



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1*28

Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики

Борисов А.М.¹, Галанкин Т.Л.², Божкова С.А.¹, Вербицкая Е.В.², Касимова А.Р.^{1,2}, Королёва Е.М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Алексей Михайлович Борисов
Эл. почта: gaspardornery@gmail.com

Ключевые слова: ванкомицин, терапевтический лекарственный мониторинг, остаточная концентрация, фармакокинетика, ИОХВ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало одобрения этического комитета.

Цель. Изучить частоту достижения целевых значений остаточной концентрации (ОК) ванкомицина и выявить факторы, влияющие на данный показатель.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное исследование ОК ванкомицина у 471 пациента, получавшего инфузии ванкомицина в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р.Р. Вредена по поводу инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) после ортопедических операций в период с 01.01.2014 г. по 31.05.2016 г.

Результаты. Целевые значения ОК на третьи сутки введения ванкомицина были достигнуты у 12,1% пациентов, после коррекции режима дозирования – у 20,3% пациентов. Многофакторный анализ выявил связь ОК с возрастом (повышение ОК у возрастных пациентов) и полом (более высокая ОК у женщин). Несмотря на то что в большинстве случаев назначаемые дозы ванкомицина соответствовали рекомендуемому, целевые значения ОК ванкомицина были достигнуты только у небольшой доли пациентов. Наименьшая частота достижения целевых концентраций отмечена у пациентов молодого возраста. В исследовании предложена многофакторная модель ОК ванкомицина, на основании которой можно осуществить индивидуальный подбор дозы с учетом возраста и пола пациента.

Выводы. Возраст оказался значимым фактором, влияющим на ОК ванкомицина. Низкое прогнозируемое значение ОК ванкомицина или высокий риск развития нефротоксичности препарата может рассматриваться как основание для выбора альтернативных антибиотиков для этиотропной терапии ИОХВ в травматолого-ортопедической практике.

Original Article

Therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with infectious complications in traumatology and orthopedics

Borisov A.M.¹, Galankin T.L.², Bozhkova S.A.¹, Verbitskaya E.V.², Kasimova A.R.^{1,2}, Koroleva E.M.¹

¹ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Alexey M. Borisov
E-mail: gaspardornery@gmail.com

Key words: vancomycin, therapeutic drug monitoring, residual concentration, pharmacokinetics, SSI.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Ethical compliance: no need for ethics committee approval.

Objective. The purpose of this study was to study the frequency of achievement of target values of vancomycin residual concentration (RC) and to identify the factors influencing this indicator.

Materials and methods. A retrospective observational study of vancomycin RC was performed in 471 patients who received vancomycin infusions in the department of purulent surgery of the RSRI of TO named after R.R. Vreden about capillary instillation after major orthopedic operations over the period from 01.01.2014 to 05.31.2016.

Results. The target RC values on the third day of vancomycin administration reached 12.1% of patients (76.2% below target RC), after correction of the dosing regimen, the target RC was achieved in 20.3% of patients (56.9% below target RC). Multivariate analysis revealed a connection between RC and age (an increase in RC in age patients) and sex (a higher RC in women). In most cases, the prescribed doses of vancomycin corresponded to the recommended, however, the target RC levels of vancomycin were achieved only in a small proportion of patients.

Conclusions. At the same time, the lowest frequency of reaching target concentrations was observed in young patients. The study proposed a multifactor model of vancomycin RC, on the basis of which it is possible to carry out the best correction of dosing taking into account the factors of age and sex.

Введение

Инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ) является одним из тяжелых осложнений ортопедической хирургии. Ее развитие ассоциируется с различными клиническими, финансовыми и социальными последствиями: увеличение количества койко-дней, смертности, риска повторной госпитализации и расходов на лечение [1]. Сегодня в мире ИОХВ занимает третье место по частоте встречаемости среди нозокомиальных инфекций (от 12% до 16%), при этом от 2% до 5% ортопедических операций осложняются развитием ИОХВ [2, 3]. Наиболее частыми возбудителями данного осложнения после ортопедических операций выступают грамположительные микроорганизмы, при этом во всем мире более чем в половине случаев возбудителями ИОХВ после ортопедических операций являются два вида стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) [4]. Так, по собственным данным РНИИТО им. Р.Р. Вредена, стафилококки составляют 84,9% всех грамположительных возбудителей ИОХВ, а частота выделения метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) достигает 31,2% [5].

С момента внедрения в клиническую практику протоколов антибиотикопрофилактики ИОХВ, предполагающих рутинное назначение соответствующего антимикробного препарата (АМП) всем пациентам, поступающим для хирургического лечения, стала неуклонно расти доля метициллинорезистентных штаммов в структуре возбудителей ортопедической инфекции, что в свою очередь привело к увеличению потребления АМП с анти-MRSA активностью, в частности ванкомицина [6]. До настоящего времени ванкомицин является одним из основных препаратов, применяемых в случае инфекции, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями. В инструкциях к различным дженерикам ванкомицина сохраняются рекомендации, ограничивающие его суточную дозу 2 г, но Федеральное руководство по использованию лекарственных средств рекомендует дозирование ванкомицина с учетом остаточной концентрации (ОК), и эта рекомендация не содержит указаний на максимальную суточную дозу [7]. Однако известно, что суточная доза более 4 г ассоциируется со значимым увеличением риска развития острого поражения почек [8]. Значения ОК ванкомицина в пределах от 5 до 20 мкг/мл могут быть терапевтически эффективными у пациентов с MRSA-инфекциями, если минимальная подавляющая концентрация (МПК) препарата <2 мг/л, поскольку в этих условиях достигается такое соотношение площади под фармакокинетической кривой к МПК, которое обеспечивает бактерицидное действие [9]. Однако при ОК ванкомицина <10 мкг/мл возникает риск формирования «окна селекции» для устойчивых штаммов бактерий. В свою очередь, при лечении тяжелых инфекций, к которым помимо бактериемии, эндокардита, менингита, нозокомиальной пневмонии относится и остеомиелит, рекомендовано стремиться к достижению ОК ванкомицина в пределах 15–20 мкг/мл [9].

С 2011 г. в РНИИТО им. Р.Р. Вредена вошло в практику выполнение терапевтического лекарственного мо-

нитинга (ТЛМ) ванкомицина у всех пациентов, которые получают его системно.

Цель данного исследования – изучить частоту достижения целевых значений ОК ванкомицина и выявить факторы, влияющие на данный показатель.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование были включены пациенты, получавшие комплексное лечение (в том числе инфузионную терапию ванкомицином) в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р.Р. Вредена по поводу ИОХВ после ортопедических операций в период с 01.01.2014 г. по 31.05.2016 г. Исследование проводилось без поправки на торговое название ванкомицина. Один пациент за 14-дневный курс мог получать до трех различных дженериков. Подбор дозы ванкомицина осуществлялся с учетом массы тела пациента. Суточная доза составляла 30–40 мг/кг, но не более 4 г/сут, осуществлялось двух- или трехкратное введение ванкомицина, длительность курса в среднем составляла 10–14 суток.

Согласно медицинской документации, в рутинной практике РНИИТО им. Р.Р. Вредена ТЛМ ванкомицина проводился всем пациентам, получавшим ванкомицин системно, на третьи сутки после начала терапии (ОК-1). Таким образом, в зависимости от режима дозирования пациент получал от трех до пяти доз препарата к моменту оценки ОК-1. В тех случаях, когда доза ванкомицина была скорректирована, повторное исследование (ОК-2) также выполнялось на третьи сутки после коррекции. Взятие крови осуществлялось непосредственно перед введением очередной дозы ванкомицина (перед четвертой дозой или любой последующей) в пробирку с активатором свертывания; в направлении на исследование персонал отделения заполнял идентификационные данные пациента, антропометрические характеристики (рост, масса тела), режим дозирования препарата и его торговое наименование.

Определение ванкомицина в сыворотке крови после ее предварительной депротеинизации осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием в режиме градиентного элюирования на приборе Perrin Elmer (США). Хроматографическое разделение компонентов пробы выполнялось на обратнофазной колонке 250 × 4,6 мм с сорбентом типа С18, диаметр частиц сорбента – 5 мкм. Предел детектирования – 0,1 мкг/мл ванкомицина.

Клинический фармаколог оценивал полученные результаты и давал рекомендации о дальнейшей тактике дозирования ванкомицина и контрольном мониторинге безопасности терапии. Вся процедура ТЛМ от взятия крови до коррекции дозы препарата выполнялась в течение рабочего дня.

Все полученные из медицинской документации данные, включающие идентификационные и антропометрические данные пациента, результаты ТЛМ ванкомицина, режим дозирования и количество полученных доз, были обезличены и внесены в специально разработанный электронный журнал на основе MS Office Excel

2007. При валидации и очищении полученных данных значения переменных с явными ошибками, не подлежащие восстановлению (например, рост менее 140 см при возрасте старше 18 лет и массе более 60 кг) заменены на пропуски; опечатки по возможности исправлены (например, возраст 556 лет исправлен на 56 лет). Из последующего анализа исключены 8 пациентов с режимом дозирования 1 инфузия в сутки. В общей сложности в финальный анализ данных включен 471 пациент.

Ориентируясь на рекомендацию о целевом значении ОК ванкомицина для пациентов с остеомиелитом в диапазоне 15–20 мкг/мл [9], ОК <15 мкг/мл, расценивалась как недостаточная, а ОК >20 мкг/мл – как потенциально опасная концентрация.

Поскольку снижение экскреторной функции почек с возрастом является общеизвестной закономерностью и может существенно влиять на фармакокинетику ванкомицина у пациентов пожилого и старческого возраста, в исследуемой популяции были выделены 3 группы в зависимости от возраста (исключены 27 записей, в которых отсутствовали данные о возрасте): молодые пациенты – до 45 лет (N = 135; медиана (Me) возраста – 34,0 лет), средняя возрастная группа – от 45 до 58 лет включительно (N = 121; Me – 54,0 лет), пациенты пожилого и старческого возраста – от 59 лет и старше (N = 188; Me – 67,0 лет).

Статистический анализ выполнен в лаборатории фармакоэпидемиологии и фармакокинетики ПСПБГМУ им. И.П. Павлова на языке программирования R (версия 4.2, The R Foundation for Statistical Computing, 2017). Для описательной статистики количественных показателей использовалась медиана (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартили, среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD); для номинальных данных – абсолютная (N) и относительная (%) частоты. Для оценки взаимосвязи показателей использованы следующие тесты: коэффициент корреляции Пирсона с оценкой его значимости, тест Манна – Уитни, точный критерий Фишера или Хи-квадрат Пирсона, тест Крускала – Уоллиса. Оценка согласия распределения с нормальным законом производилась визуально и с помощью теста Шапиро – Уилка. Все статистические тесты – двусторонние, вероятность ошибки I рода (α) принята равной 0,05. Многофакторный анализ выполнен с помощью общей линейной модели; ОК трансформирована по формуле $\ln(x + 1)$ для получения нормального распределения. С помощью однофакторного анализа была оценена связь ОК-1 с дозой, возрастом, полом, основными антропометрическими данными (рост, масса тела) и их расчетными производными (индекс массы тела – ИМТ, площадь поверхности тела по формуле Дюбуа). Также была построена многофакторная модель без учета взаимодействия факторов. Включение факторов в общую модель производили в следующем порядке: дозу и кратность введения включали вне зависимости от результатов, полученных в однофакторном анализе, далее производили поиск существенных конфаундеров (факторов, имеющих связь одновременно с дозой/кратностью и ОК), после чего включали оставшиеся факторы, ориентируясь на их значимость и долю объясненной дисперсии (R^2). Пациенты с пропущенными значениями исключались из

анализа. Следует отметить, что с каждым новым фактором количество пациентов, включенных в процесс построения модели, уменьшалось, так как по каждому фактору в базе данных имелось то или иное количество пропущенных значений.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 219 (46,5%) мужчин и 233 (49,5%) женщин, у 19 (4,0%) пациентов пол не отмечен. Возраст был указан у 206 мужчин (M = 50,5 лет; SD = 15,3) и у 223 женщин (M = 55,6 лет; SD = 15,7). Медиана суточной дозы ванкомицина в расчете на массу тела у пациентов всех возрастных групп соответствовала актуальным рекомендациям по дозированию, но при этом статистически значимо уменьшалась с увеличением возраста (Таблица 1). Следует отметить, что данные по суточным дозам были доступны у 451 (95,7%) пациента, данные по массе тела – у 306 (65,0%), а общее число больных, у которых не было пропущенных данных по дозе, массе и возрасту, составило 283 (60%).

Данные по ОК-1 имелись у 470 (99,8%) пациентов, по ОК-2 – у 123 (26,1%). Целевых значений ОК-1 достигли 12,1% (n = 57) пациентов, у 11,7% (n = 55) ОК-1 была превышена. Целевых значений ОК-2 достигла большая доля пациентов – 20,3% (n = 25), но и превышение ОК-2 встречалось также чаще – у 22,8% (n = 28) пациентов.

На Рисунке 1 представлена выявленная связь между целевой ОК и возрастной группой. Данные по ОК-1 и возрасту имели 443 (94,0%) пациента, по ОК-2 и возрасту – 117 (24,8%). Пациенты старших возрастных групп почти в 2 раза чаще достигали целевую ОК-1, но также часто у них отмечалось и превышение целевых значений. Указанные тенденции сохранились и для ОК-2.

По результатам однофакторного анализа (Таблица 2) установлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на значение ОК-1 были возраст, пол и рост пациента, а также кратность введения ванкомицина.

Отсутствие связи между ОК-1 и дозой ванкомицина является прямым следствием индивидуального подбора дозы препарата с целью достижения одинаковых терапевтических концентраций ванкомицина у каждого пациента, поэтому следующим этапом анализа было выявление конфаундеров, то есть переменных, которые использовались для подбора дозы препарата. Конфаундеры удовлетворяют следующему признаку: од-

Таблица 1. Суточная доза ванкомицина у пациентов различных возрастных групп

Параметр	Молодые	Средний возраст	Пожилые
N (пропуски)	91 (44)	76 (45)	116 (72)
Суточная доза (мг/кг/сут), Me (Q1–Q3)	35,3 (11,5–60,0)	32,3 (10,5–50,0)	29,4 (16,7–50,0)
Тест Крускала – Уоллиса	p < 0,001		

N – количество пациентов, включенных в анализ; пациенты с пропущенными значениями возраста, массы тела или дозы исключены из анализа.

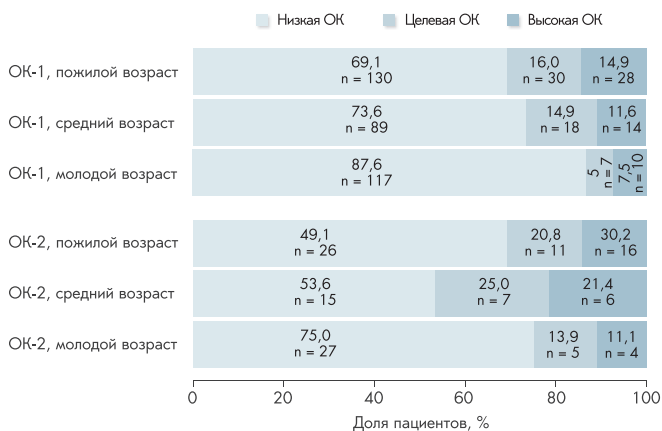


Рисунок 1. Достижение целевых значений ОК у пациентов различных возрастных групп до (ОК-1, n = 443) и после коррекции (ОК-2, n = 117) дозы ванкомицина

новременное наличие связи с независимой переменной (дозой) и зависимой переменной (ОК). Поиск привел к выявлению четырех основных конфаундеров: возраст, пол, масса тела и рост. Связь возраста с дозой и ОК не зависела от включения в модель остальных факторов, а пол, масса тела и рост оказались взаимозаменяемыми факторами, поскольку имели выраженную корреляцию

друг с другом: r (пол, масса тела) = 0,23; r (пол, рост) = 0,69; r (масса тела, рост) = 0,43. В итоге в финальную модель был включен фактор пола, так как данный показатель имел наименьшее количество пропущенных значений. После включения в модель дозы, кратности введения, возраста и пола остальные факторы теряли значимость.

В Таблице 3 приведены модельные коэффициенты и их изменение при включении дополнительных факторов. Включение в модель возраста увеличило коэффициент дозы на 231%, что характеризует возраст как крайне выраженный конфаундер. Модель не испытывала проблем с мультиколлинеарностью (максимальная корреляция между включенными факторами не превышала 0,30, инфляция дисперсии факторов приближалась к 1).

Уравнения для расчета ОК-1 при наличии исходных значений факторов выглядят следующим образом:

двукратное введение, женщины:

$$ОК-1 = \exp(1,02 + 0,31 * Доза + 0,018 * Возраст) - 1;$$

двукратное введение, мужчины:

$$ОК-1 = \exp(0,82 + 0,31 * Доза + 0,018 * Возраст) - 1;$$

трехкратное введение, женщины:

$$ОК-1 = \exp(1,60 + 0,31 * Доза + 0,018 * Возраст) - 1;$$

трехкратное введение, мужчины:

$$ОК-1 = \exp(1,40 + 0,31 * Доза + 0,018 * Возраст) - 1;$$

Таблица 2. Однофакторный анализ связи ОК-1 с ключевыми факторами

Факторы	Подгруппы	Коэффициенты модели	Значимость коэффициента	N	R ²
Возраст, годы	(оценка тренда)	0,017	$p < 0,0001$	429	0,15
Кратность/сутки	2 инфузии	референтная подгруппа 0,46	$p < 0,0001$	456	0,05
	3 инфузии				
Рост, м	(оценка тренда)	-0,017	$p < 0,0001$	282	0,05
Пол	Женщины	референтная подгруппа -0,22	$p < 0,001$	437	0,03
	Мужчины				
ИМТ, кг/м ²	-	0,012	0,064	281	0,01
Суточная доза, мг/кг/сут	-	0,0073	0,12	294	0,01
Площадь поверхности тела, м ²	-	-0,24	0,16	281	0,01
Доза, г/введение	-	-0,054	0,60	451	0,00
Масса тела, кг	-	0,00073	0,70	294	0,00

Связь между ОК-1 и факторами проанализирована с помощью линейной регрессии, при этом ОК трансформировалась по формуле $\ln(ОК + 1)$ для получения нормального распределения; N – количество пациентов без пропущенных значений; пациенты с пропущенными значениями исключены из анализа.

Таблица 3. Изменение коэффициентов модели при последовательном включении факторов в многофакторную модель

Фактор	Модель 1, R ² = 0,05	Модель 2, R ² = 0,22	Финальная модель, R ² = 0,24
Доза, мг	0,09, $p = 0,38$	0,28 (+ 231%), $p = 0,0039$	0,31 (+ 244%), $p = 0,0021$
Кратность, 2–3 раза/сут	0,48, $p < 0,0001$	0,58 (+ 20%), $p < 0,0001$	0,58 (+ 19%), $p < 0,0001$
Возраст, годы	-	0,019 (+ 10%*), $p < 0,0001$	0,018 (+ 8%), $p < 0,0001$
Пол, женский – мужской	-	-	- 0,20 (+ 22%*), $p = 0,0012$

ОК трансформировалась по формуле $\ln(ОК + 1)$ для получения нормального распределения; доза и возраст включены в модель в качестве трендовых (количественных) переменных; кратность инфузии и пол включены в виде фиктивных (категориальных) переменных с констрастами 0 и 1; суммы квадратов рассчитаны по SS III типу (порядок факторов не играет значения); в модель включены только пациенты без пропущенных значений – 413 (87,7%);

* Изменение коэффициента по сравнению с однофакторным анализом.

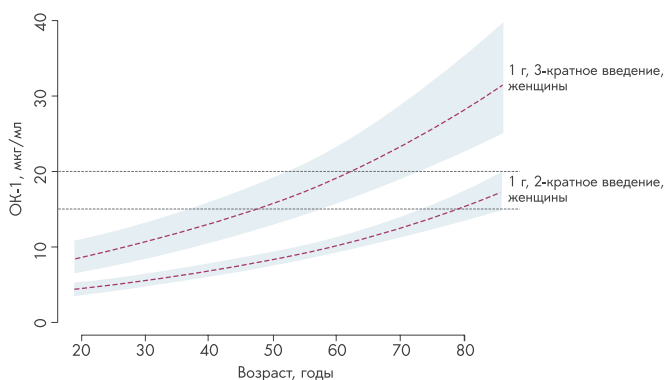


Рисунок 2. Визуализация двух примеров прогнозирования ОК-1 с помощью полученной многофакторной модели с 95% доверительными интервалами

На Рисунке 2 приведены примеры визуализации предсказаний с помощью полученной многофакторной модели с 95% доверительными интервалами.

С момента начала применения ванкомицина в клинической практике 60 лет назад менялись подходы к режимам его дозирования: от жестких рекомендаций придерживаться установленных доз до определения индивидуального клиренса ванкомицина [10]. Долгое время также не утихали споры о том, что важнее в режиме дозирования: пиковая концентрация, остаточная концентрация или время инфузии [11]. К очередному консенсусу пришли в 2009 г., когда были приняты рекомендации по ТЛМ ванкомицина, в которых ОК ванкомицина определялась как ключевой фактор для выбора режима дозирования, и для лечения остеомиелита целевые значения ОК были определены на самом высоком из возможных вариантов – 15–20 мкг/мл (с уровнем доказательности IIIb). Этими же рекомендациями было допущено применение «агрессивных» доз ванкомицина – 3–4 г/сут [9]. По-видимому, существенную

роль в этом сыграли низкие концентрации препарата, создаваемые в инфицированной костной ткани. В экспериментальном исследовании Vue M. и соавт. было показано, что в периимплантной костной ткани максимальная концентрация ванкомицина достигает в среднем 4,1 мкг/мл, что составляет только 10% от концентрации в плазме [12].

Ключевую роль в выборе оптимального режима антимикробной терапии (АМТ) играет МПК. Считается, что МПК >2 мг/л является показанием для выбора альтернативных ванкомицину АМП (даптомицин, линезолид, тедизолид, цефтаролин), поскольку невозможно достичь в тканях эффективной концентрации ванкомицина, не превышая рекомендуемой максимальной дозы 4 г/сут [11].

В данном исследовании мы ставили целью не оценить эффективность и безопасность лечения при достижении рекомендованных концентраций, а выяснить, как часто при рутинном назначении ванкомицина в ортопедическом стационаре достигаются рекомендованные значения.

Несмотря на то что в большинстве случаев назначаемые дозы ванкомицина соответствовали рекомендуемым (Таблица 1), в исследуемой популяции целевые значения ОК ванкомицина были достигнуты только у 5,2–16% пациентов в зависимости от возрастной группы. Наименьшая частота достижения целевых концентраций и наименьшая достигаемая ОК-1 ванкомицина выявлены при этом у пациентов молодого возраста. Такой результат, вероятно, обусловлен высокой фильтрационной способностью почек в молодом возрасте. Логично предположить, что снижение почечного клиренса у пациентов старшей возрастной группы являлось причиной не только увеличения частоты достижения целевой ОК ванкомицина, но и статистически значимого роста количества случаев с превышением целевых значений. Сходные результаты были получены в аналогичных исследованиях [13].

Оценка медианы значений ОК ванкомицина и значений в диапазоне от первого до третьего квартиля (Рисунок 3) показывает, что пациенты молодого воз-

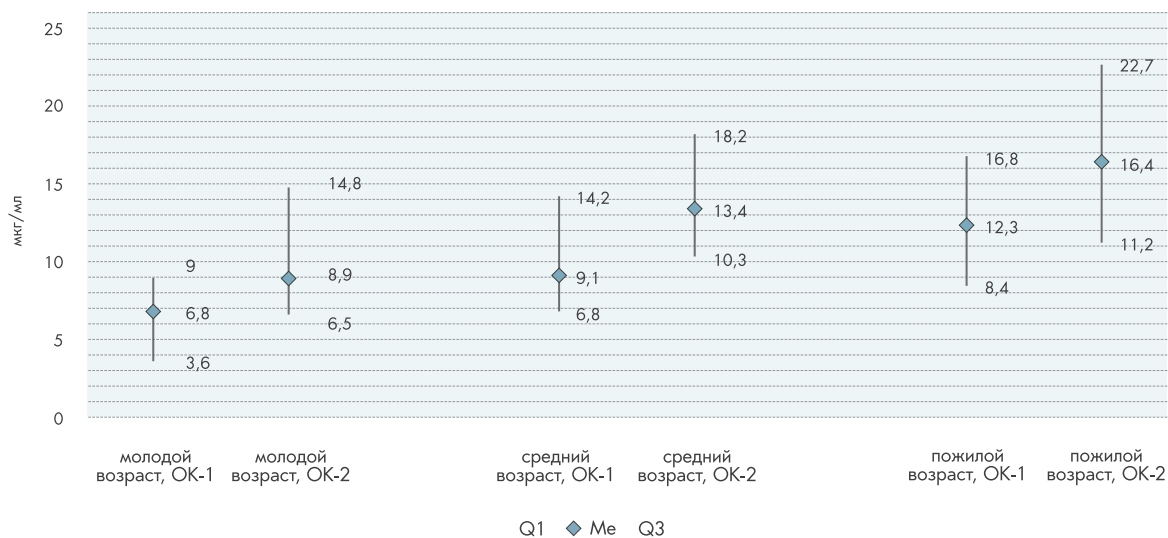


Рисунок 3. Изменение ОК ванкомицина после коррекции дозы в разных возрастных группах

раста в подавляющем большинстве не достигали целевых значений ОК. Дальнейшее повышение доз приводило к ограниченному результату, не позволяя говорить о высокой результативности такого подхода.

У пациентов среднего возраста концентрации ванкомицина были наиболее стабильными и приближенными к целевым показателям, при этом коррекция дозы была результативной (при коррекции дозы медиана приближалась к нижней границе рекомендуемого диапазона).

Пожилые пациенты, для которых подходы к дозированию были наиболее сдержанными, чаще имели ОК ванкомицина более близкую к целевым значениям. Но дальнейшие попытки достижения целевых значений ОК ванкомицина заметно чаще приводили к превышению допустимых пределов ОК препарата, увеличивая прежде всего риск развития лекарственного поражения почек.

Существует большое количество исследований по измерению ОК ванкомицина. Так, Naqre N. и соавт. показали, что у 45% пациентов ОК ванкомицина составляла более 15 мкг/мл. В проведенном нами исследовании аналогичный показатель достигал 24,1% во всей популяции; 30,8%, 26,4% и 12,6% – в старшей, средней и молодой возрастных группах соответственно. Стоит отметить, что в эту группу также попадают пациенты с ОК ванкомицина более 20 мкг/мл. В статье не были представлены данные ни о возрасте, ни о режиме дозирования, однако представленные данные по нозологии (госпитальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония и пневмония, ассоциированная с оказанием медицинской помощи) позволяют предположить, что в анализ включены преимущественно пациенты пожилого и старческого возраста, что объясняет такую высокую частоту достижения ОК ванкомицина более 15 мкг/мл [14].

Для пациентов среднего возраста на основании представленных данных можно сделать вывод о возможности начала терапии с «агрессивной» тактики дозирования ванкомицина. У таких пациентов, на наш взгляд, наиболее реально достичь целевых терапевтических концентраций препарата, так как только в этой возрастной группе коррекция режима дозирования приводила к значимому увеличению ОК ванкомицина и приближению ее к целевым значениям. Также стоит рассмотреть возможность проведения у них ТЛМ ванкомицина в более поздние сроки от начала курса, чтобы контролировать развитие кумулятивного эффекта препарата.

Пожилый возраст пациента является значимым фактором риска развития нефротоксического действия ванкомицина. Сочетание пожилого возраста, женского пола и трехкратного введения ванкомицина значительно повышает вероятность такого осложнения, что наглядно демонстрируют результаты математического моделирования (Рисунок 2). С учетом этого у пациентов пожилого возраста, особенно женщин, необходим сдержанный подход к увеличению дозы ванкомицина. Кроме того, проведение расчета фильтрационной функции почек (с применением различных формул: Кокрофта – Голта, MDRD, СКД-ЕРI и др.) следует рассматривать как обязательное требование

к безопасности терапии. В зависимости от конкретной клинической ситуации следует выбирать приемлемую тактику ведения пациента: пошаговое титрование дозы ванкомицина с повторным контролем функции почек и ОК препарата или проведение этиотропной терапии альтернативными АМП.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало ряд важных особенностей фармакокинетики ванкомицина в группе пациентов с ИОХВ после крупных ортопедических операций. Большое количество больных с очень низкими значениями ОК ванкомицина делает группу пациентов молодого возраста наиболее уязвимой с точки зрения эффективности АМП. Пациенты данной возрастной группы могут рассматриваться как основные претенденты для выбора альтернативной АМП, если это возможно в конкретных клинических обстоятельствах. ОК ванкомицина, исследованная в данной работе, является так называемым суррогатным маркером и не отражает клинического выздоровления (достижения стойкой многолетней ремиссии инфекции) и/или эрадикации возбудителя из очага инфекции. Это служит основанием для новых исследований, в которых полученные нами данные могут быть использованы как промежуточные и вспомогательные результаты.

Ограничения исследования

В нашем исследовании проведение математического моделирования позволило наглядно продемонстрировать критические сложности в подборе дозы ванкомицина. Наличие широких доверительных интервалов свидетельствует о недостаточной прогностической значимости возможностей математической модели для подбора индивидуальных доз и прогноза у отдельного пациента. Исследование является наблюдательным, поэтому подвержено влиянию различных систематических ошибок и конфаундеров. Полученная нами модель отражает не только биологические причинно-следственные связи между прогностическими факторами и расчетной ОК-1, но и сложившуюся практику дозирования ванкомицина. Тем не менее нами была предпринята попытка устранить влияние скрытых переменных, связанных с подбором индивидуальных доз. В качестве основных конфаундеров, влиявших на выбор суточной дозы, нами были определены возраст и пол. При этом возраст, вероятнее всего, в первую очередь характеризует почечный клиренс пациентов, который в данном исследовании не оценивался. Пол же содержит в себе информацию о существенных антропометрических различиях (рост и масса тела) у мужчин и женщин. Таким образом, возраст и пол являются суррогатными конфаундерами. Тем не менее пол может иметь и прямую связь с ОК, поскольку известно, что фильтрационная способность почек у женщин при одинаковом возрасте и массе тела в среднем на 15% ниже, чем у мужчин [15].

Выводы

Пациенты молодого возраста относятся к группе риска по недостижению целевой ОК ванкомицина, что оправдывает назначение им альтернативных АМП для

этиотропной терапии ИОХВ в травматолого-ортопедической практике.

Начало терапии с «агрессивного» режима дозирования (3–4 г/сут) или применение нагрузочной дозы наиболее оправданы у пациентов средней возрастной группы без нарушения функции почек.

Высокая частота превышения целевой ОК ванкоми-

цина у пациентов пожилого возраста, особенно у женщин, требует применения расчетных методов оценки фильтрационной функции почек даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков поражения почек. У пациентов этой возрастной группы также следует рассматривать возможность назначения альтернативных АМП для этиотропной терапии.

Литература

1. Borisov A.M., Bozhkova S.A., Konovalova M.V. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in traumatologic and orthopedic patients. Proceedings of the 15th IACMAC international congress on antimicrobial therapy. Moscow, May 22-24, 2013. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2013;15(2 Suppl. 1):16. (Борисов А.М., Божкова С.А., Коновалова М.В. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов травматолого-ортопедического профиля. Тезисы XV Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии. Москва 22-24 мая 2013 г. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(2 Приложение 1):16.)
2. Bozhkova S.A., Tihilov R.M., Krasnova M.V., Rukina A.N. Orthopedic implant-associated infection: leading pathogens, local resistance and recommendations for antibiotic therapy. *Traumatalogija i ortopedija Rossii*. 2013;4(4):5-15. Russian. (Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. Травматология и ортопедия России. 2013;4(4):5-15.) DOI: 10.21823/2311-2905-2013-4-5-15
3. Federal guidelines for the use of medicines (formulary system). Issue XII. М.: 2011, 635-636 p. Russian. (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII. М.: 2011, 635-636 с.)
4. Lomaestro B.M. Vancomycin dosing and monitoring 2 years after the guidelines. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(6):657-667. DOI: 10.1586/eri.11.46
5. Al-Mulhim F.A., Baragbah M.A., Sadat-Ali M., Alomran A.S., Azam M.Q. Prevalence of surgical site infection in orthopedic surgery: a 5-year analysis. *Int Surg*. 2014;99(3):264-268. DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00251.1
6. James G.D., Sealey J.E., Alderman M., Ljungman S., Mueller F.B., Pecker M.S., et al. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex, and age differences. *Am J Hypertens*. 1988;1(2):124-131. DOI: 10.1093/ajh/1.2.124
7. Uçkay I., Hoffmeyer P., Lew D., Pitte D. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma: state-of-the-art update. *J Hosp Infect*. 2013;84(1):5-12. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.12.014
8. Bue M., Hanberg P., Koch J., Jensen L.K., Lundorff M., Aalbaek B., et al. Single-dose bone pharmacokinetics of vancomycin in a porcine implant-associated osteomyelitis model. *J Orthop Res*. 2018;36(4):1093-1098. DOI: 10.1002/jor.23776
9. Waiano M.F., Kuhn T.C., Brown D.L. The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(3):259-265. DOI: 10.1111/jcpt.12270
10. Rybak M.J., Lomaestro B.M., Rotschafner J.C., Moellering R.C., Craig W.A., Billeter M., et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325-327. DOI: 10.1086/600877
11. Neely M.N., Kato L., Youn G., Kraler L., Bayard D., van Guilder M., et al. A prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve (AUC) to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2). pii: e02042-17. DOI: 10.1128/AAC.02042-17
12. Young P.Y., Khadaroo R.G. Surgical site infections. *Surg Clin North Am*. 2014;94(6):1245-1264. DOI: 10.1016/j.suc.2014.08.008
13. Cooper R.A. Surgical site infections: epidemiology and microbiological aspects in trauma and orthopaedic surgery. *Int Wound J*. 2013;1(Suppl. 10):3-8. DOI: 10.1111/iwj.12179
14. Rostas S.E., Kubiak D.W., Calderwood M.S. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. *Clin Ther*. 2014;36(7):1098-1101. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.05.011
15. Kanj W.W., Flynn J.M., Spiegel D.A., Dormans J.P., Baldwin K.D. Vancomycin prophylaxis of surgical site infection in clean orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2013;36(2):138-146. DOI: 10.3928/01477447-20130122-10