

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Лукина Мария Владимировна

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАНКОМИЦИНА У БОЛЬНЫХ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Морозова Т.Е.

Москва, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Клиническое значение острого почечного повреждения у больных хирургического профиля	14
1.2. Фармакоэпидемиологические аспекты применения антибактериальных препаратов у пациентов хирургического профиля.....	17
1.3. Особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов у больных хирургического профиля	21
1.4. Проблемы дозирования антибактериальных препаратов у пациентов с нарушением функции почек	23
1.5. Значение ванкомицина в хирургической практике	26
1.6. Способы оптимизации назначения антибактериальных препаратов и контроля параметров фармакокинетики в когорте пациентов хирургического профиля с нарушением функции почек.....	41
Заключение.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Общая схема организации исследования	45
2.2. Методика проведения ретроспективного исследования.....	45
2.2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование.....	47
2.3. Методика проведения проспективного фармакокинетического исследования.....	49
2.3.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование.	50
2.4. Расчет параметров фармакокинетики ванкомицина на основе фармакокинетического исследования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и с применением математического моделирования	53
2.4.1. Методика проведения фармакокинетического исследования.....	54

2.4.2. Методика проведения математического моделирования	56
2.4.3. Расчет клиренса ванкомицина на основе данных фармакокинетического исследования и различных математических формул	57
2.4.4. Прогнозирование фармакокинетического/фармакодинамического отношения для ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями, ассоциированными с <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	58
2.5. Статистическая обработка результатов	59
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАНКОМИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....	60
3.1. Частота встречаемости, факторы риска развития острого почечного повреждения у пациентов после кардиохирургических вмешательств и влияние острого почечного повреждения длительность госпитализации и летальность у пациентов после кардиохирургических вмешательств	60
3.2. Фармакоэпидемиологический анализ назначения ванкомицина в рамках периоперационной профилактики у больных кардиохирургического профиля.....	65
3.3. Фармакоэпидемиологический анализ назначения ванкомицина в рамках эмпирической терапии инфекционных осложнений у больных кардиохирургического профиля	70
Заключение.....	75
ГЛАВА 4. ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ВАНКОМИЦИНА, ПОЛУЧЕННЫЕ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ.....	76

4.1. Параметры фармакокинетики ванкомицина по данным фармакокинетического исследования на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии и математического моделирования.....	76
4.2. Сравнение параметров фармакокинетики ванкомицина по данным фармакокинетического исследования и математического моделирования у больных кардиохирургического профиля.....	79
4.3. Показатели клиренса ванкомицина, рассчитанные на основе различных математических формул и на основе фактических концентраций, полученных в ходе фармакокинетического исследования	81
4.4. Клиническая эффективность и безопасность терапии ванкомицином	82
4.5. Прогнозирование целевых параметров фармакокинетики/фармакодинамики ванкомицина для <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	84
Заключение	86
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
Заключение.....	106
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
ПРИЛОЖЕНИЯ	125
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1. Индивидуальная регистрационная карта пациента (ретроспективный этап исследования)	125
ПРИЛОЖЕНИЕ №2. Индивидуальная регистрационная карта пациента (проспективный этап исследования).....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Проблема назначения антибактериальных препаратов (АБП) у больных хирургического профиля широко освещена в научной литературе и ежегодно пополняется новыми сведениями и рекомендациями по проведению рациональной периоперационной антибактериальной профилактики (ПАП) и антибактериальной терапии (АБТ) [1,13]. Рациональное использование АБП влияет на основные общепольничные показатели: длительность пребывания больного в стационаре, показатели общепольничной летальности, рост локальной антибиотикорезистентности, а также экономические затраты связанные с оказанием медицинской помощи [12, 13, 19, 135].

Рациональное использование АБП включает выбор препарата исходя из особенностей клинической ситуации, пути введения, режима дозирования и контроль безопасности. Кроме того, необходим учет индивидуальных особенностей пациента, которые могут влиять на параметры фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) препарата [30, 66, 144, 169].

Изменение параметров ФК может приводить, с одной стороны, к повышению концентрации АБП и развитию нежелательных побочных реакций (НПР), с другой стороны, возможно снижение концентрации до субтерапевтических значений, что может приводить к уменьшению клинической эффективности и последующему росту антибиотикорезистентности [17,112,169].

Наиболее значимы колебания ФК параметров для АБП с узким терапевтическим диапазоном, которые широко используют для лечения больных с жизнеугрожающими инфекционными осложнениями и профилактики инфекционных осложнений после хирургического вмешательства. Одним из представителей АБП с узким терапевтическим диапазоном является гликопептидный антибиотик – ванкомицин.

Накопленные к настоящему моменту сведения о высокой индивидуальной вариабельности ФК параметров в различных когортах пациентов, неуклонный рост антибиотикорезистентности к ванкомицину требует регулярного анализа накопившейся информации обновления существующих рекомендаций по проведению АБТ ванкомицином и мониторингу данной терапии [74,126].

Проблемы назначения АБП с узким терапевтическим диапазоном у пациентов хирургического профиля связаны с неуклонным ростом доли пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и острыми нарушениями функции почек в послеоперационном периоде [16, 25].

Особая сложность возникает с оценкой эффективности и безопасности при назначении АБП у больных хирургического профиля с нарушением выделительной функции почек различной степени тяжести. Эта задача, ложится на плечи специалистов различного профиля в рутинной клинической практике. Снижение выделительной функции почек является самостоятельным неблагоприятным предиктором не эффективности проводимой АБТ, роста неблагоприятных побочных реакций (НПР), ассоциированных с использованием АБП, продления сроков госпитализации и увеличения летальности в данной группе пациентов. Ряд исследований показал, что даже незначительное нарушение выделительной функции почек приводит к изменению параметров ФК и ФД большинства АБП [26, 50, 51,63].

В последнее время отмечено увеличение частоты острых нарушений функции почек. Согласно рекомендациям Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO - Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) в настоящее время изменился подход к определению и диагностике острых нарушений выделительной функции почек [48, 87]. Эти изменения коснулись пересмотра понятия острой почечной недостаточности (ОПН) и острого почечного повреждения (ОПП). Данный подход позволил переоценить влияние не только тяжелых нарушений функции почек, но и

умеренного снижения выделительной функции почек, в том числе лекарственно-индуцированное повреждение почек на исходы основного заболевания, эффективность и безопасность проводимой терапии [76, 139].

В настоящее время в нашей стране отсутствуют точные статистические данные о частоте встречаемости острых нарушений выделительной функции почек у пациентов хирургического профиля. Не проводится рутинная диагностика и определение степени тяжести острых нарушений функции почек, согласно системе критериев RIFLE (Risk- риск, Injury - повреждение, Failure -недостаточность и два критерия исхода: Loss -утрата функции почек и ESRD - end stage renal disease – терминальная почечная недостаточность, предложенных экспертами Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI - Инициатива по улучшению качества острого диализа), и системе стратификации тяжести ОПП Acute Kidney Injury Network (AKIN - Группа по изучению острого почечного повреждения).

Ограниченные данные исследований, изучающих аспекты рационального применения АБП у пациентов хирургического профиля с нарушением выделительной функции почек, различной степени тяжести и изменения параметров ФК АБП с узким терапевтическим диапазоном у пациентов с нарушениями функции почек в послеоперационном периоде диктует необходимость более глубоко изучения данной проблемы.

Степень разработанности проблемы

Ограничено количество исследований по изучению фармакоэпидемиологических особенностей применения АБТ у пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением. Не изучена частота встречаемости, факторы риска ОПП у пациентов кардиохирургического профиля (Lau G. и др., 2015; Case J. и др., 2013; Смирнов А.В. и др., 2012). Не изучены особенности параметров ФК большинства АБП, включая ванкомицин, у пациентов с ОПП (Blot S. и др., 2014; de Gatta M. M. F. и др., 2007). Существует необходимость совершенствования методик определения и прогнозирования параметров ФК

и ФД, что позволит повысить эффективность и безопасность проводимой терапии (Lewis S. J., Mueller B. A. 2016; Blot S. и др., 2014)

Цель исследования

Совершенствование эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением по данным фармакоэпидемиологического и фармакокинетического исследований.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости, факторы риска развития острого почечного повреждения и влияние ОПП на общепольничные показатели (частоту инфекционных осложнений, длительность госпитализации, летальность).
2. Провести ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ применения антибактериальных препаратов, в т.ч. ванкомицина, у пациентов кардиохирургического профиля.
3. Оценить параметры фармакокинетики ванкомицина у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и математического моделирования.
4. Провести сравнительный анализ показателей фармакокинетики ванкомицина, полученных методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и математического моделирования.
5. Рассчитать отношения параметров $ПФК_{24}/МПК$ ванкомицина при различных значениях МПК для *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Научная новизна

Впервые в нашей стране было проведено комплексное изучение частоты встречаемости и факторов риска развития ОПП у пациентов

кардиохирургического профиля, структуры назначения АБП в рамках ПАП и АБТ инфекционных осложнений.

Доказана высокая частота встречаемости ОПП у пациентов после кардиохирургических вмешательств, наличие которого негативно влияет на общепольничные показатели. Были выявлены основные факторы риска развития ОПП.

Впервые доказано, что у пациентов кардиохирургического профиля с нарушением функции почек в раннем послеоперационном периоде имеет место высокая межиндивидуальная вариабельность параметров ФК ванкомицина.

Впервые доказано, что использование метода математического моделирования ФК параметров ванкомицина у пациентов с ОПП легкой и умеренной степени имеет существенные ограничения. Было доказано, что в данной группе пациентов необходимо использование фармакокинетических исследований на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с целью определения ФК параметров ванкомицина для оценки эффективности и безопасности проводимой АБТ. Доказано, что стандартные режимы дозирования ванкомицина не позволяют достичь целевых ФК параметров ванкомицина. Также результаты фармакокинетического исследования показали, что использование различных методик расчета и прогнозирования значений клиренса ванкомицина (Cl_{van}) при ОПП является необоснованным подходом, т.к. высок риск ошибки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены основные предикторы развития ОПП у пациентов после кардиохирургических вмешательств и показано влияние ОПП на основные общепольничные показатели.

Были подтверждены данные о высокой вариабельности параметров ФК ванкомицина, полученных различными методами, особенно в группе пациентов с ОПП. Различия фактических значений параметров ФК и

полученных методом математического моделирования свидетельствуют о необходимости обязательного применения ФКИ у пациентов с ОПП в послеоперационном периоде.

Для пациентов кардиохирургического профиля с ОПП для оценки параметров ФК ванкомицина следует использовать метод терапевтического лекарственного мониторинга (с определением концентрации ванкомицина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Методология и методы исследования

1. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ частоты встречаемости, факторы риска развития ОПП в послеоперационном периоде и структуры назначаемых АБП в рамках ПАП и АБТ инфекционных осложнений.
2. Проспективное изучение особенностей параметров ФК ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с ОПП.
3. Определение фармакокинетических параметров проводили методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детекторами и квадрупольным анализатором. Данный метод является предпочтительным для определения лекарственных веществ в плазме крови человека, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью.
4. Математическое моделирование параметров ФК ванкомицина проводили на основе однокомpartmentной модели, с последующим сравнением полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов кардиохирургического профиля имеет место высокая частота развития острого почечного повреждения различной степени тяжести.
2. Для пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением характерна высокая частота назначения ванкомицина в монотерапии и в комбинациях с другими АБП, для лечения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

3. Для пациентов кардиохирургического профиля характерна высокая частота межиндивидуальных различий параметров ФК ванкомицина. Стандартные режимы дозирования ванкомицина не позволяют достичь целевых ФК параметров ванкомицина.
4. Применение ФКИ для оценки параметров ФК ванкомицина нельзя заменить математическим моделированием на основе однокомпарментной модели в группе пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением легкой и умеренной степени тяжести.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов определяется дизайном исследования, с формированием групп сравнения, достаточным числом наблюдений. Полученные данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на X международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (г. Санкт-Петербург, 2015г.); 2-ой Ежегодной московской городской конференции «Вотчаловские чтения» (г. Москва, 2015г.); XI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (г. Санкт-Петербург, 2016г.); XIII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (г. Санкт-Петербург, 2018г.); постерный доклад на 13 конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) (г. Прага, 2017г.); на XXIV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (г. Москва, 2017 г.).

Апробация работы прошла на совместной научной конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и кафедры общей врачебной практики ИПО ФГАОУ

ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «12» декабря 2018г. протокол № 5.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно планировал исследование, осуществлял литературный поиск по теме НИР. Самостоятельно выполнены ретроспективный и проспективный этапы исследования и последующий анализ полученных результатов.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в лечебной работе УКБ № 1 и в учебном процессе по программам высшего профессионального образования (подготовка кадров высшей квалификации – ординатура и аспирантура) и дополнительного профессионального образования на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие паспорту специальности

Работа соответствует паспорту специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), изучающей проблемы эффективности, безопасности лекарственной терапии в различных группах пациентов, лекарственный мониторинг, исследование фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в клинике (пункты 4,6,10,13,14,16).

Область наук данной диссертации-медицинские науки.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи входят в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 из которых, также индексируются в Scopus, 1 тезисы в зарубежном издании.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками, содержит 24 таблицы. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 177 источников, из них 19 отечественных и 161 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клиническое значение острого почечного повреждения у больных хирургического профиля

Основными факторами риска развития ОПП в послеоперационном периоде являются наличие хронической болезни почек, характер и объем оперативного вмешательства, объем кровопотери, септических осложнений, применение контраста в анамнезе, прием потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, снижение фракции выброса ЛЖ.

Снижение выделительной функции почек является самостоятельным неблагоприятным предиктором развития гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде, увеличения риска НПР, ассоциированных с назначением АБП, продления сроков госпитализации увеличением летальности в данной группе пациентов, несмотря на успешно выполненное хирургическое вмешательство.

По данным Минздрава России и Федеральной службы государственной статистики данные по заболеваемости мочеполовой системы населения (впервые в жизни установленным диагнозом) на 2016 год, болезни, без уточнения доли ХБП и ОПП составляют всего 6689 тыс. и 45,6 на 1000 тыс. населения. Сбор статистических данных о частоте встречаемости острых нарушений выделительной функции почек у пациентов после хирургических вмешательств в РФ не проводился [14].

По данным D.G. Harris и соавт., ОПП является одной из самых часто встречающихся органных дисфункций у госпитализированных пациентов, частота развития составляет от 20% до 67% случаев [76]. В настоящее время эпидемиология ОПП у пациентов хирургического профиля ограничена. По данным Antunes P. E. у пациентов кардиохирургического профиля частота ОПП составила 30% [25,105].

Лишь несколько исследований изучали распространенность ОПП у пациентов «некардиохирургического профиля». По данным эпидемиологических исследований L.Medve и S. Ishikawa, частота эпизодов

ОПП у пациентов «некардиохирургического профиля» достигает 5,9%-18,1% случаев, большинство из которых относятся к легким и средне-тяжелым формам нарушений функции почек [79,111].

Авторы эпидемиологических исследований отмечают, что большинство случаев ОПП легкой степени относятся к «преходящему» типу ОПП. Данные небольших исследований, в которых изучали влияние «преходящего» ОПП на клинические исходы, свидетельствуют о том, что риск летального исхода в послеоперационном периоде у этих пациентов достигает 13-14% по сравнению с группой пациентов без ОПП, где риск летального исхода составил 3 % [157].

В исследовании Uchino S и соавт., частота «преходящего» ОПП, в среднем составляет одну треть от всех случаев ОПП в послеоперационном периоде. Летальность в группе с «преходящей» ОПП составила 15% по сравнению с группой без ОПП 4% и группой пациентов, у которых ОПП не носило «преходящего» характера – 29% [161]. Ряд исследований продемонстрировали, что даже незначительные нарушения функции почек в виде снижения СКФ на 30% от исходно нормального уровня увеличивали летальность на 4-6 %, а снижение СКФ на 50% – на 15% [156].

По данным Chertow G.M. и соавт. увеличение уровня креатинина $\geq 0,3$ мкмоль/л от исходного уровня ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности в 4 раза [48]. В исследовании Mangano C.M. и соавт., было продемонстрировано увеличение летальность на 60% у пациентов с развившимся в послеоперационном периоде ОПП, различной степени тяжести. Так же, авторы выявили четкую зависимость между риском летального исхода и тяжестью ОПП [105].

Помимо высокой прогностической значимости исходной функции почек, основными факторами риска развития ОПП в послеоперационном периоде являются объем и характер оперативного вмешательства, объем кровопотери, септические осложнения, применение контраста, прием лекарственных препаратов (диуретики, ИАПФ), снижение фракции выброса

[32, 46, 134, 156]. В большинстве случаев у пациентов с нарушением функции почек, как острым так и хроническим, коррекция режима дозирования АБП проводится с учетом клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта Голта или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD [51,97].

Данные формулы были валидированы на когорте пациентов со стабильной почечной функцией. У пациентов с ОПП в сочетании с другими патофизиологическими изменениями на фоне основного заболевания, не совсем корректно опираться на данные формулы для расчета КК при подборе доз АБП, поскольку данный расчетный показатель (КК) не будет отражать фактическую функцию почек на момент тестирования и расчета нагрузочной или поддерживающей доз препарата [29,108].

Существует ряд альтернативных методов расчета КК на основе измерения уровня креатинина в моче с последующим перерасчетом КК. В клинической практике данный подход также имеет ряд существенных недостатков, особенно у пациентов с анурией или нестабильной функцией почек. Применение радионуклидных методов оценки уровня фильтрации в качестве альтернативы, также не нашло широкого применения в клинической практике, поскольку проведение данной методики в группе тяжелобольных пациентов технически ограничено для ежедневного мониторинга функции почек [81,173].

Однако проблема ОПП связана не только с трудностями диагностики, ведения пациентов, определения ближайшего и отдаленного прогнозов, но и с необходимостью оценки эффективности и безопасности фармакотерапии. Изучение патофизиологических изменений при ОПП различной степени тяжести и их влияние на ФК/ФД параметры АБП малоизученная проблема, и на основании имеющихся данных нельзя сделать однозначные выводы, о том как изменяется ФК АБП в данной когорте пациентов.

1.2. Фармакоэпидемиологические аспекты применения антибактериальных препаратов у пациентов хирургического профиля

Основными показаниями для назначения АБП пациентам хирургического профиля являются периоперационная антибактериальная профилактика (ПАП) инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) и антибактериальная терапия (АБТ) инфекционных осложнений. Тактика выбора АБП определяется с учетом клинических рекомендаций, режим дозирования – согласно инструкции по медицинскому применению: показания индивидуальные особенности пациента (вес, функция почек/печени, аллергологический анамнез и отсутствие противопоказаний).

В соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике ИОХВ необходимо учитывать тип операционной раны и область хирургического вмешательства, индивидуальные особенности пациента, данные аллергоанамнеза, а в некоторых случаях результаты микробиологических исследований. При наличии показаний для проведения ПАП рекомендуется однократное внутривенное введение АБП за 30-60 мин до оперативного вмешательства. Повторное введение АБП предусмотрено в тех случаях, когда длительность операции превышает период его полувыведения ($T_{1/2}$). Продление сроков ПАП на 24-48 часов в послеоперационном периоде рекомендуют у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Для пациентов с инфицированными ранами в послеоперационном периоде необходимо продолжение АБТ, в соответствии с принципами рациональной АБТ инфекционных осложнений [13]. В рамках повышения безопасности проводимой терапии у хирургических больных, в том числе для соблюдения режима проведения ПАП, эксперты ВОЗ рекомендуют внедрение чек-листов для периоперационного ведения пациента [6,8]. Рациональное проведение ПАП ограничено относительно низкой приверженностью клиническим рекомендациям, что выражается в необоснованном нарушении выбора и режима дозирования АБП. Так, по данным международных

эпидемиологических исследований показатель приверженности национальным клиническим рекомендациям по ПАП имеет существенную вариабельность от 1,7% до 82% . По данным мета-анализа Gouvêa M. и соавт. показатель приверженности схемам ПАП в изученных исследованиях составил 70,3-95%, рациональное назначение АБП отмечено в 22-95%, нерациональное – в 2,3-100%, нарушение сроков введения АБП до операции – в 73-100%, общее соблюдение сроков ПАП – в 5,8-91,4% [22,69, 77, 168].

По данным ретроспективного исследования Prospero E. и соавт. приверженность рекомендациям по профилактике ИОХВ за 6-летний период в среднем составила 58%. Авторы отметили, что в группе больных, где соблюдали протоколы проведения ПАП, частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде была ниже [135].

В настоящее время большинство АБП для терапии инфекционных осложнений назначаются согласно официальным инструкциям по медицинскому применению, существующим национальным или локальным рекомендациям. Однако, большое количество публикаций свидетельствуют о необходимости пересмотра существующего «стандартизированного» подхода. Основанием являются данные исследований о влиянии индивидуальных особенностей пациентов хирургического профиля на параметры ФК/ФД АБП при назначении их согласно стандартным протоколам и инструкции по применению [1,19].

Рациональное применение АБП имеет значение и для сдерживания роста антибиотикорезистентности госпитальной флоры. По данным ряда исследований был отмечен высокий уровень корреляции между длительным применением ЦФ III поколения, в том числе с профилактической целью, и распространением штаммов продуцентов БЛРС в отделениях интенсивной терапии и отделениях хирургического профиля [96,148]. Другой проблемой, является развитие НПР, в том числе жизнеугрожающих, на фоне применения АБП и приводит к увеличению сроков пребывания в ОРИТ, в стационаре.

По данным анализа сообщений Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области в системе Фармаконадзора за 2018 год свидетельствует о высокой частоте развития НПР при назначении АБП различных классов. Среди них чаще всего регистрируются кожные и желудочно-кишечные проявления. Основными классами АБП, вызывающими осложнения фармакотерапии, являются β -лактамы и фторхинолоновые антибиотики [4,5,18]. Результаты этого исследования во многом согласуются с результатами более ранних исследований в том числе с результатами отчета о работе Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) Росздравнадзора наибольшее число поступивших сообщений составили извещения о НПР на АБП (281; 26%) за 2008 год [10].

По данным международных эпидемиологических исследований лидирующими проявлениями НПР у госпитализированных больных на фоне применения АБП являются аллергические реакции (18%-25%). На втором месте отмечены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, из которых антибиотико-ассоциированная диарея составила 8-25% случаев, в том числе с фульминантным течением у 1-3% пациентов [104,125].

К более редким проявлениям НПР на фоне приема АБП можно отнести нефротоксичность, гепатотоксичность, кардиотоксичность, гематотоксичность и нейротоксичность. При этом нейротоксичность в группе пациентов хирургического профиля имеет особое значение, поскольку в раннем послеоперационном периоде может увеличить длительность пребывания пациента в ОРИТ и требует проведения сложных диагностических исследований.

По данным Grill M. частота развития неврологических нарушений у пациентов хирургического профиля на фоне назначения фторхинолонов (ФХ) в монотерапии и в комбинациях с другими АБП достигала 1-2 %. При этом спектр неврологических нарушений включал не только эпизоды психомоторного возбуждения, но и эпизоды судорог, а также миоклонус,

делирий, дизартрию и атаксию. Тяжелые неврологические реакции были отмечены чаще у пожилых пациентов и у пациентов с отягощенным неврологическим анамнезом. Автор отметил, что неврологические НПР возникали с одинаковой частотой на фоне применения любых ФХ [71].

Среди бета-лактамов АБП развитие нейротоксичности возможно на фоне имипенема и цефалоспоринов III-IV поколения. В раннем послеоперационном периоде сочетания этих препаратов с ЛП для общей анестезии могут привести к возникновению психо-моторного возбуждения или других неврологических нарушений, этиологию которых у больного с гиповолемией, интоксикацией или другими факторами риска достаточно трудно установить [53,70,92]. При проведении эмпирической АБТ инфекционных осложнений необходимо оценить тяжесть и локализацию инфекции, индивидуальные особенности пациента и, в ряде случаев, данные мониторинга антибактериальной чувствительности госпитальной флоры [11]

Эффективность и безопасность при назначении АБП определяются адекватностью выбора АБП, режима его дозирования с учетом индивидуальных особенностей пациента (тяжесть состояния, масса тела, функция почек/печени, наличие сопутствующей фармакотерапии), поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на параметры ФК. Данные микробиологических исследований с уточнением МПК в ряде случаев позволяют скорректировать выбор и режим дозирования АБП [35,154,169].

Перспективным направлением для лечения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у больных хирургического профиля является назначение АБП с учетом индивидуальных особенностей пациента и режима дозирования с учетом математического моделирования параметров ФК и данных популяционных фармакокинетических исследований. Эта необходимость также продиктована высокой вариабельностью параметров ФК у больных в послеоперационном периоде, в том числе на фоне нарушений функции почек.

1.3. Особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов у больных хирургического профиля

Основные параметры ФК (пиковая концентрация (C_{peak}), остаточная концентрация (C_{trough}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC или ПФК₂₄), объем распределения (V_d), скорость элиминации и т.д.) зависят от особенностей лекарственного препарата (молекулярная масса, растворимость, степень ионизации, липофильность/гидрофильность, степень связи с белками и особенности метаболизма и элиминации), пути введения, индивидуальных особенностей пациента (возраст, пол, вес, фармакогенетика, характер и тяжесть основного и сопутствующих заболеваний, нарушение функции почек или печени), вероятности лекарственных взаимодействий. Эффективность АБТ зависит от времени поддержания или уровня необходимой концентрации АБП в очаге инфекции с чувствительными микроорганизмами [146,165].

У стабильных пациентов параметры ФК могут быть относительно предсказуемы, что обеспечивает достижение целевых концентраций при стандартном режиме дозирования согласно инструкции по медицинскому применению. Назначение стандартных доз АБП без учета индивидуальных особенностей пациента может сопровождаться риском «получения» субтерапевтических или токсических концентраций в плазме, снижая эффективность или безопасность АБТ. У пациентов в ОРИТ, имеющих различные проявления органной дисфункции, при стандартных режимах дозирования также возможно изменение параметров ФК АБП [100, 174]. Однако, у тяжелых пациентов, имеющих различные проявления органной дисфункции, динамика изменения параметров ФК АБП не предсказуема, особенно при стандартных режимах дозирования.

С другой стороны необходимость проведения исследований особенностей ФК АБП в различных популяциях пациентов, связана с тем, что большинство фармакокинетических исследований АБП проводились на здоровых добровольцах с последующей экстраполяцией данных о режимах

дозирования, об эффективности и безопасности АБП на различные популяции пациентов [144].

В последние 5-10 лет были проведены исследования по изучению особенностей фармакокинетики АБП в различных группах пациентов. Большинство этих исследований проводились на маленьких когортах пациентов для ограниченного класса препаратов. Результаты международного многоцентрового исследования DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients - 361 пациент, 68 ОРИТ, 10 стран) продемонстрировали, что у 16% пациентов, получавших стандартные дозы В-лактамовых антибиотиков, не происходит достижения целевых концентраций, при этом у 32% из них отмечены неблагоприятные клинические исходы [145].

Результаты DALI согласуются с результатами более ранних КИ, которые продемонстрировали четкую корреляцию между достижением целевых ФК/ФД параметров и положительными клиническими исходами. Особенно четко данная связь отмечена в группе стабильных пациентов легкой и средней степени тяжести [58, 98].

Kiang T. K. L. и соавторы для оценки влияния тяжести состояния пациента в послеоперационном периоде на параметры ФК провели изучение соотношений концентрации АБП различных классов в плазме крови и интерстициальной жидкости у здоровых добровольцев и у пациентов хирургического профиля с инфекционными осложнениями различной степени тяжести. Несмотря на маленькую выборку и ее неоднородность, слабую статистическую достоверность, полученные данные продемонстрировали значительный межиндивидуальный разброс параметров ФК в группе тяжелобольных пациентов после хирургических вмешательств. [90].

В исследованиях Pea F. и Roberts J.A., было продемонстрировано, что патофизиологические изменения, обусловленные индивидуальными особенностями пациентов, приводили к изменению параметров ФК в сторону

субтерапевтических концентраций и последующему снижению эффективности терапии, а также росту резистентности бактериальной флоры. По данным исследований у пациентов с развитием гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде было отмечено изменение V_d и снижение целевых концентраций большинства антибиотиков в очаге инфекции. Эндотелиальная дисфункция, вазоплегия, повышение сосудистой проницаемости, а также проведение массивной инфузионной терапии приводят к изменению V_d и скорости элиминации препаратов [100,132,142,147].

Ряд клинических исследований, в том числе DALI, подтвердил необходимость мониторинга ФК/ФД параметров АБТ в различных популяциях пациентов с использованием результатов фармакокинетических исследований [107, 128]. Общим результатом большинства ФКИ, помимо данных об индивидуальной вариабельности параметров ФК АБП в различных популяциях пациентов является высокая значимость изменения функции почек для достижения целевых ФК/ФД параметров и эффективности/безопасности проводимой терапии.

1.4. Проблемы дозирования антибактериальных лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции почек

Режим дозирования АБП у пациентов с нарушением функции почек зависит от химической структуры АБП и особенностей его элиминации. Большинство АБП элиминируется путем почечной фильтрации (концентрация основного вещества или его активного метаболита в моче более 30% от принятой /введенной дозы).

При разработке нового ЛП фармакокинетические исследования у больных с нарушением функции почек являются основой для определения режима дозирования и создания инструкции по медицинскому применению. Цель коррекции режима дозирования АБП у больных с нарушением функции

почек это достижение адекватных терапевтических концентраций при условии минимизации риска токсических концентраций ЛП.

Для оценки выделительной функции почек проводят исследования эндогенного креатинина с последующим расчетом клиренса по формуле Кокрофта-Голта или скорости клубочковой фильтрации. При проведении фармакокинетических исследований у больных с нарушением функции почек эксперты FDA и EMA рекомендуют использовать формулы Кокрофта-Голта и MDRD. Однако, согласно заключению экспертов FDA у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или с терминальной стадией ХБП предпочтение стоит отдавать формуле MDRD [64,122].

Рекомендации по режиму дозирования АБП в большинстве случаев получены из клинических исследований у стабильных пациентов с хронической почечной недостаточностью легкой или умеренной степени. При наличии тяжелой почечной недостаточности фармакокинетические исследования проводят у больных на диализе [39,131]. У пациентов хирургического профиля одной из причин снижения выделительной функции почек является ОПП. Преходящее снижение КК в раннем послеоперационном периоде на фоне ОПП неоднозначно влияет на параметры ФК и результаты лечения.

В исследовании DeWaele J. J. и соавт. (227 пациентов в ОРИТ) было отмечено, что снижение КК может быть самостоятельным предиктором достижения целевых остаточных концентраций (C_{trough}) ванкомицина на уровне >15 мг/мл ($p=0,002$). Авторы пришли к заключению, что пациенты с ОПП не всегда требуют снижения дозы АБП на основании расчета КК. Данные выводы могут быть применимы к пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции почек

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или с полиорганной недостаточностью стандартный подход к дозированию АБП может приводить к достижению токсических концентраций ЛП и развитию тяжелых НПР, в том числе генерализованных судорог и комы [41,88].

Для АБП с двойным путем элиминации (почечный и печеночный), например фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), снижение суточной дозы при нарушениях функции почек может приводить к субтерапевтическим концентрациям в плазме. У пациентов с полиорганной дисфункцией (почечной и печеночной), когда оба пути метаболизма изменены, повышен риск изменения параметров ФК и развития НПР [177]

Наиболее пристальное внимание исследователи уделяют пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, как острой, так и хронической, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). По данным ряда исследований при назначении АБП в стандартных дозах до 25-60% пациентов, находящихся на диализе, не достигают целевых значений параметров ФК/ФД [26,40,63].

В фармакокинетических исследованиях у пациентов на ЗПТ следует учитывать некоторые аспекты процедуры диализа, которые оказывают влияние на параметры ФК: тип диализного раствора, режим диализа и скорость потока, используемые мембраны. Данные особенности затрудняют проведение многоцентровых исследований режимов дозирования АБП у больных на ЗПТ и разработку рекомендаций с высоким уровнем доказательности [37,159].

Проблема функциональных нарушений почечной функции не ограничивается состоянием, характеризующимся снижением почечной фильтрации. Во-первых, экскреция ЛП это комбинация трех процессов: клубочковой фильтрации и канальцевой секреции и реабсорбции. Оценка функции почек на основе расчетных формул позволяет оценить только скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина. Во-вторых, изменение функции почек также может сопровождаться процессами гиперфильтрации, особенно у больных в отделениях интенсивной терапии в послеоперационном периоде при изменениях гемодинамики, ОЦК и т.д. Повышение скорости почечной фильтрации приводит к увеличению скорости элиминации АБП и изменению параметров ФК, что снижает

эффективность проводимой терапии. Основными факторами риска повышения скорости почечной фильтрации являются большие оперативные вмешательства, развитие панкреатита, сепсис, ишемия, назначение диуретиков [164].

Проблема выбора режима дозирования также связана техническими факторами: с ограничением возможности оценки и мониторингирования функции почек в режиме реального времени - «у постели больного». Врач ориентируется на уровень креатинина сыворотки крови и темп диуреза. К настоящему моменту, несмотря на обязательное проведение фармакинетических исследований новых ЛП и ряд пострегистрационных исследований «старых» АБП, единой тактики дозирования АБП в различных популяциях пациентов, в том числе с острым нарушением функции почек в послеоперационном периоде, нет. Индивидуальная вариабельность параметров ФК не позволяет применять единый подход к дозированию АБП в группе пациентов с ОПП. Необходимы новые клинические исследования параметров ФК/ФД АБП у больных с нарушением функции почек. Для препаратов с узким терапевтическим диапазоном (аминогликозиды, ванкомицин) подобрать индивидуальную эффективную и безопасную дозу возможно с применением фармакокинетического мониторинга на основе ВЭЖХ. Проведение ТЛМ позволяет эффективно корректировать дозы у больных с нестабильной функцией почек, поскольку коррекция проводится с учетом фактических концентраций.

1.5. Значение ванкомицина в хирургической практике

Применение ванкомицина сохраняет свою актуальность для лечения нозокомиальных, в редких случаях внебольничных инфекций, ассоциированных с метициллин-резистентными стафилококком (MRSA). Накопленные к настоящему моменту сведения о высокой индивидуальной вариабельности ФК параметров в различных группах пациентов, неуклонный рост антибиотикорезистентности требует регулярного анализа накопившейся

информации и обновления существующих рекомендаций по проведению АБТ ванкомицином и мониторингу данной терапии [126].

Основные характеристики ванкомицина: Ванкомицин - гликопептидный АБП, обладающий активностью в отношении большинства клинически значимых грамположительных возбудителей: *Staphylococcus spp.*, в том числе пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные штаммы, *Streptococcus spp.*, в том числе *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.* [9]. Ванкомицин в отношении большинства грамположительных микроорганизмов обладает бактерицидным действием.

Ванкомицин был официально зарегистрирован в 1958 году FDA (US Food and Drug Administration) после проведения нескольких пилотных клинических исследований. Данные полученные в ходе этих исследований подтвердили эффективность ванкомицина при лечении инфекций ассоциированных с *Staphylococcus spp.* [24,67]. Необходимо отметить, что в первых клинических исследованиях, в которых принимало участие небольшое количество пациентов-волонтеров, вариабельность параметров ФК и влияние таких факторов, как вес больного, объем распределения, функция почек подробно не изучались [68, 91].

Клиническая эффективность ванкомицина была подтверждена последующими исследованиями, однако было отмечено значительное количество НПР, в т.ч. у больных с нарушением функции почек. Высокая «токсичность» ванкомицина привела к тому, что данный препарат был внесен в список резервных препаратов [33]. Повторное увеличение интереса к ванкомицину как препарату первой линии терапии было связано с проблемой роста числа случаев, ассоциированных со штаммами стафилококков, обладающих резистентностью к пенициллинам, в т.ч. антистафилококковым (метициллину). Результаты клинических исследований параметров ФК ванкомицина в различных группах пациентов с

нормальной функций почек и с нарушениями различной степени тяжести позволили разработать практические рекомендации по режимам дозирования препарата [49,109,151,152].

Ванкомицин представлен как альтернативный АБП в протоколах профилактики инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства у больных с аллергией на бета-лактамы. Другим показанием для профилактического применения ванкомицина является наличие у больного носительства *MRSA* [1]. Несмотря на широкое применение ванкомицина с профилактической целью, небольшое количество клинических исследований по изучению параметров ФК в данной когорте пациентов, не позволяет сделать однозначных выводов об эффективности назначения ванкомицина для профилактики ИОХВ.

В настоящее время, когда отмечается рост встречаемости инфекций ассоциированных с *Staphylococcus spp.* (включая *MRSA*), *Streptococcus spp.* (*MRSE* штаммы), *Enterococcus spp.* (*Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*), ванкомицин является препаратом первой линии для лечения определенной категории больных [83,150]. В частности, у больных хирургического профиля данный препарат назначают для лечения инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ), послеоперационных медиастинитов, инфекционных эндокардитов, нозокомиальных пневмоний, в том числе и на фоне искусственной вентиляции легких, и сепсиса.

Необходимость более тщательного изучения параметров ФК ванкомицина в когорте хирургических пациентов появились не только после публикации данных исследования DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients), но и ряда других клинических исследований, в которых были выявлена вариабельность параметров ФК ванкомицина после оперативного вмешательства [36].

По данным Keso Skhirtladze и соавторов при сравнении концентраций в плазме и в мягких тканях у пациентов с ИОХВ после кардиохирургического вмешательства тканевая концентрация ванкомицина в когорте пациентов с

сахарным диабетом была достоверно ниже, чем в группе сравнения (3,7 мг/л против 11,9 мг/л; $p=0,002$) [153].

В исследовании Mangin O. и соавт. параметров ФК ванкомицина в популяции пациентов с медиастинитом после стернотомии, продемонстрировали достоверное влияние пола ($p=0,011$), массы тела ($p<0,001$), сахарного диабета ($p=0,013$), тяжести заболевания ($p<0,001$), клиренса креатинина ($p<0,01$) на параметры ФК, в частности на V_d , Cl_{van} и, в конечном итоге, на целевые параметры ФК [106].

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ванкомицина. Ванкомицин гидрофильный препарат с объемом распределения (V_d), который варьирует от 0,4 до 1 л/кг и зависит от массы тела, функции почек (в 80-90 % элиминировается почками) [21]. По данным исследований было отмечена высокая вариабельность значений V_d для ванкомицина от 0,26 до 1,25 л/кг [52]. Результаты этих исследований подчеркнули, что недостаточное количество проведенных исследований особенностей параметров ФК ванкомицина привело к необоснованному назначению пациентам с ожирением более высоких доз ванкомицина [138].

Согласно официальной инструкции по медицинскому применению, связь ванкомицина с белками плазмы крови достигает 55 %. Ряд исследований продемонстрировал широкую вариабельность связи ванкомицина с белками плазмы крови, разброс значений в них варьирует от 10 до 82%. В исследованиях по оценке вариабельности степени связывания ванкомицина с белками плазмы крови было продемонстрировано влияние на концентрацию уровня свободной фракции ванкомицина и его антибактериальный эффект. В исследовании Albrecht L. M. и др. было отмечено влияние нарушения связи ванкомицина с белками плазмы крови, на параметры ФК у пациентов с обширными ожогами и в когорте реанимационных пациентов. Полученные данные свидетельствуют о незначительном влиянии связи с белками плазмы крови на V_d , Cl ванкомицина. При этом снижение уровня альбумина плазмы крови не

оказывало существенного влияния на V_d [23, 43]. Данные особенности параметров ФК позволяют ванкомицину накапливаться в терапевтических концентрациях в различных тканях и биологических жидкостях организма: синовиальной, асцитической, плевральное, перикардальной и, при определенных условиях, в ликворе.

Ванкомицин относится к время-зависимым АБП и клинический ответ характеризуется отношением площади под фармакокинетической кривой за 24 часа (ПФК_{24}) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) ($\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$). Согласно существующему консенсусу отношение $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ должно превышать 400 и является суррогатным показателем, отражающим максимальный бактериальный киллинг и эффективность терапии. В большинстве исследований соотношение $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 400$ имеет высокую корреляцию с C_{trough} в диапазоне 15-20 мг/л [150]. Данные целевые параметры ФК/ФД наиболее широко изучены на когорте пациентов с пневмонией или бактериемией ассоциированными с *MRSA*. Поэтому остается не совсем понятно, насколько применимы подобные «агрессивные» целевые параметры ФК/ФД, когда речь идет о других типах инфекционных осложнений: поверхностных и глубоких воспалениях кожи и мягких тканей, перитонитах и т.д. Это обусловлено не только отсутствием исследований параметров ФК/ФД ванкомицина при различных типах инфекционных осложнений, ассоциированных с разными возбудителями, но и тем, что принятые значение C_{trough} и $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 400$ были в большинстве случаев получены в исследованиях *in vitro* или в исследованиях на животных [52]. Те немногочисленные исследования на людях демонстрировали, что достижение целевых значений $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 400$ при лечении тяжелых инфекций ассоциированных с *MRSA*, имеет высокую корреляцию с эффективностью АБТ и благоприятными клиническими исходами. Хотя ряд исследований продемонстрировал совершенно противоположные результаты [116]. Так в исследовании Jeffers M.N и др. не было обнаружено связи между достижением «агрессивных» целевых параметров ФК/ФД ($C_{\text{trough}} > 15$ и

ПФК₂₄/МПК>400) и улучшением клинических исходов при лечении пневмонии ассоциированной с *MRSA* [80].

Проведение ФК исследования позволят оценить фактические значения C_{trough} и ПФК₂₄ у пациентов хирургического профиля с нарушением функции почек и сравнить с результатами математического моделирования.

Согласно международным рекомендациям целевой уровень C_{trough} в настоящее время составляет 15-20 мг/л и отношения ПФК₂₄/МПК> 400. Ряд исследований в отдельных популяциях, демонстрирует высокую вариабельность параметров ФК, при этом целевых значений C_{trough} 15-20 мг/л и отношение ПФК₂₄/МПК>400 не достигали в среднем 30-33% исследуемой популяции. В исследовании Patel N. и соавт. пришли к выводу что нет необходимости достигать высокие значения C_{trough} на уровне 15-20 мг/л, особенно если локальные значений МПК=1 или <1 мг/л. По данным ретроспективного исследования Bel Kamel A. и др была обнаружена слабая корреляция между равновесными остаточными концентрациями и значением отношения ПФК₂₄/МПК. При этом более 30% пациентов достигали целевого ФД значения ПФК₂₄/МПК>400 даже при остаточных концентрациях ниже 15 мг/л. По данным регрессивного анализа значение C_{trough} на уровне 10,8 мг/л являлось предиктором достижения целевого значения ПФК₂₄/МПК >400 [31].

Отдельной темой для дискуссий являются значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для ванкомицина среди восприимчивых стафилококков и тенденция роста значения МПК. По мнению S. J. Vandecasteele и др. в настоящее время возможно сформировано ошибочное впечатление о значении МПК ванкомицина из-за существенных различий между экспериментальными тестами определения чувствительности проведенными в разное время. Значение ПФК₂₄/МПК>400 обеспечивает эффективность при условии наличия стафилококковой инфекции нижних дыхательных путей. В связи с этим многие исследователи ставят под вопрос возможность использования данного значения при инфекциях другой

локализации, в частности при ИОХВ и медиастинитах [166]. Кроме, того стоит учитывать, что в реальной клинической практике достаточно трудно рассчитывать ПФК₂₄/МПК, поэтому в качестве суррогатного маркера принимаю во внимание C_{trough} 15-20 мкг/мл. Однако, не совсем понятно, насколько достижение данных целевых значений C_{trough} необходимо всем пациентам, это является прямым противоречием основным принципам индивидуализации терапии [59]. Целый ряд исследований подтверждает, что даже в случае достижения более низких значений $C_{trough} < 15$ мг/л, целевые значения ПФК₂₄/МПК превышают значение 400 и имеют слабую корреляцию с эффективностью терапии.

Полученные данные авторы объясняют значениями МПК для некоторых патогенов, которые в некоторых стационарах и отделениях меньше 1мг/л [130]. В исследовании Neely и др. до 60% пациентов достигали целевых ФК/ФД значений (ПФК₂₄/МПК>400), при этом значения C_{trough} были ниже 15 мг/л. Кроме того, это исследование продемонстрировало, что расчетные значения ПФК, полученные на основании только значений C_{trough} , ниже реальных значений ПФК, а это может приводить к необоснованному увеличению дозы ванкомицина [119].

Данные Обзора литературы освещающий проблему лечения инфекционных осложнений ассоциированных с *Enterococcus spp*, свидетельствуют о высокой частоте инфекционных осложнений, в том числе-бактериемии, ИОХВ, ИЭ, пневмонии, перитониты, вызванных штаммам *Enterococcus spp*, которые резистентны к аминопенициллинам и требуют назначения ванкомицина [60]. С другой стороны регулярные сообщения о вспышках инфекционных осложнений вызванных штаммами *Enterococcus spp*, которые обладают промежуточной чувствительностью или резистентностью к ванкомицину, требуют переоценки существующих рекомендаций по дозированию ванкомицина для достижения целевых ФК/ФД параметров ванкомицина в данной когорте пациентов [34, 56, 120].

Основной проблемой, которая стоит перед клиницистами, является необходимость оценить возможность экстраполяции целевых ФК /ФД параметров (C_{trough} -15-20 мг/мл и $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 400$) при лечении *MRSA* инфекций, в отношении инфекций ассоциированных с *Enterococcus spp.* По данным ретроспективного исследования Jumah M. T. B. и др. в группе пациентов с бактериемией ассоциированной с *Enterococcus spp.*, где отношение $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} < 400$, 30-ти дневная летальность была выше, чем в 2 группе пациентов, у которых $\text{ПФК}/\text{МПК} > 400$. Однако, стоит отметить, что МПК для *Enterococcus spp.*, в 1 группе было достоверно выше, чем во 2-й группе (1,5 против 0,5 мг/л соответственно; $p = < 0,0001$). Второй особенностью, являлось назначение более низких доз ванкомицина в 1-группе, по сравнению с 2- группой (500 мг против 1000 мг, $p = 0,805$). Авторы данного исследования не определяли корреляционные связи между достижением целевых C_{trough} и значениями $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ в представленных группах, однако статистически достоверных разлийчий C_{trough} между группами не было и значения были 11,4 против 8,6 мкг/мл ($p = 0,56$), т.е. не достигали целевых значений 15-20 мкг/мл, принятых для *MRSA* [84].

Дозирование ванкомицина. Рекомендации Американского общества фармацевтов системы здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)), Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America (IDSA) и общества фармацевтов инфекционных болезней (the Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)) относительно режимов дозирования ванкомицина, контроля эффективности терапии определили целевой уровень остаточной концентрации ванкомицина, как 15-20 мкг/мл, при стартовом режиме 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов, но не более 2000 мг. Для пациентов с ожирением возможно назначение дозы > 2000 мг [101, 150]. Данные рекомендации по стартовым и поддерживающим дозам получены на основании популяционных исследований параметров ФК ванкомицина [20,30,113]. В последующем были рекомендованы более высокие суточные дозы

ванкомицина в когорте тяжелых пациентов без нарушения функции почек [93, 99].

В исследовании Mohammadi и соавт., проводили сравнение различных режимов назначения нагрузочных доз ванкомицина. Авторы обосновывают необходимость назначения высоких нагрузочных доз ванкомицина из-за увеличенного V_d на фоне гнойно-септических осложнений. Данные исследования подтвердили не адекватность нагрузочной дозы 500 мг и разработали протокол дозирования ванкомицина: 1000 мг для пациентов с массой тела менее 65 кг и 1500 мг для пациентов с массой тела более 65 кг, с последующей оценкой клиренса креатинина. Пациенты в 1 группе имели более низкий уровень концентрации ванкомицина через 1 час после инфузии и более низкий уровень 24 ч плато –концентрации (10,4 мг/л против 19,1 мг/л и 14,9 мг/л против 18,5 мг/л, соответственно) [115]. В других исследованиях был предложен более сложный подход к дозированию АБП из расчета 35 мг/кг с целью достижения более высокого целевого уровня ванкомицина. Однако данная схема дозирования ассоциирована с высоким риском развития побочных реакций, в том числе нефротоксичностью [72,102,143].

По данным DeWaele J. J. назначение более высокой нагрузочной дозы позволяет более быстро достигать целевых концентраций ванкомицина [170]. К настоящему времени накопилось достаточно большое количество исследований подтверждающих необходимость назначения более высоких нагрузочной и поддерживающей доз ванкомицина для достижения целевых параметров ФК/ФД у пациентов с нарушением функции почек [172].

В исследовании Roustit и др., где сравнивали два подхода к дозированию, было продемонстрировано высокая вариабельность параметров ФК в зависимости от режима дозирования. В первой группе нагрузочная доза составляла 1000 мг, с последующим назначением от 30 мг/кг с учетом клиренса креатинина и во второй группе ванкомицин назначали по 1000 мг два раза в сутки. При этом лишь в 69 % случаев отмечено достижение целевых C_{trough} ванкомицина [149].

Способы введения ванкомицина. Согласно данным систематического обзора, в мировой практике существует несколько способов достижения целевых терапевтических концентраций: болюсное назначение нагрузочной дозы с последующим введением стандартных доз, непрерывная инфузия и инфузии каждые 6, 8 и 12 часов [47]. Однако, в ряде исследований проведенных в различных когортах пациентов, в том числе тяжелобольных пациентов, отмечена большая вариабельность целевых ФК параметров ванкомицина, при назначении нагрузочной и поддерживающих доз [121].

Кроме существующих проблем с дозированием ванкомицина, для проведения эффективной и безопасной терапии, другим важным аспектом становится изучение оптимального режима введения ванкомицина. Ряд авторов считает, что классический способ введения ванкомицина путем в/в капельных инфузий разделенные на равные промежутки времени не позволяет достигать целевых параметров ФК/ФД для ванкомицина, а следовательно снижает эффективность проводимой терапии. В исследовании Blot et al., в котором исследователи оценивали частоту достижения целевых концентраций ванкомицина (15 мг/л) и целевые ФК/ФД показатели в виде отношения $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 400$. Получены данные от 42 пациентов, из которых 24 получали продленные инфузии ванкомицина. В данной когорте отмечена значительная вариабельность значения C_{trough} . Целевых значений 15-20 мг/л удалось достичь у 57% пациентов, чаще в группе пациентов получавших продленные инфузии (71% против 39% $p=0,038$). Целевые ФК/ФД параметры также чаще удавалось достичь в группе больных, получавших продленные инфузии ванкомицина (88% против 50%; $p = 0,008$). Однако данные многофакторного анализа не подтвердили влияние продленной инфузии как независимого предиктора достижения целевых параметров ФК/ФД ($\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 400$) (отношение шансов (ОШ) 1,65, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2 до 12,0) или $C_{\text{min}} > 15$ мг/л (ОШ 1,8, 95% ДИ 0,4 до 8,5). Результаты этого многоцентрового исследования еще раз подтвердило индивидуальную вариабельность параметров ФК ванкомицина

и целевых параметров ФК/ФД у пациентов находящихся в ОРИТ, в том числе с нарушениями функции почек [36].

Эти данные подчеркивают необходимость пересмотра существующих стандартных подходов к дозированию и способу введения ванкомицина для более быстрого достижения и поддержания терапевтических концентраций в течение всей продолжительности терапии. Однако, в данном исследовании не оценивалось влияние нарушения функции почек легкой и умеренной степени на параметры ФК ванкомицина.

Влияние функции почек на ФК/ФД параметры ванкомицина. Почки, участвующие в элиминации ванкомицина, играют определяющую роль в достижении целевых параметров ФК и отношения ФК/ФД параметров. Для ряда пациентов в послеоперационном периоде характерно увеличение скорости элиминации ванкомицина, в следствие чего возрастает риск достижения субтерапевтических концентраций при стандартном режиме дозирования [158, 163].

Ряд исследователей предложил, что в когорте пациентов с увеличенным почечным клиренсом необходимо назначать ванкомицин в более высоких нагрузочных дозах 35 мг/кг при $КК > 100$ мл/мин. Однако в этих исследованиях помимо влияния функции почек на вариабельность концентраций ванкомицина, значительное влияние оказывали вес, пол и возраст пациента. На основании полученных результатов авторы высказывают предположение о необходимости индивидуального подхода к дозированию ванкомицин с использованием расчетных значений $КК$ и результатов ФКИ [143, 162].

Carricajo et al. проводили исследование в популяции тяжелобольных пациентов, которым назначали нагрузочную дозу и поддерживающую дозу из расчета на вес пациента и с учетом клиренса креатинина - 30 мг/кг. Результаты данного исследования продемонстрировали вариабельность остаточных концентраций ванкомицина от 8,3 мг/л до 46,2 мг/л при данном способе дозирования. Также было отмечено, что в группе пациентов с

повышенным уровнем креатинина остаточная концентрация ванкомицина была ниже целевого значения - 15 -20 мг/л [45].

С другой стороны, назначение и контроль терапии ванкомицином в популяции пациентов, у которых есть нарушения функции почек различной степени тяжести, также сопровождается целым рядом сложностей. Большинство рекомендаций по коррекции режимов дозирования и способов введения ванкомицина основаны на результатах исследований в когорте пациентов с хроническими нарушениями функции почек, с последующим внедрением номограмм для расчета доз, в том числе в когорте пациентов с острыми нарушениями функции почек. Ограничено количество популяционных исследований, изучавших изменения ФК параметров ванкомицина и других АБП в когортах пациентов с острыми нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести, в том числе «преходящего» характера. Поэтому в данной ситуации очевидно, что необходимо проводить коррекцию режимов дозирования ванкомицина, однако в отсутствии популяционных исследований, не понятно насколько необходимо изменять дозы препарата и способы введения.

Ванкомицин и острое почечное повреждение (ОПП). Наибольший интерес в последнее время приобретают исследования изучавшие влияние ванкомицина на возникновение и исходы ОПП в послеоперационном периоде. Ряд исследований продемонстрировали ухудшение тяжести ОПП на фоне терапии ванкомицином в послеоперационном периоде. Однако, последующий анализ результатов исследований выявил неоднородность этих данных и неточность статистических расчетов, что ставит под сомнение негативное влияние ванкомицина на исходы ОПП [61, 114,175].

Другим направлением является изучение влияния различных типов ОПП на параметры ФК ванкомицина и клинические исходы. В ретроспективном исследовании Otto G. P. и др., авторы изучали влияние ванкомицина на исходы ОПП в когорте пациентов с ОПП (n=1159), ассоциированным с сепсисом или септическим шоком в послеоперационном

периоде. В 33,6% (n=390) случаев пациентам с тяжелыми формами ОПП проводились процедуры ЗПТ. На основании полученных результатов, исследователи сделали вывод о негативном влиянии ванкомицина на исход ОПП, в группе пациентов с наличием факторов риска развития почечной недостаточности или наличием предшествующей ХБП. Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер. Так же эти данные получены в когорте критических пациентов с тяжелой степенью ОПП, имеющих высокий риск неблагоприятного «почечного» исхода. Группа пациентов которым назначали ванкомицин, получали в комбинации аминогликозиды и противогрибковые препараты. Более того, авторы отметили, что ванкомицин назначали пациентам, которые уже получали ЗПТ. Не проводился анализ таких факторов риска развития ОПП и потребность в проведении ЗПТ, как: хирургическое вмешательство, сопутствующая терапия, применение контраста, инфекционные осложнения, применение нефротоксичных препаратов. Стоит отметить, что в данном исследовании среднее значение концентрации ванкомицина превышало целевой уровень (15-25 мкг/мл) и составляло 26 мкг/мл, что также могло негативно отразиться на исходе ОПП [124].

Фармакокинетический мониторинг ванкомицина. В рекомендациях по мониторингу ванкомицина от 2009 г., предложено назначение суточной дозы исходя из актуальной массы тела, с последующей коррекцией на основании данных концентрации ванкомицина в плазме крови. В качестве наиболее приемлемого параметра ФК для оценки безопасности терапии рекомендован C_{trough} (15-20 мкг/мл). Данный диапазон C_{trough} позволяет достигать необходимых ФД параметров – $ПФК_{24}/МПК > 400$ для большинства пациентов (уровень МПК < 1 мкг/мл). Низкие значения C_{trough} (<10 мкг/мл) является фактором риска развития антибиотикорезистентности *S. aureus* и появлению штаммов с промежуточной чувствительностью к ванкомицину [150]. Проблема существующих рекомендаций по проведению надлежащего ТЛМ ванкомицина продемонстрирована в недавнем систематическом обзоре

Zhi-Kang Ye. Данный обзор продемонстрировал улучшение частоты достижения целевых параметров ФК/ФД при внедрении в практику практических рекомендаций по проведению ТЛМ ванкомицина. В исследование было включено 654 локальных, региональных и международных рекомендаций по ТЛМ ванкомицина. Однако, для финального анализа были отобраны лишь 12 руководств, поскольку остальные не отвечали необходимым требованиям и содержали существенные различия и неточности. По мнению автора, отсутствует достаточное количество систематических обзоров и не проводится регулярная оценка качества этих рекомендаций. Это также не способствует проведению адекватной терапии ванкомицином и ее мониторингу в реальной клинической практике [176].

В оставшихся 12-ти рекомендациях существует некоторые разногласия, относительно суррогатного параметра для мониторинга: либо только C_{trough} (в 9 гайдлайнах), контроль и C_{trough} и C_{peak} (3 гайдлайна), либо $ПФК_{24}/МПК > 400$ (не один из включенных гайдлайнов не рекомендует рутинное определение данного ФК/ФД параметра). Время забора крови для определения C_{trough} , колеблется в пределах от 24 до 48 часов от момента начала терапии (перед введением 3, 4 или 5 дозы) при условии сохранной функции почек. Далее, контроль концентрации ванкомицина проводят 1 раз в неделю, для пациентов с нормальной функцией почек. Для когорты пациентов с нарушением функции почек, гемодинамически нестабильных, при назначении высоких доз ванкомицина или длительно получающих ванкомицин, рекомендован более частый контроль функции почек и контроль креатинина. Однако, нет указаний с какой частотой необходимо контролировать C_{trough} , при целевом значении 15-20 мкг/мл. Таким образом, решение о частоте контроля C_{trough} и контроля функции почек, принимает лечащий врач на свое усмотрение.

Большинство рекомендаций советуют принимать в качестве ориентира значения C_{trough} 15-20 мг/мл, проводить коррекцию стартовых и

поддерживающих доз в зависимости от функции почек и актуальной массы тела пациента. Однако данный обзор, по мнению авторов, свидетельствует о слабом качестве рекомендаций по проведению ТЛМ ванкомицина, несомненно требуется проведение дополнительных исследований и внесение более точных указаний для практикующих врачей. Авторы указывают на необходимость разрабатывать национальные и локальные/региональные рекомендации, для повышения уровня этих рекомендаций. Данный вывод сделан после анализа уровней доказательности использованных исследований, при написании национальных и локальных рекомендаций (нет описания критериев поиска доказательной базы, плохо описана информация о критериях отбора и ограничения протоколов). Именно данные особенности отбора исследований для создания рекомендаций приводят к появлению различных подходов к контролю параметров концентрации ванкомицина (C_{trough} , C_{peak} или ПФК/МПК >400), различным целевым уровням остаточной концентрации от 5-15 до 15-25 мкг/мл [150]. Сравнение ванкомицина с другими АБП: В реальной клинической практике оценка функции почек при назначении ванкомицина носит рутинный характер, поскольку клиренс ванкомицина напрямую коррелирует с клиренсом креатинина, а также необходим динамический контроль во время терапии, из-за риска развития нефротоксичных реакций. Данный аспект, наряду с высокой вариабельностью параметров ФК, делает ванкомицин «проблемным» препаратом и вынуждает зачастую необоснованно отказываться от его назначения в пользу других препаратов.

Неоднозначность этих данных вынуждает клиницистов постоянно сравнивать ванкомицин с другими антистафилококковыми препаратами, в том числе с линезолидом и даптомицином. С 2005 по 2012 год в 8 мета-анализах сравнивали клиническое значение ванкомицина и линезолида. Из них 3 мета-анализа исследований в популяции пациентов с инфекцией мягких тканей ассоциированных с MRSA продемонстрировали превосходство клинической эффективности линезолида над ванкомицином.

Остальные 5 мета-анализов не продемонстрировали достоверных различий между двумя препаратами [38, 57, 86,103,171]. А в 2010 году мета анализ группы исследователей выявил существенные различия и недостатки в дизайне большинства исследований посвященных сравнению ванкомицина с другими антистафилакокковыми препаратами [110].

Эти данные получили дополнительное подтверждение в мета-анализе Vardakas и др., который включал 53 рандомизированных исследования, в которых сравнивали эффективности ванкомицина и линезолида, даптомицина, тигециклина, цефтаролина, телаванцина, тейкопланина, для лечения инфекций ассоциированных с Гр+ микроорганизмами в группе пациентов с фебрильной нейтропенией, бактериемией и инфекцией кожи и мягких тканей. Отсутствовали достоверные различия между группами сравнения в отношении эффективности того или иного препарата перед ванкомицином. Более того, авторы сделали выводы о высоком влиянии дизайна исследования на конечные результаты исследования [167].

1.6. Способы оптимизации назначения антибактериальных препаратов и контроля параметров фармакокинетики в когорте пациентов хирургического профиля с нарушением функции почек

Применение математического моделирования параметров ФК и ФД дает возможность определить неизвестные ФК или ФК/ФД параметры, как для «условной модели», так и для конкретного пациента. При математическом моделировании определение параметров ФК/ФД для модели можно представить в виде системы дифференциальных уравнений динамики с постоянными коэффициентами или с коэффициентами, которые имеют свойство изменяться во времени. Другие задачи, которые можно решить с помощью моделирования параметров ФК, это популяционное моделирование, расчет стартового режима дозирования, изучение ФК и ФД профиля лекарственного вещества.

Наиболее распространенное программное обеспечение, так называемые «медицинские калькуляторы» с простой однокомпарментной фармакокинетической моделью, позволяющие проводить ФК/ФД моделирование, используются в реальной клинической практике для расчета доз препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента (пол, возраст, вес, печеночная и почечная функция).

Существующий «калькулятор доз» для ванкомицина, позволяет корректировать режим дозирования с целью достижения целевых значений остаточных концентраций (C_{trough}) 15-20 мкг/мл или значения площади под фармакокинетической кривой по отношению к минимальной подавляющей концентрации ($\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$) >400 мкг*ч/мл. Однако, не совсем понятно, насколько данные калькуляторы применимы в некоторых клинических ситуациях, когда резко изменяется скорость биотрансформации или элиминация лекарственного препарата. Данные модели не могут предусмотреть динамику изменения концентраций в органах и тканях, связанных с переносом лекарственного вещества между кровью и тканями. Для моделирования ФК параметров в данной ситуации, необходима информация о показателях перфузии тканей, проницаемости мембран, связывания препарата в крови и тканях, скорость элиминации [2].

В настоящее время проведение ТЛМ ванкомицина подразумевает не только измерение равновесных остаточных концентраций (C_{trough}), но и расчет площади под фармакокинетической кривой за 24 часа (ПФК_{24}), с последующим определением целевого ФК/ФД значения, который выражается как отношение ПФК_{24} к минимальной ингибирующей концентрации (МПК) $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$. Данное отношение $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ ассоциируется с эффективностью проводимой АБТ [117]. Данный подход был трудно применим в рутинной практике, поскольку требовал проведения измерений нескольких значений концентрации ванкомицина в различные временные промежутки. Внедрение в широкую практику математических калькуляторов, которые используют для расчета фармакокинетических

параметров ванкомицина и расчета доз, позволяет снизить потребность в проведении ТЛМ и его стоимость.

Другим аргументом в пользу использования математических моделей для расчета целевых параметров ФК/ФД, зачастую является невозможность получения большого количества образцов крови, построение и расчет ПФК₂₄ и соотношение ПФК₂₄/МПК. Этот аргумент, также упоминается в рекомендациях по проведению ТЛМ Американского общества инфекционных болезней, эксперты которого сходятся на необходимости измерять лишь C_{trough} [150]. В свою очередь ряд авторов продемонстрировал, возможность расчета ПФК₂₄, наравне с определением C_{trough} с помощью внедрения математических моделей и калькуляторов [55]. Более того, большинство моделей позволяют определять ФК/ФД параметры не только за 24 часа, но на период всего лечения [136]. Ряд центров использует Байесановское моделирование, как один из способов оценки эффективности, безопасности и прогнозирования ФК параметров (C_{peak} , C_{trough} , ПФК) для ванкомицина в отдельных популяциях пациентов [42, 160]. Некоторые исследователи предлагают применять Байесановское моделирование в комбинации с популяционным моделированием, для более точного прогнозирования индивидуальных параметров ФК и последующей оптимизации терапии ванкомицином [27]. Однако, данная методика имеет ряд ограничений, основными из которых является стоимость оборудования и обучение персонала работе на данном оборудовании

Дальнейшее внедрение и совершенствование данных математических моделей требует проведения фармакокинетических исследований в различных когортах пациентов и сравнения данных моделей с реальными параметрами ФК/ФД, рассчитанными на основании фактических концентраций полученными в ходе фармакокинетического исследования [118,133].

Заключение

Таким образом, анализ существующей литературы свидетельствует о целом ряде нерешенных проблем связанных с рациональным использованием АБП у пациентов с ОПП после хирургических вмешательств. Эпидемиологические данные о частоте встречаемости ОПП после хирургических вмешательств, структуре инфекционных осложнений и АБП для эмпирической терапии позволят выделить проблемную группу пациентов и разработать индивидуальный клинико-фармакологический подход к ведению этих пациентов.

Сохраняющиеся сложности при назначении ванкомицина пациентам хирургического профиля с нарушениями функции почек, оценке эффективности и безопасности проводимой терапии, а также проведению ФКИ и ММ в клинической практике определяют необходимость изучения вариабельности параметров ФК ванкомицина в когорте пациентов после хирургических вмешательств с нарушениями функции почек. Необходимо оценить возможность достижения целевых ФК параметров (C_{trough} 15-20 мг/мл) и отношения ФК/ФД параметров ($ПФК_{24}/МПК > 400$) при стандартном способе дозирования и введении ванкомицина исходя из массы тела пациента и расчетных значений клиренса креатинина. Необходимо оценить необходимость достижения столь высоких значений C_{trough} и $ПФК_{24}/МПК$ при назначении ванкомицина для лечения ИОХВ. Также необходимо оценить возможности ММ параметров ФК ванкомицина у пациентов хирургического профиля с ОПП и сравнить с результатами ФКИ. Эти данные могут стать основой для разработки локальных практических рекомендаций по дозированию ванкомицина у пациентов хирургического профиля с ОПП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая схема организации исследования

Исследование проводилось на базе Университетской клинической больницы УКБ №1 ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Дизайн исследования был одобрен локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, протокол № 05-16 от 18.05.2016.

В ходе научно-исследовательской работы были выполнены:

1. ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование по оценке частоты встречаемости и степени тяжести острого почечного повреждения по AKIN у пациентов после кардиохирургических вмешательств, инфекционных осложнений и особенностей применения АБП в рамках ПАП и эмпирической терапии инфекционных осложнений, по данным карт госпитализированных пациентов с 2015-2016 гг;
2. проспективное сравнительное исследование параметров фармакокинетики ванкомицина у пациентов после кардиохирургических вмешательств с ОПП, по данным фармакокинетического исследования; метода математического моделирования, а также прогнозирования эффективности ванкомицина с учетом фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) параметров для *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*.

2.2. Методика проведения ретроспективного исследования

Ретроспективное исследование осуществляли методом сплошной выборки карт стационарных больных хирургических отделений (ф.003-у), находившихся на лечении в УКБ №1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова в период с сентября 2015 г. по декабрь 2016 г.

В ходе планирования ретроспективного этапа была разработана индивидуальная регистрационная карта, в которую заносили основные клинико-лабораторные данные (приложение 1). В электронной базе данных регистрировали и анализировали:

- ✓ демографические данные (пол, возраст),

- ✓ рост, вес, индекс массы тела(ИМТ),
- ✓ клинический диагноз, наличие сопутствующей патологии,
- ✓ особенности оперативного вмешательства: сроки выполнения (плановое/экстренно), объем оперативного вмешательства, объем кровопотери, типы хирургических ран [3], наличие интраоперационных осложнений,
- ✓ оценивали частоту встречаемости и тяжесть ОПП в послеоперационном периоде согласно критериям AKIN(Acute Kidney Injury Network), рекомендованнымKDIGO, на основании одного из показателей: (табл. №2.1) [89]
- ✓ повышение креатинина в сыворотке крови на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л за 48 часов) от исходного уровня;
- ✓ или повышение креатинина в сыворотке крови 1,5 раза по сравнению с исходным в течение предшествующих 7 дней и сохраняющееся более 24 часов

Таблица 2.1

Стадии острого почечного повреждения по AKIN (Acute Kidney Injury Network) [89]

Уровень креатинина в плазме крови	Стадия ОПП
Креатинин плазмы крови в 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	1
Креатинин плазмы крови в 2,0-2,9 раза выше исходного	2
Креатинин плазмы крови в 3,0 раза выше исходного , повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, ИЛИ у больных < 18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин/1,73 м ²	3

Помимо оценки частоты встречаемости и тяжести ОПП в послеоперационном периоде, анализировали:

- ✓ факторы риска развития ОПП (демографические характеристики, тип оперативного вмешательства, сопутствующая патология, длительность операции, объем кровопотери, функция почек, фракция выброса, применение АБП в рамках ПАП, НПВП, ИАПФ, рентген-контрастных препаратов)
- ✓ влияние ОПП на общепольничные показатели (длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, летальность)
- ✓ влияние ОПП на частоту развития НПП,
- ✓ частоту и структуру инфекционных осложнений в послеоперационном периоде,
- ✓ особенности выбора АБП у пациентов хирургического профиля в рамках ПАП и эмпирической АБТ инфекционных осложнений [1,13];
- ✓ результаты микробиологических исследований у пациентов с инфекционными осложнениями после оперативного вмешательства, для оценки структуры основных возбудителей инфекционных осложнений после оперативного вмешательства.

При анализе структуры назначаемых АБП особое внимание уделяли частоте применения ванкомицина для терапии инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с ОПП.

2.2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование

В исследование включены 576 историй болезни пациентов после кардиохирургических вмешательств находившихся на стационарном лечении в период с июня по декабрь 2016 г. в возрасте от 18 до 87 лет. Средний возраст составил $57,4 \pm 14,5$ (M $\pm$ SD) года, из них муж. - 347; жен – 229. Подробная характеристика выборки представлена в табл. 2.2.

Таблица 2.2

**Клиническая характеристика пациентов, включенных в
ретроспективное исследование**

Основные характеристики	Пациенты n = 576
	M ± SD
Возраст, лет	57,4 ± 14,5
ИБС: поражение коронарных артерий	345(59,8%)
ИБС: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	36 (6,2%)
ИБС: поражение коронарных артерий	16 (2,7%)
Поражение клапанов	158(27,4%)
Аневризма аорты	87 (15,1%)
Артериальная гипертензия n (%)	403 (69,9%)
СД 2 типа n (%)	92 (15,9%)
ХОБЛ n (%)	59 (10,2%)
ИМТ, кг/м ²	28,20 ± 5,67
Длительность госпитализации, сут.	18,10 ± 22,05
Срок развития инфекционных осложнений, сут.	1,5 ± 3,6
Срок развития неинфекционных осложнений, сут.	0,89 ± 4,39
Срок повторных оперативных вмешательств, сут.	1,18 ± 3,96
Длительность пребывания в ОРИТ, сут.	3,10 ± 7,60
Длительность ИВЛ, сут.	0,61 ± 4,12
Объем кровопотери, мл	214,1 ± 483,1
Креатинин, мг/дл	0,95 ± 0,49
Клиренс креатинина, мл/мин	96,80 ± 42,50
НПР, n (%)	23 (3,9%)
Летальный исход n (%)	20 (3,4%)

Примечание: КК- клиренс креатинина (по формуле Кокрофта–Голта). НПР – нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты. р- сравнение достоверности различий между мужчинами и женщинами.

Распределение больных в зависимости от профиля и типа оперативного вмешательства. По профилю оперативных вмешательств можно выделить следующие группы: кардиохирургия (437;75,8 %) и сосудистая хирургия (139;24,1%). Пациентам кардиохирургического профиля

выполняли маммарокоронарное шунтирование (МКШ) и аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в 279 случаях (63,8%), протезирование клапанов сердца у 92 пациентов (21,1%) и сочетанное АКШ/МКШ+ протезирование клапанов сердца в 66 (15,1%) случаев. Пациентам, находившимся в отделении сосудистой хирургии, выполняли протезирование аорты (87;62,5%), в том числе с выполнением каротидной эндартерэктомией(КЭАЭ) (16;11,5%),аорто-бедренное шунтирование (36;25,8%). Большинству пациентов проводили плановые оперативные вмешательства (468;81,3 %).Из них в 236 (54%) случаях операции проводились в условиях искусственного кровообращения (ИК) и фармакохолодовой кардиopleгии (ФХКП).

2.3. Методика проведения проспективного фармакокинетического исследования

Проспективное исследование было проведено на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова в период с сентября 2016г. по январь 2018г. Схема организации проспективного этапа исследования представлена на рис. 2.1. В исследование включали пациентов хирургического профиля с гнойно-септическими осложнениями в послеоперационном периоде в соответствии с критериями включения и невключения.



Рисунок 2.1.Схема организации проспективного этапа исследования

Критерии включения

- ✓ возраст > 18 лет,
- ✓ оперативное вмешательство на сердце и магистральных сосудах,
- ✓ ранний послеоперационный период – до 7 суток,
- ✓ наличие инфекционных осложнений, требующих эмпирического назначения АБП (монотерапия ванкомицином или комбинация с АБП других групп),
- ✓ согласие и подписание формы информированного добровольного согласия.

Критерии невключения

- ✓ потребность в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ),
- ✓ непереносимость исследуемого препарата –ванкомицина,
- ✓ отказ от участия в исследовании или невозможность подписать информированное добровольное согласие,
- ✓ наличие абсолютных противопоказаний к применению ванкомицина, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

2.3.1. Характеристика больных, включенных в проспективное исследование

В ходе проспективного исследования включено 64 пациента, отвечающих критериям включения, из которых 3 пациента были исключены в связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании. Для последующего анализа использовали данные 61 пациента в возрасте от 31 до 82 лет (средний возраст $60,59 \pm 12,23$ лет), из них муж.- 47 (77 %) и жен.- 14 (23%).

Пациентам, находившимся в отделении кардиохирургии $n=61$ выполнялись АКШ/МКШ $n=19$ (31,1%); протезирование клапанов сердца $n=13$ (21,3%); протезирование аорты $n=16$ (26,2%) и протезирование магистральных артерий нижних конечностей $n=12$ (19,7%)

На каждого пациента заполняли ИРК (приложение № 2).

В базу данных вносили следующие параметры:

- ✓ демографические данные (пол, возраст),
- ✓ рост, вес с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ),
- ✓ характер основной и сопутствующей патологии,
- ✓ результаты лабораторных и инструментальных исследований: уровень креатинина, с последующим расчетом КК по Кокрофту Голту, уровень альбумина,
- ✓ длительность госпитализации, продолжительность ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ, летальность

В динамике оценивали:

- ✓ эффективность проводимой АБТ (общеклинические методы, лабораторно-инструментальные исследования),
- ✓ переносимость АБТ (развитие НПР),
- ✓ данные микробиологического исследования.

В зависимости от наличия ОПП пациенты (n=61) были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с ОПП (n=35; 66,6%), 2-я группа- без ОПП (контрольная группа) (n=26; 33,4%).

Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных в проспективное исследование представлена в таблице 2.3. При сравнении групп между собой достоверно старше были пациенты в группе с ОПП (n=35) ($p=0,004$), также обращает внимание более высокие значения альбумина в послеоперационном периоде в группе с ОПП ($p=0,047$).

Таблица 2.3

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клиническая характеристика	Итого 61	Без ОПП 26 (44,8%)	С ОПП 35 (55,7 %)	p
		M± SD	M± SD	
Возраст, лет (M± SD)	60,6±12,2	55,5±12,9	64,4±10,3	0,004
ИБС (n,%)	32 (54,5%)	13(40,6)	19(59,4)	0,597
Поражение клапанов(n,%)	13 (21,3%)	6 (46,1)	7 (53,9)	0,721

Аневризма аорты(п,%)	16(26,2%)	7 (43,7)	9(56,3)	0,556
Артериальная гипертензия(п,%)	47 (77%)	20 (42,5)	27 (57,5)	0,079
Сахарный диабет(п,%)	6 (9,8)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,119
ХОБЛ(п,%)	3 (4,9)	2 (66,1)	1(33,9)	0,899
ИМТ, кг/м ²	27,4±5,2	27,1±6,1	27,3±4,5	0,726
ФВ, %	59,02±7,9	62,5±6,7	56,9±7,8	0,018
КК, мл/мин	96,5±29,01	96,3±24,8	96,6±32,2	0,960
Альбумин (мг/дл)	41,2±4,2	42,5±4,4	40,3±3,9	0,447
ИОХВ абс. %	41(67,2%)	21(60%)	20(76,9%)	0,384
ИОХВ+НП абс. %	20(32,8%)	14(40%)	6(23,1%)	0,0354
Длительность госпитализации, сутки	25,1±15,1	26,8±4,3	23,8±1,17	0,451
Длительность ИВЛ, сутки	3,3±1,7	3,0±1,3	3,5±0,9	0,736
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	6,5±1,2	6,5±2,27	6,43±1,23	0,977
Объем кровопотери, мл	653,4±604,6	512,1±258,8	758,0±754,7	0,118
Летальность, %	11(18%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	0,454

ИМТ- индекс массы тела; КК- клиренс креатинина по Кокрофту Голту; ИВЛ- искусственная вентиляция легких
 ФВ – фракция выброса; ИОХВ- инфекция области хирургического вмешательства; НП- нозокомиальная пневмония.

В группе с ОПП(п=35) 1 стадия была диагностирована у 20 (57,2%) пациентов, 2 стадия у 15 пациентов (42,8%). Развитие ОПП отмечено на 2,8±0,91сутки. Разрешение эпизода ОПП зафиксировано на 5,9±3,5 сутки.

Все пациенты, включенные в исследование (п=61), имели инфекционные осложнения различной локализации. Инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) отмечена у 41 пациента (67,2%), сочетание ИОХВ и нозокомиальной пневмонии у 20 (32,8%) . Распределение инфекционных осложнений с различными стадиями ОПП представлено в табл. 2.4.

Таблица 2.4

Структура инфекционных осложнений в зависимости от стадии ОПП

Типы инфекционных осложнений	ОПП – (n=26)	ОПП + (n=35)	
		1 стадия (n=20)	2 стадия (n=15)
ИОХВ41 (54,5%)	16(61,5)	15 (75)	10 (66,6)
ИОХВ+НП20 (11,5%)	10(7,7)	4(20)	6(33,4)

ИОХВ- инфекция области хирургического вмешательства; ИОХВ+НП- инфекция области хирургического вмешательства+ нозокомиальная пневмония; ОПП- острое почечное повреждение

В группе с ОПП инфекционные осложнения развивались на $4,5 \pm 2,5$ сутки, в группе без ОПП на $5,86 \pm 3,74$ ($p=0,087$).

2.4. Расчет параметров фармакокинетики ванкомицина на основе фармакокинетического исследования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и с применением математического моделирования

В послеоперационном периоде все пациенты получали эмпирическую терапию ванкомицином в монотерапии или в комбинации с другими АБП. Режим дозирования ванкомицина (Эдицин, ЗАО «Сандоз») определяли в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы проводилась под контролем содержания сывороточного креатинина путем увеличения интервалов между введениями или уменьшением разовой дозы препарата.

Лиофилизат ванкомицина растворяли в 20 мл воды для инъекций, далее полученный раствор ванкомицина переносили во флакон 0,9% NaCl объемом 200 мл. Приготовленный раствор вводили в/в капельно в течение 60 минут. Пациенты с ОПП получали достоверно более низкие суточные дозы ванкомицина, чем пациенты без нарушений функции почек ($928,6 \pm 275$ мг и $1637,9 \pm 515,8$ мг, $p < 0,0001$). Длительность АБТ зависела от тяжести инфекционных осложнений, локуса, результатов микробиологического

исследования и индивидуальной переносимости терапии. Средняя продолжительность АБТ ванкомицином составила $9,61 \pm 3,8$ суток. Достоверно длительность терапии ванкомицином в группах с ОПП и без ОПП ($9,17 \pm 3,6$ и $10,19 \pm 4$ суток, соответственно) не различалась ($p=0,353$).

2.4.1. Методика проведения фармакокинетического исследования

Всем пациентам на основании фармакокинетического исследования и математического моделирования анализировали следующие параметры фармакокинетики:

C_{peak}^1 , мкг/мл - равновесная пиковая концентрация через 48 часов от начала терапии

C_{peak}^2 , мкг/мл - равновесная пиковая концентрация на момент завершения терапии ванкомицином

C_{trough}^1 , мкг/мл - равновесная остаточная концентрация через 48 часов от начала терапии

C_{trough}^2 , мкг/мл - равновесная остаточная концентрация на момент завершения терапии ванкомицином

K_{el}^1 час⁻¹ - константа элиминации через 48 часов от начала терапии

K_{el}^2 час⁻¹ - константа элиминации на момент завершения терапии ванкомицином

$ПФК_{24}^1$, мкг/ мл*ч – площадь под фармакокинетической кривой через 48 часов от начала терапии

$ПФК_{24}^2$, мкг/ мл*ч - площадь под фармакокинетической кривой на момент завершения терапии ванкомицином

Проводили забор образцов крови для ФКИ в соответствии рекомендациями по фармакокинетическому мониторингу ванкомицина [150]. Для определения равновесных концентраций C_{peak} (через 60 мин после окончания в/в инфузии) и C_{trough} (за 60 мин перед введением очередной дозы препарата) взятие образцов крови проводили через 48 часов от начала (1) и на момент завершения АБТ (2) (табл. 2.5) [75].

Таблица 2.5

Кратность и время забора образцов для исследования

Количество проб	Время взятия образца	C_{peak} (МКГ/МЛ)	C_{trough} (МКГ/МЛ)
1 проба	Через 48 часов от начала АБТ	1 образец (C_{peak}^1)	1 образец (C_{trough}^1)
2 проба	На момент завершения АБТ	1 образец (C_{peak}^2)	1 образец (C_{trough}^2)

C_{peak} - пиковая концентрация через 60 мин после окончания инфузии; C_{trough} - остаточная концентрация за 60 мин до введения очередной дозы препарата.

Подготовку образцов проводили путем осаждения белков метанолом. Количественное определение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260, оснащённом градиентным насосом, дегазатором, автосамплером и tandemным масс-селективным детектором Agilent 6460 (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на колонке Zorbax Eclipse Plus-C18 2.1*50 мм, 1.8 мкм с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 12,5*2.1 мм 1.8 мкм.

На основании полученных равновесных значений C_{peak} и C_{trough} проводили расчет ПФК₂₄ которую вычисляли с помощью уравнений динамики как сумму различных фаз («метод трапеций»)[54]:

$$ПФК_{24} = \frac{(Lintrap + Logtrap) * 24}{\tau};$$

Lintrap—это площадь под фармакокинетической кривой линейной фазы инфузии рассчитывается по формуле

$$Lintrap = \frac{(C_{trough} + C_{peak}) * T_{inf}}{2};$$

где T_{inf} —продолжительность инфузии (часы)

Logtrap- это площадь под «логарифмической» фазой элиминации рассчитывается по формуле

$$Logtrap = \frac{(C_{peak} - C_{trough}) * (\tau - T_{inf})}{\ln \frac{C_{peak}}{C_{trough}}};$$

где τ – время между инфузиями (часы).

2.4.2 .Методика проведения математического моделирования

Математическое моделирование проводили с использованием компьютерной программы R 4.3.0 [155]. Рассчитывали расчетные значения C_{peak} , C_{trough} и $ПФК_{24}$ с использованием уравнений «динамики» для однокомпарментной модели через 48 часов от начала (1) и на момент завершения АБТ (2) по формулам [30]:

$$C_{peak} = \frac{Dose * 1 - e^{-T_{inf} * K_{el}}}{T_{inf} * V_d * K_{el} * (1 - e^{-\tau * K_{el}})};$$

$$C_{trough} = C_{peak} * e^{-K_{el} * (\tau - T_{inf})};$$

где $Dose$ – разовая доза ванкомицина (мг),

T_{inf} – продолжительность инфузии (ч),

τ – время между инфузиями (ч),

V_d – кажущийся объем распределения (л/кг):

$$V_d = 0.7 * M;$$

где M – абсолютная масса тела пациента (кг),

K_{el} – предсказанная константа элиминации (ч⁻¹).

Для расчета предсказанной константы элиминации применяли следующее уравнение:

$$K_{el} = 0.00083 * KK + 0.0044;$$

где KK – клиренс креатинина (мл/мин) по Кокрофту–Голту:

$$KK = \frac{[140 - \text{возраст}] * \text{вестела (кг)} * (10,05 \text{ для женщин} \text{ или } 10,23 \text{ для мужчин})}{\text{креатинин плазмы крови (мкмоль/л)}}.$$

Для расчета $ПФК_{24}$ применяли «метод трапеции»:

$$ПФК_{24} = \frac{(Lintrap + Logtrap) * 24}{\tau};$$

2.4.3. Расчет клиренса ванкомицина на основе данных фармакокинетического исследования и различных математических формул

Последующая оценка процесса элиминации ванкомицина у пациентов хирургического профиля, проводилась путем сравнения значения клиренса ванкомицина (Cl_{van}), полученного на основании фармакокинетического исследования и математического моделирования.

Для расчета клиренса ванкомицина, использовали следующие методы расчета:

1. По данным фармакокинетического исследования $Cl_{van} = K_{el} \cdot V_d \cdot 1000/60$,

Где V_d – кажущийся объем распределения (л/кг);

K_{el} - константа элиминации рассчитанная на основании фактических равновесных пиковых и остаточных концентраций по данным фармакокинетического исследования по формуле:

$$K_{el} = \frac{-\ln\left(\frac{C_{peak}}{C_{trough}}\right)}{\tau - T_{inf}};$$

Где C_{peak} – пиковая концентрация по данным ВЭЖХ;

C_{trough} - остаточная концентрация по данным ВЭЖХ;

T_{inf} – продолжительность инфузии (часы);

τ – время между инфузиями (часы).

2. Математические формулы для расчета Cl_{van}

$$Cl_{van} = 40,48 * KK + 15,6 \text{ [133];}$$

$$Cl_{van} = 50,75 * KK \text{ [54];}$$

$$Cl_{van} = 10,79 * KK + 15,4 \text{ [117];}$$

$$Cl_{van} = K_{el} * V_d * 1000/60 \text{ [15]}$$

Константа элиминации для формулы «ClinCalc» рассчитывалась как:

$$K_{el} = 0,00083 * KK + 0,0044;$$

где KK – клиренс креатинина (мл/мин) по Кокрофту-Голту.

Расчет KK по Кокрофту Голту (мл/мин):

$КК = (140 - \text{Возраст, годы}) \times M/72 \times \text{креатинин сыворотки}^*, \text{ мг/дл}$
 где, М- масса тела (кг)

*для женщин полученное значение результат умножают на 0,85

2.4.4. Прогнозирование фармакокинетического/фармакодинамического отношения для ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями, ассоциированными с *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*

Видовую принадлежность возбудителей инфекционных осложнений определяли на аппарате WalkAway 96 plus. По данным микробиологических исследований у пациентов с инфекционными осложнениями (n=61) положительный рост культур отмечен в 65% (n=40) случаях (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Результаты микробиологических исследований у пациентов в проспективной части исследования

	п	БАЛ	Кровь	Раневое отделяемое
Всего (абс.,%)	61	13(21,3)	11(18)	37(60,7)
Всего положительных результатов (абс.,%)	40 (65,6%)	7(53,8)	4(36,3)	29(78,4)
ГР + (абс.,%)	31 (50,8%)	4	4	23
MRSA	16 (26,2%)	1	1	14
MRSE	4 (6,5%)	1	1	2
Enterococcus spp.	11 (18%)	2	2	7
ГР-(абс.%)	9 (14,7%)	3	0	6
Enterobacteriaceae БЛРС+	1 (1,6%)	0	0	1
Klebsiella pneumoniae БЛРС+	4 (6,6%)	2	0	2
Pseudomonasaeruginosa БЛРС+	3(4,9%)	1	0	2
Acinetobacter baumannii	1 (1,6%)	0	0	1

БАЛ- бронхоальвеолярный лаваж; БЛРС- бета лактамазы расширенного спектра

Частота выделения MRSA16 (26,2%) в образцах раневого отделяемого составила $n=14$; в БАЛ $n=1$; в крови $n=3$ случаев соответственно. Рост *Enterococcus spp.* отмечен в 11 (18%) случаях, преимущественно в раневом отделяемом ($n=7$).

В связи с низкой частотой определения МПК для выделенных возбудителей, в том числе *MRSA*, для анализа отношения параметров ФК/ФД ванкомицина было проведено прогнозирование параметров ФК/ФД при различных значениях МПК (1; 1,5; 2). ФК/ФД отношение рассчитывали как отношение ПФК₂₄ к МПК = 1мкг/мл для возбудителя *MRSA*. Далее рассчитывали процентное соотношение пациентов, которым удалось достичь целевого уровня ПФК₂₄/МПК >400 мкг/мл*ч при различных значениях МПК: 1; 1,5 и 2 мкг/мл.

2.5. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 18.0. и R 3.4.0. Данные представлены в виде: средних величин – M , среднего квадратичного отклонения – SD для нормально распределенных непрерывных величин; медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR) для остальных случаев и частот категориальных переменных. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Shapiro-Wilk. Достоверность различий частот определяли при помощи точного критерия Fisher. Достоверность различий среднего арифметического в группах определяли при помощи дисперсионного анализа ANOVA. Помимо дисперсионного анализа, использовали непараметрические методы, определяли достоверность различия средних рангов между двумя группами критерием U -test Mann Whitney-Wilcoxon, а между тремя и более группами критерием Kruskal-Wallis. Для анализа связи числовых показателей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАНКОМИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

3.1. Частота встречаемости, факторы риска развития острого почечного повреждения у пациентов после кардиохирургических вмешательств и влияние острого почечного повреждения на длительность госпитализации и летальность у пациентов после кардиохирургических вмешательств

Ретроспективный анализ базы данных 576 историй болезней показал, что развитие ОПП имело место у 286 больных, что составило 49,6% (табл.3.1)

Таблица 3.1

Частота встречаемости острого почечного повреждения в послеоперационном периоде в зависимости от профиля отделения

Острое почечное повреждение	Оперативные вмешательства на сердце и клапанах	Оперативные вмешательства на магистральных сосудах	Всего
Всего (абс.%)	437; 75,8 %	139; 24,1%	576
ОПП -	229 (52,4%)	61(46,6%)	290
ОПП+	208(47,6%)	78 (53,4%)	286
Стадии ОПП по AKIN			
1 стадия	135 (81,3%)	31(18,7%)	166
2 стадия	64(67,4%)	31 (32,6%)	95
3 стадия	9 (36%)	16(64%)	25

«ОПП-» нет острого почечного повреждения; «ОПП +» есть острое почечное повреждение

По тяжести ОПП преобладали легкая и умеренное нарушение функции почек: 1 стадия у 166 (58,1%), 2 стадия у 95 (33,2%) и 3-я стадия у 25 (8,7%) Легкая и умеренная стадии ОПП чаще встречались у пациентов после операций на сердце (АКШ/МКШ), протезирования клапанов сердца (81,3% и 67,4%,соответственно), а 3 стадия – у пациентов после протезирования

аневризмы аорты (64%) (табл. 3.1). Процедура ЗПТ проводилась 13 пациентам с 3 стадией ОПП по AKIN. В среднем развитие эпизода ОПП в послеоперационном периоде отмечено на $2,27 \pm 1,07$ сутки, а разрешение эпизода ОПП в среднем происходило на $4,3 \pm 3,8$ сутки с момента оперативного вмешательства.

Анализ факторов риска развития острого почечного повреждения у больных кардиохирургического профиля в послеоперационном периоде.

При оценке факторов риска развития ОПП у пациентов после кардиохирургических вмешательств в послеоперационном периоде были выделены следующие группы: без ОПП (290;50,3%)- 0 группа; пациенты с 1 стадией ОПП 166 (58,1%)-группа 1, пациенты с 2 стадией ОПП 95 (33,2%)- группа 2 и пациенты с 3 стадией ОПП 25 (8,7%)- группа 3. Достоверность различий между группами проверяли с помощью критерия Kruskal-Wallis.

По данным анализа на частоту развития ОПП влияли:

- ✓ расчетные значения КК по Кокрофту Голту до операции- у пациентов с сниженным КК менее 80мл/мин, чаще развивалась ОПП легкой степени тяжести, а у пациентов с КК менее 70-60 мл/мин – умеренная и тяжелая степень ОПП по AKIN(Kruskal-Wallis; $p < 0,0001$) (рис.3.1).

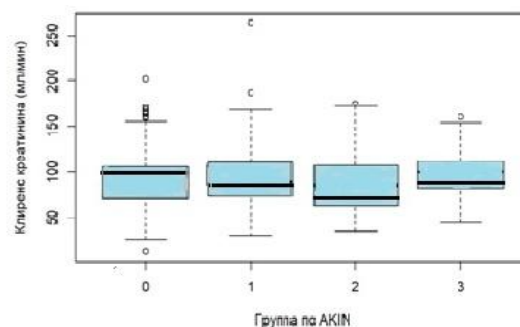


Рисунок 3.1. Сравнение расчетных значений клиренса креатинина по Кокрофту Голту у пациентов с острым почечным повреждением (группа 1,2,3) и без нарушения функции почек (группа 0).

- ✓ длительность оперативного вмешательства (Kruskal-Wallis p-value $<0,0001$). При проведении анализа было отмечено, что у больных перенесших оперативное вмешательство длительностью более 160 мин, отмечена более высокая частота ОПП по AKIN 1 и 2 стадии; при продолжительности оперативного вмешательства более 200 мин - 3 стадия ОПП по AKIN (Kruskal-Wallis p-value $<0,0001$) (рис.3.2.).

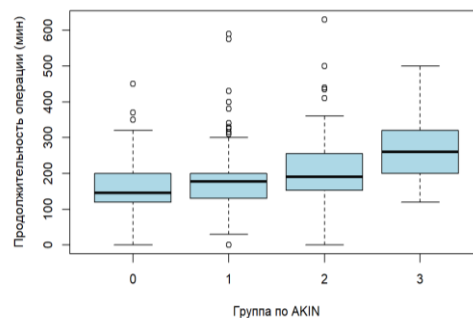


Рисунок 3.2. Сравнение продолжительности оперативного вмешательства у больных с различными стадиями острого почечного повреждения (группа 1,2,3) и без нарушения функции почек (группа 0).

- ✓ снижение фракции выброса (ФВ). Пациенты, у которых до оперативного вмешательства значение ФВ ниже 60% , чаще развивалась ОПП 2 и 3 стадии по AKIN (Kruskal-Wallis $p = 0,02541$). Снижение ФВ ниже 60% имеет положительную корреляционную связь с тяжестью ОПП по AKIN ($r=0,543$; $p=0,0113$) (рис. 3.3).

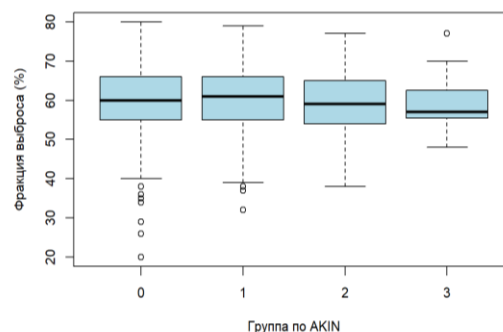


Рисунок 3.3 Сравнение значений фракции выброса у пациентов с острым почечным повреждением (группа 1,2,3) и без нарушения функции почек (группа 0)

- ✓ интраоперационный объем кровопотери – пациенты, у которых интраоперационный объем кровопотери был более 800 мл, чаще развивалась 2 и 3 стадия ОПП по AKIN (Kruskal-Wallis $p = 0,0001351$) (рис. 3.4.) .

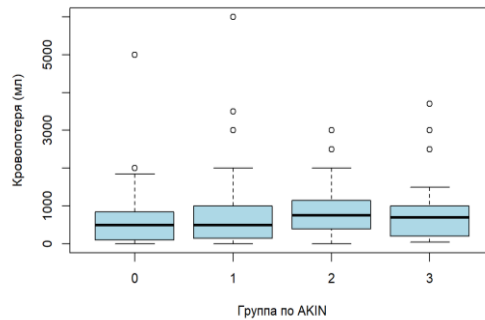


Рисунок 3.4. Сравнение интраоперационного объема кровопотери у больных с острым почечным повреждением и без нарушения функции почек.

По данным корреляционного анализа не выявлено связи между частотой ОПП и типом оперативного вмешательства ($r=0,881$; $p=0,764$); применением ИК ($r=0,299$; $p=0,102$); назначением НПВП ($r=0,233$; $p=0,766$), ИАПФ ($r=0,566$; $p=0,190$), петлевых диуретиков ($r=0,403$; $p=0,091$) и рентген-контрастных препаратов ($r=0,556$; $p=0,322$).

Влияние острого почечного повреждения на длительность госпитализации и летальность у больных кардиохирургического профиля в послеоперационном периоде. Был проведен анализ влияния ОПП на общепольничные показатели. В группе пациентов с ОПП отмечена продемонстрировал увеличение продолжительности госпитализации у больных с ОПП $22,7 \pm 14,1$ против $18,7 \pm 8,8$ суток у больных без ОПП (Kruskal-Wallis $p = 0,001376$). При этом тяжесть ОПП не оказывала влияния на длительность госпитализации: 1 стадия $20,7 \pm 10,7$ суток; 2 стадия $20,1 \pm 14,7$ суток; 3 стадия $22,7 \pm 25,1$ суток соответственно (рис. 3.5).

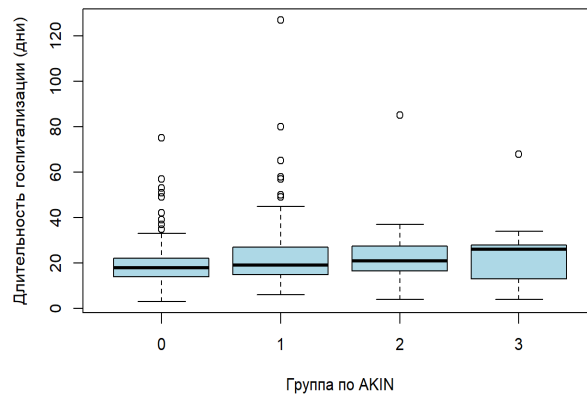


Рисунок 3.5. Сравнение длительности госпитализации в группах пациентов с различными стадиями острого почечного повреждения (1,2,3) и в группе пациентов без острого почечного повреждения (группа 0) в послеоперационном периоде.

Анализ частоты летального исхода у пациентов с ОПП представлен на рис. 3.6.

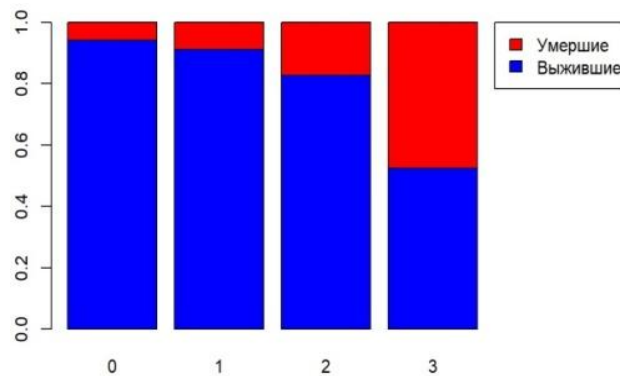


Рисунок 3.6. Частота летального исхода в зависимости от стадии острого почечного повреждения по AKIN.

У пациентов с ОПП 3 стадии была отмечена более высокая частота летального исхода 12 (2%) (Fisher's Exact Test p-value=0,0154), чем у пациентов с 1 стадий (3;0,5%), 2 стадий (6;1,04%) и без ОПП (1; 0,2%).

3.2. Фармакоэпидемиологический анализ назначения ванкомицина в рамках периоперационной профилактики у больных кардиохирургического профиля

При анализе частоты назначения ванкомицина в рамках ПАП у больных кардиохирургического профиля, была проведена оценка соответствия выбора схем ПАП клиническим рекомендациям. Выбор ванкомицина для проведения ПАП отмечен в 87 (42,1%) случаях, также выявлена высокая частота назначения цефалоспоринов (ЦФ) III поколения, ротацию ЦФ I, II, III, IV поколений в течение периоперационного и послеоперационного периода, а также назначение карбапенемов и ингибитор-защищенных аминопенициллинов (ИЗАП) в комбинациях с аминогликозидами (амикацин), метронидазолом и фторхинолонами пациентам с чистыми и условно-чистыми ранами (рис 3.7.). По данным анализа, схемы ПАП соответствовали рекомендациям в 207 (43,04 %) случаях. В 274 (56,96 %) случаях отмечен нерациональный выбор АБП для ПАП без учета типа операционных ран и особенностей оперативного вмешательства.

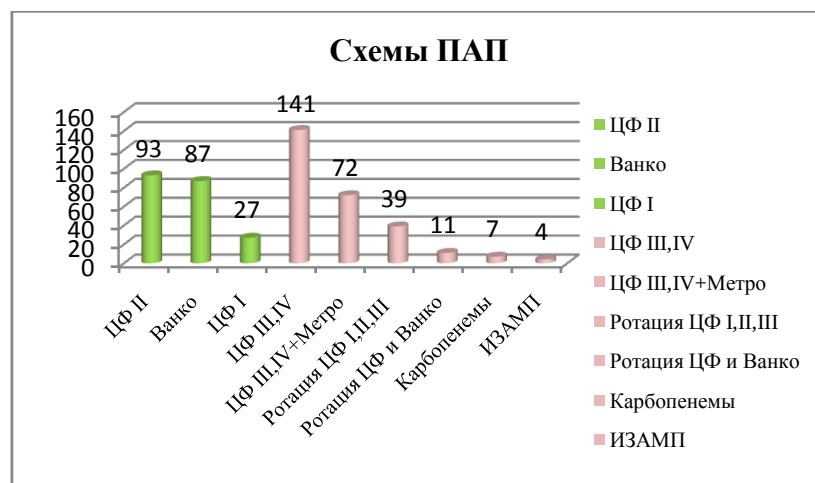


Рисунок 3.7. Структура назначения антибактериальных препаратов у пациентов хирургического профиля для профилактики ИОХВ

В исследуемой когорте общая частота нарушения сроков проведения ПАП отмечена в 364 (75,7 %) случаях. Общее число случаев нарушения

режимов дозирования составило 225 (46,8 %). Назначение рациональных схем ПАП (207; 43,04 %) сопровождалось нарушениями режимов дозирования в 64 (30,9 %) случаях (табл. 3.2).

Таблица 3.2.

**Структура назначений антибактериальных препаратов для
периоперационной профилактики ИОХВ у больных
кардиохирургического профиля**

Схема ПАП	Количество схем, n	Нарушение режима дозирования, n
1. Рациональные схемы ПАП	207 (43%)	64 (30,9%)
Цефалоспорины II	93 (44,9%)	29 (45,3%)
Ванкомицин	87 (42,1%)	11(17,2%)
Цефалоспорины I	27 (13%)	24 (37,5)
2. Нерациональные схемы ПАП	274 (56,9)	161 (58,7)
Цефалоспорины III, IV	141(51,5%)	68(42,2%)
Цефалоспорины III, IV+ метронидазол	72 (26,3%)	56 (34,8%)
Ротация цефалоспоринов I, II, III	39 (14,2%)	23(14,3%)
Ротация цефалоспоринов с ванкомицином	11 (4%)	8 (4,9%)
Карбапенемы	7 (2,6%)	2 (1,2%)
ИЗАП в комбинациях с аминогликозидами, фторхинолонами	4 (1,5%)	4 (2,5%)

Нерациональный выбор АБП (274;56,9 %)в 364 (75,7%) случаях сопровождался нарушением длительности ПАП (продление более 24–48 ч) с тенденцией к назначению субтерапевтических доз в 161 (58,8%) случаях (табл. 3.2;3,3).

Таблица 3.3.

Длительность проведения периоперационной профилактики

Срок проведения ПАП	Количество больных	
	абс.	%
Однократное введение АБП до операции	117	24,3
Варианты нерациональной длительности ПАП	364	75,6
Проведение ПАП в течение 24 ч	92	25,3
Проведение ПАП в течение 48 ч	71	19,5
3–4 сут.	100	27,5
5–7 сут.	63	17,3
8–10 сут.	26	7,1
11–14 сут.	12	3,3

Анализ влияния нерациональных схем ПАП продемонстрировал отсутствие достоверного влияния на частоту развития ОПП. Нерациональная длительность, дозы и выбор схем ПАП не имеют корреляционных связей с частотой ОПП (табл. 3.4).

Таблица 3.4.

Влияние схем ПАП на частоту ОПП по данным корреляционного анализа

Применение ПАП	Развитие ОПП Корреляционный анализ
Нерациональная длительность	$r=0,119$; $p=0,977$
Нерациональные дозы	$r=0,139$; $p=0,547$
Нерациональный выбор ПАП	$r=0,508$; $p=0,190$

Назначение различных классов АБП, в том числе потенциально нефротоксичных (ванкомицин), не ассоциировано с повышением частоты ОПП после кардиохирургических вмешательств (рис. 3.8)

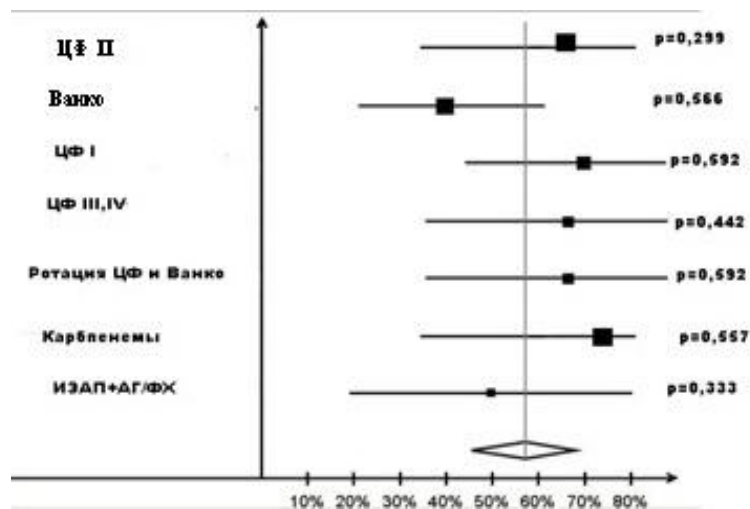


Рисунок 3.8. Анализ связи между нарушением функции почек и проводимой ПАП

Частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составила 15,6% (n=90), в том числе ИОХВ 50%(n=51); НП 34,4%(n=31); сепсис 7,7%(n=7), ИЭ 0,9%(n=1). По данным анализа фактором риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде являлось ОПП.

С другой стороны, тяжесть ОПП являлась самостоятельным фактором риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. У пациентов с 2 и 3 стадией ОПП отмечена более высокая частота инфекционных осложнений (Fisher's Exact Test p-value<0,0001) (рис 3.9).

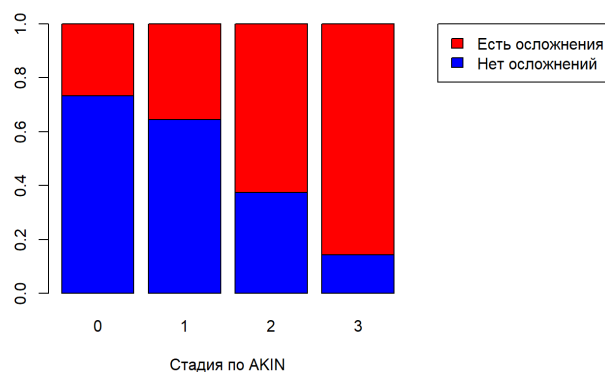


Рисунок 3.9 Сравнение частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов сОПП (группы 1,2,3) и без ОПП (группа 0).

Анализ структуры инфекционных осложнений у больных с различными стадиями ОПП, продемонстрировал, в группе больных с 3 стадией ОПП (n=25) чаще развивались инфекционные осложнения (18; 72%), чем у больных с 1 стадией (n=166; 7,2%); 2 стадией (n=95; 36,8%) и без ОПП (n=290; 3,7%). Достоверно чаще в группе больных 3 стадией ОПП отмечено развитие нозокомиальной пневмонии (13 случаев) (Fisher's Exact Test $p < 0,0001$) (рис. 3.10).

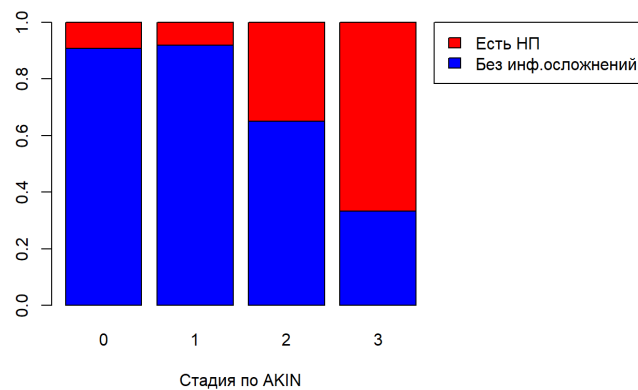


Рисунок 3.10. Частота развития нозокомиальной пневмонии в зависимости у пациентов с ОПП (группы 1,2,3) и без ОПП (группа 0).

У пациентов с ОПП 2 и 3 стадии чаще развивалась ИОХВ (Fisher's Exact Test $p = 0,0015$) по сравнению с больными без ОПП и 1 стадией ОПП. (рис. 3.11).

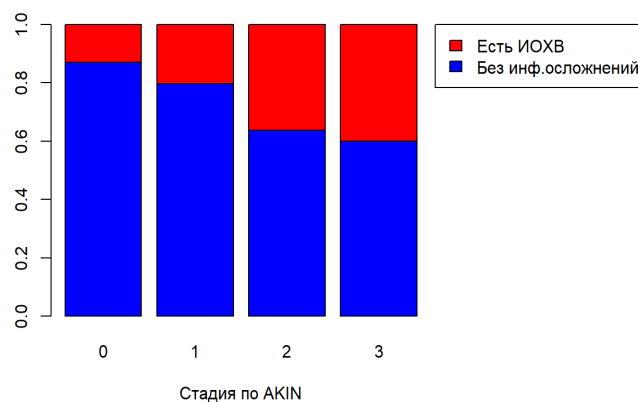


Рисунок 3.11. Частота развития инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с ОПП (группы 1,2,3) и без ОПП (группа 0).

3.3. Фармакоэпидемиологический анализ назначения ванкомицина в рамках эмпирической терапии инфекционных осложнений у больных кардиохирургического профиля

В рамках эмпирической АБТ инфекционных препаратами первой линии являлись ванкомицин в монотерапии (n=44) и комбинации с меропенемом или ингибиторозащищенными бета-лактамами (цефоперазон/сульбактам) (n=23), а также карбапенемы в монотерапии (n=14) и в комбинации с АБП других классов (n=2) (таблица 3.5) Длительность проводимой АБТ $6,1 \pm 7,2$ суток.

Таблица 3.5.

Схемы АБП в рамках эмпирической терапии инфекционных осложнений у пациентов после кардиохирургических вмешательств

Препараты для эмпирической АБТ	ИОХВ	НП	Сепсис	ИЭ	Всего
Моно Ванко	43 (84,3%)	0	0	1(100%)	44(48,8%)
Моно Карб	1 (1,9%)	8 (25,8%)	0	0	13(14,4%)
Карб+Ванко	3 (5,8%)	5 (16,1%)	4 (57,1%)	0	12(13,3%)
ИЗБЛ+АГ	0	4 (12,9%)	0	0	4(4,4%)
ИЗБЛ+Ванко	1(1,9%)	6(19,3%)	0	0	7(7,8%)
Поли+ Меро	0	2(6,5%)	0	0	2 (2,2%)
Поли+ Ванко+Меро	0	2(6,5%)	2(28,5%)	0	4(4,4%)
ФХ	0	2(6,5%)	0	0	2(2,2%)
Линезолид+Меро	0	1(3,2%)	1(14,3%)	0	2(2,2%)
Всего	51	31	7	1	90

ИОХВ- инфекция области хирургического вмешательства; НП- нозокомиальная пневмония; ИЭ- инфекционный эндокардит.

При определении суммарной частоты назначения отдельных АБП, частота назначения ванкомицина и карбапенемов составила 67; 54,4%и 32;26% соответственно. Соотношения назначения ванкомицина в группе

больных с/без ОПП составило 39 (58,2%) и 28 (41,7%) соответственно (табл.3.6).

Таблица 3.6.

Частота назначения различных антибактериальных препаратов у больных с /без ОПП после кардиохирургических вмешательств

Антибактериальные препараты (суммарное количество)	Всего	С ОПП (абс.,%)	Без ОПП (абс.,%)
Ванкомицин	67 (54,4%)	39 (58,2)	28(41,7)
Карбапенемы	32(26,5%)	15 (46,8)	17(53,1)
ИЗБЛ	11 (8,9%)	4(36,3)	7(63,7)
АГ	4(3,3%)	0	4(100)
Полимиксин В	6 (4,8%)	4 (66,7)	2(33,3)
ФХ	2(1,6%)	1(50)	1(50)
Линезолид	2 (1,5)	2	0
Всего	123	64	59

По данным корреляционного анализа назначение ванкомицина в рамках эмпирической АБТ ($r=-0,119$; $p=0,977$) не имеет достоверной связи с частой и тяжестью ОПП после кардиохирургических вмешательств (рис. 3.12) (Fisher's $p = 0,0129$).

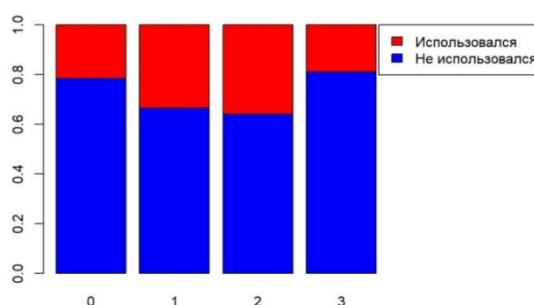


Рисунок 3.12. Сравнение частоты применения ванкомицина у пациентов с ОПП (группы 1,2,3) и без ОПП (группа 0) после кардиохирургических вмешательств.

Частота нежелательных побочных реакций у пациентов после кардиохирургических вмешательств на фоне проводимой эмпирической АБТ.

Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что общее количество НПР на фоне АБТ составило 8 случаев (3,9%)

Были отмечены следующие НПР (n=8):

- ✓ антибиотик-ассоциированный колит – 3 (37,5%),
- ✓ психомоторное возбуждение – 1 (12,5%),
- ✓ псевдоаллергические реакции – 1 (12,5%),
- ✓ тромбоцитопения- 2 (25%),
- ✓ антибиотик ассоциированная нефропатия– 1 (12,5%).

Антибиотик-ассоциированный колит (n=3) чаще развивался на фоне терапии карбапенемами (n=1), комбинации карбапенемов и ИЗБЛ (n=2); психомоторное возбуждение (n=1) на фоне применения ФХ; псевдоаллергические реакции (n=1) на фоне назначения ванкомицина и тромбоцитопения (n=2) на линезолид; антибиотик ассоциированная нефропатия (n=1) на фоне комбинации терапии ванкомицином полимиксином В (n=1).

Снижение функции почек, помимо фактора риска ОПП, имеет достоверную корреляцию с частотой развития НПР ($p < 0,0001$). Наибольшее количество НПР было отмечено у пациентов с ОПП 3 стадии по AKIN (n=14) Fisher's Exact Test $p = 0,008104$ (рис. 3.13).

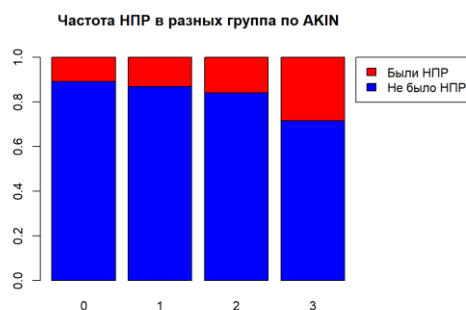


Рисунок 3.13. Частота нежелательных побочных реакций у пациентов с ОПП (группы 1,2,3) и без ОПП (группа 0).

Таким образом, тяжесть ОПП увеличивает риск развития НПР у пациентов получающих АБТ в рамках терапии инфекционных осложнений

Анализ результатов микробиологических исследований у пациентов с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде.

В группе пациентов с развившимися инфекционными осложнениями (n=90) проведен анализ структуры госпитальных штаммов. В анализ включено 120 образцов, в том числе образцы раневого отделяемого (n=80;66,6%), отделяемое из дренажа – 17(14,1%), кровь- 10 (8,3%), БАЛ-10 (8,3%) (табл. 3.7).

Положительные результаты микробиологического исследования были получены в 68,3% случаев, из них 47 % составили Гр+ возбудители. Среди Гр+ возбудителей чаще встречались *MRSA* (n=17) и *Enterococcus spp.* (n=14) при микробиологическом исследовании раневого отделяемого. Гр – возбудители (43%) чаще определялись при микробиологических исследованиях раневого отделяемого (n=31) и дренажа (n=12).

Таким образом, по данным микробиологических исследований отмечена высокая частота выделения Гр+ микрофлоры как в виде монокультуры, так и в сочетании с Гр- возбудителями у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Эти данные оправдывают выбор ванкомицина в рамках эмпирической АБТ как в монотерапии, так и в виде комбинаций с АБП других классов.

Таблица 3.7

**Результаты микробиологических исследований у пациентов с инфекционными осложнениями в
послеоперационном периоде по данным ретроспективного анализа**

	N	раневого отделяемого	отделяемое из дренажа	кровь	БАЛ
Всего (абс.,%)	120	80(66,6)	17 (14,1)	10(8,3)	10(8,3)
Всего положительных результатов (абс.)	82(68,3%)	49(59,7)	17(13,4)	6(7,3)	10(12,1)
ГР + (абс.,%)	39 (47 %)	28(57,1)	5(29,4)	4(67,7)	2(20)
MSSA	5	3	1	1	0
MRSA	17	12	2	2	1
MRSE	3	3	0	0	0
Enterococcus spp	14	10	2	1	1
ГР-(абс.%)	43 (53%)	31(63,2)	12(70,5)	2(33,3)	8(80)
EnterobacteriaceaeБЛРС+	12	6	6	0	1
Klebsiella pneumoniae БЛРС+	8	5	2	0	1
Klebsiella pneumoniae Carb+	4	1	1	1	1
НФГО*(абс.)	19	9	2	1	5
Pseudomonas aeruginosa	2	0	0	1	0
Pseudomonas aeruginosa БЛРС+	4	3	0	0	1
Pseudomonas aeruginosa Carb+	5	4	0	0	1
Acinetobacter baumannii	3	0	1	0	2
Acinetobacter baumannii Carb+	5	2	2	0	1

*неферментирующие грамм отрицательные бактерии; БЛРС- бета-лактамазы расширенного спектра; Carb- карбапенемаз

Заключение

Таким образом, по данным ретроспективного анализа базы данных больных хирургического профиля была продемонстрирована высокая частота ОПП (49,6%) в послеоперационном периоде, преимущественно легкой и умеренной степени: 1 стадия у 166 (58,1%), 2 стадия у 95 (33,2%) соответственно. Достоверно на частоту развития ОПП влияли исходно сниженная функция почек ($p < 0,0001$); длительность оперативного вмешательства более 180 мин ($p < 0,0001$); снижение фракции выброса (ФВ) ниже 60% ($p = 0,02541$) и интраоперационный объем кровопотери более 800мл ($p = 0,0001351$).

Последующий анализ влияния нарушений функции почек на общепольничные показатели продемонстрировал достоверное влияние ОПП на длительность госпитализации ($p = 0,001376$), частоту развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде ($p < 0,0001$) и летальность ($p = 0,0154$).

В ходе фармакоэпидемиологического анализа выявлена высокая частота назначения ванкомицина в рамках ПАП (42,1%) и эмпирической АБТ (54,4%) инфекционных осложнений после хирургического вмешательства, в том числе у пациентов с ОПП (58,2%), что обусловлено высокой встречаемостью ИОХВ и данными локального микробиологического пейзажа. Учитывая высокую частоту назначения ванкомицина, в том числе у больных с ОПП, его потенциальную нефротоксичность и высокий риск изменчивости параметров ФК было проведено проспективное исследование параметров ФК ванкомицина методом ВЭЖХ и ММ.

ГЛАВА 4. ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ВАНКОМИЦИНА, ПОЛУЧЕННЫЕ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

4.1. Параметры фармакокинетики ванкомицина по данным фармакокинетического исследования на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии и математического моделирования

Фактические значения ФК параметров ванкомицина, по данным ФКИ на основе ВЭЖХ представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Фармакокинетические параметры ванкомицина, полученные на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с/без острого почечного повреждения

ФК параметры	Всего (n=61)	ОПП+ (n=35)	ОПП- (n=26)	p MannWhit hey
	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	
C_{peak}^1 , МКГ/МЛ	35,6 [31,2-37,2]	35,1 [28,1-43,3]	35,8 [30,1-44,6]	0,841
C_{peak}^2 , МКГ/МЛ	34,8 [18,6-30,7]	35,6 [30,4-49,1]	34,8 [24,8-44,1]	0,822
C_{trough}^1 , МКГ/МЛ	11,32 [8,1-16,4]	10,5 [5,9-20,5]	13,5 [8,1-30,0]	0,545
C_{trough}^2 , МКГ/МЛ	12,59 [8,5-22,8]	13,6 [4,7-30,1]	12,2 [6,4-22,8]	0,608
K_{el}^1 _ час ⁻¹	0,109 [0,08-0,15]	0,123 [0,62-0,17]	0,096 [0,03-0,14]	0,037
K_{el}^2 _ час ⁻¹	0,08 [0,05-0,14]	0,095 [0,03-0,2]	0,097 [0,47-0,15]	0,412
ПФК ₂₄ ¹ , МКГ*ч/МЛ	484,08	465,7	564,38	0,358

	[404,5-604,4]	[365,6-676,4]	[407,1-884,7]	
ПФК ₂₄ ² , мкг*ч/мл	564,04 [409,5-751,9]	465 [361,3-910,8]	551,2 [373,3-777,4]	0,841

Как видно из таблицы 4.1., у больных с/без ОПП значение C_{peak}^1 35,1 [28,1-43,3] и 35,8 [30,1-44,6] мкг/мл; ($p=0,841$) и C_{peak}^2 35,6 [30,4-49,1] и 34,8 [24,8-44,1] мкг/мл; $p=0,822$ достоверно не различались. Значения C_{trough}^1 меньше у пациентов с ОПП 10,5 [5,9-20,5] против 13,5 [8,1-30,0] мкг/мл у пациентов без ОПП, разница не достоверна ($p=0,545$); C_{trough}^2 у пациентов с/без ОПП достоверно не различались (13,6 [4,7-30,1] против 12,2 [6,4-22,8] мкг/мл; $p=0,608$). При этом фактические значения ПФК₂₄¹ у больных с ОПП меньше, чем у пациентов без ОПП (465,7 [365,6-676,4] против 564,38 [407,1-884,7] мкг*ч/мл), разница не достоверна $p=0,358$; на момент завершения АБТ ПФК₂₄² были ниже у пациентов с ОПП 465 [361,3-910,8] против 551,2 [373,3-777,4] мкг*ч/мл у пациентов без ОПП ($p=0,830$). Значения K_{el}^1 час⁻¹ были достоверно выше значения в группе пациентов с ОПП через 48 часов от начала АБТ ($p=0,037$). На момент завершения АБТ различий между группами нет (0,095 [0,03-0,2] и 0,097 [0,47-0,15]; $p=0,412$).

Фармакокинетические параметры, полученные методом ММ, как для пациентов с ОПП так и без ОПП, представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2.

Фармакокинетические параметры ванкомицина, рассчитанные с помощью математического моделирования у больных с и без острого почечного повреждения

ФК параметры	Всего (n=61)	ОПП+ (n=35)	ОПП- (n=26)	p MannWh ithey
	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	
C_{peak}^1 , мкг/мл	27,3 [24,2-32,2]	26,2 [15,8-27,2]	28,2 [26,6-32,8]	0,502
C_{peak}^2 , мкг/мл	34,8 [31,7-41,9]	26,23 [24,11-28,1]	34,8 [30,1-43,1]	0,263
C_{trough}^1 , мкг/мл	16,59	16,2	14,03	0,540

	[14,03-24,8]	[14,2-19,7]	[13,24-18,04]	
C_{trough}^2 , мкг/мл	8,65 [5,9-12,06]	8,3 [6,08-11,6]	10,14 [5,7-12,5]	0,765
K_{el}^1 _ час ⁻¹	0,06 [0,04-0,072]	0,04 [0,04-0,07]	0,06 [0,06-0,077]	0,117
K_{el}^2 _ час ⁻¹	0,08 [0,063-0,102]	0,08 [0,05-0,15]	0,09 [0,07-0,11]	0,709
ПФК ₂₄ ¹ , мкг*ч/мл	459,72 [433,6-556,01]	462,8 [450,4-548,5]	458,38 [413,8-553,5]	0,731
ПФК ₂₄ ² , мкг*ч/мл	347,03 [267,43-479,99]	345,4 [255,5-393,2]	386,8 [273,8-481,5]	0,502

По данным ММ C_{peak}^1 у больных с/без ОПП достоверно не различался (26,2 [15,8-27,2] против 28,2 [26,6-32,8] мкг/мл; $p=0,841$); на момент завершения АБТ C_{peak}^2 составлял 35,6 [30,4-49,1] и 34,8 [24,8-44,1] мкг/мл у больных с/без ОПП соответственно; $p=0,822$.

Значения C_{trough}^1 у пациентов с ОПП были выше 16,2 [14,2-19,7] чем у пациентов без ОПП 14,03 [13,24-18,04] мкг/мл, но не достоверно ($p=0,540$); а на момент завершения АБТ C_{trough}^2 у пациентов с ОПП были меньше 8,3 [6,08-11,6] против 12,2 [6,4-22,8] мкг/мл чем пациентов без ОПП, соответственно ($p=0,765$). Показатель элиминации ванкомицина K_{el} _ час⁻¹ не различался между группами через 48 часов от начала и на момент завершения АБТ (0,04 [0,04-0,07] против 0,06 [0,06-0,077]; $p=0,117$ и 0,08 [0,05-0,15] против 0,09 [0,07-0,11] соответственно; $p=0,709$).

Уровень ПФК₂₄¹ через 48 часов от начала АБТ у больных с ОПП больше чем у пациентов без ОПП 462,8 [450,4-548,5] против 458,38 [413,8-553,5] мкг*ч/мл; разница не достоверна ($p=0,731$); на момент завершения АБТ ПФК₂₄² были ниже у пациентов с ОПП 345,4 [255,5-393,2] против 386,8 [273,8-481,5] мкг*ч/мл у пациентов без ОПП ($p=0,502$).

4.2. Сравнение параметров фармакокинетики ванкомицина по данным фармакокинетического исследования и математического моделирования у больных кардиохирургического профиля

Был проведен сравнительный анализ параметров ФК ванкомицина, полученных на основе измерения концентраций ванкомицина методом ВЭЖХ и по данным ММ. Результаты сравнения параметров ФК ванкомицина по данным ВЭЖХ и ММ представлены в табл. 4.3.

По данным ФКИ уровень C_{peak}^1 был выше значений ММ, через 48 часов от начала АБТ 35,6 [31,2-37,2] против 27,3 [24,2-32,2] мкг/мл; $p=0,019$, а на момент завершения АБТ достоверно меньше 22,5 [18,6-30,7] против 34,8 [31,7-41,9] мкг/мл ; $p=0,002$.

Фактические значения равновесных C_{trough}^1 через 48 часов от начала терапии достоверно ниже значений полученных при ММ (11,32 [8,1-16,4] и 16,59 [14,03-24,8] мкг/мл, соответственно) ($p=0,004$). При этом на момент завершения терапии ванкомицином значения C_{trough}^2 по данным ФКИ и ММ достоверно не различаются между собой (12,59 [8,5-22,8] и 8,65 [5,9-12,06] мкг/мл, $p=0,092$).

Фактические значения $K_{el_1\text{ час}^{-1}}$, по данным ФКИ были выше рассчитанных значений ($p<0,001$). Для параметра $ПФК_{24}$ достоверные различия между результатами ФКИ и ММ были получены лишь на момент завершения АБТ (564,04 [409,5-751,9] и 347,03 [267,43-479,99] мкг*ч/мл соответственно; $p=0,011$).

Таблица 4.3.

Сравнение фармакокинетических параметров ванкомицина, полученных на основе ВЭЖХ и методом математического моделирования в группах больных с/без острого почечного повреждения

ФК параметры	ФКИ (n=61)	ММ (n=61)	p Wilcoxon	ФКИ (n=61) Me[IQR]		p U_test Mann Whitney	ММ (n=61) Me[IQR]		p U_test Mann Whitney
	Me[IQR]			ОПП+ (n=35)	ОПП- (n=26)		ОПП+ (n=35)	ОПП- (n=26)	
C _{peak} ¹ , мкг/мл	35,6 [31,2-37,2]	27,3 [24,2-32,2]	0,019	35,1 [30,9-37,8]	23,8 [21,3-31,4]	0,502	26,2 [15,8-27,2]	28,2 [26,6-32,8]	0,502
C _{peak} ² , мкг/мл	22,5 [18,6-30,7]	34,8 [31,7-41,9]	0,002	35,6 [31,9-40,7]	23,8 [21,3-31,4]	0,263	26,23 [24,11-28,1]	34,8 [30,1-43,1]	0,263
C _{trough} ¹ , мкг/мл	11,32 [8,1-16,4]	16,59 [14,03-24,8]	0,004	9,6 [6,9-15,0]	12,08 [8,8-18,27]	0,197	16,2 [14,2-19,7]	14,03 [13,24-18,04]	0,54
C _{trough} ² , мкг/мл	12,59 [8,5-22,8]	8,65 [5,9-12,06]	0,092	15,7 [6,6-25,8]	12,59 [9,1-21,7]	0,776	8,3 [6,08-11,6]	10,14 [5,7-12,5]	0,765
K _{el} ¹ _ час ⁻¹	0,109 [0,08-0,15]	0,06 [0,04-0,072]	<0,0001	0,12 [0,1-0,14]	0,1 [0,06-0,131]	0,037	0,04 [0,04-0,07]	0,06 [0,06-0,077]	0,117
K _{el} ² _ час ⁻¹	0,08 [0,05-0,14]	0,08 [0,063-0,102]	0,274	0,06 [0,05-0,15]	0,11 [0,07-0,13]	0,412	0,08 [0,05-0,15]	0,09 [0,07-0,11]	0,709
ПФК ₂₄ ¹ , мкг*ч/мл	484,08 [404,5-604,4]	459,72 [433,6-556,01]	0,715	465,7 [399,5-605,3]	530,8 [480,2-603,4]	0,263	462,8 [450,4-548,5]	458,38 [413,8-553,5]	0,709
ПФК ₂₄ ² , мкг*ч/мл	564,04 [409,5-751,9]	347,03 [267,43-479,9]	0,011	551,2 [397,02-786,6]	564,04 [421,9-721,5]	0,765	345,4 [255,5-393,2]	386,8 [273,8-481,5]	0,502

ФКИ- фармакокинетическое исследование; ММ- математическое моделирование; ВЭЖХ-высокоэффективная жидкостная хроматография

4.3. Показатели клиренса ванкомицина, рассчитанные на основе различных математических формул и на основе фактических концентраций, полученных в ходе фармакокинетического исследования

Была получена высокая степень взаимосвязи при проведении корреляционного анализа по Спирмену, между значениями КК и Cl_{van} для различных методик расчета DeRyke ($r=1$, $p<0,0001$), Pea ($r=1$, $p<0,0001$), Moise-Broder ($r=1$, $p<0,0001$), «ClinCalc» ($r=1$, $p<0,0001$).

Полученные значения Cl_{van} рассчитанного различными способами, были следующими: Cl_{van} DeRyke $46,47 \pm 15,6$ мл/мин, Cl_{van} Pea $45,34 \pm 9,9$ мл/мин, Cl_{van} Moise-Broder $64,34 \pm 16,46$ мл/мин, Cl_{van} «ClinCalc» $53,45 \pm 21,92$ мл/мин, Cl_{van} ФКИ $107,64 \pm 45,1$ мл/мин.

При сравнении значений Cl_{van} группах с ОПП и без ОПП достоверно между собой различались значения Cl_{van} для формул DeRyke, Pea и Moise-Broder (табл.4.4).

Таблица 4.4

Сравнение средних значений Cl_{van} рассчитанных с помощью различных формул в группах пациентов с /без острого почечного повреждения

Средние значения Cl_{van} , рассчитанные различными методами	С ОПП (M $\pm$ SD)	без ОПП (M $\pm$ SD)	p MannWhitney
Cl_{van} DeRyke, мл/мин	40,92 $\pm$ 15,67	57,58 $\pm$ 8,11	0,037
Cl_{van} Pea, мл/мин	41,79 $\pm$ 10,03	52,45 $\pm$ 5,19	0,007
Cl_{van} Moise-Broder, мл/мин	58,49 $\pm$ 16,6	76,05 $\pm$ 8,54	0,017
Cl_{van} «ClinCalc», мл/мин	48,53 $\pm$ 22,12	63,29 $\pm$ 19,28	0,086
Cl_{van} ФКИ, мл/мин	119,28 $\pm$ 48,31	84,37 $\pm$ 27,63	0,156

Как видно из данных представленных в табл.4.4., фактические значения Cl_{van} по данным ФКИ на основе ВЭЖХ, выше в группе пациентов с ОПП, чем в группе без нарушения функции почек (119,28 $\pm$ 48,31 и

84,37±27,63 мл/мин, соответственно), однако различия не достоверны ($p=0,156$). Результаты сравнения полученных значений Cl_{van} для различных методов расчета (по DeRyke, Pea, Moise-Broder, «ClinCalc» и ФКИ) представлены в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Достоверность различий средних значений между различными методами расчета Cl_{van} (по DeRyke, Pea, Moise-Broder, «ClinCalc» и ФКИ)

Cl_{van} , мл/мин	DeRyke	Pea	Moise-Broder	«ClinCalc»	ФКИ
DeRyke	-	0,259	<0,0001	0,005	<0,0001
Pea	0,259	-	<0,0001	0,039	<0,0001
Moise-Broder	<0,0001	<0,0001	-	<0,0001	0,001
«ClinCalc»	0,005	0,039	<0,0001	-	<0,0001
ФК исследование	<0,0001	<0,0001	0,001	<0,0001	-

p-Wilcoxon

Как видно из представленных данных значения Cl_{van} достоверно не различались для методов DeRyke и Pea ($p=0,259$) (табл. 4.5). Таким образом, полученное достоверное отличие фактического значения Cl_{van} по данным ФК исследования от различных расчетных методик свидетельствует о высоком риске получения ошибки в расчетах для Cl_{van} , при использовании математического моделирования.

4.4. Клиническая эффективность и безопасность терапии

ванкомицином

В ходе исследования у большинства пациентов отмечен выраженный положительный клинический эффект, который оценивали по данным клинических, инструментальных исследований и локальному состоянию раны (для пациентов с ИОХВ). Изменение схемы АБТ потребовалось в 5 случаях (8,2%). В группе пациентов с ОПП у 2 человек (40%), без ОПП – в 3 (60%) случаях. Основной причиной смены режима АБТ явилась слабая клинико-лабораторная динамика состояния пациента и результаты микробиологического исследования.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость ванкомицина. Было зафиксировано 3 НПР: (2 – в группе пациентов с ОПП и 1 – без ОПП): В группе пациентов с ОПП отмечено развитие псевдоаллергической реакции (n=1) (синдром красного человека на фоне быстрой инфузии ванкомицина); в группе пациентов без ОПП псевдоаллергическая реакция (n=1) и развитие ОПП 11-е сутки (n=1). Однако, у пациента с подозрением на ОПП (отмечено нарастание уровня креатинина в 3 раза, снижение расчетных значений КК и темпа диуреза) на фоне терапии ванкомицином, в ходе дообследования было доказано, что данная клинико-лабораторная картина была связана с обтурацией правого мочеточника опухолью с последующим нарушением оттока мочи. Пациенту был установлен стент в мочеточник и терапия ванкомицином продолжена в прежнем режиме под контролем уровня креатинина крови. Частота смены режима АБТ и развития НПР в группах пациентов с различным уровнем C_{trough} представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6.

Сопоставлении уровня остаточной концентрации ванкомицина и частоты смены режима дозирования /развития НПР

C_{trough} через 48 часов от начала АБТ, (мкг/мл)	N(%)	Смена режима проводимой АБТ	Развитие НПР
<10	9 (14,7%)	1 (20%)	1 (33,3%)
10-15	26(42,6%)	1(20%)	1(33,3%)
15-20	20 (32,7%)	2 (40%)	0
>20	6(9,8%)	0	0
C_{trough} на момент завершения АБТ, (мкг/мл)			
<10	5(8,2%)	1 (20%)	0
10-15	27(44,2)	0	1(33,3%)
15-20	18(29,5%)	0	0
>20	11 (18%)	0	0
	61	5 (8,1%)	3(4,9%)

Как видно из таблицы 4.6., смена режима АБТ в 40% (n=2) случаях проводилась в группе пациентов с C_{trough} менее 10 мкг/мл; в 20% (n=1) в диапазон 10-15 мкг/мл; в 40% (n=2) в диапазоне 15-20 мкг/мл. Развитие НПР проводилась чаще у пациентов с C_{trough} менее 10 мкг/мл и в диапазоне концентраций 10-15 мкг/мл.

4.5. Прогнозирование целевых параметров фармакокинетики/фармакодинамики ванкомицина для *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*

Для оценки эффективности терапии ванкомицином, помимо определения равновесных C_{trough} был проведен расчет значений ПФК₂₄ мкг*ч/мл и определение целевого ФК/ФД отношения (ПФК₂₄/МПК>400). Результаты микробиологических исследований и данные центральной микробиологической лаборатории о значении МПК=1 мкг/мл для возбудителя - *MRSA*.

Полученные значения ФК/ФД через 48 часов от начала и на момент завершения АБТ, свидетельствуют о высоком уровне достижения целевых значений ПФК₂₄/МПК>400 - 100% случаев (табл.4.7. и табл.4.8). Исключение составляет группа пациентов, в которой значение равновесных C_{trough} не достигало 10 мкг/мл. В данной группе целевого соотношения ПФК₂₄/МПК >400 достигали лишь 55% пациентов через 48 часов от начала АБТ (табл.4.7) и 16% пациентов на момент завершения АБТ (табл. 4.8).

Как видно из представленных данных, в случае увеличения значений МПК до 1,5 и 2 мкг/мл для *MRSA*, процент достижения целевого ФК/ФД отношения снижается до 30 % в группе пациентов, где C_{trough} достигали 10-15 мкг/мл и до 70% в группе C_{trough} 15-20 мкг/мл, соответственно через 48 часов от начала терапии (табл. 4.7).

Гипотетически достижение целевого ФК/ФД значения в случае увеличения МПК до 2 мкг/мл, возможно лишь в случае достижения C_{trough} выше 20 мкг/мл (табл. 4.8).

Таблица 4.7.

Отношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров ванкомицина для *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) через 48 часов от начала терапии

Значение C_{trough} , мкг/мл	ПФК ₂₄ , мкг*ч/мл			ПФК ₂₄ /МПК>400		
	М	Min	max	МПК=1мкг/ мл (%)	МПК =1,5 мкг/мл (%)	МПК=2 мкг/мл (%)
<10	401,9	365,6	484,0	55	0	0
10-15	530,8	459,4	645,6	100	30	0
15-20	603,4	549,4	605,2	100	70	0
>20	780,6	676,4	884,7	100	100	50

ПФК- площадь под фармакокинетической кривой; МПК –минимальная подавляющая концентрация

Таблица 4.8.

Отношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров ванкомицина для *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) на момент завершения терапии

Значение C_{trough} , мкг/мл	ПФК ₂₄ , мкг*ч/мл			ПФК ₂₄ /МПК>400		
	М	Min	max	МПК=1 мкг/мл (%)	МПК =1,5 мкг/мл (%)	МПК=2 мкг/мл (%)
<10	395,1	361,2	421,9	16	0	0
10-15	517,7	502,5	564,0	100	0	0
15-20	650,2	578,9	721,5	100	50	0
>20	783,8	667,7	910,8	100	100	38

ПФК- площадь под фармакокинетической кривой; МПК –минимальная подавляющая концентрация

При прогнозировании отношения ФК/ФД у пациентов на момент завершения АБТ, целевых значений (ПФК₂₄/МПК>400) в большинстве случаев достигали пациенты, у которых уровень C_{trough} был выше 10-15 мкг/мл. При этом на момент завершения терапии, в случае увеличения МПК до 1,5 или 2 мкг/мл, увеличивался риск не достижения целевых ФК/ФД значений от 50 до 100 % .

Заключение

Таким образом, в ходе проспективного исследования была продемонстрирована высокая индивидуальная вариабельность параметров ФК ванкомицина у пациентов после оперативного вмешательства.

По данным ФКИ значения равновесных C_{trough} составляли 11,32 [8,1-16,4] и 12,59 [8,5-22,8] мкг/мл и не достигали целевого уровня 15-20 мкг/мл. Значения C_{trough} через 48 часов от начала и были выше в группе пациентов без ОПП, но разница не достоверна (13,5 [8,1-30,0] и 10,5 [5,9-20,5] мкг/мл соответственно; $p=0,545$).

При этом фактические значения ПФК₂₄ через 48 часов от начала АБТ достигали 484,08 [404,5-604,4] мкг*ч/мл и на момент завершения АБТ 564,04 [409,5-751,9] мкг*ч/мл. В группах пациентов с/без ОПП достоверных различий между значением ПФК₂₄ через 48 часов от начала и на момент завершения АБТ не получено - $p=0,358$ и $p=0,841$ соответственно.

В отличие от данных ФКИ, результаты ММ продемонстрировали, что расчетные значения равновесных C_{trough} достигают целевого уровня через 48 часов от начала АБТ, однако, на момент завершения АБТ данные ММ демонстрируют значения C_{trough} ниже целевых. При этом в группах с/без ОПП достоверных различий нет как на момент начала, так и на момент завершения АБТ - $p=0,540$ и $p=0,765$ соответственно.

Значения ПФК₂₄ в группах с ОПП и без ОПП составили 462,8 [450,4-548,5] против 458,38 [413,8-553,5] мкг*ч/мл через 48 часов от начала терапии ($p=0,709$) и 345,4 [255,5-393,2] против 386,8 [273,8-481,5] мкг*ч/мл, на момент завершения АБТ ($p=0,502$).

При сравнении параметров ФК ванкомицина по данным двух методик значения равновесной C_{trough} через 48 часов от начала АБТ оказалось достоверно выше при использовании ММ - $p=0,004$. На момент завершения АБТ достоверных различий не получено.

Значения ПФК₂₄ достоверно различались только на момент завершения АБТ и были выше по данным ФКИ - $p=0,011$.

Полученные различия между ФКИ и результатами ММ вероятнее связаны с большими различиями между значений Cl_{van} . Показатель Cl_{van} по данным ФКИ составил $107,64 \pm 45,1$ мл/мин и достоверно отличался ($p = 0,05467$) от всех расчетных значений: по Ryke; Pea; Moise и «ClinCalc».

Вероятность достижения целевого значения $ПФК_{24}/МПК > 400$ при значении $МПК = 1$ возможно у 100% пациентов, при $C_{trough} > 15$ мкг/мл. При снижении значения C_{trough} ниже 10 мкг/мл, целевого соотношения $ПФК_{24}/МПК > 400$ достигали лишь 55% пациентов через 48 часов от начала АБТ и 16% пациентов на момент завершения АБТ. В случае увеличения значений $МПК$ до 1,5 и 2 мкг/мл для *MRSA*, процент достижения целевого ФК/ФД значения снижается до 30 % в группе пациентов, где C_{trough} достигали 10-15 мкг/мл и до 70% в группе C_{trough} 15-20 мкг/мл, соответственно. Гипотетически достижение целевого ФК/ФД значения в случае увеличения $МПК$ до 2 мкг/мл, возможно лишь в случае достижения C_{trough} выше 20 мкг/мл. При прогнозировании соотношения ФК/ФД у пациентов на момент завершения АБТ, целевых значений ($ПФК_{24}/МПК > 400$) в большинстве случаев достигали пациенты, у которых уровень C_{trough} был выше 10-15 мкг/мл. При этом на момент завершения терапии, в случае увеличения $МПК$ до 1,5 или 2 мкг/мл, увеличивался риск не достижения целевого ФК/ФД отношения в 50-100 % случаев.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости изменения режимов дозирования ванкомицина (возможно назначение нагрузочных доз ванкомицина)

Хорошая переносимость и отсутствие НПР на фоне проводимой АБТ, в частности развитие нефротоксичности на фоне терапии ванкомицином или усугубление существующей стадии ОПП, свидетельствуют о безопасности применения ванкомицина у пациентов с ОПП.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность работы обусловлена высокой частотой назначения АБП больных кардиохирургического профиля. Представленная группа пациентов характеризуется высокой частотой встречаемости ОПП и высокой частотой назначения АБП, включая препарат с узким терапевтическим диапазоном - ванкомицин. Ограничено количество исследований характеризующих: эпидемиологические данные о частоте встречаемости ОПП, его факторах риска и влиянии наобщегобольничные показатели; определивших частоту назначения ванкомицина больным кардиохирургического профиля, в т.ч. с ОПП в Российской популяции и изучавших особенности параметров ФК ванкомицина по данным ФКИ и различных неинвазивным методик расчета (математических моделей или калькуляторов). Эти данные определили цель и задачи нашего исследования, которые были реализованы путем проведения ретроспективного фармакоэпидемиологического и проспективного фармакокинетического исследований.

В ходе ретроспективного исследования выявлена высокая частота ОПП в послеоперационном периоде - 286 (49,6%) случаев. В представленной выборке преобладали легкие и умеренные нарушения функции почек (1 стадия у 166 (58,1%), 2 стадия у 95 (33,2%) и 3 стадия у 25 (8,7%) согласно критериям AKIN. Эти данные во многом совпадают с результатами эпидемиологических исследований, согласно которым встречаемость ОПП варьирует от 30% до 70 %, в зависимости от профиля стационара и отделений [46,157]. Преобладание легких форм ОПП, обратимость процесса нарушения функции почек за короткий промежуток времени (по нашим данным разрешение ОПП на $4,3 \pm 3,8$ сутки с момента оперативного вмешательства) позволяет высказать предположение о высокой частоте именно «преходящего» типа ОПП. В исследовании UchinoS и соавт., частота «преходящего» ОПП, в среднем составляет одну треть от всех случаев ОПП в послеоперационном периоде. Данные небольших эпидемиологических исследований, в которых изучали влияние

ОПП, в том числе «преходящего» характера на общепольничные показатели, свидетельствуют о повышении риска летального исхода в послеоперационном периоде у этих пациентов (13-14% по сравнению с группой пациентов без ОПП, где риск летального исхода составлял 3 %). При этом летальность в группе с «преходящей» ОПП составляла 15% , по сравнению с группой без ОПП 4% и группой пациентов, у которых ОПП не носило «преходящего» характера – 29%. Помимо влияния на летальный исход эти исследования продемонстрировали связь между развитием ОПП, частотой и тяжестью инфекционных осложнений, длительностью пребывания в ОРИТ и риском исхода ОПП в хроническую почечную недостаточность [28].

Оценка факторов риска развития ОПП показала, что высокую значимость имеют исходно сниженная функция почек (снижение расчетных значений КК), длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, ФВ. Снижение функции почек, помимо фактора риска ОПП, имеет достоверную корреляцию с частотой развития НПР ($p < 0,0001$).

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о дополнительном клиническом значении в отношении развития ОПП, таких факторов риска как: возраст, наличие ХОБЛ, травмы, сепсис, ожоги, а также прием ИАПФ, НПВС, назначение нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды, гликопептиды) и диуретиков [78, 141]. В ходе нашего исследования мы не получили достоверных данных о влиянии вышеперечисленных факторов на частоту развития ОПП.

Результаты проведенного фармакоэпидемиологического исследования показали высокую частоту назначения АБП у больных кардиохирургического профиля. Было отмечено, что проводимая ПАП соответствует международным и национальным рекомендациям в 52,4 % случаев (рис.5.1).

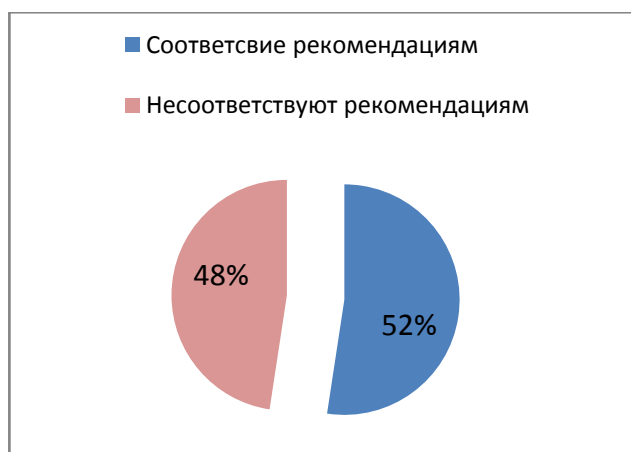


Рисунок 5.1. Соответствие схем периоперационной профилактики национальным и международным рекомендациям по данным ретроспективного анализа историй болезней многопрофильного стационара.

Достаточно высокий уровень несоответствия рекомендациям режимов ПАП (47,6 %) характеризуется нерациональным выбором антибактериального препарата, необоснованной длительностью (85,4 %) и нарушением режимов дозирования (66,4 %). Необходимо отметить, что наши данные во многом согласуются с данными международных исследований по изучению приверженности рекомендациям по проведению ПАП у пациентов хирургического профиля. По данным международных эпидемиологических исследований степень приверженности рекомендациям варьирует от 1,7% до 82 % [22,77,168]. По данным обзора Gouvêa M. и соавт., показатель приверженности схемам ПАП составил 70,3–95 %, рациональное назначение ПАП отмечено 22–95 %, нерациональное использование — в 2,3–100 %, нарушение сроков введения АБП до операции — в 73–100 %, общее соблюдение сроков ПАП — в 5,8–91,4 % случаях [69].

В ходе нашего исследования в группе пациентов, у которых соблюдались рекомендации по выбору и дозе АБП для ПАП отмечены нарушения режима дозирования 64 (30,9%) (рис. 5.2).

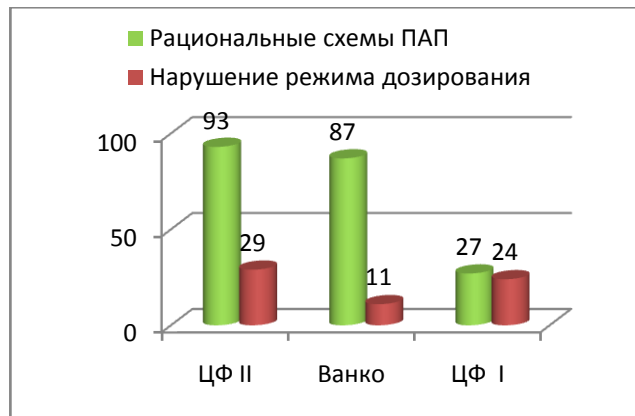


Рисунок 5.2. Частота встречаемости нарушений длительности назначения антибактериальных препаратов в группе пациентов с рациональными схемами периоперационной профилактики

У пациентов с нерациональными схемами ПАП тенденция к нарушению режима дозирования сохранялась (161; 58,7%) (рис. 5.3)

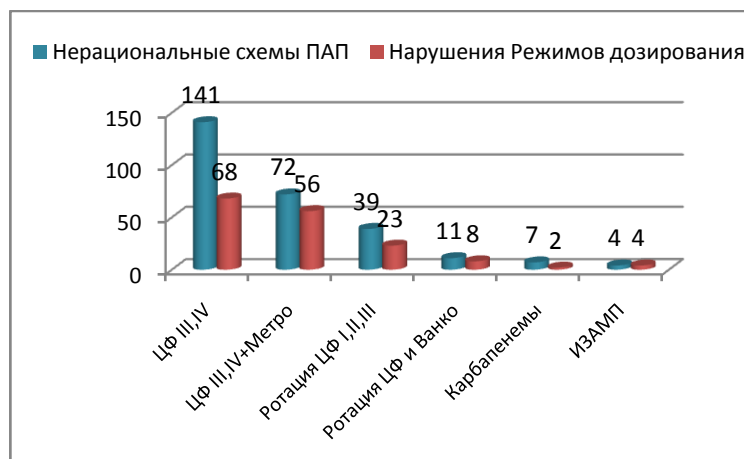


Рисунок 5.3. Частота встречаемости нарушений длительности назначения антибактериальных препаратов в группе пациентов с нерациональными схемами периоперационной профилактики

Нарушение длительности являлось самым частым нарушением рекомендаций по рациональному проведению ПАП. Было отмечено, что у 364(75,6%) пациентов сроки проведения ПАП колебались в различных пределах от 24 часов до 14 суток (рис. 5.4).

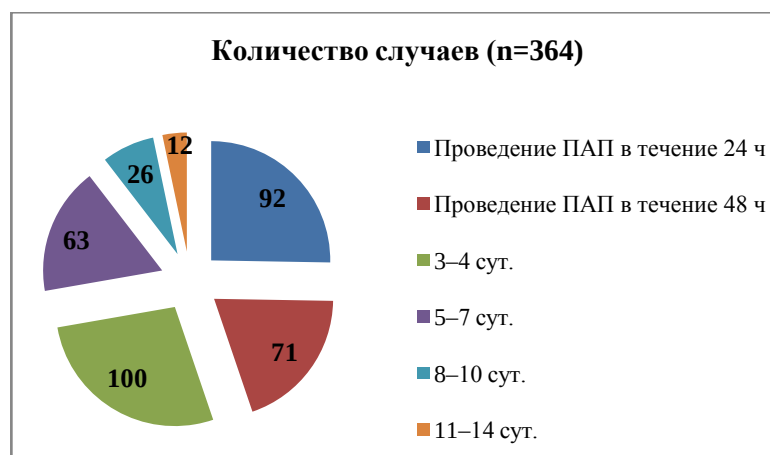


Рисунок 5.4. Длительности назначения периоперационной профилактики в послеоперационном периоде.

Кроме изучения комплаентности в целом рекомендациям по ПАП, особое внимание мы уделяли анализу влияния назначения нефротоксичных АБП (ванкомицина) при проведении ПАП и в том числе, при продлении ПАП в послеоперационном периоде, на частоту развития ОПП. В ходе анализа не было получено достоверной связи между применением ванкомицина при проведении ПАП и частотой развития ОПП ($r=0,508$; $p=0,190$). Эти данные во многом согласуются с результатами международных исследований, который также свидетельствуют о хорошем профиле безопасности ванкомицина при проведении ПАП [74,123,137].

Помимо, назначения ванкомицина, отмечен высокий уровень назначения ЦФ III поколения, в том числе с антисинегнойной активностью. Результаты международных исследований демонстрируют высокий уровень корреляции между применением ЦФ III поколения и распространением штаммов продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Результаты анализа микробиологических исследований ($n = 84$) косвенно свидетельствуют о высоком уровне выделения штаммов БЛРС+ (22; 26,2 %). Появление штаммов, обладающих устойчивостью к карбапенемам Carb^+ (23; 27,4 %), также является тревожным фактом, поскольку при развитии инфекционных осложнений, ассоциированных с такими госпитальными

штаммами, спектр выбора АБП резко ограничен [96,148]. Однако малое количество результатов микробиологических исследований и непродолжительный характер исследования не позволяют получить достоверные данные подтверждающие эту тенденцию.

Анализ структуры АБТ инфекционных осложнений продемонстрировал, что в группе пациентов с инфекционными осложнениями (90; 15,6%) после кардиохирургических вмешательств, преобладали ИОХВ (51; 56%), потребовавшие эмпирической АБТ ванкомицином в (54,4%) случаях. Анализ распространенности инфекционных осложнений после хирургических вмешательств свидетельствует о высоком разбросе данного показателя по данным эпидемиологических исследований. Так, в азиатской популяции, встречаемость инфекционных осложнений у пациентов после кардиохирургически вмешательств составляет 7,8% случаев, из которых ведущее место занимает ИОХВ и КАИК [82]. По данным эпидемиологических исследований в европейской популяции частота встречаемости ИОХВ сохраняется на уровне от 2 -20% [62,140]. Ряд авторов указывает на то, что частота встречаемости тех или видов инфекционных осложнений после кардиохирургических операций зависит от типа имплантируемых внутрисердечных устройств разновидности, используемых для реконструкции аорты и крупных артерий, протезов. Большинство исследований указывают на ведущую этиологическую значимость *Staphylococcus spp.*, как основного возбудителя ИОХВ после кардиохирургических вмешательств. Однако, авторы подчеркивают что за последние годы увеличилась значимость *Enterococcus spp.*, как этиологического агента у пациентов с инфекционными осложнениями после кардиохирургических вмешательств [84]. Ванкомицин остается одним из препаратов выбора в терапии инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, не смотря локальные изменения структуры

основных возбудителей ИОХВ (появление штаммов с промежуточной чувствительностью или резистентных в ванкомицину) [66,85].

Полученные нами данные о безопасности назначения АБП (случаи развития НПР составили 23; 3,99 %) свидетельствуют о достаточно высокой частоте антибиотик-ассоциированного колита (9; 1,6 %) и эпизодов психомоторного возбуждения (6; 1,04 %)(рис.5.5).

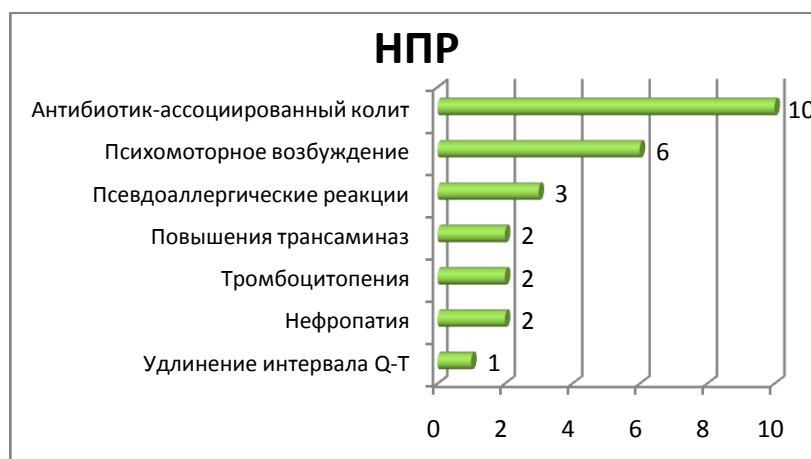


Рисунок 5.5. Структура нежелательных побочных реакций на фоне использования антибактериальных препаратов

По данным эпидемиологических исследований, антибиотик-ассоциированная диарея развивалась у 8 % госпитализированных больных, из которых в 1–3 % случаев было отмечено фульминантное течение. Авторы исследования пришли к выводам, что кроме АБП факторами риска могут быть применение антихолинергических и замедляющих перистальтику кишечника препаратов [70]. По данным обзора Grill и соавт., распространенность неврологических нарушений на фоне назначения фторхинолонов и цефалоспоринов III-IV поколения пациентам хирургического профиля достаточно высока. При этом спектр нарушений включает не только эпизоды психомоторного возбуждения, но и эпизоды судорог, миоклонус, делирий, дизартрию, атаксию. Наиболее часто тяжелые неврологические реакции были отмечены в группе пожилых пациентов и у пациентов с отягощенным неврологическим анамнезом. Авторы отмечают,

что неврологические побочные реакции возникают с одинаковой частотой на фоне применения любых фторхинолонов [71].

В нашем исследовании отмечена низкая частота нефротоксичности на фоне терапии ванкомицином (8,6%). Данные ФКИ по безопасности терапии ванкомицином подчеркивают, что существующие режимы дозирования редко позволяют достичь C_{trough} более 20-25 мкг/мл. При этом только в группе пациентов с значением C_{trough} более 20 мкг/мл было отмечено развитие НПР, в т.ч. повышения частоты нефротоксичности. Результаты ретроспективных исследований подтверждают эти данные. Авторы большинства исследований, подчеркивают, что эпизоды нефротоксичности или ухудшение почечной недостаточности на фоне назначения ванкомицина напрямую связаны нахождение в отделении реанимации, тяжесть состояния и превышение остаточных концентраций более 40 мкг/мл, что чаще наблюдалось при продленной инфузии ванкомицина и увеличением разовых и суточных доз [44,94].

Согласно современным клиническим рекомендациям, фармакотерапия ванкомицина должна сопровождаться проведением ФКИ или ТЛМ, для повышения эффективности и безопасности терапии. Однако, в ряде случаев ТЛМ в клинической практике заменяет простейшее моделирование параметров ФК ванкомицина. Внедрение в практику математических калькуляторов, которые используют для расчета параметров ФК ванкомицина и коррекции режима дозирования, позволяет снизить потребность в проведении ТЛМ. Другим аргументом в пользу использования математических моделей для расчета целевых параметров ФК/ФД, зачастую является невозможность получения большого количества образцов крови для определения различных параметров ФК. Ряд авторов продемонстрировал возможность расчета $ПФК_{24}$, наравне с определением C_{trough} с помощью внедрения математических моделей и калькуляторов [44]. Однако, не совсем понятно, насколько данные математические модели отражают действительно проходящие изменения процессов ФК у

пациентов хирургического профиля с нарушением функции почек. Поэтому дальнейшее совершенствование данных математических моделей требует проведения фармакокинетических исследований в различных когортах пациентов и сравнения их с реальными параметрами ФК/ФД, рассчитанными в ходе ФКИ.

Полученные результаты ретроспективного исследования позволили выделить «клинически значимую» группу пациентов кардиохирургического профиля, которая характеризовалась высокой частотой развития ОПН в раннем послеоперационном периоде и наличием инфекционных осложнений, требующих назначения ванкомицина. Можно предположить, что проведение АБТ (ванкомицином) у данной группы пациентов будет характеризоваться высоким риском изменений параметров ФК ванкомицина и как следствие необходимо оценивать эти изменения в процессе проведения фармакокинетического исследования. Также, целесообразным представлялось сопоставление фактических результатов ФКИ с результатами математического моделирования параметров ФК у данной группы пациентов.

С этой целью было спланировано и проведено проспективное фармакокинетическое исследование, которое показало, что при стандартном подходе к дозированию, не удастся достичь целевых значений C_{trough} на уровне 15-20 мкг/мл через 48 часов от начала и на момент завершения АБТ (11,32[8,1-16,4] и 12,5[8,5-22,8] мкг/мл соответственно).

При этом значения C_{trough} рассчитанные с помощью математического моделирования на основе однокомпарментной модели достигают целевого уровня (15-20 мкг/мл) лишь через 48 часов от начала АБТ 16,59 [14,03-24,8] мкг/мл. При этом на момент завершения АБТ C_{trough} по данным ММ составило 8,56 [5,9-12,06] мкг/мл. Дальнейший анализ продемонстрировал, что C_{trough} по данным ММ достоверно выше фактического уровня (11,32 [8,1-16,4] и 16,59 [14,03-24,8] мкг/мл соответственно; $p=0,004$) (рис. 3). При сравнении ФК параметров ванкомицина на момент завершения АБТ

фактические значения C_{trough} по данным ФКИ были выше значений при ММ (12,59 [8,5-22,8] и 8,65 [5,9-12,06] мкг/мл соответственно), но разница не достоверна ($p = 0,092$) (рис. 5.6).

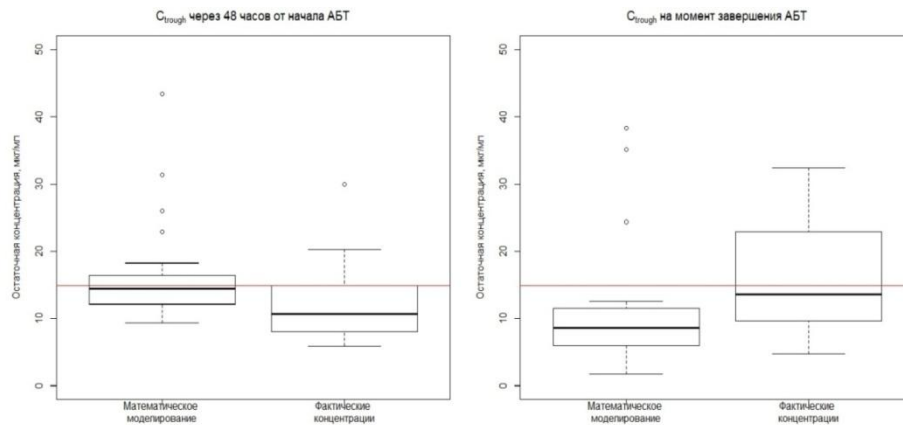


Рисунок 5.6. Сравнение значения равновесных C_{trough} по данным математического моделирования и фармакокинетического исследования у больных после хирургического вмешательства

Межиндивидуальный разброс ФК параметров, рассчитанных на основании ММ и фактических значений C_{trough} (мкг/мл), достаточно высок, что также можно объяснить индивидуальными особенностями ФК ванкомицина в представленной когорте пациентов, среди которых у 35 (57,4%) были нарушения функции почек в виде ОПП (рис.5.7)

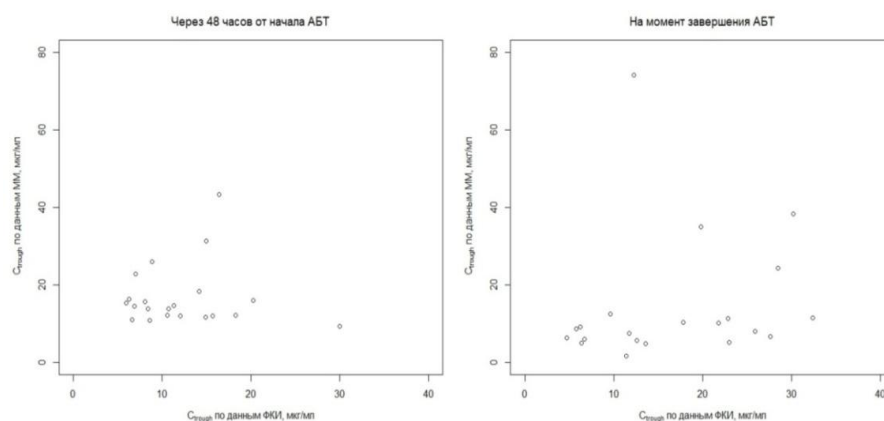


Рисунок 5.7. Разброс значений равновесных C_{trough} по данным математического моделирования и фармакокинетического исследования у пациентов после хирургического вмешательства

Анализ значений ПФК_{24} , также продемонстрировал высокий межиндивидуальный разброс значений, рассчитанных на основании математического моделирования и по данным фармакокинетического исследования, что может быть связано с высокой изменчивостью таких параметров как V_d и Cl_{van} в представленной группе пациентов, как через 48 часов от начала АБТ, так и на момент завершения АБТ (рис 5.8).

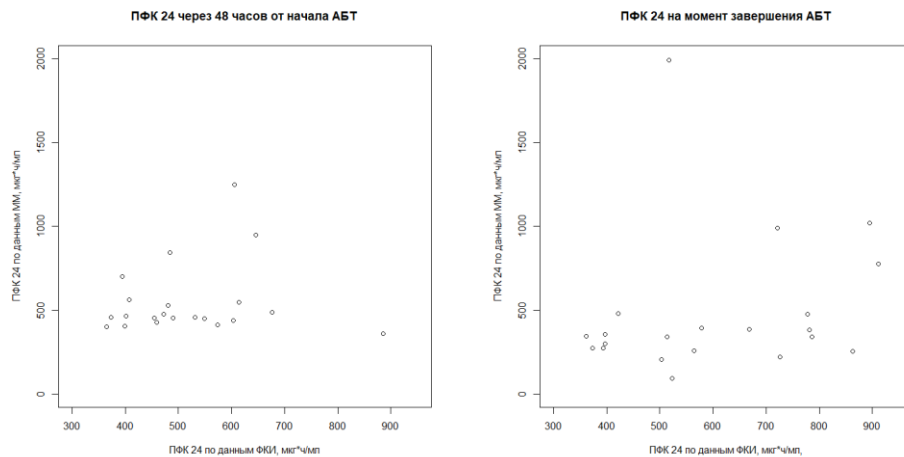


Рисунок 5.8 Разброс значений площади под фармакокинетической кривой за 24 часа, рассчитанных на основании математический модели и фармакокинетического исследования у пациентов после хирургического вмешательства

Сравнение результатов ФКИ и ММ на момент начала АБТ демонстрирует, что достоверных различий между полученными значениями ПФК_{24} нет (484,08 [404,5-604,4] против 459 [433,6-556,01] $\text{мкг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ соответственно; $p\text{-value} = 0,715$), при этом значения достигают целевых значений ($>400 \text{ мкг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$) (рис.6). Однако, на момент завершения АБТ значение ПФК_{24} по данным ФКИ достоверно выше «спрогнозированного» (564,04 [409,5-751,9] vs 347,03 [267,43-479,9] $\text{мкг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ соответственно; $p\text{-value} = 0,011$) у пациентов послекардиохирургического вмешательства (рис.5.9).

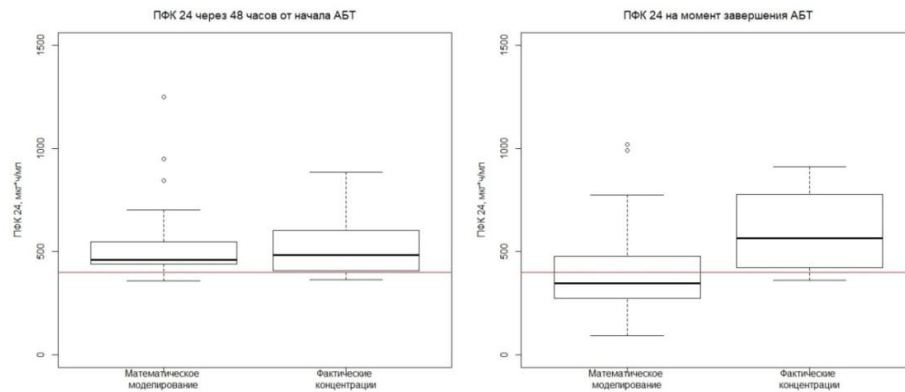
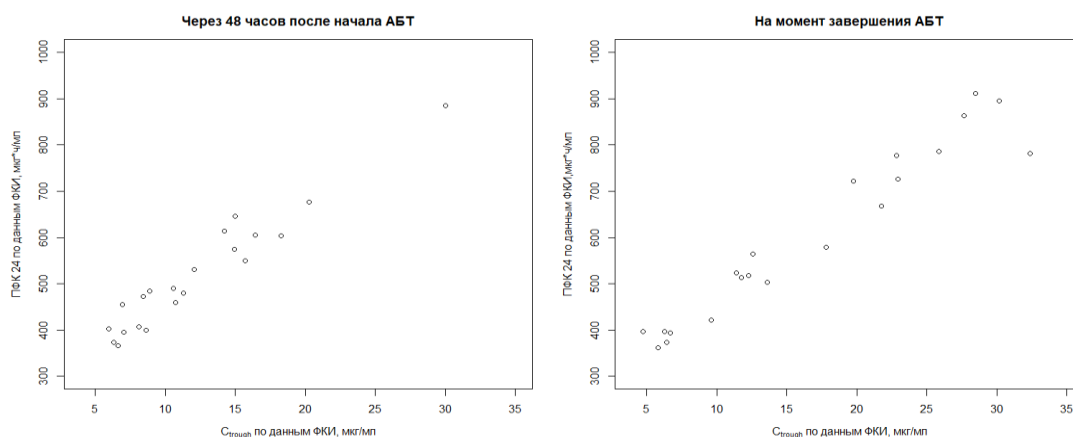


Рисунок 5.9. Сравнение значения площади под фармакокинетической кривой за 24 часа по данным математического моделирования и фармакокинетического исследования у больных после хирургического вмешательства

Полученные различия на момент завершения АБТ, также подчеркиваю, что математическая модель, не предусматривает возможную кумуляцию препарата, особенно у пациентов острым нарушением функции почек, различной степени тяжести.

В ходе нашего исследования, не смотря на высокий межиндивидуальный разброс равновесных C_{trough} по данным ФКИ значения $ПФК_{24}$ достигали уровня 400 и более $мкг*ч/мл$. Результаты нашего исследования, также согласуются с результатами фармакокинетических исследований, в которых была продемонстрирована высокая корреляция между значением C_{trough} и $ПФК_{24}$. При этом, высокая степень корреляции получена в отношении целевых значений C_{trough} на уровне 10-15 $мкг/мл$ и $ПФК_{24} > 400$ $мкг*ч/мл$, как через 48 часов от начала АБТ, так и на момент завершения АБТ (рис. 5.10)



Риунок 5.10. Корреляция между значениями равновесной остаточной концентрации и площади под фармакокинетической кривой за 24 часа у больных хирургического профиля

Ряд исследований в отдельных популяциях, демонстрирует высокую вариабельность параметров ФК, при этом целевых значений C_{trough} 15-20 мкг/мл и значения $ПФК_{24} > 400$ мкг*ч/мл не достигали в среднем 30-33% исследуемой популяции [65]. Другой проблемой, является решение вопроса о необходимости достигать столь высоких значений C_{trough} , для того что бы обеспечить ФК/ФД отношение ($ПФК_{24}/МПК$) на уровне или выше 400 мкг. В исследовании Patel N. и соавт. пришли к выводу что нет необходимости достигать столь высокого значения C_{trough} 15-20 мкг/мл, особенно если локальные значений $МПК = 1$ или < 1 мкг/мл [130]. В исследовании Neely M.N. и соавт. около 60% пациентов достигали целевого значения $ПФК_{24}/МПК > 400$, при этом C_{trough} были значительно ниже 15 мкг/мл [119]. По данным ретроспективного исследования Bel K. и соавт., была обнаружена слабая корреляция между равновесными C_{trough} и расчетными показателями $ПФК_{24}/МПК$ (более 30% пациентов достигали целевого ФК/ФД значения ($ПФК_{24}/МПК > 400$) при C_{trough} ниже 15 мкг/л). По данным регрессивного анализа значение C_{trough} на уровне 10,8 мкг/мл являлось предиктором достижения целевого ФК/ФД значения $ПФК_{24}/МПК > 400$ [31].

Однако, целевое отношение $\text{ПФК}/\text{МПК}_{24} > 400$ является ориентиром для клиницистов при лечении инфекций ассоциированных с *MRSA*. В литературе ограничены сведения о целевом отношении $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ для *Enterococcus spp.* при различных типах инфекционных осложнений, в т.ч. бактериемии. Так, Jumah et al., на основании анализа данных 57 пациентов и результатов микробиологических исследований с определением МПК выявили связь между отношением $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 389$ через 72 часа от начала терапии ванкомицином и снижением летальности в группе пациентов с энтерококковой бактериемией. В представленной выборке C_{trough} достоверно не различались в группах выживших и умерших (11,4 мкг/мл против 8,6 мкг/мл; $p=0,56$). Авторы также подчеркнули, что исследование имеет ряд ограничений, основными из которых является ретроспективный характер исследования и ограничения по математической модели, которую использовали для расчета параметров ФК ванкомицина [84].

С другой стороны попытка сравнить полученные ФК параметры ванкомицина по данным фармакокинетического исследования с данными математического моделирования демонстрирует высокую вариабельность полученных значений. В исследовании Rai M.P. и соавт. изменение режимов дозирования на основе математического моделирования для достижения целевых C_{trough} также ассоциировалось с высокой вариабельностью полученных значений ПФК_{24} и отношения $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} > 400$ [127].

С целью объяснить полученные различия между результатами ММ и ФК исследования, которые могут быть связаны с ошибкой в расчетах показателей Cl_{van} , был проведен дополнительный анализ существующих методик расчета показателя элиминации ванкомицина для ММ и сопоставление с результатами расчета показателя элиминации ванкомицина на основании данных ФКИ.

При сравнении точности различных способов расчета Cl_{van} в когорте пациентов после хирургических вмешательств с/без ОПП, был получен

достаточно высокий процент относительной ошибки для этих методов (рис.5.11).

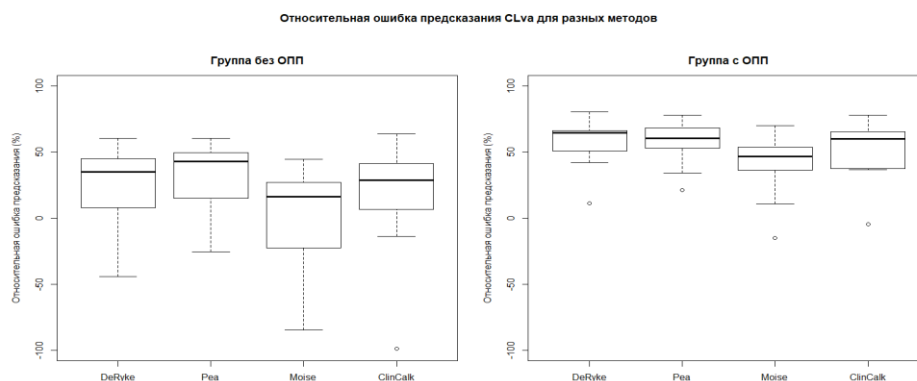


Рисунок 5.11. Значение относительной ошибки при расчете Cl_{van} с применением различных математических формул в группе пациентов с после хирургического вмешательства

В группе с ОПП наименьшее значение относительной ошибки составило 43% для формулы расчета Cl_{van} по Moise-Broder, для остальных формул (DeRyke, Pea, «ClinCalc») значение относительной ошибки составило 60%, 56%, 58%. соответственно. В группе без ОПП наименьшее значение относительной ошибки для формулы расчета Cl_{van} по Moise-Broder составило 35%, остальные (DeRyke, Pea, «ClinCalc») 37%, 49%, 47% соответственно (рис.5.11).

Не смотря на отсутствие достоверных различий между способами расчета Cl_{van} , наиболее низкий уровень ошибки расчетных значений получен при использовании формулы Moise-Broader - 43%, как в группе пациентов с ОПП (Kruskal-Wallis $p = 0,05467$), так и без ОПП 35% (Kruskal-Wallis $p = 0,4395$), но значение не достоверно.

Дальнейшее сравнение значений Cl_{van} полученных на основании формулы Moise-Broder и значения Cl_{van} рассчитанного с использованием фактических концентраций вккомицина, полученных в ходе фармакокинетического исследования, демонстрирует достаточно широкий

разброс полученных значений Cl_{van} , как у пациентов с ОПП, так и у пациентов без ОПП (рис. 5.12).

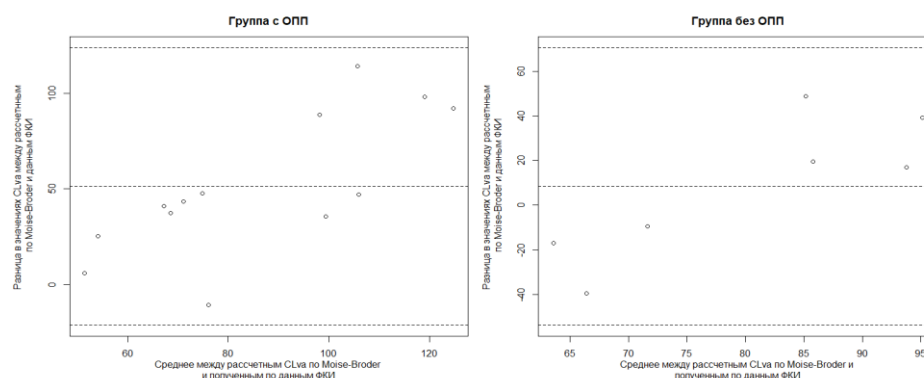


Рисунок 5.12. Разброс значений Cl_{van} рассчитанного с помощью формулы Moise-Broder и фактических значений, по результатам фармакокинетического исследования после хирургического вмешательства

При сравнении значений Cl_{van} полученные с использованием широко распространенного медицинского калькулятора «ClinCalc» и значений Cl_{van} по данным фармакокинетического исследования в группе пациентов с/без ОПП, также получена большая вариабельность полученных значений для этих способов расчета (рис. 5.13).

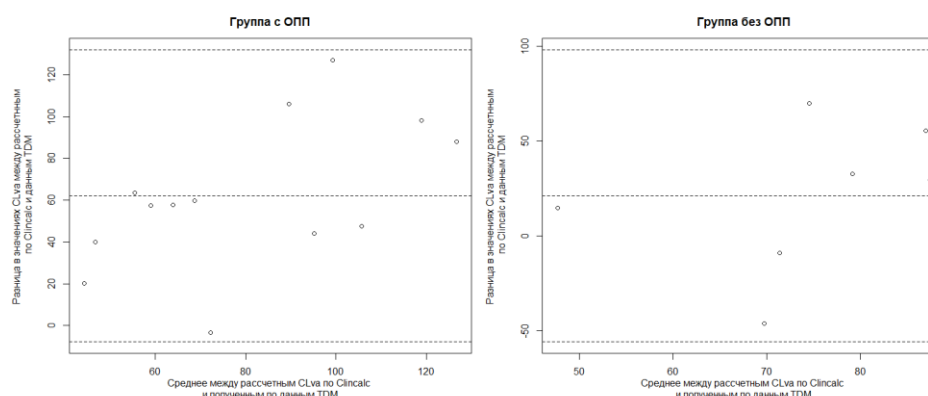


Рисунок 5.13. Сравнение значений Cl_{van} рассчитанного с помощью математического калькулятора (ClinCalc) и фактических значений, по результатам фармакокинетического исследования у пациентов после хирургических вмешательств

Полученные результаты, в том числе высокий процент относительной ошибки расчета значений Cl_{van} в группе пациентов с/без ОПП, подтверждает предположение, что ни один из представленных методов не отражает «истинного» значения Cl_{van} в данной когорте пациентов, что также может объяснить полученные расхождения между ММ и данными ФКИ. Полученные результаты во многом согласуются с работ других авторов. Так, в исследовании Haeseker М.и соавт., значения относительной ошибки при расчете Cl_{van} для методов DeRuke, Pea, Moise-Broder составили более 25%, при этом наиболее высокое значение относительной ошибки предсказания было получено для метода Moise-Broder. Авторы также считают, что данные методики расчета Cl_{van} не подходят для применения их в рутинной клинической практике [116]. В своей работе авторы не оценивали применимость данных методик в группе с острым нарушением функции почек, а также не сравнивали с методикой расчета Cl_{van} с использованием формулы «медицинского калькулятора» «ClinCalc» [73]. Отдельно стоит отметить, что результаты сопоставления значений Cl_{van} по данным расчетов с использованием «ClinCalc» и фактическими данными, также продемонстрировали высокий разброс полученных значений Cl_{van} у пациентов после хирургического вмешательства [15]. Необходимость сранения результатов фармакокинетического исследования и метода расчета с использованием «ClinCalc» продиктована высокой частотой применения данного калькулятора в рутинной практике, для определения режима дозирования и прогнозирования ФК параметров ваномидина на основании расчетных значений Cl_{van} [30].

С другой стороны, полученные результаты также можно объяснить особенностями представленной выборки и высокой вариабельностью расчетных значений КК (от < 30 до 125 и > мл/мин). В данном случае не смотря на полученные значения корреляции КК по формуле Кокрофта Голта с Cl_{van} для различных методик расчета ($r=1$, $p<0,0001$) высокое значение относительной ошибки может быть связано с неточностью самой

методики расчета КК. По данным Lamb E.J. и соавт., подобные неточности чаще всего встречаются в популяции пожилых, тяжелобольных пациентов с нестабильной и с быстро изменяющейся функцией почек, а так же с повышенным клиренсом креатинина > 125 мл/мин. Авторы считают, что повысить точность расчетов КК, возможно за счет измерения креатинина в моче за 24 часа, с последующим расчетом КК на основании этих измерений. Однако, ограниченное число исследований подтверждающих точность этой методики и возможности рутинного проведения расчета КК в клинической практике [95]. Таким образом, результаты анализа методик расчета Cl_{van} подтверждают данные о том, что использование различных методик расчета и прогнозирования значений Cl_{van} на основании расчетных значений КК, в группе пациентов с нарушением функции почек является необоснованным и нецелесообразным, т.к. высок риск ошибки. Оценка параметров ФК ванкомицина у больных с нарушением функции почек должна проводиться на основании фармакокинетического исследования.

Заключение

Таким образом, в группе пациентов хирургического профиля отмечена высокая частота ОПП легкой и умеренной степени тяжести. Для данной группы пациентов характерна высокая частота назначения ванкомицина в рамках ПАП и терапии инфекционных осложнений. Помимо высокой частоты назначения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля, ретроспективный анализ позволил выявить проблему назначения ПАП.

Нарушение функции почек может негативно сказываться не только на общеклинических показателях, но и увеличивает риск изменения параметров ФК ванкомицина. Существующие стандартные подходы по дозированию ванкомицина у пациентов хирургического профиля характеризуются высоким риском не достижения целевых параметров ФК: C_{trough} и ПФК₂₄.

Математическое моделирование параметров ФК не целесообразно в группе пациентов с острыми нарушениями функции почек, даже легкой и умеренной степени тяжести. Результаты сравнения данных ФКИ и ММ свидетельствуют о необходимости использования ФКИ (ТЛМ) у пациентов кардиохирургического профиля с ОПП по AKIN, получающих ванкомицин. Приведенные данные обосновывают цель нашего исследования, которая состоит в совершенствовании эффективности и безопасности назначения АБП у пациентов хирургического профиля с нарушением функции почек на основе ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа практики назначения АБП в хирургическом стационаре и фармакокинетического исследования АБП (на примере ванкомицина).

Результаты фармакокинетического исследования и математического моделирования могут быть использованы для разработки популяционных моделей параметров ФК ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля, как с нарушением функции почек, так и без или для разработки «смешанный» математических моделей, позволяющих рассчитывать параметры ФК с использованием результатов ФКИ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после кардиохирургических вмешательств развитие ОПП легкой и средней степени тяжести имеет место в 49,6% случаев. ОПП является фактором риска инфекционных осложнений ($p < 0,0001$), влияет на длительность госпитализации ($p = 0,001376$) и летальность ($p = 0,0154$).

2. Частота назначения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля в рамках периоперационной профилактики достигает 42,1% и не влияет на частоту и тяжесть ОПП в послеоперационном периоде ($p = 0,566$). При эмпирической терапии инфекционных осложнений частота назначения ванкомицина составляет 54,4% и также не влияет на частоту и тяжесть ОПП в послеоперационном периоде ($p = 0,977$).

3. По данным фармакокинетического исследования у пациентов кардиохирургического профиля с/без ОПП при стандартном подходе к дозированию параметры ФК характеризуются высокой вариабельностью: значение C_{trough} через 48 часов от начала терапии составляют 10,5 [5,9-20,5] и 13,5 [8,1-30,0] мкг/мл соответственно; на момент завершения терапии - 13,6 [4,7-30,1] и 12,2 [6,4-22,8] мкг/мл соответственно. По данным математического моделирования значения C_{trough} через 48 часов 16,2 [14,2-19,7] и 14,03 [13,24-18,04] мкг/мл соответственно, на момент завершения терапии - 8,3 [6,1-11,6] и 10,14 [5,7-12,5] мкг/мл соответственно.

4. Параметры ФК ванкомицина по данным фармакокинетического исследования и математического моделирования имеют достоверные различия: через 48 часов от начала АБТ значения равновесная C_{trough} по данным ММ достоверно выше фактического уровня C_{trough} (16,59 [14,03-24,8] и 11,32 [8,1-16,4] мкг/мл, соответственно ($p = 0,004$); на момент завершения терапии значения C_{trough} по данным ФКИ и ММ достоверно не различались (12,59 [8,5-22,8] и 8,65 [5,9-12,06] мкг/мл, $p = 0,092$). Значение ПФК₂₄ по данным ММ и ФКИ через 48 часов от начала терапии достоверно

не различались ($p\text{-value} = 0,715$); на момент завершения АБТ значение ПФК_{24} по данным ММ было достоверно ниже показателей ФКИ - 347,03 [267,43-479,99] и 564,04 [409,5-751,9] $\text{мкг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ соответственно ($p=0,011$). Значения уровня Cl_{van} $107,64\pm 45,1$ $\text{мл}/\text{мин}$ по данным ФКИ были достоверно выше расчетных методик Moise-Brode, DeRyke, Pea и «ClinCalc») ($p=0,054$), что связано с высоким процентом относительной ошибки указанных методик как в группе с ОПП (43- 60%), так в группе без ОПП (35 - 49%).

5. Значения C_{trough} в диапазоне 10-15 $\text{мгк}/\text{мл}$ позволяют достигать $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}>400$ при условии, что $\text{МПК}=1$ $\text{мкг}/\text{мл}$ для *MRSA*. Исключение составляет группа пациентов, в которой значение равновесных C_{trough} ниже 10 $\text{мкг}/\text{мл}$, при котором целевое отношение ФК/ФД возможно достичь лишь у 55% пациентов. При прогнозировании ситуации, в которой значения МПК увеличиваются до 1,5 и 2 $\text{мкг}/\text{мл}$, вероятность достижения $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}>400$ в группе пациентов при C_{trough} в диапазоне 10-15 $\text{мкг}/\text{мл}$ снижается до 30 %, при C_{trough} 15-20 $\text{мкг}/\text{мл}$ - до 70%. На момент завершения терапии отмечена аналогичная закономерность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам кардиохирургического профиля в раннем послеоперационном периоде необходимо проводить скрининг с целью выявления ранних признаков ОПП согласно критериям AKIN с оценкой расчетных значений клиренса креатинина до операции, длительности оперативного вмешательства, увеличения интраоперационного объема кровопотери и снижения фракции выброса.
2. У больных кардиохирургического профиля с ОПП легкой и умеренной степени тяжести в послеоперационном периоде для подбора эффективной и безопасной дозы ванкомицина необходимо проведение терапевтического лекарственного мониторинга на основе прямого определения концентрации ванкомицина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с определением C_{trough} , C_{peak} , расчета ПФК₂₄ и отношения ПФК₂₄/МПК.
3. У больных кардиохирургического профиля без ОПП для расчета эффективных и безопасных доз ванкомицина возможно использование методов математического моделирования параметров фармакокинетики C_{trough} , C_{peak} , расчета ПФК₂₄ и отношения ПФК₂₄/МПК.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АБП- антибактериальный препарата

АБТ-антибактериальная терапия

АГ- аминогликозиды

БЛРС-бета-лактамазы расширенного спектра

ВЭЖХ- высоко-эффективная жидкостная хроматография

ИВЛ- искусственная вентиляция легких

ИМТ- индекс массы тела

ИЗАМП- ингибитор-защищенный аминопенициллин

ИОХВ- инфекция области хирургического вмешательства

ИЭ-инфекционный эндокардит

КК- клирен креатинина

Метро-метронидазол

ММ-математическое моделирование

МПК- минимальная подавляющая концентрация

НП- нозокомиальная пневмония

НПР-нежелательная побочная реакция

ОПП- острое почечное повреждение

ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

ПАП- периоперационная профилактика

ПФК₂₄- площадь под фармакокинетической кривой за 24 часа

ПФК₂₄/МПК- отношение площади под фармакокинетической кривой за 24 часа к минимальной подавляющей концентрации

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

ТЛМ- терапевтический лекарственный мониторинг

ФВ- фракция выброса

ФД- фармакодинамика

ФК-фармакокинетика

ФК/ФД- отношение параметров фармакинетики/фармадинамики

ФКИ- фармакокинетическое исследование

ФХ- фторхинолоны

ЦФ- цефалоспорины

EMA- European Medicines Agency –Европейское Медицинское агенство

FDA- Food and Drug Administration-Управление по контролю за продуктами и лекарствами

Carb- карбапенемазы

CL_{van}- клиренс ванкомицина

C_{peak}-пиковая концентрация

C_{trough}- остаточная концентрация

K_{el}- константа элиминации

MRSA- *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

V_d-объемраспределения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асланов Б.И. и др. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения // Федеральные клинические рекомендации--М. 2014.
2. Бондарева И. Б. Программное обеспечение для анализа данных ФК/ФД исследований // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2005. № 3 (2). С. 9–13.
3. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П. и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. / и др. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П., 2018. 72 с.
4. Верлан Н.В. и др. Проведение мониторинга безопасности лекарственных средств // Вестник Бурятского государственного университета. 2014. № 12–1.
5. Верлан Н.В. и др. Опыт мониторинга безопасности лекарств в клинической практике // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2017. № 1 (113) (2).
6. Воробьев М.В., Тюрина О.В., Джураева Ш.Ф. Международные подходы к обеспечению инфекционной безопасности при оказании медицинской помощи, в том числе стоматологической // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5 (7). С. 64.
7. Воронина Н.В., Упницкий А.А. Анализ нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в ЛОР отделении стационара // Лечебное дело. 2007. № 3.
8. Всемирная Организация Здравоохранения Практическое руководство по использованию контрольного перечня воз по хирургической безопасности, 2009 г. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44186/9789244598597_rus.pdf.
9. Инструкция по медицинскому применению к препарату «Ванкомицин» [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Grls>.
10. Лепяхин В.К. Отчет о работе за 2008 год федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств росздравнадзора // ВК Лепяхин.
11. Онищенко Г.Г. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи 2011.
12. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/#ixzz511Wp6RdF>.
13. Савельев В.С. и др. Российские национальные рекомендации Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России // М., 2012.—92 с. 2012.
14. Сайт Федеральной Государственной Службы Статистики

[Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.

15. Сайт «ClinCalc» [Электронный ресурс]. URL: <http://clincalc.com>.
16. Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012. № 1 (16).
17. Страчунский Л.С. и др. Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90 х гг // Клин. фармакол. и тер. 1997. (6). С. 59–62.
18. Чурина О.С., Шукиль Л.В. Характеристика побочных действий антибактериальных препаратов // Омский научный вестник. 2012. № 2 (114).
19. Яковлев С.В. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы // Consilium Medicum. 2017. № 7–1 (19). С. 15–51.
20. Ace Jr L.N. Applied Clinical Pharmacokinetics // American Journal of Pharmaceutical Education. 2002. № 1 (66). С. 96.
21. Adane E.D., Herald M., Koura F. Pharmacokinetics of Vancomycin in Extremely Obese Patients with Suspected or Confirmed *Staphylococcus aureus* Infections // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2015. № 2 (35). С. 127–139.
22. Afzal Khan A.K., Mirshad P. V, rAfuddin rAshed Ga.Ba. A study on the usage pattern of antimicrobial agents for the prevention of surgical site infections (SSIs) in a tertiary care teaching hospital // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2013. № 4 (7). С. 671.
23. Albrecht L.M. et al. Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus* // Dicp. 1991. № 7–8 (25). С. 713–715.
24. Anderson R., Higgins Jr H. M. P.C.D. Symposium: how a drug is born // Cincinnati Journal of Medicine. 1961. (42). С. 49–60.
25. Antunes P.E. et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization. // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2004. № 4 (25). С. 597–604.
26. Atkinson A.J., Umans J.G. Pharmacokinetic studies in hemodialysis patients // Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2009. 548–552 с.
27. Avent M. L. et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach // Internal medicine journal. 2013. № 2 (43). С. 110–119.
28. Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients // Nephrology Dialysis Transplantation. 2008. № 5 (23). С. 1569–1574.
29. Baptista J.P. et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance // Critical Care. 2011. № 3 (15, issue). С. 139.

30. Bauer L.A. Applied clinical pharmacokinetics / L.A. Bauer, McGraw-Hill New York:, 2001.
31. Bel Kamel A. et al. Is trough concentration of vancomycin predictive of the area under the curve? A clinical study in elderly patients // Therapeutic drug monitoring. 2017. № 1 (39). C. 83–87.
32. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Acute kidney injury // Lancet. 2012. № 9843 (380). C. 756–766.
33. Bergman M. M., Glew R. H. E.T.H. Acute interstitial nephritis associated with vancomycin therapy // Archives of internal medicine. 1988. № 10 (148). C. 2139–2140.
34. Biedenbach D.J. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacterial isolates from the Asia-Pacific region and an in vitro evaluation of the bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin: a SENTRY Program Report (2003--2004) // International journal of antimicrobial agents. 2007. № 2 (30). C. 143–149.
35. Blot S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units // Clinical Microbiology and Infection. 2008. № 1 (14). C. 5–13.
36. Blot S. et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study // Critical Care. 2014.
37. Bogard K.N. et al. Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: Special considerations in adult critically ill patients // Critical Care Medicine. 2011. № 3 (39). C. 560–570.
38. Bounthavong M. et al. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis // Current medical research and opinion. 2010. № 2 (26). C. 407–421.
39. Brater D.C., Hall S.D. Disposition and Dose Requirements of Drugs in Renal Insufficiency 2008. 2763–2791 c.
40. Bratzler D.W. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery // American Journal of Health-System Pharmacy. 2013. (14 #1). C. 73–156.
41. Bresson J. et al. Cefepime overdosage with neurotoxicity recovered by high-volume haemofiltration // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008. № 4 (62). C. 849–850.
42. Bruno R. et al. Evaluation of Bayesian estimation in comparison to NONMEM for population pharmacokinetic data analysis: application to pefloxacin in intensive care unit patients // Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics. 1992. № 6 (20). C. 653–669.
43. Butterfield J. et al. Refining vancomycin protein binding estimates: identification of clinical factors that influence protein binding // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011. C. AAC--01674.
44. Cano E.L. et al. Incidence of nephrotoxicity and association with

vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database // *Clinical therapeutics*. 2012. № 1 (34). C. 149–157.

45. Carricajo A. et al. Dosage adjustment of vancomycin in continuous infusion in critically ill-patients 2010. 55–57 c.

46. Case J. et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit // *Critical Care Research and Practice*. 2013.

47. Cataldo M.A. et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011. № 1 (67). C. 17–24.

48. Chertow G.M. et al. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients // *J Am Soc Nephrol*. 2005. № 11 (16). C. 3365–3370.

49. Cimino M.A. et al. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy // *The American journal of medicine*. 1987. № 6 (83). C. 1091–1097.

50. Claus B.O.M. et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy // *Journal of critical care*. 2013. № 5 (28). C. 695–700.

51. Cockcroft D. W. et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron*. 1976. № 1 (16). C. 31–41.

52. Craig W.A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid // *Infectious Disease Clinics*. 2003. № 3 (17). C. 479–501.

53. Deresinski S., Trubiano J., Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling.' // *Clinical Infectious Diseases*. 2016. № 10 (63). C. iii--iv.

54. DeRyke C.A., Alexander D.P. Optimizing vancomycin dosing through pharmacodynamic assessment targeting area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration // *Hospital pharmacy*. 2009. № 9 (44). C. 751–765.

55. DeRyke C.A. Optimizing vancomycin dosing through pharmacodynamic assessment targeting area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration // *Hospital pharmacy*. 2009. № 9 (44). C. 751–765.

56. DiazGranados C.A. et al. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis // *Clinical infectious diseases*. 2005. № 3 (41). C. 327–333.

57. Dodds T. J. et al. Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta- analysis) // *ANZ journal of surgery*. 2009. № 9 (79). C. 629–635.

58. Drusano G.L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug' // *Nature Reviews Microbiology*. 2004. № 4 (2). C. 289.
59. Elbarbry F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice // *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 2018. № 3 (43). C. 259–268.
60. Falcone M., Russo A., Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: new insights and evidence from the literature // *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015. № 5 (21). C. 330–339.
61. Farber B.F., Moellering R.C. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983. № 1 (23). C. 138–141.
62. Filsoufi F. et al. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009. № 4 (23). C. 488–494.
63. Fissell W.H. Antimicrobial Dosing in Acute Renal Replacement // *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013. № 1 (20). C. 85–93.
64. for Medicinal Products for Human Use C., others European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man // London, UK: European Medicines Agency. 2006.
65. Gatta M.M.F. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients // *Intensive care medicine*. 2007. № 2 (33). C. 279–285.
66. Gelijns A.C. et al. Management practices and major infections after cardiac surgery // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. № 4 (64). C. 372–381.
67. Geraci J. E. et al. Vancomycin in the treatment of staphylococcal endocarditis // *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic*. 1960. (35). C. 316–326.
68. Geraci J. E. et al. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin // *Proc. Staff, Meetings Mayo Clinic*. 1956. № 21 (31). C. 564–82.
69. Gouvêa M. et al. Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015. № 5 (19). C. 517–524.
70. Greenstein A.J. et al. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis // *Surgery*. 2008. № 5 (143). C. 623–629.
71. Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations // *British journal of clinical pharmacology*. 2011. № 3 (72). C. 381–393.
72. Gupta A., Biyani M., Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts // *Neth J Med*. 2011. № 9 (69). C. 379–383.
73. Haeseker M. et al. Evaluation of vancomycin prediction methods based

on estimated creatinine clearance or trough levels // Therapeutic drug monitoring. 2016. № 1 (38). C. 120–126.

74. Hal S.J. Van, Paterson D.L., Lodise T.P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013. № 2 (57). C. 734–744.

75. Hammett-Stabler C.A., Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs // Clinical chemistry. 1998. № 5 (44). C. 1129–1140.

76. Harris D. et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgical patients // Journal of critical care. 2014. № 1 (30). C. 102–106.

77. Hassan M. El et al. Clinical pharmacists' review of surgical antimicrobial prophylaxis in a tertiary hospital in Abu Dhabi. // International journal of clinical pharmacy. 2015. № 1 (37). C. 18–22.

78. Huh J.W. et al. A comparison of acute kidney injury classifications in patients with severe sepsis and septic shock // The American journal of the medical sciences. 2012. № 5 (344). C. 350–356.

79. Ishikawa S., Griesdale D.E.G., Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: Incidence and perioperative risk factors // Anesthesia and Analgesia. 2012. № 6 (114). C. 1256–1262.

80. Jeffres M.N. et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care--associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices // Chest. 2006. № 4 (130). C. 947–955.

81. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen // American Journal of Nephrology. 2002. № 4 (22). C. 320–324.

82. Jiang W. et al. Morbidity and Mortality of Nosocomial Infection after Cardiovascular Surgery: A Report of 1606 Cases // Current Medical Science. 2018. № 2 (38). C. 329–335.

83. Johnson A.P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape // Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011. № suppl_4 (66). C. iv43--iv48.

84. Jumah M.T. Bin et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic determinants of vancomycin efficacy in enterococcal bacteremia // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2018. № 3 (62). C. e01602--17.

85. Kahlberg A. et al. How to best treat infectious complications of open and endovascular thoracic aortic repairs 2017. 95–102 c.

86. Kalil A. C. et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Critical care medicine. 2010. № 9 (T. 38. – №). C. 1802–1808.

87. Kellum J.A. et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // Kidney international supplements. 2012. № 1 (2). C. 1–138.

88. Kenzaka T. M.M. Cefepime-induced encephalopathy // BMJ case

reports. (20).

89. Khwaja A. et al. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clinical Practice*. 2012. № 4 (120). C. 179–184.

90. Kiang T.K.L., Häfeli U.O., Ensom M.H.H. A comprehensive review on the pharmacokinetics of antibiotics in interstitial fluid spaces in humans: Implications on dosing and clinical pharmacokinetic monitoring // *Clinical Pharmacokinetics*. 2014.

91. Kirby W. M. M., Perry D. M. et al. Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin: report of thirty-three cases // *New England Journal of Medicine*. 1960. № 2 (262). C. 49–55.

92. Kongkaew C., Noyce P.R., Ashcroft D.M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies // *Annals of Pharmacotherapy*. 2008. № 7–8 (42). C. 1017–1025.

93. Kullar R. et al. Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15–20 mg/L suggested by the vancomycin consensus guidelines // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2011. № 5 (31). C. 441–448.

94. Lacave G. et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury associated with continuous intravenous high-dose vancomycin in critically ill patients: A retrospective cohort study // *Medicine*. 2017. № 7 (96).

95. Lamb E.J., Tomson C.R. V, Roderick P.J. Estimating kidney function in adults using formulae // *Annals of clinical biochemistry*. 2005. № 5 (42). C. 321–345.

96. Lautenbach E. et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // *Clinical Infectious Diseases*. 2001. № 8 (32). C. 1162–1171.

97. Levey A.S. et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate // *Annals of Internal Medicine*. 2006. № 4 (145). C. 247–254.

98. Li C. et al. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007.

99. Li J. et al. Improving vancomycin prescription in critical illness through a drug use evaluation process: a weight-based dosing intervention study // *International journal of antimicrobial agents*. 2012. № 1 (39). C. 69–72.

100. Lipman J., Udy A.A., Roberts J.A. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story // *Anaesthesia and intensive care*. 2011. № 6 (39). C. 999–1001.

101. Liu C. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children // *Clinical infectious diseases*. 2011. № 3

(52). C. e18--e55.

102. Lodise T.P. et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients // *Clinical infectious diseases*. 2009. № 4 (49). C. 507–514.

103. Logman J. F. S. et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections // *Current medical research and opinion*. 2010. № 7 (26). C. 1565–1578.

104. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs // *Expert opinion on drug safety*. 2003. № 4 (2). C. 421–429.

105. Mangano C.M. et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. // *Annals of internal medicine*. 1998. № 3 (128). C. 194–203.

106. Mangin O. et al. Vancomycin pharmacokinetic and pharmacodynamic models for critically ill patients with post-sternotomy mediastinitis // *Clinical pharmacokinetics*. 2014. № 9 (53). C. 849–861.

107. Mar Fernández de Gatta Garcia M. del [и др.]. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients // *Intensive Care Medicine*. 2007. № 2 (33). C. 279–285.

108. Martin J.H. et al. Pitfalls of using estimations of glomerular filtration rate in an intensive care population // *Internal Medicine Journal*. 2011. № 7 (41). C. 537–543.

109. Matzke G.R. et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1984. № 4 (25). C. 433–437.

110. McClaine R. J. et al. Meta-analysis of trials evaluating parenteral antimicrobial therapy for skin and soft tissue infections // *Clinical infectious diseases*. 2010. № 8 (50). C. 1120–1126.

111. Medve L., Gondos T. Epidemiology of postoperative acute kidney injury in hungarian intensive care units: An exploratory analysis // *Renal Failure*. 2012. № 9 (34). C. 1074–1078.

112. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management // *Frontiers in public health*. 2014. (2). C. 145.

113. Moellering R.C., Krogstad D.J., Greenblatt D.J. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage // *Annals of Internal Medicine*. 1981. № 3 (94). C. 343–346.

114. Moellering Jr R.C. Vancomycin: a 50-year reassessment // 2006.

115. Mohammadi I. et al. Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg // *International journal of antimicrobial agents*. 2006. № 3 (27). C. 259–262.

116. Moise-Broder P.A. et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections // *Clinical pharmacokinetics*. 2004. № 13 (43). C. 925–942.

117. Moise-Broder P. A. et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections // *Clinical pharmacokinetics*. 2004. № 13 (43). C. 925–942.

118. Murphy J. E., et al. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2006. № 23 (63). C. 2365–2370.

119. Neely M.N. et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014. № 1 (58). C. 309–316.

120. NNIS S. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. // *American journal of infection control*. 1999. № 6 (27). C. 520.

121. Ocampos-Martinez E. et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients // *International journal of antimicrobial agents*. 2012. № 4 (39). C. 332–337.

122. of Health U.S.D., Services H., others Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations // Rockville, MD. 2012.

123. Oostveen R.B. et al. Prevention of Infections in Cardiac Surgery study (PICS): study protocol for a pragmatic cluster-randomized factorial crossover pilot trial // *Trials*. 2018. № 1 (19). C. 688.

124. Otto G.P. et al. Renal outcome after vancomycin treatment and renal replacement therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective study // *Journal of critical care*. 2014. № 4 (29). C. 656–661.

125. Owens Jr R.C., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones // *Clinical infectious diseases*. 2005. № Supplement_2 (41). C. S144--S157.

126. Paepe P. De, Belpaire F.M., Buylaert W.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock // *Clinical Pharmacokinetics*. 2002. № 14 (41). C. 1135–1151.

127. Pai M.P. et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients // *Advanced drug delivery reviews*. 2014. (77). C. 50–57.

128. Pai M.P., Cojutti P., Pea F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous Infusion Meropenem in Overweight, Obese, and Morbidly Obese Patients with Stable and Unstable Kidney Function: A Step Toward Dose Optimization for the Treatment of Severe Gram-Negative Bacterial Infection // *Clinical Pharmacokinetics*. 2015.

129. Pai M. P. et al. Aminoglycoside dosing in patients by kidney function and area under the curve: the Sawchuk-Zaske dosing method revisited in the era of obesity. // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2014. № 2 (78). C.

178–187.

130. Patel N. et al. Vancomycin: we can't get there from here // *Clinical infectious diseases*. 2011. № 8 (52). C. 969–974.

131. Pea F., Pavan F., Furlanut M. Clinical relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in cardiac critical care patients // *Clinical Pharmacokinetics*. 2008. № 7 (47). C. 449–462.

132. Pea F., Viale P. F.M. Antimicrobial therapy in critically ill patients // *Clinical Pharmacokinetics*. № 10 (44). C. 1009–1034.

133. Pea F. et al. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009. № 5 (53). C. 1863–1867.

134. Podoll A., Walther C., Finkel K. Clinical utility of gray scale renal ultrasound in acute kidney injury // *BMC Nephrology*. 2013. T. 14. 188 c.

135. Prospero E. et al. Perioperative antibiotic prophylaxis: improved compliance and impact on infection rates // *Epidemiology & Infection*. 2011. № 9 (139). C. 1326–1331.

136. Prybylski J. P. Vancomycin trough concentration as a predictor of clinical outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis of observational studies // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2015. № 10 (35). C. 889–898.

137. Reineke S. et al. Adding vancomycin to perioperative prophylaxis decreases deep sternal wound infections in high-risk cardiac surgery patients // *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2017. № 2 (53). C. 428–434.

138. Reynolds D.C. [и др.]. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012. № 11 (69). C. 944–950.

139. Ricci Z, Cruz DN R.C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria // *NatRevNephrol*. 2011. № 4 (7). C. 201–208.

140. Ridderstolpe L. et al. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality // *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2001. № 6 (20). C. 1168–1175.

141. Rim M.Y. et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study // *American Journal of Kidney Diseases*. 2012. № 4 (60). C. 576–582.

142. Roberts J.A. Antibiotic resistance—what's dosing got to do with it? // *Critical care medicine*. 2008. № 8 (36). C. 2433–2440.

143. Roberts J.A. et al. Vancomycin dosing in critically ill patients--robust methods for improved continuous infusion regimens // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011.

144. Roberts J.A. et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials // *British journal of clinical pharmacology*. 2012. № 1 (73). C. 27–36.

145. Roberts J.A. et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care

unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? // *Clinical infectious diseases*. 2014. № 8 (58). C. 1072–1083.

146. Roberts J.A., Pea F., Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes // *Clinical pharmacokinetics*. 2013. № 1 (52). C. 1–8.

147. Roberts J. A. et al. Antibacterial dosing in intensive care // *Clinical pharmacokinetics*. 2006. № 8 (45). C. 755–773.

148. Rodriguez-Baño J. et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis // *Clinical infectious diseases*. 2010. № 1 (50). C. 40–48.

149. Roustit M. et al. Evaluation of glycopeptide prescription and therapeutic drug monitoring at a university hospital // *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010. № 3 (42). C. 177–184.

150. Rybak M.J. 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 // *Clinical infectious diseases*. 2009. № 3 (49). C. 325–327.

151. Rybak M.J., Boike S.C. Monitoring vancomycin therapy // *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1986. № 10 (20). C. 757–761.

152. Rybak M. J. et al. Monitoring vancomycin therapy // *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1986. № 10 (20). C. 757–761.

153. Skhirtladze K. et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006. № 4 (50). C. 1372–1375.

154. Tabah A. et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study // *Intensive care medicine*. 2012. № 12 (38). C. 1930–1945.

155. Team R.C. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2013 // 2014.

156. Thakar C. V. et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function // *Kidney International*. 2005. № 3 (67). C. 1112–1119.

157. Tian J. et al. Rapid reversal of acute kidney injury and hospital outcomes: a retrospective cohort study. // *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009. № 6 (53). C. 974–81.

158. Tröger U. et al. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring // *International journal of antimicrobial agents*. 2012. № 4 (40). C. 370–372.

159. Trotman R.L. et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005. № 8 (41). C. 1159–66.

160. Uaamnuichai M., Day R. B., Brater D. C. Bayesian and least-squares

methods for vancomycin dosing // *The American journal of the medical sciences*. – 1987. – T. 294. – № 2. – C. 100-104.

161. Uchino S. et al. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010. № 6 (25). C. 1833–9.

162. Udy A.A. et al. Augmented renal clearance // *Clinical pharmacokinetics*. 2010. № 1 (49). C. 1–16.

163. Udy A.A. [и др.]. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients // *Chest*. 2012. № 1 (142). C. 30–39.

164. Udy A.A., Roberts J.A., Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients // *Nature Reviews Nephrology*. 2011. № 9 (7). C. 539–543.

165. Ulldemolins M. et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients // *Clinical pharmacokinetics*. 2011. № 2 (50). C. 99–110.

166. Vandecasteele S.J., Vriese A.S. De, Tacconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012. № 4 (68). C. 743–748.

167. Vardakas K. Z. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier. 2012. № 4 (87). C. 349–363.

168. Vessal G. et al. Evaluation of prophylactic antibiotic administration at the surgical ward of a major referral hospital, Islamic Republic of Iran // *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2011. № 8 (17). C. 663–668.

169. Vincent J.-L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *Jama*. 2009. № 21 (302). C. 2323–2329.

170. Waele J.J. et al. Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013. № 5 (41). C. 434–438.

171. Walkey A. J., O'Donnell M. R. W.R.S. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Chest*. 2011. № 5 (139). C. 1148–1155.

172. Wang J.-T. et al. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001. № 2 (47). C. 246.

173. Wells M., Lipman J. Measurements of glomerular filtration in the intensive care unit are only a rough guide to renal function. // *South African journal of surgery. Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie*. 1997. № 1 (35). C. 20–23.

174. Wong G. et al. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? // BMC infectious diseases. 2014. № 1 (14). C. 288.
175. Wunderink R.G. et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study // Clinical Infectious Diseases. 2012. № 5 (54). C. 621–629.
176. Ye Z.-K., Tang H.-L., Zhai S.-D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis // PloS one. 2013. № 10 (8). C. e77169.
177. Zanten A.R.H. van et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: A prospective cohort study // Journal of Critical Care. 2008. № 3 (23). C. 422–430.

Приложение №1

Индивидуальная регистрационная карта пациента

(ретроспективный этап исследования)

Индивидуальный регистрационный номер пациента _____

№ истории болезни _____

Возраст _____ Пол _____ Отделение _____

Дата поступления и выписки из стационара _____

Основной диагноз _____

Особенности анамнеза, объективного статуса, клинико-лабораторных и инструментальных исследований: _____

Вес _____ кг Рост _____ см ИМТ _____ кг/м²

Аллергоанамнез _____

Оперативное вмешательство (дата, характер и длительность) _____

Тип операционной раны: _____

Объем кровопотери: _____

Интраоперационные осложнения _____

Послеоперационные осложнения (неинфекционного генеза) _____

Наличие ОПП согласно критериям AKIN _____

Тяжесть ОПП согласно критериям AKIN _____

сутки возникновения, сутки разрешения ОПП

Потребность в проведении ЗПТ _____

Особенности фармакотерапии (потенциально нефротоксичные ЛП) _____

Применение рентгеноконтрастных препаратов в анамнезе _____

Периоперационная профилактика (время введения, препарата, доза, длительность) _____

Название препарата (МНН)	Путь введения	дозы	Длительность
		Мг * р/сутки	Время начала Время завершения

Наличие инфекционных осложнений в послеоперационном периоде(сутки развития, тип осложнения)_____

Препарат выбора для эмпирической АБТ _____

Название препарата (МНН)	Путь введения	дозы	Длительность
		Мг * р/сутки	Время начала Время завершения

Результаты микробиологического исследования (локус, выделенный микроорганизм)_____

Основные лабораторно-инструментальные данные по пациенту:

Лабораторный показатель	Контроль в предоперационном периоде	Контроль в послеоперационном периоде
Креатинин	+	+
Расчет клиренса креатинина и СКФ	+	+
Альбумин	+	+
Мочевина	+	+
К, Натрий	+	+
ЭХО КГ (ФВ)	+	+
УЗИ почек	+	-

Анализ нежелательных побочных реакций

Тип реакции	Время возникновения	Анализ связи по шкале Наранжо	Лечебные мероприятия	Клинико-лабораторные данные

Исход заболевания: _____

Замечания, _____ комментарии: _____

дата _____ подпись врача исследователя _____

Приложение № 2.

Индивидуальная регистрационная карта пациента (проспективный этап исследования)

Индивидуальный регистрационный номер пациента _____

№ истории болезни _____

Возраст _____ Пол _____ Отделение _____

Дата поступления и выписки из стационара _____

Основной диагноз _____

Особенности анамнеза, объективного статуса, клинико-лабораторных и инструментальных исследований: _____

Вес _____ кг Рост _____ см ИМТ _____ кг/м²

Аллергоанамнез _____

Оперативное вмешательство (дата, характер и длительность) _____

Наличие инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (сутки развития, тип осложнения) _____

Тип инфекционного осложнения	Сутки возникновения признаков инфекционного осложнения	Признаки синдрома системной воспалительной реакции	Тяжесть течения инфекции	Потребность в хирургической санации очага инфекции

Перевод в ОРИТ _____ (сут) Длительность пребывания ОРИТ _____ (сут)

Потребность ИВЛ _____ (сут)

Развитие шока (характер шока) __да/нет_____

Препарат выбора для эмпирической АБТ _____

Доза (мг/кг)	Кратность назначения	Способ введения	Дата назначения

Ванкомицин в монотерапии __да/нет_____

Ванкомицин в комбинации с другими АБТ _____

Длительность терапии ванкомицином _____

Результаты микробиологического исследования (локус, выделенный микроорганизм) _____

Наличие у пациента ОПП (по AKIN) _____

Сутки развития ОПП _____ Сутки разрешения ОПП _____

Потребность в проведении ЗПТ __да/нет_____

Коррекция дозы проводимой АБТ с учетом функции почек __да/нет_____

Замена /коррекция проводимой АБТ ванкомицином:

Наличие отрицательной клиничко-лабораторной динамики	Результаты микробиологического исследования	Развитие НПР	Другие причины
Да/нет	Да/нет	Да/нет	

Оценка эффективности проводимой АБТ:

Объективный статус	Местные признаки	Лабораторные данные (L, СРБ, ПКТ,	Микробиологическое исследование)	Инструментальные данные

Оценка безопасности/переносимости терапии:

Объективные данные	Лабораторные признаки	Инструментальные признаки

Анализ нежелательных побочных реакций

Тип реакции	Время возникновения	Анализ связи по шкале Наранжо	Лечебные мероприятия	Клиничко-лабораторные данные

Взятие образцов крови для ФКИ (график визитов):

	C_{trough}	C_{peak}
1 проба Через 48 часов от начала	За 60 минут до введения 4 дозы	Через 60 мин после введения 4 дозы

АБТ		
2 пробы на момент завершения АБТ	За 60 минут до введения последней дозы	Через 60 мин после введения последней дозы

Основные лабораторно-инструментальные данные по пациенту:

Лабораторный показатель	Контроль в предоперационном периоде	Контроль в послеоперационном периоде
Креатинин	+	+
Расчет клиренса креатинина	+	+
Альбумин	+	+
Мочевина	+	+
К, Натрий	+	+
ОАК	+	+

Особенности _____ сопутствующей
фармакотерапии _____

Исход заболевания: (перевод, выписка, смерть) _____

Замечания, _____ комментарии:

дата _____ подпись врача исследователя _____