოვლენებს მიეკუთვნება რემედიაციური აციდოზი [35] და პერიფერიული თუ ოკულარული ნეუროპათიები [37].

ლინეზოლიდს, ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებთან შედარებით, გააჩნია ვიწრო თერაპიული დიაპაზონი 2-დან 7 მგ/ლ-მდე. ქვედა ზღვარი განპირობებულია ფაქტით, რომ უმეტესობა სტაფილოკოკებისათვის ამ წამლის მიკუო (მინიმალური ინჰიბიტორული კონცენტრაცია, რომელზეც 90% ორგანიზმებისა წყვეტს ცხოველქმედებას) 2 მგ/ლ-ის ტოლია [38]. ზედა ზღვარი განსაზღვრულ იქნა სხვადასხვა დამოუკიდებელი მკვლევართა ჯგუფის მიერ, შესაბამისად 7.85 მგ/ლ [39] და 6.53 მგ/ლ [40], როგორც პრეპარატის კონცენტრაცია, რომელზეც 50% შანსია პაციენტში თრომბოციტოპენიის განვითარების. მიუხედავად იმისა, რომ წამლის უკმარისობა რადიკალურ უარყოფით გავლენას არ ახდენს მკურნალობის ეფექტურობაზე [41], კონცენტრაციის გადაჭარბება მნიშვნელოვანი პრედიქტორია თანამდე მოვლენების გამოვლენის სიხშირის [42, 43].

ესპანეთში ჩატარებულმა შედარებით დიდმა კვლევამ (n=90) აჩვენა, რომ ლინეზოლიდით მომკურნალე პაციენტებში, რომლებიც ლებულობდნენ ლინეზოლიდის 600 მგ-იან დოზას დღეში 2-ჯერ, C₀ იცვლებოდა 0.1 მგ/ლ-25.2 მგ/ლ დიაპაზონში, ამასთან პაციენტების 65.5%-ის C₀ იყო თერაპიულ დიაპაზონს მიღმა (41.1%-ის ნაკლები ქვედა ზღვარზე, ხოლო 24.4%-ის მეტი ზედა ზღვარზე) [41]. 2014 წელს გერმანიაში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტების 73.3%-ს ლინეზოლიდის C₀ თერაპიულ დიაპაზონს მიღმა ჰქონდა [44]. ლინეზოლიდის C₀-ის მაღალი პაციენტთაშორისი ვარიაციის ტენდენციას ადასტურებს 2020 წელს ჩინეთში ჩატარებული კვლევა, რომლის მიხედვითაც დადგინდა, რომ პაციენტთა 42.5%-ის ლინეზოლიდის C₀ თერაპიულ დიაპაზონს მიღმა (31.4%-ის ნაკლები ქვედა ზღვარზე, 11.1%-ის მეტი ზედაზე) [39]. აღსანიშნავია, რომ ბოლო ორ კვლევაშიც პაციენტები ლებულობდნენ ლინეზოლიდის 600 მგ-იან დოზას დღეში 2-ჯერ 12 საათიანი ინტერვალით.

ლინეზოლიდით მკურნალობის შემსწავლელი სულ რამდენიმე კვლევა არის გამოქვეყნებული საქართველოს პირობებში [43, 45, 46]. ამათგან მხოლოდ ერთი იკვლევს

ლინეზოლიდის კონცენტრაციას შრატში და აკავშირებს მას შესაბამის თანამდე მოვლენებთან [43].

ჯერჯერობით, მსოფლიოში არ არის საერთო კონსენსუსი თერაპიული დოზის მონიტორინგის აუცილებლობაზე ლინეზოლიდით მომკურნალე პაციენტთათვის [47]. მიუხედავად ამისა, უმეტესად განვითარებულ ქვეყნებში, ლინეზოლიდის შემცველი რეჟიმებით მკურნალობისას პაციენტებს რუტინული მთმ უტარდებათ. არის კლინიკები, სადაც ლინეზოლიდის მთმ უტარდებათ შერჩევითად, მხოლოდ ღვიძლის, თირკმლის ან სხვა ისეთი დაავადების/დაავადებების მქონე პაციენტებს, რომელთაც დარღვეული აქვთ წამლის მეტაბოლიზმი, ან შეცვლილი აქვთ კლირენსი.

ეს ნაშრომი, წარმოადგენს რა ლინეზოლიდის ფარმაკოკინეტიკის კვლევის შედეგებს, მიზნად ისახავს საქართველოში ლინეზოლიდის მთმ-სა და ინდივიდუალიზირებული მკურნალობის საჭიროებისთვის ნიადაგის მოსინჯვას. ეს, თავის მხრივ, მისცემს დასაყრდენს მკვლევარებსა და ექიმებს, რათა უკეთ იმსჯელონ ლინეზოლიდის მთმ-ის აქტუალობაზე საქართველოში.

3 ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 კვლევის მიზნები

კვლევას გააჩნდა შემდეგი მიზნები:

მიზანი 1: სითხურ-ქრომატოგრაფიულ-მასსპექტრომეტრული მეთოდის შემუშავება ბედაქილინის, პრეტომანიდისა და ლინეზოლიდის ერთდროული რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის.

მიზანი 2: პაციენტთა შრატში ლინეზოლიდის მინიმალური კონცენტრაციების დადგენა.

3.2 კვლევის მიმდინარეობა

სითხურ-ქრომატოგრაფიული მეთოდის შემუშავება → მას-სპექტრომეტრული მეთოდის შემუშავება → შეგროვებული შრატის ნიმუშების ანალიზი → მონაცემების დამუშავება

3.3 ნივთიერებები

ლინეზოლიდი (Toronto Research Chemicals)

ლინეზოლიდ-d3 (Toronto Research Chemicals)

ბედაქილინის ფუმარატი (NIH HIV Reagent Program)

ბედაქილინ-d6 დიასტერეომერების ნარევი (Toronto Research Chemicals)

პრეტომანიდი (Toronto Research Chemicals) (დანართი 1)

3.4 აპარატურა და მასალები

Agilent Liquid Chromatograph 1260 Infinity II

Agilent Triple Quadrupole Mass Spectrometer 6410

ქრომატოგრაფიული სვეტები

C18

Poroshell 120 EC-C18 4.6 x 50 მმ, 2.7 მკმ

EclipsePlus C18 RRHD 2.1 x 50 მმ, 1.8 მკმ

Symmetry C18 4.6 x 250 მმ , 5 მკმ

HILIC

HILIC Agilent Poroshell 120 2.1 x 150 მმ, 2.7 მკმ

HILIC Halo 4.6 x 150 მმ, 2.7 მკმ

3.5 კვლევის მონაწილე პაციენტები და სისხლის აღების პროტოკოლი

კვლევისათვის შერჩეულ იქნა ტუბერკულოზით დაავადებული 10 პაციენტის შრატის ნიმუშები. პაციენტები, სხვა წამლებთან ერთად (დანართი 2), ერთმანეთის მიყოლებით იღებდნენ BDQ-ს 200 მგ და LZD-ს 600 მგ დოზას დღეში ერთხელ 10:00-ზე ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ. კვლევაში ჩართვამდე ისინი მინიმუმ 1 თვის განმავლობაში იღებდნენ იგივე წამლებს ყოველდღიურად.

სისხლის ნიმუშების აღება წარმოებდა შემდეგი განრიგის მიხედვით:

- 10:00 პაციენტს უღებენ სისხლის **B1** ნიმუშს და პაციენტი იღებს წამლებს ორალურად.
- 12:00 პაციენტს უღებენ სისხლის **B2** ნიმუშს.
- 16:00 პაციენტს უღებენ სისხლის **B3** ნიმუშს.

- 22:00 პაციენტს უღებენ სისხლის **B4** ნიმუშს.
- 10:00(მორე დღის) პაციენტს უღებენ სისხლის **B5** ნიმუშს.

პაციენტებს ვენურ სისხლს უღებდნენ „წითელთავიანი“ ვაკუუმური სისხლის ასაღები სინჯარით დაახლოებით 4 მლ-ის ოდენობით. ოთახის ტემპერატურაზე 30 წუთის დაყოვნების შემდეგ შედეგებული სისხლი გადაჰქონდათ ცენტრიფუგაში, სადაც 10 წუთის განმავლობაში აცენტრიფუგირებდნენ 10000 ბრუნზე წუთში. სუპერნატანტი გადაჰქონდათ პლასტმასის კრიოვიალებში და ინახავდნენ -80 °C-ზე ანალიზამდე.

10-ვე პაციენტის სისხლის B5 ნიმუში გამოყენებულ იქნა LZD-სა და BDQ-ს C₀-ის განსასაზღვრად. მხოლოდ 2 პაციენტის (ნ1 და ნ6) სისხლის B1-B5 ნიმუშები იქნა გამოყენებული შრატში წამლების კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების მრუდის ასაგებად.

3.6 ნიმუშების მომზადება

მომზადდა შემდეგი კონცენტრაციის სტანდარტული ხსნარები:

ნივთიერების დასახელება	საწყისი ხსნარი (მკგ/მლ)	ხსნარი A (ნგ/მლ)	ხსნარი B (ნგ/მლ)	ხსნარი C (ნგ/მლ)
LZD	100	10000	100	
BDQ	100	10000	100	
LZD-d3	100			2000
BDQ-d6	100			2000

ცხრილი 1. სტანდარტული ხსნარები და მათი კონცენტრაცია

საწყისი ხსნარები მომზადდა მეთანოლში. ხსნარები A, B და C მომზადდა აცეტონიტრილში საწყისი ხსნარის განზავებით.

საკალიბრო ნიმუშები მომზადდა შემდეგნაირად:

	BDQ(ნგ/მლ)	1	10	100	200	500	800	1000
5 ე ტ ა კ ო	შრატი (მკლ)	100	100	100	100	100	100	100
	BDQ-d6 ხსნ C (მკლ)	50	50	50	50	50	50	50
	ხსნარი A (მკლ)			10	20	50	80	100
	ხსნარი B (მკლ)	10	100					
	აცეტონიტრილი (მკლ)	90	0	90	80	50	20	0
	შენჯღრევა 5 წთ							
	აცეტონიტრილი (მკლ)	750	750	750	750	750	750	750
	შენჯღრევა 5 წთ							
	ცენტრიფუგირება 11000 ბრუნი/წთ							

ცხრილი 2. BDQ-ს საკალიბრო ხსნარები და მათი შედგენილობა

	LZD(ნგ/მლ)	1	10	100	200	500	800	1000
5 ე ტ ა კ ო	შრატი (მკლ)	100	100	100	100	100	100	100
	LZD-d3 ხსნ C (მკლ)	50	50	50	50	50	50	50
	ხსნარი A (მკლ)			10	20	50	80	100
	ხსნარი B (მკლ)	10	100					
	აცეტონიტრილი (მკლ)	90	0	90	80	50	20	0
	შენჯღრევა 5 წთ							
	აცეტონიტრილი (მკლ)	750	750	750	750	750	750	750
	შენჯღრევა 5 წთ							
	ცენტრიფუგირება 11000 ბრუნი/წთ							

ცხრილი 3. LZD-ს საკალიბრო ხსნარები და მათი შედგენილობა.

საანალიზო ნიმუშები მომზადდა შემდეგნაირად:

5 ე ტ ა კ ო	შრატი (მკლ)	100
	BDQ-d6 ხსნ C (მკლ)	50
	LZD-d3 ხსნ C (მკლ)	50
	აცეტონიტრილი (მკლ)	50
	შენჯღრევა 5 წთ	
	აცეტონიტრილი (მკლ)	750
	შენჯღრევა 5 წთ	
	ცენტრიფუგირება 11000 ბრუნი/წთ	

ცხრილი 4. საანალიზო ნიმუშების შედგენილობა.

როგორც საკალიბრო, ისე პაციენტთა საანალიზო ნიმუშებისთვის ცენტრიფუგირების შემდეგ სუპერნატანტი 750 მკლ-ის ოდენობით გადატანილ იქნა დანომრილ ვიალებში საანალიზოდ.

4. შედეგები და მიმოხილვა

4.1 სითხური ქრომატოგრაფია

საუკეთესო ქრომატოგრამა მიღებულ იქნა HILIC სვეტზე, სახელდობრ Agilent HILIC Poroshell 120 (2.1 x 150 მმ, 2.7 მკმ) სვეტზე, მოძრავი ფაზის შედგენილობით **5:95 W:ACN, 1mM ამონიუმის აცეტატი**, ელუენტის სიჩქარით **0.4 მლ/წთ, 25°C** თერმოსტატის ტემპერატურაზე. ცდის დრო **2.5 წუთი**, გარჩევითობა $>>1.5$, რიგითობა: **PA, LZD, BDQ** (დანართი 3,4).

ფუძისეული დაყოფა მიღებულ იქნა HILIC Halo 4.6 x150 მმ, 2.7 მკმ სვეტზე მოძრავი ფაზის შედგენილობით **50:50 W:ACN, 10mM ნატრიუმის აცეტატის/ძმარმეჯავის ბუფერი**, ელუენტის სიჩქარით **0.2 მლ/წთ, 25°C** თერმოსტატის ტემპერატურაზე. ცდის დრო **9.5 წუთი**, გარჩევითობა >1.5 , რიგითობა: **PA, LZD, BDQ** (დანართი 5).

C18 სვეტებზე ფუძისეული დაყოფა ვერ მოხერხდა.

Agilent HILIC Poroshell 120 (2.1 x 150მმ, 2.7მკმ) სვეტზე მოძრავი ფაზის შედგენილობის შეცვლას ჰქონდა შემდეგი ეფექტი:

- *მეთანოლის* გამოყენება ორგანულ ფაზად მნიშვნელოვნად არღვევდა პიკების სიმეტრიას.
- *წყლის მატება* მოძრავი ფაზის შედგენილობაში არღვევდა პიკების სიმეტრიას.
- *ჭიანჭველმეჯავას* დამატება(მთლიანი ხსნარის მოცულობის 0.1%) უარყოფითად მოქმედებდა ბედაქილინის პიკის ფორმაზე (დანართი 6).
- *ამონიუმის აცეტატის* დამატება მცირედ აუმჯობესებდა პიკების სიმეტრიას და ამცირებდა ბედაქილინის ელუირების დროს (დანართი 7).

შრატის შემცველი ნიმუშების ანალიზისას, სვეტისა და ხელსაწყოს დასაცავად, Agilent HILIC Poroshell 120 (2.1 x 150 მმ, 2.7 მკმ) სვეტს გაუკეთდა შესაბამისი დამცავი სვეტი (Agilent HILIC

Guard Column 2.1 x 5 მმ, 2.7 მკმ). აღნიშნულის შედეგად ნივთიერებათა ელუირების დროის ცვლილება უმნიშვნელოა.

4.2 მას-სპექტრომეტრია

მას-სპექტრომეტრული მეთოდისთვის მიღებულ იქნა შემდეგი ოპტიმალური პარამეტრები (დანართი 8). ნივთიერებების რაოდენობრივი ანალიზისთვის პროდუქტ-იონებად განსაზღვრულ იქნა შემდეგი m/z ფარდობის იონები:

- BDQ 555.1 → 58.2
- BDQ-d6 561.3 → 64.2
- LZD 338.1 → 296.3
- LZD-d3 341.4 → 297.4
- PA 360.1 → 175.1

4.3 საკალიბრო წრფეები

ორივე ნივთიერებისთვის აგებულ იქნა საკალიბრო წრფე (დანართები 9, 10).

- BDQ-სთვის 6 წერტილი, 1 ნგ/მლ - 800 ნგ/მლ დიაპაზონში ($R^2 = 0.998$).
- LZD-სთვის 7 წერტილი, 1 ნგ/მლ - 1000 ნგ/მლ დიაპაზონში ($R^2 = 0.999$).

4.4 შრატის ნიმუშების ანალიზი

საკალიბრო გრაფიკების აგება და ნიმუშების რაოდენობრივი ანალიზი ჩატარდა QQQ MassHunter Qualitative Analysis პროგრამის გამოყენებით (დანართი 11).

BDQ

შრატში $C_{60}H_{12}$ მერყეობდა 0.94 – 6.12 მგ/ლ დიაპაზონში ($n=10$, მათემატიკური ლოდინი 1.98 მგ/ლ, საშუალო სტანდარტული გადახრა 1.59, დისპერსია 2.53) (დანართი 12).

LZD

შრატში $C_{a_{0.5}}$ მერყეობდა 0.07 – 0.63 მგ/ლ დიაპაზონში ($n=9$, მათემატიკური ლოდინი 0.25 მგ/ლ, საშუალო სტანდარტული გადახრა 0.19, დისპერსია 0.03). ერთი პაციენტის (54) შედეგი (16.4 მგ/ლ) ამოღებულ იქნა სტატისტიკიდან, როგორც გამონაკლისი (ამოღების გარეშე $n=10$, მათემატიკური ლოდინი 1.86 მგ/ლ, საშუალო სტანდარტული გადახრა 5.1, დისპერსია 26.0) (დანართი 13).

4.5 მიმოხილვა

ჩვენს მიერ შემუშავებული სითხურ-ქრომატოგრაფიული მეთოდი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებული მეთოდია, ვიდრე აქამდე აღწერილი ბედაქილინის, ლინეზოლიდისა და პრეტომანიდის ერთდროული რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდები [48, 49, 50]. კერძოდ, 2019 წელს აღწერილ 11 ტუბსაწინააღმდეგო წამლის თანადროულ საანალიზო მეთოდში ანალიზის დრო 9.5 წუთს შეადგენს (ლინეზოლიდი - 4.2 წთ, პრეტომანიდი 4.6 წთ, ბედაქილინი 8.7 წთ), მეთოდი გრადიენტულია და დაყოფები (ბედაქილინი, პრეტომანიდი, ლინეზოლიდი) ფუძისეული [48]. 2022 წელს გამოქვეყნებულ კვლევაში აღწერილ 15 ტუბსაწინააღმდეგო წამლის რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდში ანალიზის დრო 4.5 წუთია (ლინეზოლიდი 2.6, პრეტომანიდი 4.2, ბედაქილინი 4.2), ამასთან, მეთოდი გრადიენტულია და მასში ბედაქილინი და პრეტომანიდი თანაელურიდება სხვა წამლებთან [49]. 2024 წელს გამოქვეყნებულ ტუბსაწინააღმდეგო პრეპარატების რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდში ჯამური ანალიზის დრო 13 წუთია (პრეტომანიდი 1.0, ლინეზოლიდი 1.1, ბედაქილინი 2.5), ამასთან მეთოდი გრადიენტულია და მასში პრეტომანიდი და ლინეზოლიდი თანაელურიდება [50].

ეს კვლევა მიზნად ისახავდა საქართველოში ზოგადი სურათის შექმნას პაციენტებში ლინეზოლიდის ფარმაკოკინეტიკასთან მიმართებაში. კვლევაში ჩართულ 10 პაციენტიდან ყველას LZD $C_{a_{0.5}}$ თერაპიულ დიაპაზონს მიღმა იყო ($9 < 2$ მგ/ლ, $1 > 8$ მგ/ლ). ასეთ დაბალ კონცენტრაციებზე (საშუალოდ 0.25 მგ/ლ, $n=9$) წამალი ვერ ასრულებს მასზე დაკისრებულ ინჰიბიტორულ ფუნქციას [38].

4.6 კვლევის გაგრძელება

მომავალში, პაციენტთა მკურნალობის ეფექტურობის უზრუნველსაყოფად, აუცილებელია ამ მიმართულებით კვლევის გაგრძელება. ამ მიზნით, ფლორიდის Emory უნივერსიტეტთან თანამშრომლობითა და ამერიკის ჯანდაცვის ინსტიტუტის დაფინანსებით (NIH Fogarty International Center Global Infectious Diseases Grant D43TW007124) ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის ბაზაზე დაგეგმილია შემდეგი კვლევა - „Linezolid Pharmacokinetics Among TB Patients Receiving Newly Introduced BPAL and BPALM Regimen in Georgia“.

5. დასკვნა

შექმნილ იქნა სითხურ-ქრომატოგრაფიული მეთოდი ბედაქილინის, პრეტომანიდისა და ლინეზოლიდის ერთდროული რაოდენობირივი ანალიზისთვის. ანალიზის დრო 2.5 წუთი, ელუირების რიგი: პრეტომანიდი 1.1 წთ, ლინეზოლიდი 1.5 წთ, ბედაქილინი 1.9 წთ.

შექმნილ იქნა მასურ სპექტრომეტრული მეთოდი ბედაქილინისა და ლინეზოლიდის ერთდროული განსაზღვრისათვის შინაგან სტანდარტებად, შესაბამისად, ბედაქილინ-d6-სა და ლინეზოლიდ-d3-ის გამოყენებით.

ტუბერკულოზით დაავადებული 10 პაციენტის შრატში შესწავლილ იქნა ლინეზოლიდისა და ბედაქილინის C_{0-8h} 2 პაციენტის შრატის ნიმუშების ანალიზის შედეგად, აგებულ იქნა ბედაქილინისა და ლინეზოლიდის ფარმაკოკინეტიკური მრუდი. (დანართები 14, 15)

10-ვე პაციენტს აღმოაჩნდა ლინეზოლიდის C_{0-8h} თერაპიულ დიაპაზონს მიღმა.

სამომავლოდ , შექმნილი სითხურ-ქრომატოგრაფიულ-მას-სპექტრომეტრული მეთოდი შეიძლება გამოყენებულ იქნას BPaL/BPaLM რეჟიმით ან სხვა ბედაქილინის, პრეტომანიდისა და ლინეზოლიდის შემცველი რეჟიმებით მომკურნალე პაციენტების მთმ-სთვის.

6. გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Holford N. Pharmacodynamic principles and target concentration intervention. *Transl Clin Pharmacol*. 2018 Dec;26(4):150-154. doi: 10.12793/tcp.2018.26.4.150. Epub 2018 Dec 19. PMID: 32055568; PMCID: PMC6989251.
- [2] R Roberts JA. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Dec;12(12):2070-9. doi: 10.2174/138920111798808329. PMID: 21554211.
- [3] Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep;39(3):215-31. doi: 10.2165/00003088-200039030-00004. PMID: 11020136.
- [4] Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126. doi: 10.1186/cc9091. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20594297; PMCID: PMC2945087.
- [5] Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83. doi: 10.1093/cid/ciu027. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24429437.
- [6] Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):674-81. doi: 10.1097/FTD.0b013e31818b6b2f. PMID: 19057371.
- [7] Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2704-9. doi: 10.1128/AAC.01708-10. Epub 2011 Mar 14. PMID: 21402850; PMCID: PMC3101407.
- [8] van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2008 Sep;23(3):422-30. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.11.011. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18725050.
- [9] Vena, A., Muñoz, P., Mateos, M. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antifungal Drugs: Another Tool to Improve Patient Outcome?. *Infect Dis Ther* 9, 137–149

(2020). <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00280-y>

- [10] H. Ruth Ashbee, Rosemary A. Barnes, Elizabeth M. Johnson, Malcolm D. Richardson, Rebecca Gorton, William W. Hope, Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 69, Issue 5, May 2014, Pages 1162–1176, <https://doi.org/10.1093/jac/dkt508>
- [11] Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, Andes D. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Apr;50(4):1570-2. doi: 10.1128/AAC.50.4.1570-1572.2006. PMID: 16569888; PMCID: PMC1426935.
- [12] Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly*. 2006 Nov 11;136(45-46):739-42. PMID: 17183438.
- [13] Balding PR, Porro CS, McLean KJ, Sutcliffe MJ, Maréchal JD, Munro AW, de Visser SP. How do azoles inhibit cytochrome P450 enzymes? A density functional study. *J Phys Chem A*. 2008 Dec 18;112(50):12911-8. doi: 10.1021/jp802087w. PMID: 18563875.
- [14] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60. doi: 10.1086/525258. PMID: 18177225.
- [15] Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239 – 6.
- [16] Brandt C, Baumann P, Eckermann G, Hiemke C, May TW, Rambeck B, Pohlmann-Eden B. "Therapeutic drug monitoring" in *Epileptologie und Psychiatrie* [Therapeutic drug monitoring in epileptology and psychiatry]. *Nervenarzt*. 2008 Feb;79(2):167-74. German. doi: 10.1007/s00115-007-2325-x. PMID: 17701390.
- [17] Krasowski MD. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Jun 11;3(6):1909-1935. doi: 10.3390/ph3061909. PMID: 20640233; PMCID: PMC2904466.
- [18] St Louis EK. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. *Curr*

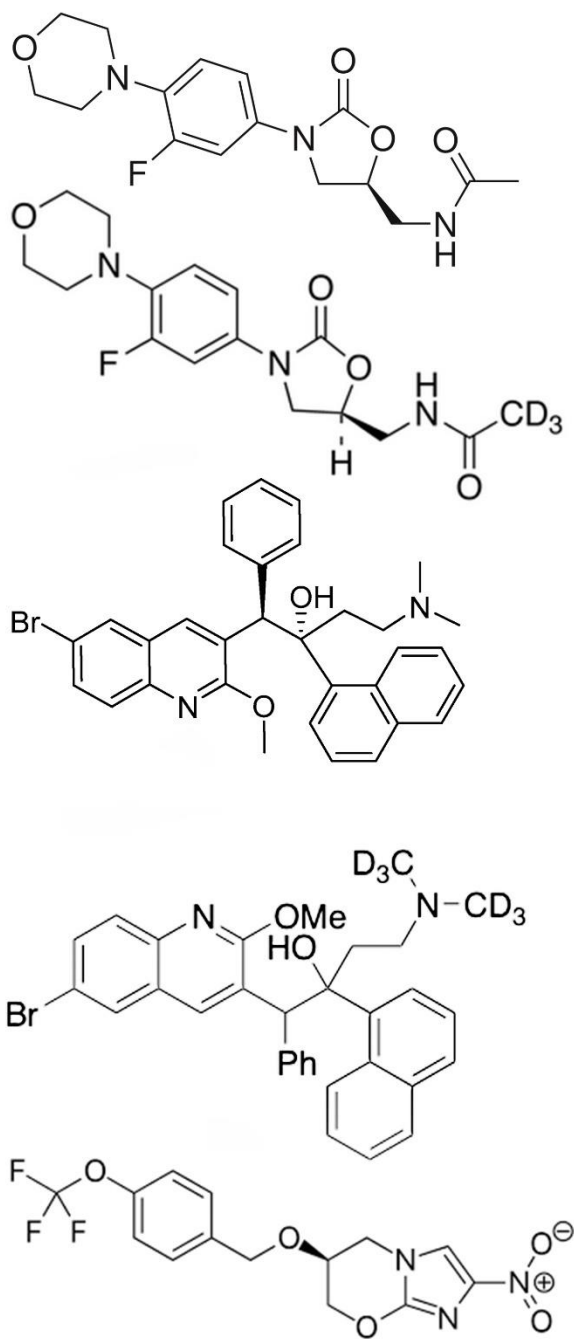
- Neuropharmacol. 2009 Jun;7(2):115-9. doi: 10.2174/157015909788848938. PMID: 19949569; PMCID: PMC2730002.
- [19] Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010 Jan;10(1):119-40. doi: 10.1586/ern.09.136. PMID: 20021326.
- [20] French, J. A., & Gazzola, D. M. (2011). New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety?. *Therapeutic advances in drug safety*, 2(4), 141–158. <https://doi.org/10.1177/2042098611411127>
- [21] Jacob S, Nair AB. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs R D.* 2016 Dec;16(4):303-316. doi: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590; PMCID: PMC5114206.
- [22] Lallana EC, Fadul CE. Toxicities of immunosuppressive treatment of autoimmune neurologic diseases. *Curr Neuropharmacol.* 2011 Sep;9(3):468-77. doi: 10.2174/157015911796557939. PMID: 22379461; PMCID: PMC3151601.
- [23] Pohanka, A., Rosenborg, S., Lindh, J. D., & Beck, O. (2016). Experiences from using LC-MS/MS for analysis of immunosuppressive drugs in a TDM service. *Clinical Biochemistry*, 49(13-14), 1024– 1031. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.06.013
- [24] Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Test Anal.* 2018 Jan;10(1):81-94. doi: 10.1002/dta.2290. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28851030.
- [25] Saint-Marcoux F, Sauvage FL, Marquet P. Current role of LC-MS in therapeutic drug monitoring. *Anal Bioanal Chem.* 2007 Aug;388(7):1327-49. doi: 10.1007/s00216-007-1320-1. Epub 2007 May 23. PMID: 17520242.
- [26] სტატისტიკური მონაცემები საქართველოში წარმოებული გადანერგვების შესახებ. (2024). საქართველოს ტრანსპლანტოლოგთა ასოციაცია. <http://www.transplantation.ge/index.php?a=main&pid=6&lang=geo>
- [27] Dr. Erik van Maarseveen, E. (2018). TDM and Dose Optimization of Immunosuppressive and Oncolytic Agents. Academy Seminar EAHP, Warsaw obtained from: shorturl.at/orL13
- [28] <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/tb-disease-burden>

- [29] [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs &entity_type=%22country%22&language=%22EN%22&iso2=%22GE%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs&entity_type=%22country%22&language=%22EN%22&iso2=%22GE%22)
- [30] Tuberculosis Treatment Guideline 2023 (ტუბერკულოზის მართვის გაიდლაინი 2023წ.) <https://www.moh.gov.ge/uploads/guidelines/2023/06/13/9274aee7aec331d1d6690c2101202e4.pdf>
- [31] Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2305-6. doi: 10.1056/NEJM200511243532123. PMID: 16306535.
- [32] Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1407-15
- [33] Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb;53(2):335-44. doi: 10.1093/jac/dkh088. Epub 2004 Jan 16. PMID: 14729745.
- [34] Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 1;38(1):17-24. doi: 10.1086/380449. Epub 2003 Dec 9. PMID: 14679443.
- [35] Chen C, Guo DH, Cao X, Cai Y, Xu Y, Zhu M, Ma L. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2012 Dec;73(6):195-206. doi: 10.1016/j.curtheres.2012.07.002. PMID: 24653521; PMCID: PMC3955105.
- [36] Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 1;34(5):695-8. doi: 10.1086/338403. Epub 2002 Jan 17. PMID: 11803505.
- [37] Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007 Aug;27(8):1189-97. doi: 10.1592/phco.27.8.1189. PMID: 17655517.
- [38] Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program Results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 16 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;59(2):199-209. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.001. PMID: 17908617.

- [39] Fang J, Chen C, Wu Y, Zhang M, Zhang Y, Shi G, Yao Y, Chen H, Bian X. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?-Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med.* 2020 Apr;8(7):493. doi: 10.21037/atm.2020.03.207. PMID: 32395537; PMCID: PMC7210126.
- [40] Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug;67(8):2034-42. doi: 10.1093/jac/dks153. Epub 2012 May 2. PMID: 22553142.
- [41] Galar A, Valerio M, Muñoz P, Alcalá L, García-González X, Burillo A, Sanjurjo M, Grau S, Bouza E. Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep 22;61(10):e00687-17. doi: 10.1128/AAC.00687-17. PMID: 28739788; PMCID: PMC5610525.
- [42] Liao R, Dong Y, Chen L, Wang T, Li H, Dong H. A standard dose of linezolid puts patients with hepatic impairment at risk of overexposure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023 Jan;79(1):149-157. doi: 10.1007/s00228-022-03427-7. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36434292.
- [43] Graciaa DS, Kipiani M, Magee MJ, Mikiashvili L, Barbakadze K, Bablishvili N, Auld SC, Alghamdi WA, Alshaer MH, Peloquin CA, Avaliani Z, Blumberg HM, Kempker RR. Linezolid Exposure Is Associated with Cytopenias in Patients Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Sep 20;66(9):e0040822. doi: 10.1128/aac.00408-22. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35916515; PMCID: PMC9487506.
- [44] Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, Holdt LM, Bruegel M, Weig T, Grabein B, Frey L, Teupser D, Vogeser M, Zander J. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014 Jul 10;18(4):R148. doi: 10.1186/cc13984. PMID: 25011656; PMCID: PMC4227093.
- [45] Mikiashvili L, Kipiani M, Schechter MC, Avaliani Z, Kiria N, Kempker RR. Linezolid use for drug-resistant tuberculosis in Georgia: a retrospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 Apr 1;24(4):436-443. doi: 10.5588/ijtld.19.0444. PMID: 32317069; PMCID: PMC7385591.
- [46] Gomez GB, Siapka M, Conradie F, Ndjeka N, Garfin AMC, Lomtadze N, Avaliani Z, Kiria N, Malhotra S, Cook-Scalise S, Juneja S, Everitt D, Spigelman M, Vassall A. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa, Georgia and the Philippines. *BMJ Open.* 2021 Dec 3;11(12):e051521. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051521. PMID: 34862287; PMCID: PMC8647530.

- [47] Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, Zhou M, Chen Z, Zhang C, Yu X, Fang L, Zhu J, Ji Y, Lin Q, Cao H, Dai Y, Lu X, Shi C, Li L, Wang C, Li X, Fang Q, Miao J, Zhu Z, Lin G, Zhan H, Lv S, Zhu Y, Cai X, Ying Y, Chen M, Xu Q, Zhang Y, Xu Y, Federico P, Jiang S, Dai H. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health*. 2022 Aug 10;10:967311. doi: 10.3389/fpubh.2022.967311. PMID: 36033811; PMCID: PMC9399604.
- [48] Gerona R, Wen A, Aguilar D, Shum J, Reckers A, Bacchetti P, Gandhi M, Metcalfe J. Simultaneous analysis of 11 medications for drug resistant TB in small hair samples to quantify adherence and exposure using a validated LC-MS/MS panel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019 Sep 1;1125:121729. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.121729. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31369929; PMCID: PMC6711392
- [49] Mercier T, Desfontaine V, Cruchon S, Da Silva Pereira Clara JA, Briki M, Mazza-Stalder J, Kajkus A, Burger R, Suttels V, Buclin T, Opota O, Koehler N, Sanchez Carballo PM, Lange C, André P, Decosterd LA, Choong E. A battery of tandem mass spectrometry assays with stable isotope-dilution for the quantification of 15 anti-tuberculosis drugs and two metabolites in patients with susceptible-, multidrug-resistant- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2022 Nov 15;1211:123456. doi: 10.1016/j.jchromb.2022.123456. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36240540.
- [50] Köhler N, Karaköse H, Grobbel HP, Hillemann D, Andres S, König C, Kalsdorf B, Brehm TT, Böttcher L, Friesen I, Hoffmann H, Strelec D, Schaub D, Peloquin CA, Schmiedel S, Decosterd LA, Choong E, Wicha SG, Aarnoutse RE, Lange C, Sánchez Carballo PM. A Single-Run HPLC-MS Multiplex Assay for Therapeutic Drug Monitoring of Relevant First- and Second-Line Antibiotics in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Pharmaceutics*. 2023 Oct 27;15(11):2543. doi: 10.3390/pharmaceutics15112543. PMID: 38004523; PMCID: PMC10674734.

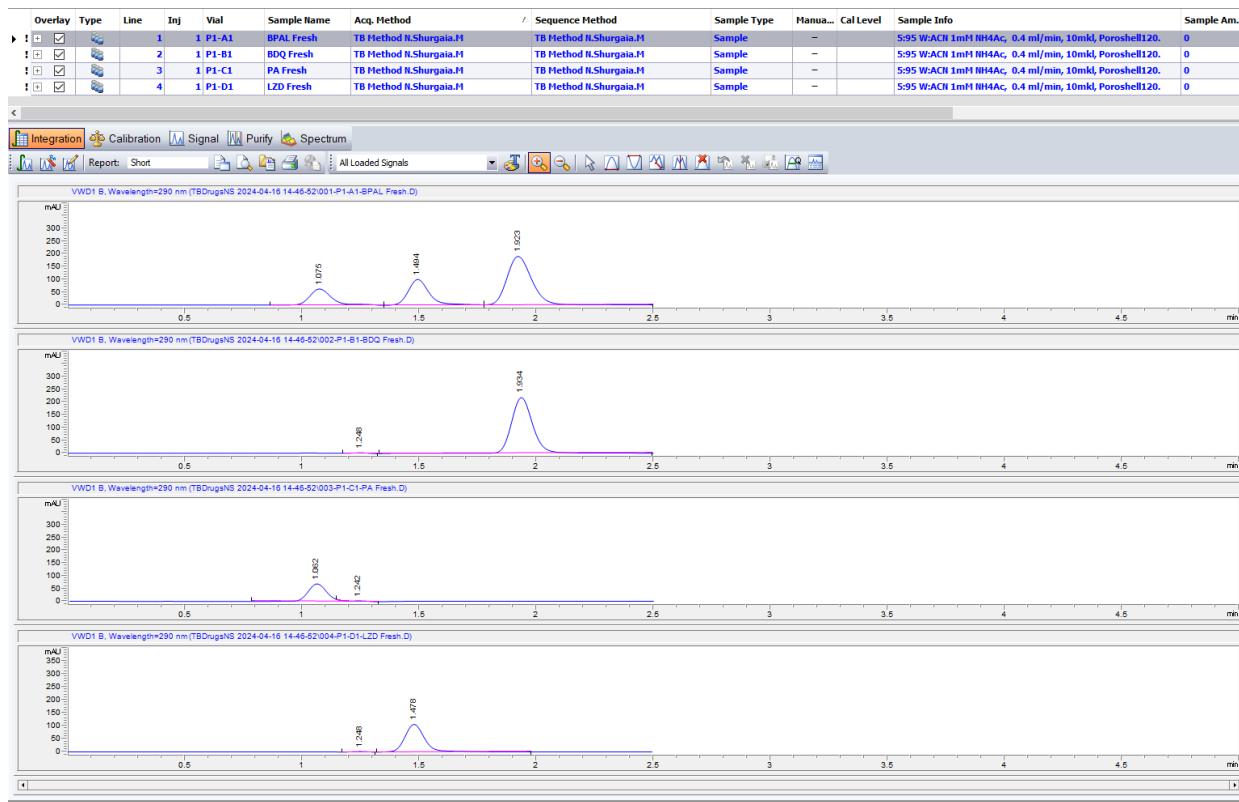
7. დანართები



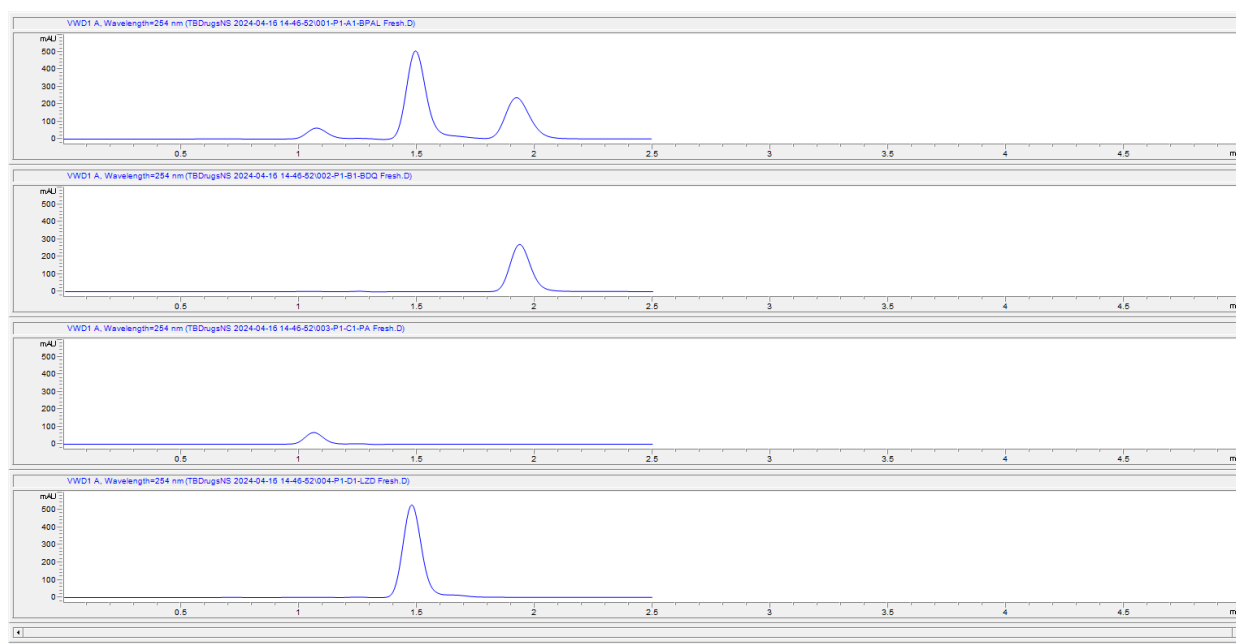
დანართი 1. საკვლევი ნივთიერებები (ზემოდან ქვემოთ): ლინეზოლიდი, ლინეზოლიდ-d₃, ბედაქილინი, ბედაქილინ-d₆, პრეტომანიდი.

პაც.ნ.	წონა (კგ)	ნიმუშები	წამლევის დოზები და მიღების დრო					
61	54	B1	BDQ	200	10:00	AMX/CLV 500/125	500-500	10:00 - 15:30
		B2	LZD	600	10:00	Pto	250-250	10:00 - 15:30
		B3	CFZ	100-100	10:00 - 15:30			
		B4	IMP	1000-1000	10:15 - 21:00			
		B5	CS	250-250	10:00 - 15:30			
62	-	B5	BDQ	200	10:00	CS	750	10:00
			LZD	600	10:00	AMX/CLV 500/125	500-500	10:00 - 21:30
			CFZ	200	10:00			
			IMP	1000-1000	10:00 - 22:00			
63	59.5	B5	BDQ	200	10:00	ETH	1200	10:00
			LZD	600	10:00	CS	750	10:00
			CFZ	200	10:00			
			CM	1000	10:10			
64	80	B5	BDQ	200	10:00			
			LZD	600	10:00			
			CFZ	200	10:00			
			CS	750	10:00			
			LFX	750	10:00			
65	88	B5	BDQ	200	10:00	CS	500-250	10:00 - 15:00
			CFZ	100	10:00	PAS	4000-4000	10:30 - 15:00
			LZD	600	10:00			
			LFX	1000	15:00			
66	-	B1	BDQ	200	10:00	PAS	8000	20:00
		B2	IMP	1000-1000	10:30 - 22	CS	750	15:00
		B3	LZD	600	10:00	AMX/CLV	500-500	10:00 - 22:00
		B4						
		B5						
67	84	B5	BDQ	200	10:00			
			LZD	600	10:00			
			CFZ	200	10:00			
			CM	1000	10:15			
			CS	750	10:00			
68	53	B5	BDQ	200	10:00	PZA	1600	15:00
			LZD	600	10:00			
			LFX	1000	15:00			
			CM	1000	15:00			
			CS	750	15:00			
69	67	B5	BDQ	200	10:00			
			CFZ	200	10:00			
			LZD	600	10:00			
			CM	1000	10:10			
			CS	750	10:00			
610	64	B5	BDQ	200	10:00			
			CFZ	200	10:00			
			LZD	600	10:00			
			CM	1000	10:30			
			CS	500-250	10:00 (500mg) - 15:00 (250mg)			

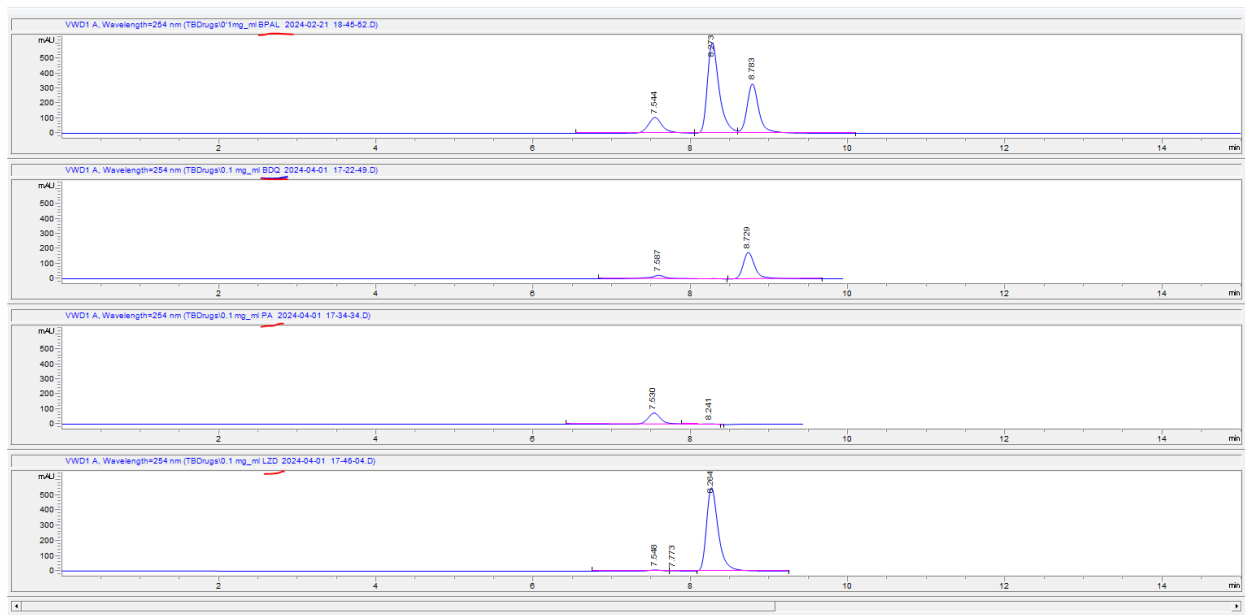
დანართი 2. სისხლის ნიმუშების აღების განრიგი და პაციენტების მიერ მიღებული წამლების ჩამონათვალი.



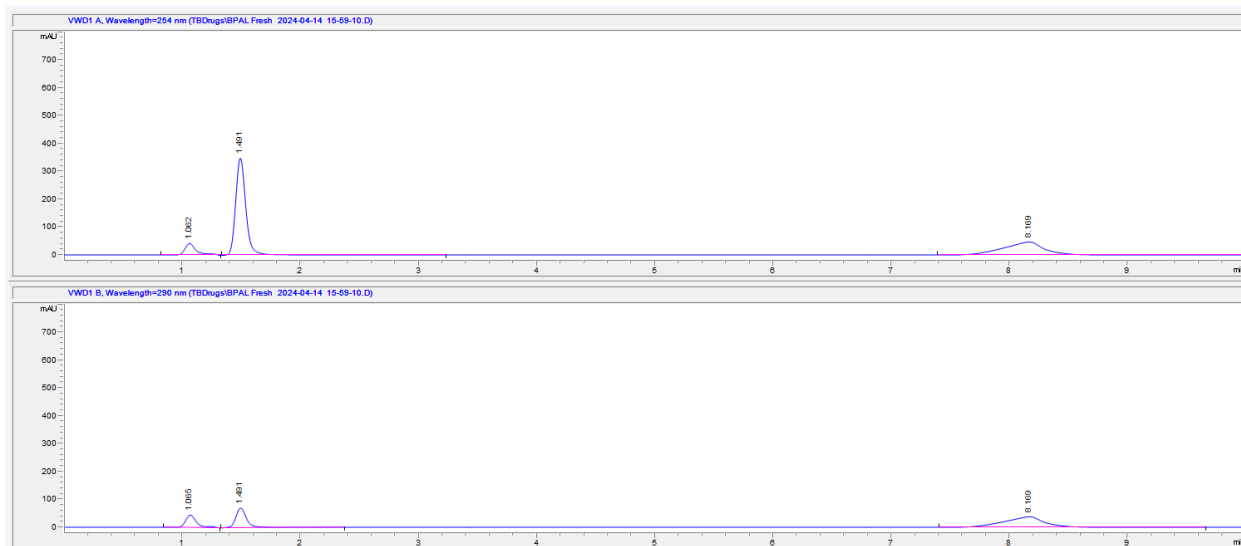
დანართი 3. ქრომატოგრამა Agilent HILIC Poroshell 120 (2.1 x 150 მმ, 2.7 მკმ) სვეტზე, 290 ნმ ტალღის სიგრძეზე ჩაწერილი.



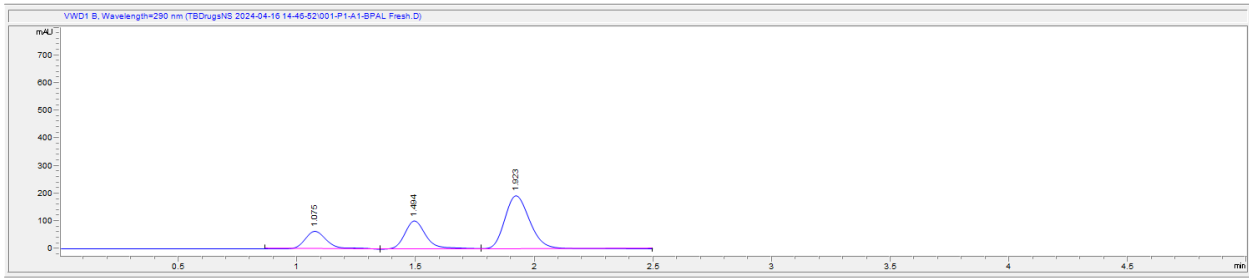
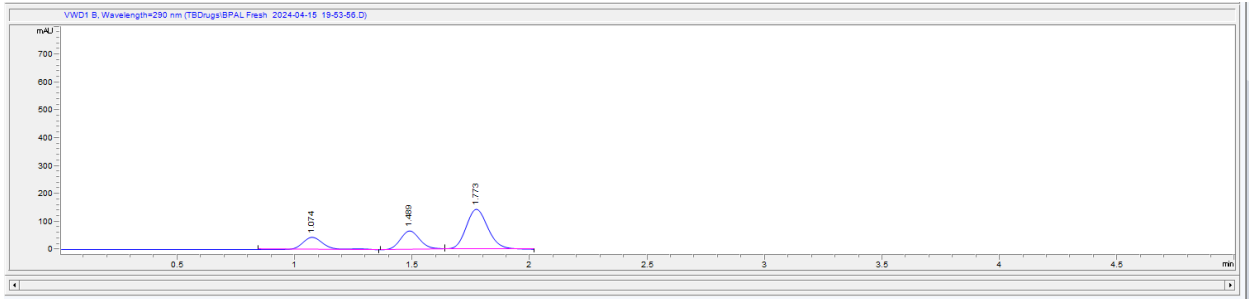
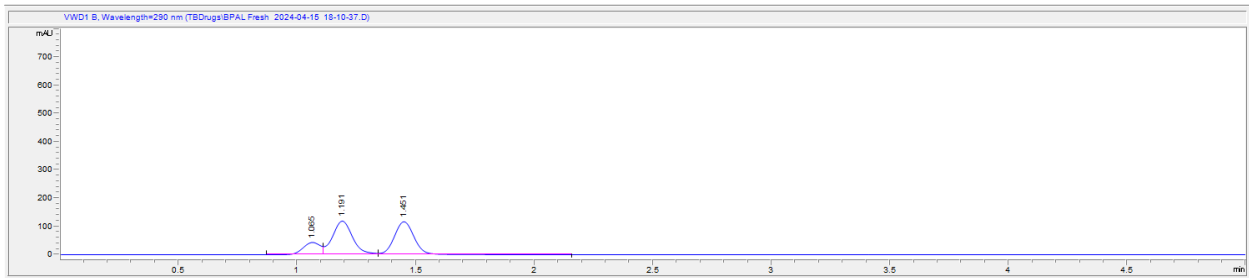
დანართი 4. ქრომატოგრამა Agilent HILIC Poroshell 120 (2.1 x 150 მმ, 2.7 მკმ) სვეტზე, 254 ნმ ტალღის სიგრძეზე ჩაწერილი.



დანართი 5. HILIC Halo 4.6 x150მმ, 2.7მკმ სვეტზე, 254ნმ ტალღის სიგრძეზე ჩაწერილი.



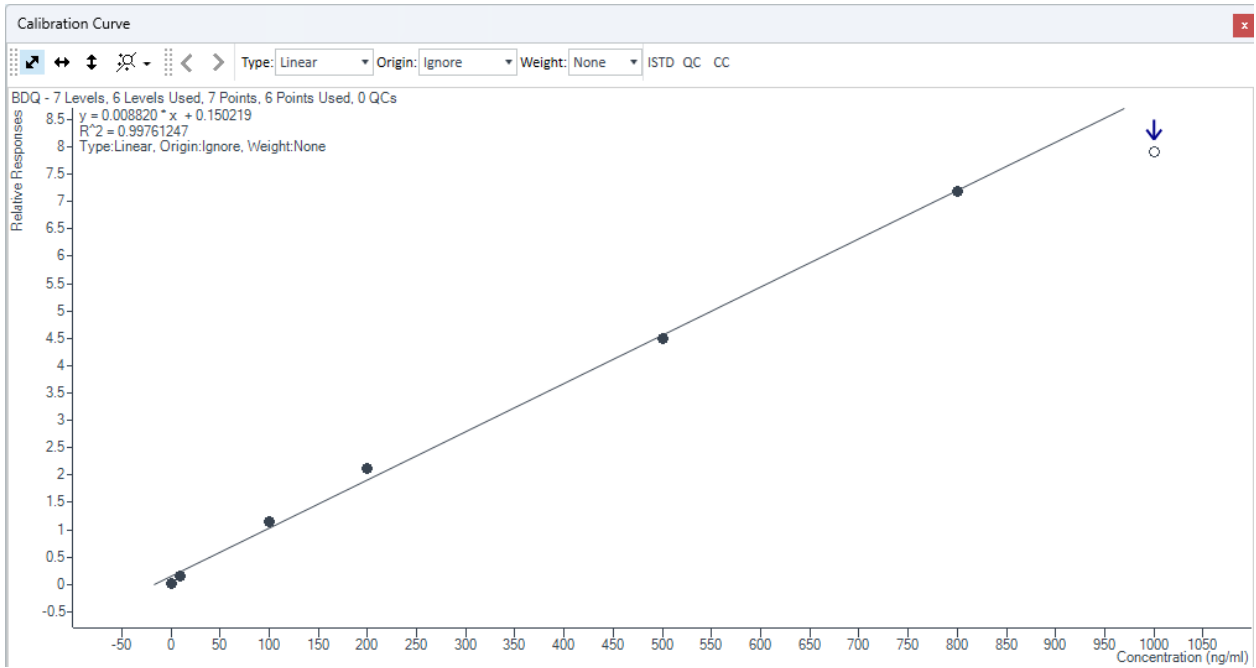
დანართი 6. ჭიანჭველმუცავას გავლენა ქრომატოგრამაზე.



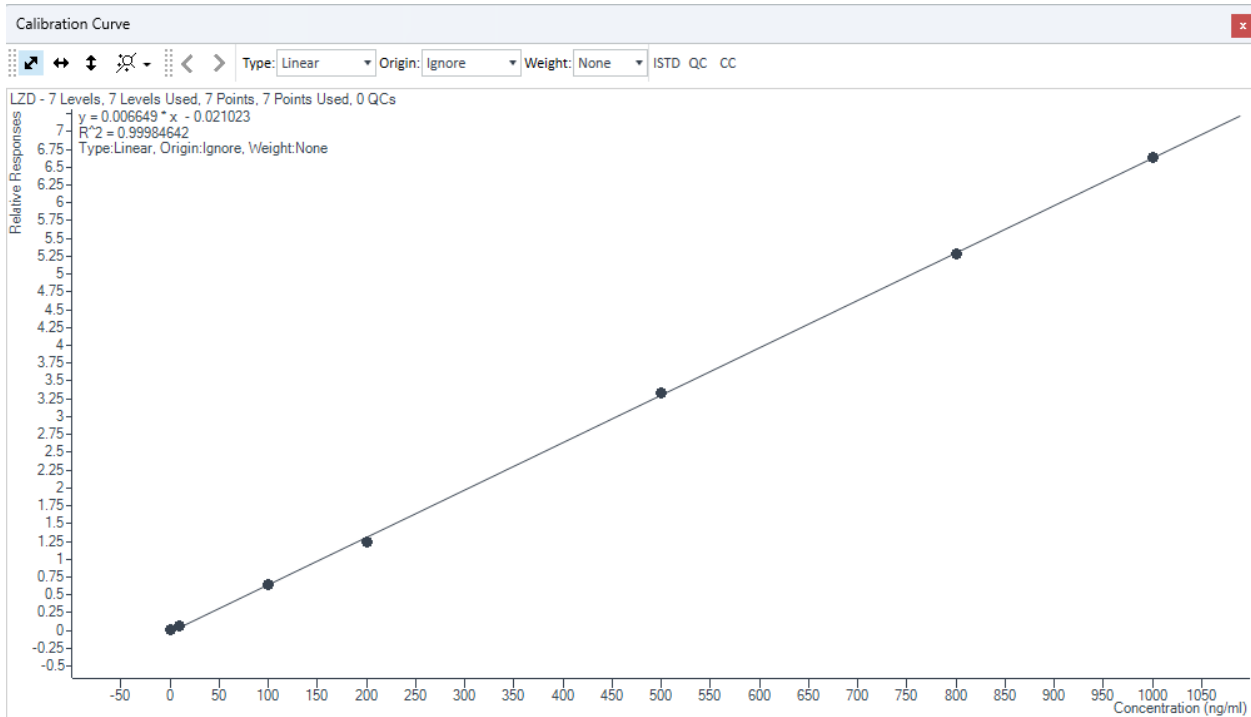
დანართი 7. ამონიუმის აცეტატის სხვადასხვა კონცენტრაციის გავლენა ქრომატოგრამაზე (ზემოდან ქვემოთ): 10მმოლ, 2მმოლ, 1მმოლ.

Scan segments									
Compound Name	ISTD?	Precursor Ion	MS1 Res	Product Ion	MS2 Res	Dwell	Fragmentor	Collision Energy	Polarity
▶ BDQ-d6	<input checked="" type="checkbox"/>	561.3	Unit	64.2	Unit	200	135	30	Positive
BDQ	<input type="checkbox"/>	555.1	Unit	328	Unit	200	135	20	Positive
BDQ	<input type="checkbox"/>	555.1	Unit	58.2	Unit	200	135	25	Positive
LZD-d3	<input checked="" type="checkbox"/>	341.4	Unit	297.4	Unit	200	135	20	Positive
LZD	<input type="checkbox"/>	338.1	Unit	296.3	Unit	200	135	20	Positive
LZD	<input type="checkbox"/>	338.1	Unit	195.1	Unit	200	135	23	Positive

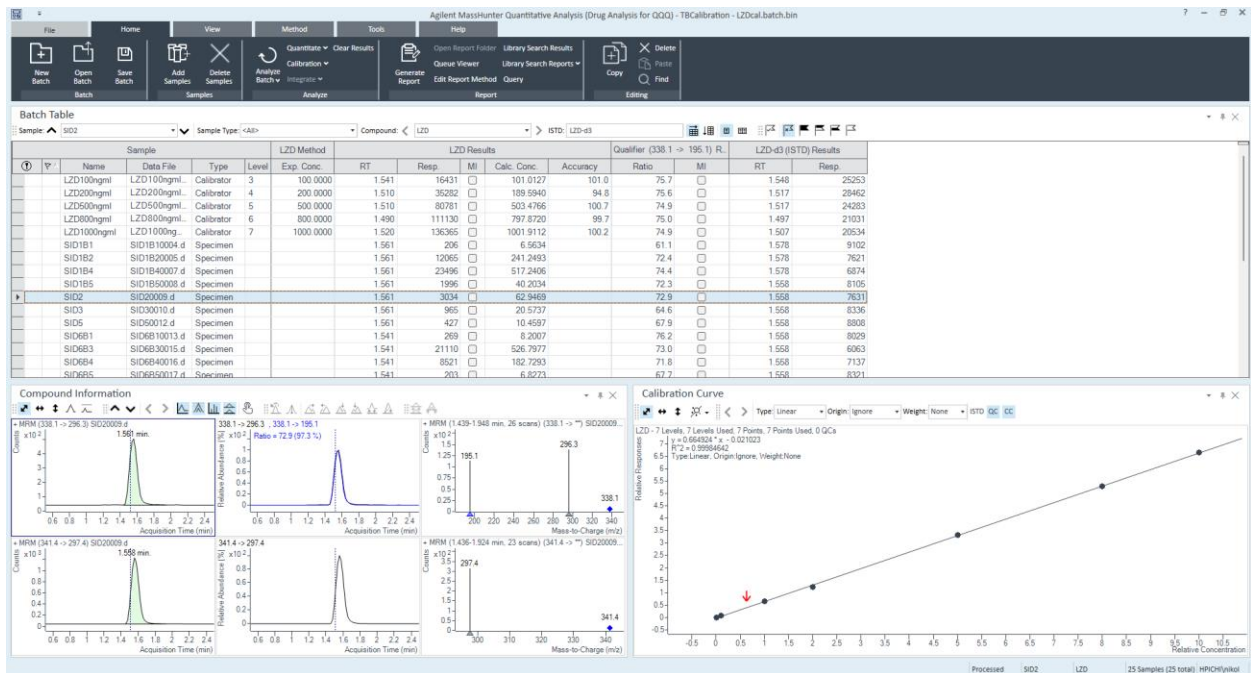
დანართი 8. ბედაქილინისა და ლინეზოლიდის მას-სპექტრომეტრული პარამეტრები ერთდროული რაოდენობრივი ანალიზისთვის.



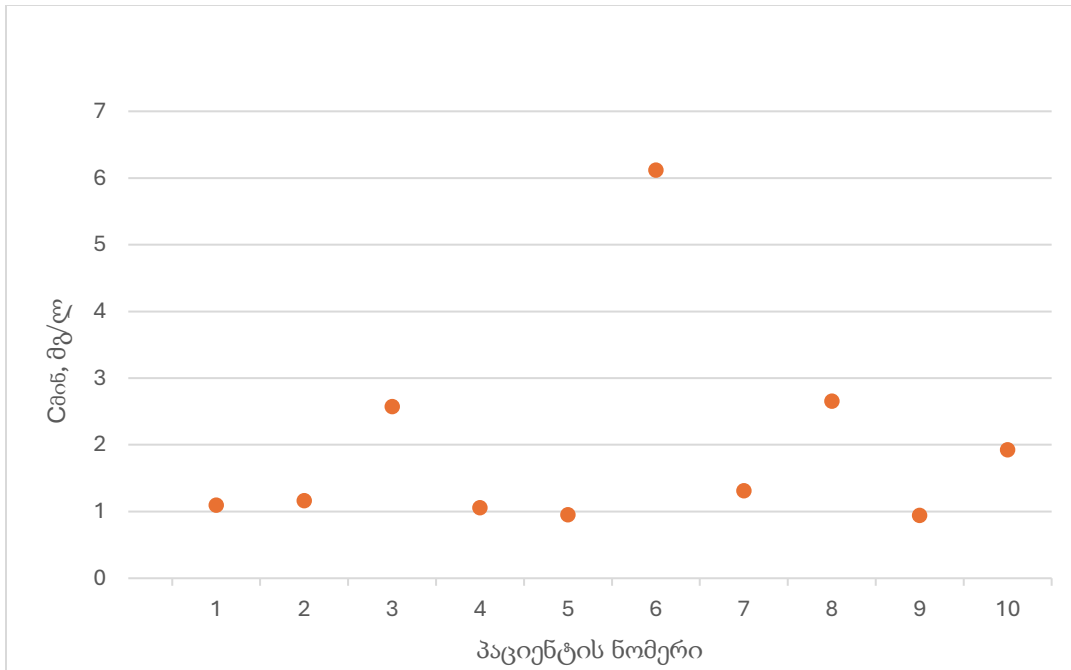
დანართი 9. ბედაქილინის საკალიბრო გრაფიკი 1-800ნგ/მლ დიაპაზონში. ლურჯი ისრით აღნიშნულია 1000ნგ/მლ წერტილი, ამოღებული საკალიბრო დიაპაზონიდან.



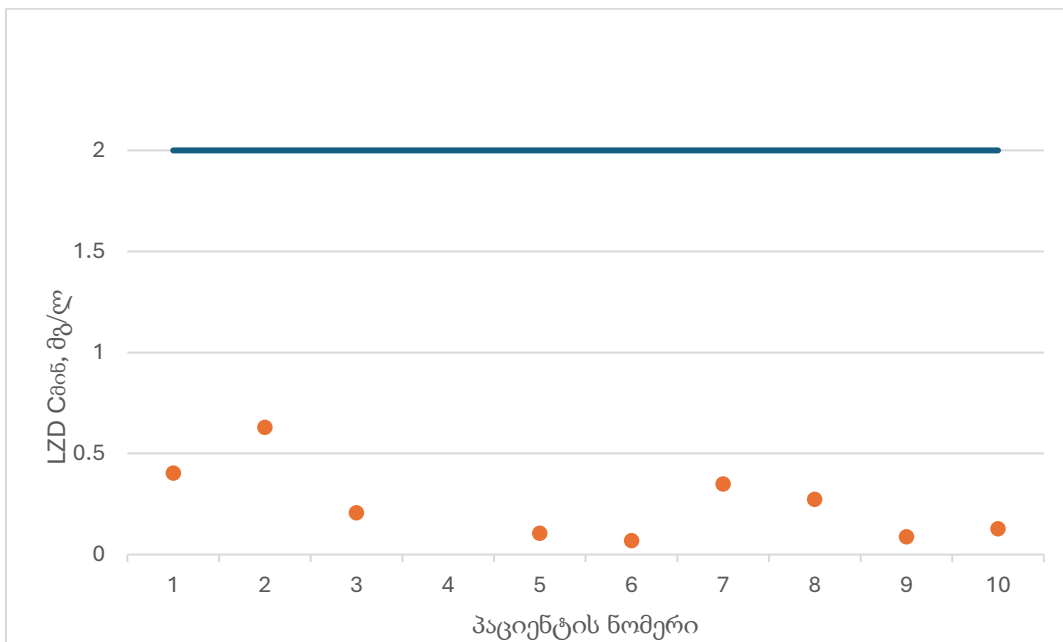
დანართი 10. ლინეზოლიდის საკალიბრო გრაფიკი 1-1000ნგ/მლ დიაპაზონში.



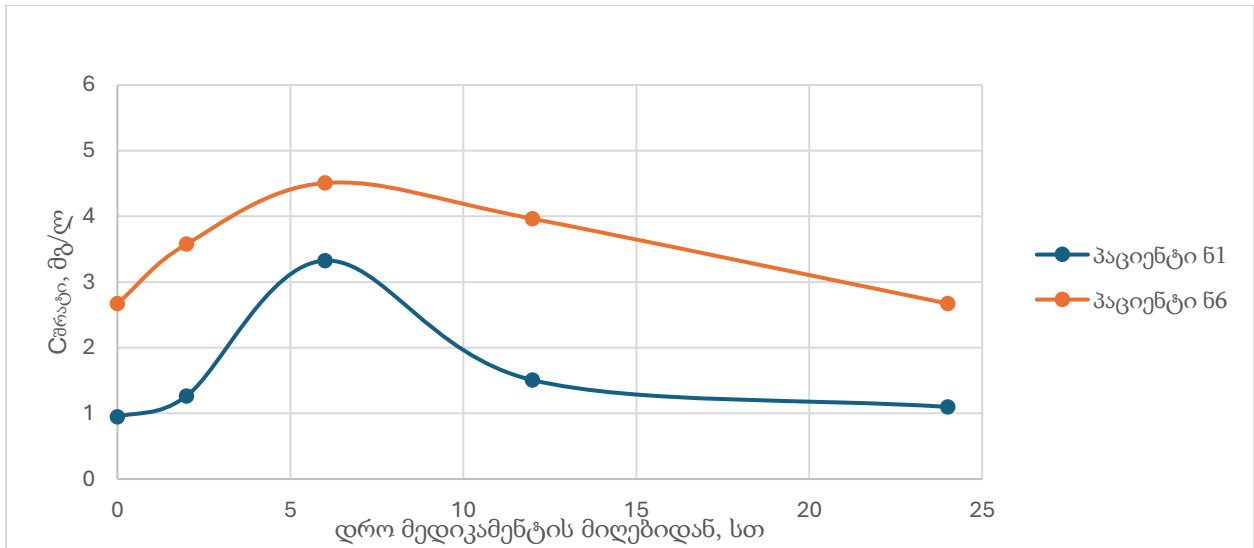
დანართი 11. რაოდენობრივი ანალიზის პროგრამის (QQQ Mass Hunter Quantitative Analysis) ტიპური ინტერფეისი.



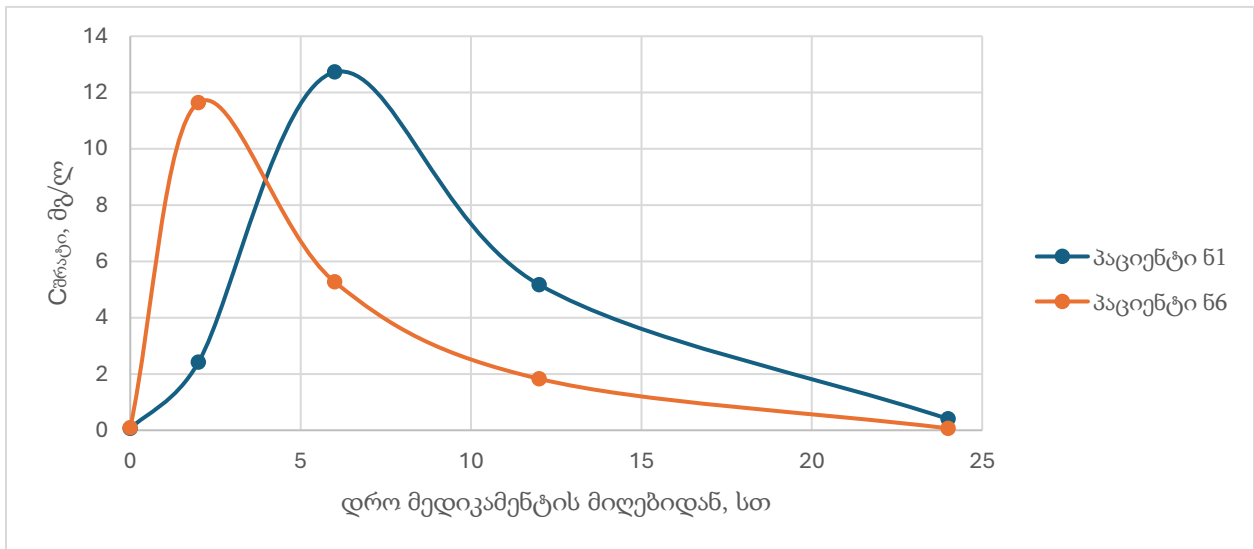
დანართი 12. ბენდაჯილინის Cმონ მგ/ლ.



დანართი 13. ლინეზოლიდის Cმონ (მგ/ლ) და თერაპიული დიაპაზონის ქვედა ზღვარი 2 მგ/ლ.



დანართი 14. ბედაქლინის ფარმაკოკინეტიკური პროფილი.



დანართი 15. ლინეზოლიდის ფარმაკოკინეტიკური პროფილი.