

Факторы, влияющие на вариабельность концентраций ванкомицина в реальной клинической практике

Костицына М.А., Загородникова К.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Мария Александровна Костицына
Эл. почта: masha8@bk.ru

Ключевые слова: ванкомицин, остаточная сывороточная концентрация, персонализированная медицина, клиническая практика.

Нами были проанализированы стационарные концентрации ванкомицина, достигаемые при стандартных методах его дозирования в рутинной клинической практике, а также выявлены факторы, влияющие на их вариабельность. У пациентов с нормальной функцией почек чаще наблюдались низкие значения остаточной сывороточной концентрации (ОСК) ванкомицина (5,7 [3,9; 8,4] мкг/мл). У пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), медиана концентраций ванкомицина составила 8 [4; 14] мкг/мл; у пациентов с почечной недостаточностью без ЗПТ – 12,5 [7,2; 16,4] мкг/мл. У пациентов с нормальной функцией почек, находящихся в ОРИТ, достоверно чаще ($p < 0,05$) значения ОСК были субтерапевтическими (< 5 мкг/мл). С более низкими концентрациями ванкомицина коррелировал также больший объём инфузионной терапии ($r = -0,354$; $p = 0,038$). К повышению концентраций до потенциально токсического уровня приводила несвоевременная коррекция режима дозирования при изменении функции почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью без ЗПТ ($r = -0,39$; $p < 0,05$). Более высокие концентрации отмечались также у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек без ЗПТ при сопутствующей терапии инотропными средствами ($p = 0,068$), петлевыми диуретиками ($p < 0,05$) и нестероидными противовоспалительными средствами ($p < 0,05$). Концентрация альбумина, наличие остаточной функции почек у пациентов с ЗПТ, а также тип используемых для ЗПТ мембран не оказывали значимого влияния на ОСК ванкомицина. Данное исследование показало, что в реальной клинической практике чаще встречаются субтерапевтические концентрации ванкомицина, особенно у пациентов, находящихся в ОРИТ. В целом, отмечена большая индивидуальная вариабельность концентраций, что говорит о необходимости проведения индивидуально-терапевтического лекарственного мониторинга для коррекции режима дозирования.

Factors affecting a variability of serum vancomycin concentrations in clinical practice

Kostitsyna M.A., Zagorodnikova K.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:
Mariya A. Kostitsyna
E-mail: masha8@bk.ru

Key words: vancomycin, trough serum concentration, personalized medicine, clinical practice.

This study assessed vancomycin concentrations in standard dosing regimens in a routine clinical practice and determined factors affecting their variability. Patients with normal renal function more often experienced low trough serum vancomycin concentrations (5.7 [3.9; 8.4] mcg/ml). The median vancomycin concentration in patients receiving renal replacement therapy (RRT) was 8 [4; 14] mcg/ml; in patients with renal failure not receiving RRT – 12.5 [7.2; 16.4] mcg/ml. The sub-therapeutic trough serum vancomycin concentrations (< 5 mcg/ml) were observed significantly more frequently in the ICU patients with normal renal function ($p < 0.05$). The lower vancomycin concentrations correlated with the greater volume of fluid replacement therapy (Spearman $r = -0.354$; $p = 0.038$). The increases in vancomycin concentrations to potentially toxic levels were due to untimely dosing regimen adjustment in patients with changing renal function, especially, in patients with renal failure not receiving RRT (Spearman $r = -0.39$; $p < 0.05$). The higher vancomycin concentrations were also observed in patients with normal and reduced renal function not receiving RRT, but receiving concomitant therapy with inotropic agents ($p = 0.068$), loop diuretics ($p < 0.05$), and non-steroidal anti-inflammatory drugs ($p < 0.05$). Albumin levels, residual renal function in patients receiving RRT as well as a type of membranes used for RRT did not significantly affect trough serum vancomycin concentrations. This study showed that sub-therapeutic vancomycin concentrations occur frequently in clinical practice, especially, in ICU patients. Overall, there is a great inter-patient variability in vancomycin concentrations which requires therapeutic drug monitoring to adjust dosing regimen.

Введение

В настоящее время, несмотря на широкие возможности антимикробной терапии, инфекции остаются важной проблемой современного здравоохранения. Причиной во многом является стремительный рост роли устойчивых к антибиотикам микроорганизмов в этиологии внутрибольничных и внебольничных инфекций. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркнула эту проблему и сформулировала Глобальный план действий по борьбе с антибиотикорезистентностью. Среди основных проблем ВОЗ подчеркивает растущую частоту встречаемости метициллинорезистентного золотистого стафилококка – MRSA [1], при инфицировании которым частота летальных исходов выше, чем в случае обнаружения чувствительных к метициллину штаммов (MSSA). При этом спектр антимикробных препаратов (АМП), способных воздействовать на MRSA, ограничен [2].

В Российской Федерации доля MRSA в 2001 г. составила 33,5% и увеличилась до 54,4% к 2006-2008 гг., а в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по результатам исследования «РИОРИТА» в 2009 г. составила 61,7% от всех выделенных штаммов *S. aureus* [3, 4, 5]. Существует несколько групп АМП, используемых для терапии инфекций, вызванных MRSA, среди которых препаратом первого ряда является ванкомицин – представитель группы гликопептидов [6]. В России в ОРИТ частота назначения ванкомицина составляет 6,3% от всех назначаемых АМП [3]. Антибактериальный эффект ванкомицина в клинической практике зависит от концентрации препарата в очаге инфекции и чувствительности возбудителя, определяемой по значению минимальной подавляющей концентрации (МПК). От концентраций ванкомицина также зависят и его токсические, неблагоприятные эффекты [6]. Известно большое количество факторов, способных изменять показатели фармакокинетики (ФК) ванкомицина, а следовательно, и его концентрацию в организме. Из них наибольшее значение имеет функция почек, т.к. клубочковая фильтрация и, в меньшей степени, канальцевая секреция являются единственными путями его элиминации [7]. Вследствие высокой вариабельности и сложной предсказуемости ФК ванкомицина для наибольшей эффективности и безопасности его применения зарубежные эксперты рекомендуют проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Согласно единственному международному консенсусу [6] по ТЛМ ванкомицина, опубликованному в 2009 г., в качестве лабораторного предиктора эффективности терапии следует использовать показатель отношения площади под фармакокинетической кривой ванкомицина к минимальной концентрации, ингибирующей рост возбудителя инфекции (ПФК/МПК). Суррогатным маркером, позволяющим оценить ПФК/МПК, является остаточная сывороточная концентрация (ОСК) – концентрация в момент перед введением очередной дозы препарата на фоне стабилизированной ФК. При этом значения ОСК в диапазоне 15-20 мкг/мл были рекомендованы как целевые при эндокардите, менингите, остеомиелите и пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких [6]. По данным James и соавт., при любой тяжелой инфекции, вызванной грамположительной флорой, целевое значение ОСК должно быть 20 мкг/мл [8]. Однако при ОСК выше 15 мкг/мл возрастает риск нежелательных эффектов ванкомицина, в частности, нефротоксичности и ототоксичности [6]. Стандартные методы дозирования ванкомицина, без использования ТЛМ, описанные

в инструкциях по применению препарата, основаны на ранних исследованиях ФК и были направлены на достижение ОСК 5-10 мкг/мл [9, 10]. При этом по современным данным, при снижении ОСК ванкомицина <10 мкг/мл возможна селекция штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам [11]. Учитывая низкую доступность ТЛМ в стационарах РФ и значимость достижения необходимых концентраций ванкомицина в организме, представляется важным изучить вариабельность ОСК в реальной клинической практике и выявить значимые факторы этой вариабельности.

Цель

Проанализировать равновесные остаточные концентрации ванкомицина, создаваемые при использовании стандартных методов дозирования, у пациентов в реальной клинической практике, и выявить факторы, предрасполагающие к их вариабельности.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе двух многопрофильных стационаров всех уровней медицинской помощи емкостью 1200 коек и 1050 коек и одного многопрофильного стационара специализированной медицинской помощи на 300 коек. Все стационары были сходными по профилю госпитализированных больных и возможностям оказания помощи инфекционным больным. В исследование включали всех пациентов, получающих терапию ванкомицином по назначению лечащего врача, в том числе пациентов с разной степенью нарушения функции почек. Из-за отсутствия возможности рутинного проведения ТЛМ, во всех стационарах при назначении ванкомицина использовался стандартный режим дозирования, описанный в инструкции по применению. Плазму для определения концентрации ванкомицина собирали на фоне достижения стационарной концентрации: у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек – через 5 периодов полувыведения ванкомицина ($T_{1/2}$), у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), – через 6 дней терапии перед процедурой диализа, после которой было запланировано введение очередной дозы в соответствии с выбранным режимом дозирования.

Концентрацию ванкомицина в плазме определяли методом ВЭЖХ обратной фазы на хроматографе Agilent 1200. С этой целью модифицировали и валидировали метод Backes D. и соавт. (1998). Использовали аналитическую колонку Eclipse XDB C18 4,6×15 мм, диаметр частиц 5 микрон, с предколонкой. В качестве внутреннего стандарта использовали цефазолин [12]. Образцы плазмы готовили с помощью твердофазной экстракции. Детекцию осуществляли флуориметрическим методом при длине волны 210 нм. Мобильная фаза представляла собой градиентно изменяющееся соотношение калий-фосфатного буфера и ацетонитрила. Время удержания ванкомицина составило 5,1 мин, внутреннего стандарта – 9,3 мин. Перекрытия пиков, соответствующих ванкомицину и цефазолину, другими соединениями не наблюдалось.

Расчет концентраций осуществляли по калибровочной кривой, построенной в диапазоне концентраций от 2,5 мкг/мл до 40 мкг/мл ванкомицина. В каждой серии анализов использовали контрольные образцы в диапазоне низких (2,5-5 мкг/мл) и высоких (30 мкг/мл) концентраций. Допустимым считали пре-

дел колебаний концентраций +/-15%. Значения ОСК оценивали следующим образом:

- <5 мкг/мл – экстремально низкие концентрации;
- 5-10 мкг/мл – в терапевтическом интервале согласно ранним рекомендациям по дозированию ванкомицина, но способствующие селекции штаммов с промежуточной чувствительностью к ванкомицину и резистентных штаммов;
- 10-15 мкг/мл – интервал был отдельно выделен как эффективный при нетяжелых инфекциях и не связанный с риском нефротоксичности [6, 13];
- >15 мкг/мл – целевой при тяжелых инфекциях, согласно международному консенсусу по проведению ТЛМ ванкомицина [6].

В зависимости от функции почек как основного фактора индивидуальной вариабельности ФК ванкомицина, пациентов разделили на группы: а) пациенты, получающие ЗПТ; б) пациенты со сниженной функцией почек без ЗПТ; в) пациенты с нормальной функцией почек. Для оценки функции почек использовали расчёт скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта. Статистический анализ выполнен при помощи программы GraphPad Prism 5.0. Использовали описательную статистику, непараметрические методы анализа для расчетных показателей, критерий Фишера для проверки гипотезы равенства долей в группах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 67 пациентов, получавших ванкомицин, из них 27 пациентов, получающих ЗПТ, 8 пациентов с почечной недостаточностью без ЗПТ, и 32 пациента с нормальной функцией почек. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Значения остаточных концентраций ванкомицина при использовании стандартного, расчетного режима дозирования варьировали в широком диапазоне – от 2,3 до 28 мкг/мл. В подгруппах пациентов с различиями в функции почек концентрации различались со статистической достоверностью. Так, у пациентов, получающих ЗПТ, медиана концентраций ванкомицина составила 8 [4; 14] мкг/мл; у пациентов с почечной недостаточностью без ЗПТ – 12,5 [7,2; 16,4] мкг/мл; у пациентов с нормальной функцией почек – 5,7 [3,9; 8,4] мкг/мл (рисунок 1).

Среди всех обследованных пациентов только в 30% случаев ОСК ванкомицина при его стандартном дозировании нахо-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

| | Пациенты, получающие ЗПТ (n=27) | Пациенты с почечной недостаточностью без ЗПТ (n=8) | Пациенты с нормальной функцией почек (n=32) | p |
|--|---------------------------------|--|---|-------|
| Пол | | | | |
| мужчины (% (n)) | 26% (7) | 50% (4) | 59% (19) | >0,05 |
| женщины (% (n)) | 74% (20) | 50% (4) | 41% (13) | >0,05 |
| Возраст | 59±13 | 68±11** | 50±14** | >0,05 |
| Масса тела | 71±15 | 79±17 | 78±15 | >0,05 |
| Мембраны, применяемые при ЗПТ | | | | |
| Высокопоточные (HF) | 41% (11) | | | |
| Низкопоточные (LF) | 59% (16) | | | |
| Терапия ванкомицином: | | | | |
| Эмпирическая | 56% (15) | 50% (4) | 31% (10) | |
| Этиотропная | 44% (12) | 50% (4) | 69% (22) | |
| <i>Enterococcus</i> spp.* | 25% (3) | 75% (3) | 36,4% (8) | |
| MRSE* | 33,3% (4) | – | 13,6% (3) | |
| MRSA* | 16,7% (2) | – | 36,4% (8) | |
| <i>Streptococcus haemolyticus</i> * | 25% (3) | – | – | |
| Микст-инфекция <i>Enterococcus</i> spp. + MRSE* | – | 25% (1) | 13,6% (3) | |
| Нахождение в ОРИТ на момент определения концентрации | 19% (5) | 75% (6) | 50% (16) | |
| Локализация очага инфекции | | | | |
| Пневмония | 4% (1) | – | 3% (1) | |
| Перитонит | 11% (3) | 13% (1) | 32% (10) | |
| Остеомиелит | – | – | 16% (5) | |
| Инфекция кровотока | 59% (16) | 25% (2) | 3% (1) | |
| Другая локализация | 19% (5) | 37% (3) | 16% (5) | |
| Локализация неизвестна | 7% (2) | 25% (2) | 32% (10) | |

* % выделенных микроорганизмов при этиотропной терапии
** $p < 0,05$

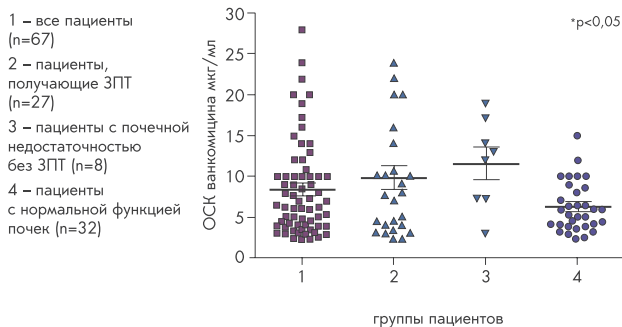


Рисунок 1. Распределение значений ОСК ванкомицина у пациентов в зависимости от функции почек (медиана с межквартильным промежуток)

дилась в предполагаемом целевом диапазоне – 5-10 мкг/мл, при этом в 36% случаев концентрации были экстремально низкими (<5 мкг/мл). У пациентов с почечной недостаточностью концентрации варьировали в наиболее широком диапазоне, при этом более чем в 20% случаев они превышали 15 мкг/мл.

Поскольку исследование носило не экспериментальный, а наблюдательный характер, то был проведен анализ адекватности режима дозирования и соответствие его рекомендованному в зарегистрированных инструкциях по применению лекарственного препарата для исключения этого фактора как причины нецелевых значений ОСК. Анализ соблюдения режима дозирования рутинно проводится службой клинической фармакологии стационаров согласно Приказу МЗ РФ № 494 от 22.10.2003 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов» как компонент внутриабольничной системы контроля качества оказания медицинской помощи. Ре-

зультаты представлены на рисунке 2. Режим дозирования был адекватным (соответствовал официальной инструкции по применению) в 62% случаев ($n=43$), при этом результирующие значения ОСК чаще находились в диапазоне экстремально низких значений. Несоблюдение режима дозирования было зарегистрировано в 38% случаев ($n=24$) и было связано с отсутствием коррекции дозы в соответствии с изменяющейся функцией почек. Более высокие значения ОСК были характерны для пациентов, при терапии которых режим дозирования не соблюдался, между этими параметрами отмечалась статистически значимая корреляция ($r = -0,39$; $p < 0,05$). В группе пациентов, при терапии которых режим дозирования не соблюдался, преобладали пациенты, получающие ЗПТ (80%). Среди пациентов со сниженной функцией почек без ЗПТ, несоблюдение режима дозирования зарегистрировано в 50% случаев.

Поскольку известно, что на ФК ванкомицина может влиять ряд других факторов, таких как тип мембран, используемых для проведения диализа [14, 15], наличие остаточной функции почек (ОФП) у пациентов с ЗПТ [16], а также нахождение в ОРИТ [17], мы проанализировали значение этих и ряда других факторов у наших пациентов.

В лечении пациентов, включенных в наше исследование, применяли 2 типа мембран: низкопоточные (LF) ($n=17$) и высокопоточные (HF) ($n=11$). Было установлено, что частота нахождения концентраций ванкомицина в диапазоне экстремально низких значений наблюдалась независимо от типа используемых мембран ($p=0,95$; ОШ = 1,05 [0,39-2,67]). Мы не обна-

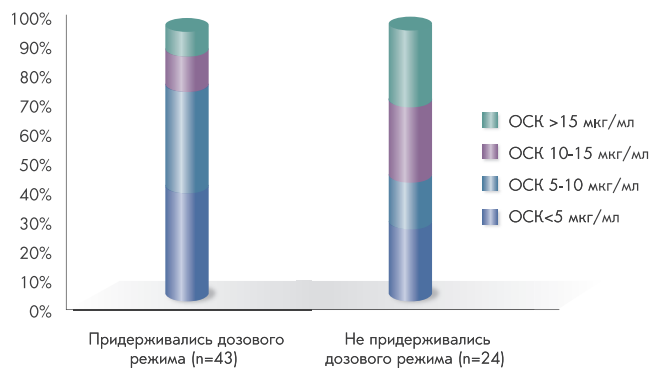


Рисунок 2. Значения ОСК ванкомицина в зависимости от соблюдения режима дозирования

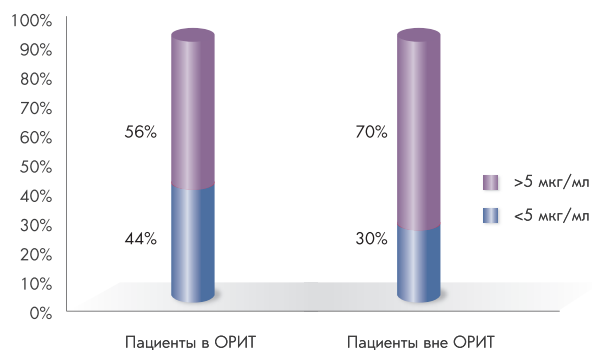


Рисунок 3. Частота обнаружения экстремально низких (<5 мкг/мл) значений ОСК ванкомицина у пациентов, находящихся в ОРИТ

ружили зависимости низких концентраций ванкомицина от наличия или отсутствия у пациентов ОФП. Различия в значениях ОСК между группами с ОФП и без ОФП были недостоверными ($p=0,92$). В то же время мы обнаружили, что у пациентов, на момент определения концентрации ванкомицина находившихся в ОРИТ, достоверно чаще ($p < 0,05$) значения ОСК были < 5 мкг/мл (рисунок 3). При этом не наблюдалось достоверных различий между медианами ОСК у пациентов в ОРИТ с нормальной функцией почек ($5,5 \pm 2,3$ мкг/мл) и сниженной функцией почек ($8,1 \pm 5,2$ мкг/мл) ($p=0,27$). При оценке влияния объема инфузионной терапии на ОСК получена достоверная обратная корреляция ($r = -0,354$; $p=0,038$).

Значения ОСК ванкомицина не коррелировали с уровнем альбумина ($r = 0,043$; $p=0,702$). Отмечена тенденция, не достигшая статистической достоверности, к более высоким медианам ОСК у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек без ЗПТ, получающих инотропную терапию – 13,0 [7,0-14,0] против 6,3 [4,1-10,0] мкг/мл ($p=0,068$; критерий Манна-Уитни). Получены достоверные различия ОСК в группах пациентов, получающих и не получающих терапию петлевыми диуретиками: 8,0 [4,7-14] и 5,3 [4,0-7,0] мкг/мл соответственно ($p=0,028$; критерий Манна-Уитни). При анализе значений ОСК в группе пациентов с нормальной и сниженной функцией почек выявлено, что у пациентов, получающих сопутствующую терапию НПВС, значения ОСК 8 [5,2-14] мкг/мл достоверно выше, чем у пациентов, не получающих НПВС – 6,0 [4,0-8,5] мкг/мл ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Обсуждение

В нашем исследовании были проанализированы равновесные концентрации (ОСК) ванкомицина, достигаемые в рутинной клинической практике в стационарах Санкт-Петербурга при использовании стандартного режима дозирования, рекомендованного в инструкции по применению. Несмотря на то, что медиана значений концентраций у всех пациентов и у пациентов с нормальной функцией почек находилась в интервале, на который направлен приведенный в инструкции алгоритм дозирования (5-10 мкг/мл), в более чем 30% случаев концентрации были экстремально низкими (< 5 мкг/мл). К сожалению, мы не можем сопоставить эти данные с данными других авторов, поскольку исследования, посвященные расчетному алгоритму, датируются 1970-80-ми гг., и нельзя исключить, что в результате изменившегося характера терапии, изменившейся тактики лечения пациентов с инфекцией, в настоящее время данный алгоритм не является адекватным для более чем одной трети пациентов [9, 10]. Учитывая натуралистический характер исследования, мы провели анализ возможных нарушений указанного режима дозирования, допускаемых в клинической практике. Выяснилось, что такие нарушения присутствуют в большей или меньшей степени в 38% случаев, но приводят они чаще к увеличению концентраций ванкомицина, поскольку связаны, в основном, с несвоевременной коррекцией кратности введения при изменяющейся функции почек у пациентов, и не объясняют низких концентраций ванкомицина. Выявленная проблема говорит, скорее всего, о недооценке нестабильности гемодинамики и нестабильной функции почек в рутинной клинической практике, значению которой посвящено немало исследований [18]. В нашем исследовании выяснилось, что, несмотря на коррекцию режима дозирования по клиренсу креатинина у пациентов с нарушенной функцией почек, в реальной

клинической практике наблюдаются более высокие значения ОСК, и они часто превышают 15 мкг/мл, попадая в интервал увеличения токсичности. Мониторинг изменяющейся функции почек у пациентов является сложным и затратным мероприятием, но наше исследование говорит о том, что ему необходимо уделять внимание, т.к. дозирование препаратов, зависящих, как ванкомицин, от функции почек, без своевременной коррекции становится неадекватным и может привести к потенциально предотвратимым нежелательным явлениям. В нашем исследовании мы не наблюдали нежелательных явлений ванкомицина, вероятно, потому, что в целом концентрации были не такими высокими и не превышали допустимый с точки зрения современных рекомендаций уровень.

Необходимо отметить, что с целью увеличения клиренса веществ с большей молекулярной массой технология изготовления мембран, используемых для ЗПТ, постоянно совершенствуется. Наряду с ростом клиренса средних молекул растет и клиренс ванкомицина. Ванкомицин не фильтруется при гемодиализе с использованием низкопоточных (LF) мембран и может значимо диализироваться при использовании высокопоточных (HF) мембран [14, 15]. В нашем исследовании таких пациентов было немного, и возможно по этой причине мы не обнаружили различий в концентрациях ванкомицина при использовании LF или HF мембран. С другой стороны, мы обнаружили, что экстремально низкие значения ОСК ванкомицина чаще наблюдались у пациентов в ОРИТ. Это согласуется с результатами других исследований. Так, Varghese J. и соавт. связывают уменьшение концентраций у пациентов в ОРИТ с более интенсивной инфузионной терапией, увеличением скорости клубочковой фильтрации и клиренса лекарственных препаратов вследствие увеличения сердечного выброса и кровотока в почках, увеличением объема распределения [19]. С этими данными согласуется и наше наблюдение более низких концентраций ванкомицина при увеличении объема инфузионной терапии. Ванкомицин способен связываться с белками плазмы, что послужило причиной анализа взаимосвязи концентраций ванкомицина с концентрациями альбумина. Вероятно, в связи с тем, что связь с белками не настолько высока, мы не наблюдали значимой корреляции этих показателей. В нашем исследовании наличие у пациентов на ЗПТ ОФП лишь на уровне тенденции было связано с более низкими концентрациями ванкомицина, что, однако, может быть связано с малочисленностью сравниваемых групп. Наблюдавшаяся недостоверная тенденция согласуется с данными Pallotta K. и соавт., по мнению которых наличие ОФП с клиренсом креатинина

15 мл/мин может быть причиной снижения ОСК ванкомицина до 40% [16]. Согласно данным Varghese J. и соавт., сопутствующая терапия может оказывать влияние на ОСК ванкомицина – например, инотропные препараты, увеличивая сердечный выброс, повышают почечный кровоток [19]. По данным Cappelletty D. и соавт., Moh'd H. и соавт., терапия ванкомицином совместно с фуросемидом может потенцировать развитие нефротоксического эффекта, однако, влияние терапии на ОСК не описано [20, 21]. Вопреки ожидаемому уменьшению концентраций при наличии инотропной терапии и терапии петлевыми диуретиками, которые должны стимулировать выведение ванкомицина с мочой, мы обнаружили, что такая сопутствующая терапия приводит, напротив, к увеличению концентраций ванкомицина. Такое наблюдение можно связать с причиной назначения указанных средств. Возможно, у этих пациентов имелось нарушение выделительной функции почек по причине гипоперфузии или интоксикации. Вероятно, наблюдавшееся нами повышение концентраций ванкомицина при сопутствующей терапии НПВС также связано с заложенным в механизме их действия снижением кровотока в почках.

Полученные нами данные говорят о том, что при стандартном дозировании для всех пациентов концентрации ванкомицина сложно предсказуемы, поскольку на них влияет целый ряд динамично изменяющихся индивидуальных факторов. Именно по этой причине в мире наиболее часто дозирование ванкомицина осуществляется индивидуально с помощью ТЛМ.

Выводы

В рутинной клинической практике наблюдается значительная вариабельность стационарных концентраций ванкомицина, достигаемых при стандартных методах дозирования. У пациентов с нормальной функцией почек чаще наблюдаются низкие концентрации ванкомицина, у пациентов с ЗПТ – как низкие, так и высокие. Несоблюдение режима дозирования, связанное с несвоевременной коррекцией дозы при изменении функции почек, чаще приводит к увеличению концентраций ванкомицина. К более высоким концентрациям также приводит сопутствующая инотропная терапия, терапия петлевыми диуретиками и НПВС. Значимой причиной снижения концентрации у пациентов с нормальной функцией почек является нахождение пациентов в ОРИТ, а также большой объем инфузионной терапии. Таким образом, очевидно, что для создания эффективных концентраций ванкомицина в клинической практике необходим персонализированный подход и проведение ТЛМ.

Литература

1. Resistance to antimicrobials. Fact sheet #194, April 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru/>. Russian. (Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень №194, Апрель 2015 г. Доступно по адресу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru/>.)
2. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N., et al. Comparison of mortality associated with methicillin resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2003;36:53-59.
3. Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnich A.V., and the RIORITA Study Group. Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2011;13(4):294-303. Russian. (Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТА. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(4):294-303.)
4. Dekhnich A.V., Edelstein I.A., Narezkina A.D., et al. Epidemiology of Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of *Staphylococcus aureus* in Russia: Results of Prospective Multicenter Study. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2002;4(4):325-336. Russian. (Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и соавт. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(4):325-336.)
5. Romanov A.V., Dekhnich A.V. MRSA Typing: Which Methods are the Most Appropriate for Different Purposes? Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2011;13(2):168-176. Russian. (Романов А.В., Дехнич А.В. Типирование MRSA: какие методы остаются опти-

- мальными для решения различных задач? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(2):168-176.].
6. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J.C., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:82-98.
 7. Matzke G.R., Zhanel G.G., Guay D.R. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11:257-282.
 8. James J.K., Palmer S.M., Levine D.P., Rybak M.J. Comparison of Conventional Dosing versus Continuous-Infusion Vancomycin Therapy for Patients with Suspected or Documented Gram-Positive Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(3):696-700.
 9. Geraci J.E. Vancomycin. *Mayo Clin Proc.* 1977;52(10):631-634.
 10. Rotschafer J.C., Crossley L.K., Zaske D.E., et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;22(3):391-394.
 11. Sakoulas G., Gold H.S., Cohen R.A., et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:699-704.
 12. Backes D.W., Aboleneen H.I., Simpson J.A. Quantitation of vancomycin and its crystalline degradation product (CDP-1) in human serum by high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 1998;16(8):1281-1287.
 13. Minejima E., Choi J., Beringer P., et al. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3278-3283.
 14. Castellano I., González Castillo P.M., Covarsí A., et al. Vancomycin dosing in hemodialysis patients. *Nefrologia.* 2008;28(6):607-612.
 15. Launay-Vacher V., Izzedine H., Mercadal L., Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care.* 2002;6:313-316.
 16. Pallotta K.E., Manley H.J. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial.* 2008;21(1):63-70.
 17. Scaglione F., Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *International J Antimicrob Agents.* 2008;32(4):294-301.
 18. Luyt C.E., Bréchet N., Trouillet J.-L., Luyt J.C. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014;18(5):480.
 19. Varghese J.M., Roberts J.A., Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):19-34.
 20. Cappelletty D, Jablonski A, Jung R. Risk factors for acute kidney injury in adult patients receiving vancomycin. *Clin Drug Investig.* 2014;34(3):189-193.
 21. Moh'd H, Kheir F, Kong L., et al. Incidence and predictors of vancomycin-associated nephrotoxicity. *South Med J.* 2014;107(6):383-388.