

УДК 615.065:615.036.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138>

Оригинальная статья | Original article



Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга

О.С. Туфанова^{1,✉}, А.Р. Касимова^{1,2}, С.А. Божкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, 195427, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Туфанова Ольга Сергеевна katieva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ванкомицин – лекарственный препарат выбора для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами стафилококков. Его применение требует индивидуального подхода к режиму дозирования и контроля за почечной функцией пациентов.

Цель работы: оценить частоту достижения целевого уровня остаточной сывороточной концентрации (ОСК) ванкомицина и частоту нарушения функции почек на фоне терапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ результатов определения ОСК ванкомицина у 457 пациентов отделения гнойной остеологии за период 2019–2021 гг. Результаты были сгруппированы в соответствии с порядковым номером определения ОСК в рамках ТЛМ (1-е, 2-е, 3-е исследования). В каждой группе выделяли 4 подгруппы: ОСК $\leq 9,9$ мкг/мл (экстремально низкая), ОСК 10–14,9 мкг/мл (рекомендованная для лечения нетяжелых инфекций), ОСК 15–19,9 мкг/мл (рекомендованная для лечения инфекций костей и суставов), ОСК ≥ 20 мкг/мл (потенциально токсическая). Результаты, полученные в каждой группе, анализировали отдельно.

Результаты: по данным 1-го исследования, проведенного в рамках ТЛМ, ОСК ванкомицина, рекомендованная для лечения инфекций костей и суставов, была достигнута только у 9,6% пациентов. Экстремально низкая ОСК, недостаточная для лечения инфекций, выявлена у 64,8% пациентов. Результаты 2-го и 3-го определения ОСК показали, что после коррекции дозы препарата доля таких пациентов уменьшилась до 49,9 и 41,2% соответственно. Потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 48 (10,5%) пациентов, однако нарушения почечной функции наблюдали только у 8 (1,75%) из них. Использование ТЛМ для контроля эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов с выраженными признаками нарушения почечной функции продемонстрированы на примере двух клинических случаев.

Выводы: применение ванкомицина в стандартной дозе позволило достичь ОСК, рекомендованной для лечения инфекции костей и суставов, лишь у каждого десятого пациента. Доля пациентов с экстремально низкой концентрацией препарата в крови, напротив, велика (64,8%), однако она снижается после коррекции дозы. ТЛМ ванкомицина позволяет индивидуально подходить к дозированию препарата, контролировать эффективность его применения и существенно снижать риск развития нежелательных реакций со стороны почек.

© О.С. Туфанова, А.Р. Касимова, С.А. Божкова, 2022

Ключевые слова: ванкомицин; нефротоксичность; терапевтический лекарственный мониторинг; остаточная сывороточная концентрация; нарушение функции почек

Для цитирования: Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):128–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138>

Therapeutic Drug Monitoring for Evaluation of the Efficacy and Safety of Vancomycin in Patients with Orthopaedic Infections

O.S. Tufanova^{1,✉}, A.R. Kasimova^{1,2}, S.A. Bozhkova¹

¹ R.R. Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, 8 Academician Baykov St., St. Petersburg 195427, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Olga S. Tufanova** katieva@mail.ru

ABSTRACT

Vancomycin is a drug of choice for the infections caused by methicillin-resistant strains of staphylococci. Its use requires individualised dosing and renal function monitoring.

The aim of the study was to evaluate, using therapeutic drug monitoring (TDM), the frequency of reaching target trough serum concentrations (TSCs) and the frequency of renal function impairment in orthopaedic infection patients receiving vancomycin therapy.

Materials and methods: the authors carried out a retrospective analysis of vancomycin TSC test results of 457 patients admitted to a purulent osteology department in 2019–2021. The results were grouped according to the number of TSC determination performed as part of TDM (tests 1, 2, and 3). Each of the 3 groups was further divided into 4 subgroups according to the TSCs of vancomycin: ≤ 9.9 $\mu\text{g/ml}$ (extremely low), 10–14.9 $\mu\text{g/ml}$ (recommended for mild infections), 15–19.9 $\mu\text{g/ml}$ (recommended for bone and joint infections), ≥ 20 $\mu\text{g/ml}$ (potentially toxic). The results obtained in each group were analysed separately.

Results: according to the 1st TDM test, only 9.6% of patients achieved the TSCs of vancomycin recommended for bone and joint infections. Extremely low TSCs, insufficient for treatment of the infections, were found in 64.8% of patients. According to the 2nd and 3rd TSC determinations, dose corrections decreased the percentage of patients with extremely low TSCs to 49.9% and 41.2%, respectively. Potentially toxic TSCs of vancomycin were detected in 48 (10.5%) patients, but renal dysfunction was observed only in 8 (1.75%) of them. The authors exemplify the use of TDM to control the efficacy and safety of vancomycin in patients with pronounced signs of renal function impairment by two clinical cases.

Conclusion: with a standard dose of vancomycin, the concentrations recommended for bone and joint infections were reached only in every tenth patient. There was a large percentage of patients with extremely low serum concentrations of the medicinal product (64.8%), but it decreased after dose adjustments. Monitoring of vancomycin concentrations allows for individualised dosing, efficacy control and significant reduction of the risk of adverse kidney reactions.

Key words: vancomycin; nephrotoxicity; therapeutic drug monitoring; trough serum concentration; drug-induced renal disorder

For citation: Tufanova O.S., Kasimova A.R., Bozhkova S.A. Therapeutic drug monitoring for evaluation of the efficacy and safety of vancomycin in patients with orthopaedic infections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):128–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138>

Введение

Инфекционные осложнения — одна из наиболее серьезных проблем в современной ортопедии. Увеличение числа ортопедических операций с использованием имплантатов обуславливает медико-социальную значимость данной патологии. Исследователи отмечают, что частота развития инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования составляет около 2% [1]. Однако в спектре причин ревизионных вмешательств на крупных суставах на долю инфекции приходится уже 15% [2], а в структуре ранних ревизий тазобедренного сустава эта цифра достигает 64% [3].

Препаратом выбора для лечения перипротезной инфекции, вызванной метициллин-резистентными стафилококками (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), является ванкомицин. Несмотря на то что он используется в клинической практике уже более 60 лет, все еще существуют различные взгляды относительно фармакокинетических и фармакодинамических свойств данного лекарственного препарата [4], а подходы к его оптимальному дозированию постоянно менялись [5]. Особенностью ванкомицина является то, что он имеет узкое терапевтическое окно, поэтому применение его требует обязательного лабораторного контроля, прежде всего показателей, характеризующих функции почек. Если раньше нефротоксичность данного лекарственного препарата ассоциировали с недостаточной степенью его очистки [6], то в последующем потенциальные осложнения со стороны почек стали связывать главным образом с более агрессивными схемами терапии, назначением высоких доз и длительных курсов [7].

Режимы дозирования ванкомицина, рекомендованные в разных источниках информации (инструкциях по медицинскому применению лекарственного препарата¹, справочниках по использованию лекарственных средств², рекомендациях медицинских ассоциаций [4]), различаются между собой. В руководстве «Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду»³ указано, что ведущим критерием для определения стартовой дозы ванкомицина является масса тела пациента: данный препарат рекомендуют применять в дозе 15–20 мг/кг каждые 8–12 ч. В действующих рекомендациях по дозированию и мониторингу

ванкомицина, основанных на консенсусном заявлении Американского общества фармацевтов системы здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP), Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Общества фармацевтов по инфекционным заболеваниям (Society of Infectious Diseases Pharmacists, SIDP), опубликованном в 2009 г., приведены следующие варианты выбора дозы ванкомицина:

- для пациентов с нормальной почечной функцией доза препарата рассчитывается по массе тела — 15–20 мг/кг каждые 8–12 ч [8];
- целевую клиническую эффективность обеспечивает отношение площади под фармакокинетической кривой общей суточной дозы к минимальной ингибирующей концентрации более 400 [8];
- дозирование под контролем остаточной сывороточной концентрации (ОСК) препарата, которая должна составлять 15–20 мкг/мл для пациентов в тяжелом состоянии [8];
- для пациентов в критическом состоянии следует рассмотреть вопрос о возможности применения нагрузочной дозы 25–30 мг/кг фактической массы тела для быстрого достижения терапевтической концентрации, пациентам с изначально сниженной почечной функцией для профилактики лекарственного поражения почек рекомендуются продленные инфузии препарата [8, 9].

В инструкциях по медицинскому применению препаратов с международным непатентованным наименованием (МНН) ванкомицин, зарегистрированных в Российской Федерации, указана максимальная разрешенная доза — 2 г/сут, а длительность инфузии разовой дозы — не менее 1 ч (оптимально — 2 ч) [5]. Однако в XVIII выпуске Федерального руководства по использованию лекарственных средств⁴ информация о максимальной разрешенной дозе препарата отсутствует, авторы предлагают дозировать ванкомицин по массе тела (30–40 мг/кг/сут в 2 приема) под контролем его ОСК. Перед началом терапии рекомендовано оценить исходную почечную функцию и заранее скорректировать дозу либо выбрать альтернативный вариант терапии менее нефротоксичными препаратами (линезолид, тедизолид и др.).

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

² Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

³ Гилберт Д, Меллеринг Р, Элиоуполос Дж, Чемберс Г, ред. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. М.: Гранат; 2013.

⁴ Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

Существуют два подхода к режиму введения ванкомицина: прерывистая или непрерывная внутривенная инфузия препарата. Ряд европейских исследователей склоняется к большей эффективности непрерывной инфузии [10], в то время как специалисты из США часто отдают предпочтение прерывистой [8]. Каждая из стратегий имеет свои области применения, однако необходимо учитывать, что при проведении непрерывной инфузии концентрация ванкомицина в крови будет постоянной. По мнению некоторых авторов, при прерывистой инфузии пиковые концентрации ванкомицина способствуют повышению риска развития нефротоксичности, а экстремально низкие (ОСК ванкомицина <9,9 мкг/мл) – селекции резистентных форм грамположительных микроорганизмов [4, 8].

По данным зарубежных исследований признаки токсического поражения почек выявляют примерно у 8% пациентов, которые получали лечение ванкомицином [11], а при применении агрессивной терапии высокими дозами препарата вероятность развития этого осложнения повышается до 42% [12]. В подавляющем большинстве случаев нарушение функции почек обратимо, и лишь у 3% пациентов при развитии данного осложнения требуется проведение кратковременного гемодиализа [13]. Систематический обзор и метаанализ 15 клинических исследований за период с 1996 по апрель 2012 г. показал, что частота нарушений функции почек при применении ванкомицина увеличивается более чем в 2,5 раза (отношение шансов (ОШ) 2,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,95–3,65) у пациентов, в крови которых ОСК ванкомицина >15 мкг/мл по сравнению с пациентами, у которых ОСК <15 мкг/мл [13].

Консенсусным руководством [8] (2009 г.) рекомендовано проводить терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ванкомицина, и ОСК ванкомицина определена как главный фактор, влияющий на дозирование препарата. ОСК ванкомицина не должна превышать 20 мкг/мл – такая концентрация является потенциально токсичной. При лечении нетяжелых инфекций рекомендуемая ОСК ванкомицина составляет 10–14,9 мкг/мл, а при лечении тяжелых инфекций (в том числе остеомиелита, менингита, эндокардита, вентилятор-ассоциированной пневмонии и др.) она должна находиться в интервале от 15 до 19,9 мкг/мл [8].

В пересмотренном консенсусном руководстве (2020 г.) приведена рекомендация вы-

борочно подходить к проведению ТЛМ ванкомицина, контроль ОСК следует проводить прежде всего у пациентов из групп риска [14]. К факторам риска развития ванкомицин-ассоциированного лекарственного поражения почек относят применение препарата в дозе ≥ 4 г/сут, длительность терапии >6 сут, одновременный прием других нефротоксичных лекарственных средств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов, аминогликозидов), наличие отягощенного почечного анамнеза, избыточную или недостаточную массу тела, ожирение, отрицательную динамику основного заболевания [15]. Помимо этого, риск развития нефротоксичности, выше при прерывистом режиме введения по сравнению с непрерывным, при одновременном применении с диуретиками, вазопрессорами [14].

Цель работы – оценить частоту достижения целевого уровня остаточной сывороточной концентрации ванкомицина и частоту нарушения функции почек на фоне терапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов ТЛМ ванкомицина у пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной остеологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России по поводу перипротезной инфекции и хронического послеоперационного и посттравматического остеомиелита с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2021 г. Анализ проводили на основании сведений в электронном журнале ТЛМ ванкомицина (создан с помощью программного обеспечения MS Office Excel 2007), в который были внесены основные идентификационные и антропометрические данные пациентов, информация о схеме дозирования препарата, результатах лабораторных исследований и др.

Статистическую обработку данных проводили с помощью MS Office Excel 2007. С учетом того, что были использованы непараметрические методы статистического анализа (критерий хи-квадрат Пирсона), результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Ванкомицин назначали в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии всем пациентам со дня хирургического вмешательства (начальная доза – 2,0 г/сут внутривенно капельно) с учетом преобладания в структуре возбудителей перипротезной инфекции

стафилококков и роста доли метициллин-резистентных штаммов. Исключение составляли пациенты со сниженной почечной функцией (расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта <80 мл/мин) и низкой массой тела (индекс массы тела <18,5 кг/м²), которые получали индивидуальную антибактериальную терапию. После получения результатов интраоперационных посевов (на 5–7 сут лечения) в случае необходимости осуществляли коррекцию антибактериальной терапии.

В электронном журнале содержались записи о 457 пациентах – 289 (63,2%) мужчин и 168 (36,8%) женщин, проходивших лечение в отделении гнойной остеологии в указанные сроки, которым был назначен ванкомицин. Информация о наличии у пациентов хронической патологии и о сопутствующей фармакотерапии в данном журнале отсутствовала. Антропометрические характеристики проанализированы по данным 421 (92,2%) пациента (табл. 1). Для 36 (7,8%) пациентов такие сведения в электронном журнале отсутствовали.

Взятие крови для анализа осуществляли непосредственно перед очередным введением ванкомицина. Определение ОСК ванкомицина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием в режиме градиентного элюирования на жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence-I LC-2030C (Япония).

За целевое значение ОСК ванкомицина для пациентов с перипротезной инфекцией принимали 15–20 мкг/мл. Первое определение ОСК ванкомицина проводили всем пациентам на 3 сут терапии (перед 4-м введением препарата). Второе и третье определения ОСК выполняли, соответственно, на 6-е и 9-е сут терапии только в следующих случаях:

- если суточная доза препарата была повышена до 3–4 г на основании результатов предыдущего исследования в связи с недостижением целевой ОСК;
- при уровне сывороточного креатинина по верхней границе нормы (мужчины младше 60 лет – 106 мкмоль/л, мужчины старше 60 лет – 115 мкмоль/л, женщины – 80 мкмоль/л);
- пациентам в тяжелом состоянии;
- пациентам старшей возрастной группы;
- пациентам, которым препарат был отменен в связи с нарушением почечной функции на фоне терапии ванкомицином.

Все результаты определения ОСК в рамках ТЛМ были сгруппированы в соответствии с порядковым номером исследования (1-е, 2-е, 3-е исследования). Результаты, полученные в каждой из трех групп пациентов, анализировали отдельно. В зависимости от достигнутой ОСК ванкомицина в каждой группе пациентов были выделены четыре подгруппы: ОСК <9,9 мкг/мл рассматривали как экстремально низкую, ОСК в интервале от 10 до 14,9 мкг/мл (2-я подгруппа), которой было рекомендовано придерживаться при лечении нетяжелых инфекций [8], ОСК в интервале от 15 до 19,9 мкг/мл (3-я подгруппа) – целевой уровень ОСК ванкомицина для лечения инфекции костей и суставов. ОСК ≥20 мкг/мл рассматривали как потенциально токсическую (4-я подгруппа). У всех пациентов при выявлении потенциально токсичной ОСК ванкомицина (≥20 мкг/мл) был уточнен уровень сывороточного креатинина после начала терапии (информация получена из медицинской информационной системы «Medialog»). Были выявлены те пациенты, у которых уровень сывороточного креатинина до старта терапии ванкомицином находился в пределах

Таблица 1. Антропометрические данные пациентов с ортопедической инфекцией

Table 1. Anthropometric data of orthopaedic infection patients

Параметр <i>Parameter</i>	Медиана <i>Median</i>	Интерквартильный размах <i>Interquartile range</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	57	(42; 66)
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	80	(70; 92)
Рост, см <i>Height, cm</i>	171	(165; 178)
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	27,1	(23,7; 31,2)

референтных значений, а после — резко воз­растал.

Результаты ТЛМ ванкомицина были проана­лизированы врачами отделения клинической фармакологии. Решение относительно дальней­шей тактики лечения (отмена препарата, коррек­ция дозы, продление текущего режима дозиро­вания) принималось индивидуально. Учитывая наличие возможности рутинного мониторинга ОСК ванкомицина, мировой опыт лечения ин­фекций костей и суставов [9], международные [8, 14] и российские рекомендации по дозированию ванкомицина⁵, пациентам с недостижением целевого уровня ОСК (<15 мкг/мл) суточную дозу увеличивали до 3–4 г. При выявлении у пациен­та потенциально токсической ОСК ванкомицина в те же сутки определяли сывороточную кон­центрацию креатинина.

Проанализированы истории болезни и опи­саны клинические случаи двух пациентов с вы­раженными признаками нарушения почечной функции на фоне терапии ванкомицином и ее коррекции с использованием ТЛМ.

Результаты и обсуждение

Первое исследование ОСК ванкомицина было проведено у всех 457 (100%) пациентов отделения гнойной остеологии, которым за ука­занный период был назначен ванкомицин, вто­рое — у 178 и третье — у 51. Результаты всех определений ОСК ванкомицина обобщены в та­блице 2.

По данным 1-го исследования, в значитель­ной части случаев (64,8%) ОСК ванкомицина была экстремально низкой (>9,9 мкг/мл), и не поз­воляла обеспечить эффективность препарата

для лечения инфекции костей и суставов. После коррекции дозы доля пациентов с низким уров­нем ОСК уменьшилась, однако по результатам 3-го исследования оставалась достаточно вы­сокой (41,2%). Сходные данные были получе­ны другими отечественными исследователя­ми: доля пациентов, у которых по результатам первого определения ОСК не была достигнута терапевтическая концентрация ванкомицина, составляла 56% [16] и 66% [17], и она снижа­лась до 20% при повышении дозы ванкомицина до 3 г/сут [16]. Одна из возможных причин недо­стижения терапевтической ОСК ванкомицина — интенсивная инфузионная терапия [17], которая часто проводится у пациентов отделения гной­ной остеологии. В случае если целевой уровень ОСК ванкомицина, рекомендованный для ле­чения инфекции костей и суставов, не был до­стигнут, суточную дозу ванкомицина повышали до 3–4 г с обязательным лабораторным контро­лем его концентрации в сыворотке крови.

ОСК ванкомицина 10–14,9 мкг/мл, реко­мендуемая для лечения нетяжелых инфекций, при 1-м исследовании была выявлена только у 19,3% пациентов. Пациентам была проведена коррекция режима введения или дозы. По дан­ным 2-го и 3-го исследований доля пациентов с такой ОСК увеличилась до 32,6 и 35,2% соот­ветственно. Это в целом согласуется с данными отдельных отечественных источников, в кото­рых продемонстрировано, что после коррекции дозы до 3 г/сут доля пациентов с ОСК ванкоми­цина 10–14,9 мкг/мл повышалась до 41% [16].

Уровень ОСК ванкомицина, рекомендуемый для лечения инфекции костей и суставов (15–19,9 мкг/мл), по результатам 1-го исследования

Таблица 2. Результаты исследования остаточной сывороточной концентрации ванкомицина у пациентов с ор­топедической инфекцией

Table 2. Results of trough serum vancomycin monitoring in orthopaedic infection patients

Остаточная сывороточная концентрация ванкомицина, мкг/мл <i>Trough serum concentration of vancomycin, mg/mL</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	1-е исследование <i>Test 1</i>	2-е исследование <i>Test 2</i>	3-е исследование <i>Test 3</i>
0–9,9	296 (64,8)	89 (49,9)	21 (41,2)
10–14,9	88 (19,3)	58 (32,6)	18 (35,2)
15–19,9	44 (9,6)	9 (5)	6 (11,8)
≥20,0	29 (6,3)	22 (12,5)	6 (11,8)
Итого <i>Total</i>	457 (100)	178 (100)	51 (100)

⁵ Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

был достигнут только у 9,6% пациентов. После коррекции режима дозирования (данные 2-го и 3-го исследований) этот уровень ОСК достигнут у 5 и 11,8% пациентов соответственно. Полученные результаты в целом несколько ниже, чем результаты проведенного нами ранее исследования (за период с 1 января 2014 по 31 мая 2016 г.) [5], в котором целевой уровень ОСК ванкомицина 15–19,9 мкг/мл по результатам 1-го исследования был достигнут у 12,1% пациентов, а после коррекции режима дозирования – у 20,3% [5]. По данным других отечественных исследователей, доля пациентов, у которых удалось достичь терапевтической концентрации ванкомицина, необходимой для лечения инфекции костей и суставов, при его применении в рекомендованной начальной дозе 2 г/сутки также была низкой – 16,7%, а после повышения дозы до 3 г/сут их доля повысилась до 40% [16].

Данные о 48 (10,5%) пациентах (26 (54,2%) мужчин и 22 (45,2%) женщины), у которых были выявлены потенциально токсические концентрации ванкомицина в сыворотке крови

(≥ 20 мкг/мл) по результатам одного или нескольких исследований, были проанализированы дополнительно (табл. 3, 4).

При 1-м исследовании потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 29 пациентов (6,3% от общего числа пациентов, получавших ванкомицин). Медиана ОСК ванкомицина составила 25 мкг/мл (интерквартильный размах IQR (22; 31)), максимальная концентрация – 60 мкг/мл. Трем пациентам (ОСК ванкомицина 20,1, 20,4 и 21,1 мкг/мл) было рекомендовано продолжить терапию ванкомицином в стартовой дозе 2 г/сут; при 2-м исследовании у всех трех пациентов ОСК ванкомицина была в целевом диапазоне. Пяти пациентам (ОСК ванкомицина от 20,9 до 23,3 мкг/мл) ввиду невозможности подобрать альтернативный антибиотик (по результатам определения чувствительности) было рекомендовано снизить дозировку ванкомицина до 0,5 г дважды в сутки с последующим контролем его концентрации. ОСК продолжала оставаться потенциально токсической у 2 пациентов, у которых препарат был

Таблица 3. Антропометрические данные пациентов, у которых был обнаружен потенциально токсический уровень остаточной сывороточной концентрации ванкомицина

Table 3. Anthropometric data of patients with potentially toxic levels of trough serum vancomycin

Параметр <i>Parameter</i>	Медиана <i>Median</i>	Интерквартильный размах <i>Interquartile range</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	64	(54; 69)
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	74	(65; 97)
Рост, см <i>Height, cm</i>	170	(162; 175)
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	26,8	(23,9; 30,5)

Таблица 4. Характеристика групп пациентов, у которых был обнаружен потенциально токсический уровень остаточной сывороточной концентрации ванкомицина

Table 4. Characteristics of the patient groups with potentially toxic levels of trough serum vancomycin

Параметр <i>Parameter</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	1-е исследование <i>Test 1</i>	2-е исследование <i>Test 2</i>	3-е исследование <i>Test 3</i>
Потенциально токсическая остаточная сывороточная концентрация ванкомицина (≥ 20 мкг/мл) <i>Potentially toxic trough serum vancomycin concentration (≥ 20 mg/mL)</i>	29 (6,3)	22 (12,5)	6 (11,8)
Признаки нарушения почечной функции <i>Signs of renal function impairment</i>	6 (1,3)	2 (1,1)	0 (0)

в итоге отменен. 21 пациенту (ОСК ванкомицина в интервале от 21,7 до 60 мкг/мл) ванкомицин был отменен, рекомендовано провести повторное исследование. 15 пациентам было выполнено повторное исследование, из них у 3 пациентов сохранялась потенциально токсическая ОСК ванкомицина. Таким образом, применение ТЛМ ванкомицина дает возможность индивидуально подходить к дозированию препарата.

У 6 пациентов (20% от числа пациентов с потенциально токсической концентрацией при проведении 1-го исследования и 1,3% от числа всех пациентов) при проведении 1-го исследования в те же сутки было зафиксировано повышение уровня сывороточной концентрации креатинина. Расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта составил $30,3 \pm 12,2$ мл/мин. Этим пациентам ванкомицин был отменен с рекомендацией последующего контроля за ОСК ванкомицина через 3 сут. По результатам повторного исследования у 2 из них сохранялись токсическая ОСК препарата и повышенная сывороточная концентрация креатинина.

При 2-м исследовании потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 22 пациентов (12,5%) – медиана 26 мкг/мл (IQR (23; 32)). Из них у 5 пациентов ОСК была выше целевого уровня и при 1-м, и при 2-м исследованиях, причем уже после первого исследования ванкомицин был отменен. Это свидетельствует о важности проведения динамического контроля ОСК ванкомицина даже после прекращения введения препарата в связи с достижением потенциально токсических концентраций. Отметим, что у 17 пациентов из этих 22 при 1-м исследовании ОСК была ниже 20 мкг/мл (8 из них доза ванкомицина была увеличена по результатам 1-го исследования, а у 9 осталась прежней, однако они имели другие показания для проведения ТЛМ). Таким образом, по данным нашего исследования, ОСК ванкомицина может повышаться до потенциально токсического уровня даже у тех пациентов, которым не увеличивали дозу препарата. То есть, вероятно, можно говорить о кумулятивном эффекте ванкомицина.

У 2 пациентов (9% от числа пациентов с потенциально токсической ОСК ванкомицина при проведении 2-го исследования и 1,1% от числа всех пациентов, которым проводили 2-е исследование) было зафиксировано повышение сывороточной концентрации креатинина, расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта у них составил 5,5 и 12,3 мл/мин. Данный

показатель стал нарастать одновременно с повышением ОСК ванкомицина. У обоих пациентов препарат был немедленно отменен.

При проведении 3-го исследования потенциально токсическая ОСК ванкомицина была выявлена у 6 пациентов (11,8%) – медиана 28 мкг/мл (IQR (23; 36)). Причем у 3 из них при проведении первых двух исследований она была ниже 20 мкг/мл, и доза препарата не повышалась. Это подтверждает тот факт, что нарушение функции почек приводит к замедлению метаболизма ванкомицина и его выведения из организма пациента, что указано в инструкции по медицинскому применению препарата⁶.

Таким образом, общее число пациентов, у которых были выявлены признаки нарушения почечной функции, составило 8 (1,7% всех пациентов и 16,7% пациентов с потенциально токсической ОСК ванкомицина). Это гораздо ниже данных литературы [11], в соответствии с которыми признаки токсического поражения почек выявляют примерно у 8% пациентов, получающих лечение ванкомицином. В нашем исследовании у 83,3% пациентов с потенциально токсической ОСК ванкомицина не было признаков нарушения почечной функции. Вероятно, небольшое количество случаев нефропатии на фоне терапии ванкомицином обусловлено особенностями выборки пациентов: в проведенном нами исследовании принимали участие пациенты, поступающие для планового хирургического вмешательства, скомпенсированные по сопутствующей патологии.

Возможности использования методики ТЛМ для контроля эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов с ортопедической инфекцией продемонстрированы на примере двух клинических случаев.

Клинические случаи

Пациент Б., 69 лет, вес 75 кг, рост 175 см (индекс массы тела 24,5). Поступил в отделение гнойной остеологии с диагнозом: глубокая инфекция в области хирургического вмешательства, хронический остеомиелит, эндопротезирование левого тазобедренного сустава от 2017 г. При амбулаторном исследовании в суставном аспирате выявлен рост MRSA. Результаты лабораторных анализов свидетельствуют о наличии воспалительного процесса: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 49 мм/ч, С-реактивный белок – 17 мг/л, креатинин – 75 мкмоль/л (расчетный клиренс креатинина

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru>

по формуле Кокрофта–Голта составил 87 мл/мин). Хронических заболеваний почек в анамнезе не было. При поступлении повторно выполнена пункция левого тазобедренного сустава, идентифицирован умеренный рост *Acinetobacter* sp. (чувствительного к колистину).

Проведено ревизионное хирургическое вмешательство: удаление эндопротеза, установка антимикробного спейсера, несвободная пересадка мышечного лоскута (объем кровопотери составил 500 мл, длительность операции – 3 ч). Со дня операции была назначена антибактериальная терапия: ванкомицин 1,0 (2 раза/сут) и полимиксин В 100 мг (2 раза/сут). В первые сутки после операции уровень креатинина в сыворотке крови составил 190 мкмоль/л (расчетный клиренс креатинина – 34 мл/мин), что было расценено лечащим врачом как транзитное повышение после массивного хирургического вмешательства. На 2 сут контроль уровня креатинина не проводился, а на 3 сут после операции он составил 287 мкмоль/л (ОСК ванкомицина – 23 мкг/мл). Пациент проконсультирован врачом – клиническим фармакологом, ванкомицин был отменен, рекомендован повторный мониторинг концентрации ванкомицина и контроль уровня креатинина. При осмотре врачом-нефрологом и анестезиологом-реаниматологом была диагностирована лекарственная нефропатия, энцефалопатия, пациент переведен в отделение реанимации. Несмотря на отмену ванкомицина, уровень креатинина продолжал нарастать и на 7 сут после операции достиг максимума (431 мкмоль/л), далее наблюдалось его снижение. Через 10 сут после отмены ванкомицина его ОСК составила 7,9 мкг/мл. Пациент выписан на 26 сут после операции в стабильном состоянии, уровень креатинина при выписке 110 мкмоль/л.

Пациентка Г., 36 лет, вес 60 кг, рост 155 см (индекс массы тела 25). Поступила для проведения очередного этапа хирургического лечения с диагнозом: хронический остеомиелит костей правой голени. При поступлении – лабораторные признаки воспалительного процесса, уровень сывороточного креатинина в пределах нормы. Сопутствующих заболеваний (в том числе патологии почек) в анамнезе у пациентки не было.

Проведена радикальная хирургическая обработка очага остеомиелита правой голени, установка антимикробного спейсера (объем кровопотери 500 мл, длительность – 3 ч). В качестве эмпирической антибиотикотерапии со дня операции назначены ванкомицин 1 г 2 раза/сут

и ципрофлоксацин 0,6 г 2 раза/сут. На 1 и 2 сут после операции контроль уровня креатинина не проводился, а на 3 сут после операции были отмечены резкое повышение уровня креатинина до 227 мкмоль/л (расчетный клиренс креатинина 28,6 мл/мин), сильная слабость, тошнота, резкое снижение объема мочи, ОСК ванкомицина составила 29,8 мкг/мл. Пациентка проконсультирована врачом – клиническим фармакологом, отменены ванкомицин и ципрофлоксацин. Пациентка осмотрена врачом-нефрологом, поставлен диагноз «лекарственная нефропатия», даны соответствующие рекомендации. Через 2 сут после отмены ванкомицина его ОСК составила 26,4 мкмоль/мл, уровень креатинина в сыворотке крови – 196 мкмоль/л. Получены результаты интраоперационных посевов – рост MRSA из тканевых биоптатов и удаленной металлоконструкции. На фоне лечения достигнута некоторая положительная динамика в виде снижения уровня креатинина до 184 мкмоль/л, уменьшение отечности и нормализация объема мочи. На 13 сут после операции пациентка выписана из стационара в стабильном состоянии с рекомендацией принимать на амбулаторном этапе ко-тримоксазол в дозе 0,48 г 2 раза/сут в течение 2 мес.

Заключение

Анализ результатов ТЛМ при назначении ванкомицина в стандартной дозе (2 г/сут) показал, что ОСК препарата, рекомендуемая для лечения инфекций костей и суставов, была достигнута только в 9,6% случаев. В остальных случаях концентрация ванкомицина оказалась экстремально низкой (64,8% случаев) либо достаточной только для лечения нетяжелых инфекций (19,3%). Повышение дозы препарата до 3–4 г/сут позволило уменьшить долю таких пациентов, однако ОСК, необходимая для лечения инфекций костей и суставов, не была достигнута у 41,2% пациентов.

При оценке безопасности фармакотерапии ванкомицином было выявлено 48 (10,5%) пациентов с потенциально токсичной ОСК ванкомицина, однако лишь у 8 (1,7%) из них наблюдалось нарушение почечной функции. При этом даже после отмены препарата или снижения его дозы (коррекция по результатам ТЛМ) у некоторых пациентов сохранялась потенциально токсическая концентрация препарата в крови, что подтверждает важность динамического наблюдения за данным показателем и продолжения исследований безопасности применения препарата, в том числе проспективных. Полученные данные свидетельствуют о том, что профиль

безопасности ванкомицина при применении для лечения перипротезной инфекции у пациентов, не имеющих декомпенсированной сопутствующей патологии, довольно благоприятный.

Таким образом, проведение ТЛМ ванкомицина в сочетании с лабораторной оценкой функции почек позволяет оценить эффективность его применения в стартовой дозе, провести своевременную коррекцию режима дозирования препарата при недостижении целевой ОСК, а также обеспечить выявление пациентов с высоким риском развития нефропатии.

Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер и отсутствие анализа клинических исходов лечения. По данным литературы, некоторые лекарственные средства могут оказывать влияние на результат определения ОСК ванкомицина и почечную функцию. Поэтому еще одним ограничением исследования является отсутствие описания сопутствующей терапии, проводимой у пациентов, в частности препаратов для анестезиологического пособия и лекарственной терапии в послеоперационном периоде.

Литература / References

1. Божкова СА, Касимова АР, Тихилов РМ, Полякова ЕМ, Рукина АН, Шабанова ВВ, Ливенцов ВН. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):20–31. [Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV, Liventsov VN. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4):20–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31>
2. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, Berry DJ. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(9):794–800. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00072>
3. Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Коваленко АН, Цыбин АВ, Сементковский АВ, Карпукхин АС, Башинский ОА. Современные тенденции в ортопедии: ревизии вертлужного и бедренного компонентов. *Травматология и ортопедия России*. 2012;4:5–16. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, Tsybin AV, Sementkovskiy AV, Karpukhin AS, Bashinskiy OA. Modern trends in orthopedics: revision of the acetabular and femoral components. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;4:5–16 (In Russ.)]
4. Elbarbry F. Vancomycin dosing and monitoring: critical evaluation of the current practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(3):259–68. <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0456-4>
5. Борисов АМ, Галанкин ТЛ, Божкова СА, Вербицкая ЕВ, Касимова АР, Королева ЕМ. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(1):60–6. [Borisov AM, Galankin TL, Bozhkova SA, Verbitskaya EV, Kasimova AR, Koroleva EM. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with infectious complications in traumatology and orthopedics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(1):60–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.1.60-66>
6. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med*. 2010;123(2):182.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.05.031>
7. Moellering Jr RC. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S3–4. <https://doi.org/10.1086/491708>
8. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering Jr RC, Craig WA, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009;29(11):1275–9. <https://doi.org/10.1592/phco.29.11.1275>
9. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601–9. <https://doi.org/10.1128/aac.03147-14>
10. van Maarseveen EM, Gipmans S, Vasbinder E, Petjak M, van Zanten ARH. Switching from intermittent to continuous infusion of vancomycin in critically ill patients: toward a more robust exposure. *Ther Drug Monit*. 2016;38(3):398–401. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000295>
11. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):670–6. <https://doi.org/10.1002/phar.1442>
12. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):545–53. <https://doi.org/10.1177/0897190014546114>
13. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced ne-

- phrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734–44. <https://doi.org/10.1128/aac.01568-12>
14. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2020;40(4):363–7. <https://doi.org/10.1002/phar.2376>
15. Vardakas KZ, Mavros MN, Rousos N, Falagas ME. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):349–63. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.011>
16. Золовкина АГ, Супрун ЕА. Мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови. *Лабораторная служба.* 2018;7(3–2):109–10. [Zolovkina AG, Suprun EA. Monitoring of vancomycin concentration in blood serum. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service.* 2018;7(3–2):109–10 (In Russ.)]
17. Костицына МА, Загородникова КА. Факторы, влияющие на вариабельность концентраций ванкомицина в реальной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(3):229–34. [Kostitsyna MA, Zagorodnikova KA. Factors affecting a variability of serum vancomycin concentrations in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(3):229–34 (In Russ.)]

Вклад авторов. О.С. Туфанова — обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ историй болезни, написание текста рукописи; А.Р. Касимова — оценка и интерпретация результатов, написание текста рукописи; С.А. Божкова — концепция и дизайн исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Olga S. Tufanova—a survey of related publications, collection and analysis of medical history data, writing of text of the manuscript; Alina R. Kasimova—evaluation and interpretation of the results, writing of text of the manuscript; Svetlana A. Bozhkova—elaboration of the study concept and design, critical revision of the text of the manuscript and approval of the final version of the manuscript for publication.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Туфанова Ольга Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
katieva@mail.ru

Касимова Алина Рашидовна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
kasi-alina@yandex.ru

Божкова Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
clinpharm-rniito@yandex.ru

Olga S. Tufanova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
katieva@mail.ru

Alina R. Kasimova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
kasi-alina@yandex.ru

Svetlana A. Bozhkova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
clinpharm-rniito@yandex.ru

Статья поступила 17.01.2022

После доработки 30.03.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 17 January 2022

Revised 30 March 2022

Accepted for publication 8 June 2022