

Математическое моделирование параметров фармакокинетики ванкомицина: возможности и сравнение с результатами терапевтического лекарственного мониторинга

Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, М.В. Лукина, Т.Б. Андрущишина,
М.А. Чукина, И.Л. Царев, О.А. Варганова, Т.Е. Морозова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Контактная информация: Лукина Мария Владимировна, mari-luk2010@yandex.ru

Цель проспективного обсервационного исследования – сопоставить фармакокинетические параметры ванкомицина, полученные методом терапевтического лекарственного мониторинга и методом математического моделирования у пациентов хирургического профиля с нарушениями функции почек. Обследован 61 пациент (мужчины – 47 чел., женщины – 14) в возрасте $60,59 \pm 12,23$ лет. Участники исследования разделены на две группы: первая – с острым почечным повреждением (66,6%), вторая – без него (33,4%). Равновесные остаточные и пиковые концентрации ванкомицина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Установлено, что значения равновесных остаточных концентраций ванкомицина через 48 ч от начала терапии достоверно ниже значений, полученных при математическом моделировании в группе пациентов с острым почечным повреждением ($p=0,004$). Значения равновесных остаточных концентраций на момент завершения терапии ванкомицином в группах с острым почечным повреждением ($p=0,092$) и без него ($p=0,087$) достоверно не отличаются. Фактические значения площади под фармакокинетической кривой за 24 ч были достоверно выше расчетного уровня в группах с острым почечным повреждением ($p=0,011$) и близки к достоверным в группе без него ($p=0,056$). При достижении равновесных остаточных концентраций на уровне 10–15 мкг/мл отношение площади под фармакокинетической кривой за 24 ч к минимальной подавляющей концентрации достигает целевых значений (более 400 мкг*ч/мл) через 48 ч от начала терапии и на момент завершения антибактериальной терапии. Различия фактических значений параметров фармакокинетики и полученных методом математического моделирования свидетельствуют о необходимости обязательного применения терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов с нарушениями функции почек.

Ключевые слова: фармакокинетика ванкомицина, математическое моделирование, терапевтический лекарственный мониторинг, нарушения функции почек.

Введение

Индивидуальный подход к выбору режима дозирования антибактериальных препаратов (АБП) с узким терапевтическим диапазоном реализуется с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [9]. В настоящее время при назначении АБП с узким терапевтическим диапазоном,

для контроля параметров фармакокинетики (ФК), предусмотрено проведение ТЛМ. Согласно международным рекомендациям, контроль эффективности и безопасности терапии ванкомицином подразумевает оценку равновесных остаточных концентраций (C_{trough}). В некоторых клинических ситуациях рекомендуют расчет площади под фарма-

кокинетической кривой за 24 ч (ПФК_{24}), с последующим определением целевого отношения ФК/ФД , который выражается как отношение ПФК_{24} к минимальной подавляющей концентрации (МПК) [18].

В качестве альтернативы ТЛМ возможно применение математического моделирования ФК и фармакодинамических (ФД) параметров АБП. Моделирование параметров ФК может быть основой для выбора стартового режима дозирования «проблемных» АБП (ванкомицин, аминогликозиды) [1]. Наиболее известными примерами практического применения математического моделирования параметров ФК/ФД являются медицинские калькуляторы. В основе математического моделирования параметров ФК ванкомицина лежит однокомпарментная фармакокинетическая модель [7, 9].

Анализ существующей литературы свидетельствует об ограниченных возможностях применения математических калькуляторов в отдельных группах больных, когда резко изменяется объем распределения, скорость биотрансформации или элиминации лекарственного препарата за короткий промежуток времени. Существующие математические модели не могут предусмотреть динамику изменения концентраций АБП в органах и тканях, связанных с процессом распределения лекарственного вещества между кровью и тканями. Для более точного моделирования параметров ФК в отдельных клинических ситуациях необходима информация о показателях перфузии тканей, проницаемости мембран, связывания препарата в крови и тканях, скорость элиминации [2, 4].

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, необходимых для расчета ПФК_{24} и отношения $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ [18]. Ограниченное число исследований по оценке сопоставимости результатов математического моделирования и ТЛМ в отдельных группах пациентов диктует необходимость проведения дополнительных исследований [13].

Цель работы – сопоставить фармакокинетические параметры ванкомицина по данным ТЛМ и методом математического моделирования у пациентов хирургического профиля с острым нарушением функции почек.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование на базе Университетской клинической больницы № 1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с сентября 2016 г. по январь 2018 г. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом (№ 05-16 от 18.05.2016).

В проспективное исследование включен 61 пациент с гнойно-септическими осложнениями после оперативного вмешательства. Средний возраст – $60,59 \pm 12,23$, из них мужчин – 47 (77%), женщин – 14 (23%). В послеоперационном периоде пациенты были разделены на две группы в зависимости от острого почечного повреж-

дения (ОПП): группа 1 – пациенты с ОПП (n=35; 66,6%), группа 2 (контрольная) – без ОПП (n=26; 33,4%). ОПП в представленной когорте носило «транзиторный» характер и было обусловлено проведенным оперативным вмешательством. В группе с ОПП преобладали пациенты с легким и умеренным нарушением функции почек: первая стадия ОПП была диагностирована у 19-ти (31,1%) пациентов, вторая стадия – у 13-ти пациентов (21,3%), третья стадия – у трех пациентов (4,9%) [8]. Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

При сравнении групп между собой достоверно старше были пациенты в группе с ОПП (p=0,004), также обращают внимание более высокие значения альбумина в послеоперационном периоде в группе с ОПП (p=0,047).

Режим назначения ванкомицина

Все пациенты с инфекционными осложнениями получали ванкомицин (международное непатентованное название) в виде препарата Эдицин (ЗАО «Сандоз», Россия). Режим дозирования ванкомицина определяли в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (максимальная суточная доза – 2 г).

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (M±σ)

Клиническая характеристика	Всего, n=61	Без ОПП, n=26 (44,8%)	С ОПП, n=35 (55,7%)	p
Возраст, лет	60,59±12,23	55,46±12,89	64,40±10,33	0,004*
ИМТ, кг/м ²	27,40±5,20	27,12±6,10	27,29±4,50	0,726
ФВ ₀ , %	59,02±7,86	62,53±6,74	56,89±7,83	0,018*
КК ₀ , мл/мин	96,48±29,01	96,26±24,76	96,64±32,16	0,960
КК ₁ , мл/мин	61,50±27,20	81,51±23,54	46,64±19,10	<0,0001*
КК ₂ , мл/мин	85,98±32,33	87,37±33,52	84,95±31,86	0,776
Альбумин ₀ (мг/дл)	41,21±4,20	42,46±4,35	40,29±3,97	0,447
Альбумин ₁ (мг/дл)	33,56±1,52	32,21±2,84	44,57±1,61	0,047*
Длительность госпитализации, сут	25,07±15,07	26,77±4,27	23,80±1,17	0,451
Длительность ИВЛ, сут	3,30±1,75	3,00±1,29	3,51±0,89	0,736
Длительность ОРИТ, сут	6,46±1,19	6,5±2,27	6,43±1,23	0,977
Кровопотеря, мл	653,44±604,65	512,10±258,80	758,00±754,66	0,118
Летальность, %	11 (18%)	4 (36,4%%)	7 (63,6%)	0,454

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ФВ₀ – фракция выброса, КК – клиренс креатинина по Кокрофту-Голту; КК₀ – до операции, КК₁ – на 2-3-и сут после операции, КК₂ – на 7-10-е сут после операции, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, * – достоверные различия p_{value} < 0,05.

Расчет параметров фармакокинетики для ванкомицина методом ТЛМ и с использованием математического моделирования на основе однокомпарментной модели

Анализировали следующие фармакокинетические параметры:

K_{el_1} час⁻¹ – константа элиминации через 48 ч от начала терапии;

K_{el_2} час⁻¹ – константа элиминации на момент завершения терапии ванкомицином;

$C_{trough1}$, мкг/мл – равновесная остаточная концентрация через 48 ч от начала терапии;

$C_{trough2}$, мкг/мл – равновесная остаточная концентрация на момент завершения терапии ванкомицином;

C_{peak1} , мкг/мл – равновесная пиковая концентрация через 48 ч от начала терапии;

C_{peak2} , мкг/мл – равновесная пиковая концентрация на момент завершения терапии ванкомицином;

ПФК₁, мкг/ч/мл – площадь под фармакокинетической кривой через 48 ч от начала терапии;

ПФК₂, мкг/ч/мл – площадь под фармакокинетической кривой на момент завершения терапии ванкомицином.

Методика проведения математического моделирования

Математическое моделирование проводили с использованием компьютерной программы R 4.3.0. RFoundation for Statistical Computing [5]. Определяли расчетные значения C_{peak} , C_{trough} и ПФК₂₄ с использованием уравнений «динамики» для однокомпарментной модели по формулам [2]:

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

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

где $Dose$ – разовая доза ванкомицина (мг), T_{inf} – продолжительность инфузии (ч), τ – время между инфузиями (ч), K_{el} – предсказанная константа элиминации (ч⁻¹), V_d – кажущийся объем распределения (л/кг):

$$V_d = 0,7 * M,$$

где M – абсолютная масса тела пациента (кг).

Для расчета предсказанной константы элиминации применяли следующее уравнение [11]:

$$K_{el} = 0,00083 * Cl_{Cr} + 0,0044,$$

где Cl_{Cr} – клиренс креатинина (мл/мин) по Кокрофту–Голту:

$$Cl_{Cr} = \frac{[140 - \text{возраст}] * \text{масса тела (кг)} * (10,05 \text{ для жен. или } 10,23 \text{ для муж.})}{\text{креатинин плазмы крови (мкмоль/л)}}.$$

Для расчета ПФК₂₄ применяли «метод трапеции»:

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

где $Lintrap$ – площадь под фармакокинетической кривой линейной фазы инфузии:

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

где T_{inf} – продолжительность инфузии (ч).

$Logtrap$ – площадь под «логарифмической» фазой элиминации:

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

где τ – время между инфузиями (ч).

Методика проведения фармакокинетического исследования на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

На основании полученных равновесных значений C_{peak} и C_{trough} по данным ВЭЖХ проводили расчет ПФК₂₄ с помощью уравнений динамики как сумму различных фаз («метод трапеций»):

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

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) отбор проб крови проводили через 48 ч от начала (1) и на момент завершения АБТ (2) (табл. 2).

Подготовку образцов проводили путем осаждения белков метанолом. Количественное определение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260, оснащенном градиентным насосом, дегазатором, автосамплером и tandemным масс-селективным детектором Agilent 6460 («AgilentTechnologies», США). Хроматографическое разделение проводили на колонке ZorbaxEclipse Plus-C18 2,1*50 мм, 1,8 мкм с предколонкой ZorbaxEclipsePlus C18 12,5*2,1 мм 1,8 мкм («AgilentTechnologies», США).

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBMSPSSStatistics 18.0 и R 3.4.0. Данные представлены в виде средних величин (М), среднего квадратичного отклонения (σ). Достоверность различий частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2*2 – в точном решении Фишера). 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 критериями – U-test Mann-Whitney и Wilcoxon. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований

В ходе математического моделирования фармакокинетические параметры ванкомицина достоверно не различались в группах с нарушением функции почек и без такового. Параметры ФК по данным ТЛМ также достоверно не различались, за исключением уровня Kel₁ час⁻¹, который был достоверно выше в группе пациентов с ОПП (0,123±0,037 и 0,096±0,037 соответственно; $p = 0,037$).

При последующем сравнении параметров ФК между собой по данным ма-

Таблица 2

Кратность и время забора образцов для исследования

№ пробы	Период взятия пробы	C_{peak} через 60 мин после окончания в/в инфузии	C_{trough} за 60 мин до введения очередной дозы препарата
проба 1	Перед введением 4-5 дозы	1 образец	1 образец
проба 2	7-10 сут с момента начала АБТ	1 образец	1 образец

Таблица 3

Сравнение фармакокинетических параметров ванкомицина, полученных в результате проведения ТЛМ и рассчитанных методом математического моделирования, в группах больных с ОПП и без ОПП

Показатель ФК	Группа	Математическое моделирование	Фактическое значение	U-test Mann-Whitney – Wilcoxon
Kel ₁ , час ⁻¹	ОПП+	0,049±0,017	0,123±0,037	<0,0001
	ОПП-	0,068±0,008	0,096±0,037	0,112
Kel ₂ , час ⁻¹	ОПП+	0,077±0,031	0,095±0,058	0,274
	ОПП-	0,087±0,032	0,097±0,035	0,398
C _{trough1} , мкг/мл	ОПП+	19,74±9,49	11,56±5,08	0,004
	ОПП-	16,58±5,89	15,23±7,10	0,102
C _{trough2} , мкг/мл	ОПП+	15,39±19,39	16,31±9,23	0,092
	ОПП-	12,48±10,35	14,54±6,08	0,087
C _{peak1} , мкг/мл	ОПП+	30,26±18,03	34,83±4,76	0,019
	ОПП-	30,19±7,98	35,64±4,72	0,011
C _{peak2} , мкг/мл	ОПП+	27,79±3,93	36,89±5,94	0,002
	ОПП-	28,08±9,92	37,15±6,14	0,004
ПФК ₁ , мкг/мл*ч	ОПП+	566,89±244,12	493,15±106,51	0,715
	ОПП-	515,45±160,32	566,38±154,71	0,891
ПФК ₂ , мкг/мл*ч	ОПП+	484,75±419,891	607,44±198,11	0,011
	ОПП-	458,93±250,36	577,11±152,29	0,056

тематического моделирования и ТЛМ были получены следующие значения (табл. 3). Фактические значения Kel₁ в группе с ОПП достоверно выше значений Kel₁, рассчитанных методом математического моделирования (p<0,0001).

Фактические значения C_{trough1} достоверно ниже значений, полученных при математическом моделировании в группе пациентов с ОПП (p=0,004). При этом C_{trough2} в группах с ОПП (p=0,092) и без ОПП (p=0,087) достоверно не отличаются. Фактиче-

ские значения ПФК₂₄ были достоверно выше расчетного уровня в группах с ОПП (p=0,011) и близки к достоверным в группе без ОПП (p=0,056). Разброс между рассчитанными и фактическими значениями C_{trough} через 48 ч от начала терапии и на момент завершения АБТ достаточно высок, что также можно объяснить индивидуальными особенностями ФК ванкомицина в представленной группе пациентов (рис. 1).

Значение C_{trough}, в свою очередь, объясняет высокий разброс значений

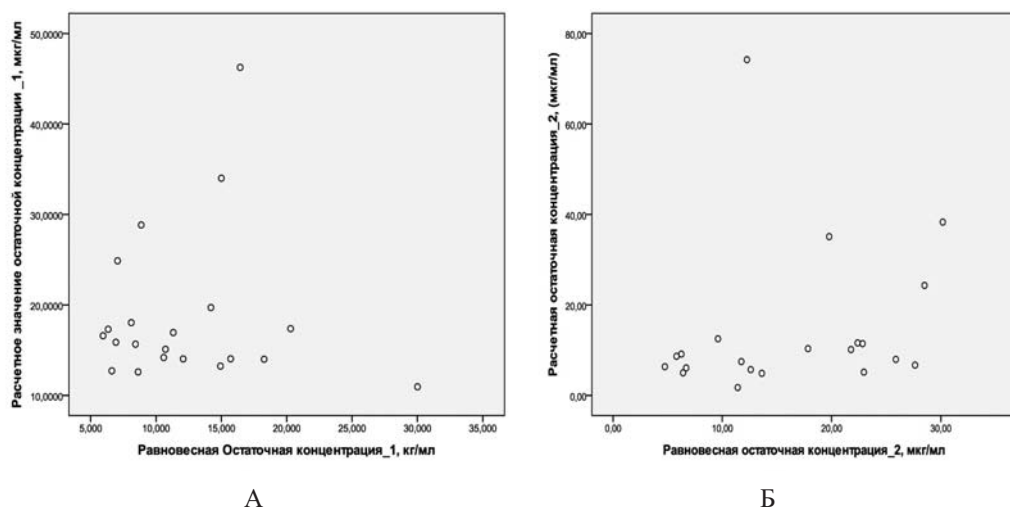


Рис. 1. Разброс значений C_{trough} (мкг/мл) в группе пациентов после хирургического вмешательства с нарушением функции почек – через 48 ч (А) и на момент завершения АБТ (Б).

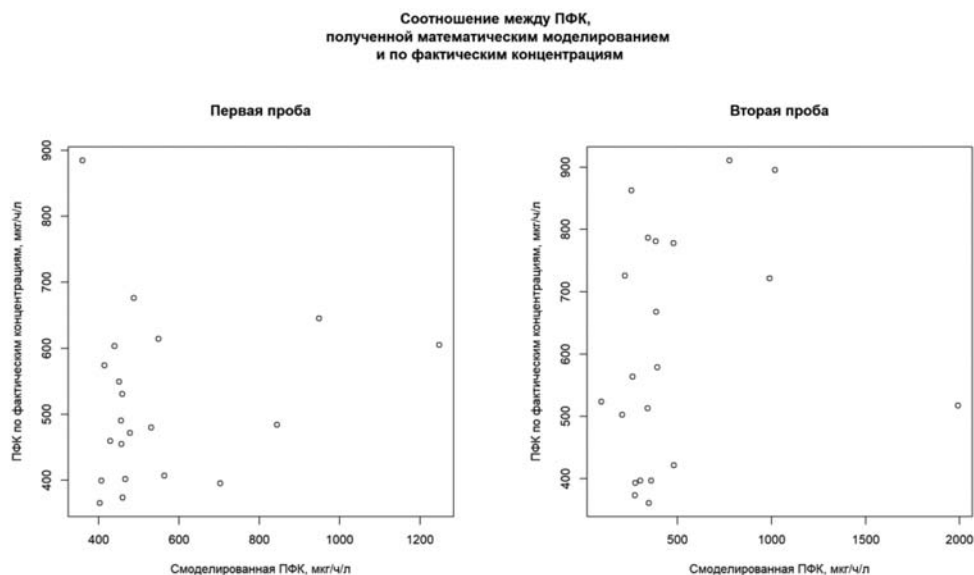


Рис. 2. Разброс значений $ПФК_{24}$, рассчитанных на основании математической модели и данных ТЛМ, в когорте хирургических пациентов с нарушениями функции почек.

$ПФК_{24}$, рассчитанных на основании математического моделирования и по данным ТЛМ (рис. 2).

При этом в когорте пациентов, у которых значения равновесных C_{trough}

достигали 10-15 мкг/мл, отношение $ПФК_{24}/МПК$ также достигает целевых значений (>400 мкг/мл*ч) как через 48 ч от начала терапии (рис. 3), так и на момент завершения АБТ (рис. 4).

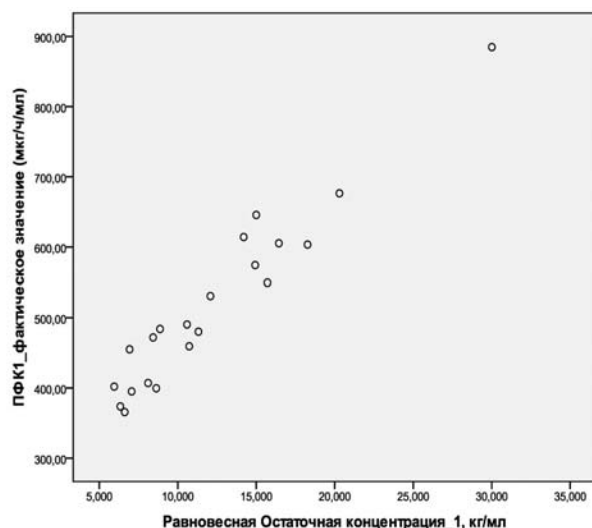


Рис. 3. Зависимость значения ПФК₂₄ от уровня C_{trough1} через 48 ч от начала антибактериальной терапии.

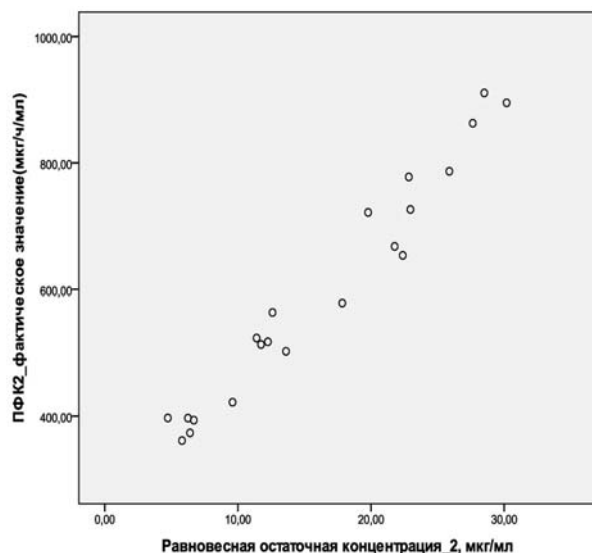


Рис. 4. Зависимость значения ПФК₂₄ от уровня C_{trough2} на момент завершения антибактериальной терапии.

Обсуждение результатов

В ходе исследования было продемонстрировано, что при стандартном подходе к дозированию не удастся достичь целевых значений C_{trough1} ($12,84 \pm 5,97$ мкг/мл).

При этом предсказанные значения C_{trough1} ($18,68 \pm 8,44$ мкг/мл), рассчитанные с помощью математического моделирования на основании стандартного режима дозирования, достигают целевого уровня

ня – 15-20 мкг/мл. Однако, несмотря на высокий процент недостижения целевых значений C_{trough} по данным ТЛМ, показатель ПФК₂₄/МПК превышал целевое значение – более 400 мкг/мл*ч, при МПК=1.

Ряд исследований в отдельных популяциях демонстрируют высокую вариабельность параметров ФК. При этом целевых значений C_{trough} (15-20 мкг/мл) и отношения ПФК₂₄/МПК (>400 мкг/мл*ч) не достигали в среднем 30-33% исследуемой популяции [10]. Другой проблемой является решение вопроса о необходимости достигать столь высоких значений C_{trough} , для того, чтобы обеспечить соотношение ПФК₂₄/МПК на уровне или выше 400 мкг/мл*ч. В исследовании Patel N. и соавт. [16] пришли к выводу, что нет необходимости достигать столь высокого значения C_{trough} (15-20 мкг/мл), особенно если локальные значения МПК равны или менее 1 мг/л. В исследовании Neely M.N. и соавт. [14] около 60% пациентов достигали целевого значения ПФК₂₄/МПК (>400 мкг/мл*ч), при этом C_{trough} были значительно ниже 15 мкг/мл. По данным ретроспективного исследования Bel K.A. и др. [3] была обнаружена слабая корреляция между равновесными C_{trough} и расчетными показателями ПФК₂₄/МПК. При этом более 30% пациентов достигали целевого ФД значения ПФК/МПК даже при C_{trough} ниже 15 мкг/л. По данным регрессионного анализа даже значение C_{trough} на уровне 10,8 мкг/мл являлось предиктором достижения целевого значения ПФК/МПК (>400 мкг/мл*ч).

В исследовании Pai M.P. и соавт. [15] изменение режимов дозирования на основе математического моделирования

для достижения целевых C_{trough} всё равно ассоциировалось с высокой вариабельностью значений ПФК₂₄ и соотношения ПФК₂₄/МПК= 400 мкг/мл*ч.

Ряд авторов также отмечают в своих исследованиях, что метод применения стандартных номограмм или математического моделирования для предсказания параметров ФК имеет множество ограничений. Это связано с тем, что исходно большинство этих методов были валидированы для ограниченной популяции пациентов и ориентировались на целевые значения равновесных C_{trough} в пределах 5-10 мкг/л. В настоящее время диапазон целевых концентраций значительно вырос, до 15-20 мкг/мл [17]. На современном этапе ни один из этих методов не смог заменить ТЛМ. Вероятно, это может быть связано с рядом недостатков большинства математических моделей, поскольку в них используется расчёт V_d и K_{el} . При этом за V_d принимается средняя величина 0,7 л/кг, а для расчета K_{el} используют значение клиренса креатина (Cl_{cr}) по Кокрофту-Голту, что также может влиять на точность предсказанных параметров ФК для АБП, элиминирующихся через почки [12]. Результаты этих исследований, в свою очередь, могут объяснить высокий разброс параметров ФК по данным ТЛМ с результатами математического моделирования в группе пациентов хирургического профиля с нарушением функции почек.

Заключение

Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют о высокой вариабельности параметров

ФК ванкомицина, полученных различными методами, особенно – в группе пациентов с нарушениями функции почек. Различия фактических значений параметров ФК и полученных методом математического моделирования свидетельствуют о необходимости обязательного применения ТЛМ в данной группе пациентов.

Список литературы

1. **Бондарева И.Б.** Программное обеспечение для анализа данных ФК/ФД исследований // Клиническая фармакокинетика. 2005. № 2(3). С. 9-13.
2. **Bauer L.A.** Chapter 5. Vancomycin. In: Bauer L.A., ed. Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd. New-York: McGraw-Hill. 2008.
3. **Bel K.A., Bourguignon L., Marcos M., Ducher M., Goutelle S.** Is trough concentration of vancomycin predictive of the area under the curve? A clinical study in elderly patients // Ther. Drug Monit. 2017; 39(1): 83-7.
4. **Burton M.E., Gentle D.L., Vasko M.R.** Evaluation of a Bayesian method for predicting vancomycin dosing // DICP, 1989; 4: 294-300.
5. **Core T.** A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017.
6. **DeRyke C.A., Alexander D.P.** Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration // Hospital Pharmacy, 44(9): 751-765.
7. **Eyob D.A., Herald M., Koura F.** Pharmacokinetics of Vancomycin in Extremely Obese Patients with Suspected or Confirmed Staphylococcus aureus Infections // PHARMACOTHERAPY. 2015. V. 35, No. 2. Pp. 127-139.
8. **KDIGO: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.** Kidney International. 2012. V. 2. Issue 1.
9. **Lake K.D., Peterson C.D.** A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy // Pharmacotherapy: J. of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1985. V. 5, No. 6. Pp. 340-344.
10. **del Mar Fernández de Gatta García M., Revilla N., Calvo M.-V., Domínguez-Gil A., Navar-**

ro A.S. Pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients // Intensive Care Med., 2007; 33: 279-285.

11. **Matzke G.R., McGory R.W., Halstenson C.E., Keane W.F.** Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function // Antimicrob Agents Chemother. 1984; 25(4): 433-437.
12. **Moise-Broder P.A., Forrest A., Birmingham M.C., et al.** Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections // Clin. Pharmacokinet., 2004; 43: 925-942.
13. **Murphy J.E., Gillespie D.E., Bateman C.V.** Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters // Am. J. Health Syst. Pharm., 2006; 63: 2365-70.
14. **Neely M.N., Youn G., Jones B., Jelliffe R.W., Drusano G.L., Rodvold K.A., et al.** Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? // Antimicrob Agents Chemother., 2014; 58(1): 309-316.
15. **Pai M.P., Neely M., Rodvold K.A., Lodise T.P.** Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients // Advanced drug delivery reviews, 2014; 77: 50-57.
16. **Patel N., Pai M.P., Rodvold K.A., Lomaestro B., Drusano G.L., Lodise T.P.** Vancomycin: we can't get there from here // Clinical infectious diseases, 2011; 52(8): 969-974.
17. **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: J. of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2015; 35(10): 889-898.
18. **Rybak M., et al.** Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists // Am. J. of Health-System Pharmacy, 2009; 66(1): 82-98.

References

1. **Bondareva I.B.** Programmnnoe obespechenie dlya analiza dannyh FK/FD issledovanij [Software for data analysis of PK/PD studies].

- Klinicheskaya farmakokinetika [Clinical Pharmacokinetics]. 2005. No. 2(3). Pp. 9-13. (In Russian).
2. **Bauer L.A.** Chapter 5. Vancomycin. In: Bauer L.A., ed. Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd. New-York: McGraw-Hill. 2008.
3. **Bel K.A., Bourguignon L., Marcos M., Ducher M., Goutelle S.** Is trough concentration of vancomycin predictive of the area under the curve? A clinical study in elderly patients. *Ther. Drug Monit.* 2017; 39(1): 83-7.
4. **Burton M.E., Gentle D.L., Vasko M.R.** Evaluation of a Bayesian method for predicting vancomycin dosing. *DICP*, 1989; 4: 294-300.
5. **Core T.** A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017.
6. **DeRyke C.A., Alexander D.P.** Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration. *Hospital Pharmacy*, 44(9): 751-765.
7. **Eyob D.A., Herald M., Koura F.** Pharmacokinetics of Vancomycin in Extremely Obese Patients with Suspected or Confirmed Staphylococcus aureus Infections. *PHARMACOTHERAPY*. 2015. V. 35, No. 2. Pp. 127-139.
8. KDIGO: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International*. 2012. V. 2. Issue 1.
9. **Lake K.D., Peterson C.D.** A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. *Pharmacotherapy: J. of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1985. V. 5, No. 6. Pp. 340-344.
10. **del Mar Fernández de Gatta García M., Revilla N., Calvo M.-V., Domínguez-Gil A., Navarro A.S.** Pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med.*, 2007; 33: 279-285.
11. **Matzke G.R., McGory R.W., Halstenson C.E., Keane W.F.** Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 25(4): 433-437.
12. **Moise-Broder P.A., Forrest A., Birmingham M.C., et al.** Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin. Pharmacokinet.*, 2004; 43: 925-942.
13. **Murphy J.E., Gillespie D.E., Bateman C.V.** Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2006; 63: 2365-70.
14. **Neely M.N., Youn G., Jones B., Jelliffe R.W., Drusano G.L., Rodvold K.A., et al.** Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.*, 2014; 58(1): 309-316.
15. **Pai M.P., Neely M., Rodvold K.A., Lodise T.P.** Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Advanced drug delivery reviews*, 2014; 77: 50-57.
16. **Patel N., Pai M.P., Rodvold K.A., Lomaestro B., Drusano G.L., Lodise T.P.** Vancomycin: we can't get there from here. *Clinical infectious diseases*, 2011; 52(8): 969-974.
17. **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: J. of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2015; 35(10): 889-898.
18. **Rybak M., et al.** Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. of Health-System Pharmacy*, 2009; 66(1): 82-98.

Mathematical modeling of vancomycin pharmacokinetics parameters: opportunities and comparison with the results of therapeutic drug monitoring

G.V. Ramenskaya, I.E. Shokhin, M.V. Lukina, T.B. Andrushchyshina, M.A. Chukina, I.L. Tsarev, O.A. Vartanova, T.E. Morozova

The purpose of a prospective observational study is to compare the pharmacokinetic parameters of vancomycin, obtained by therapeutic drug monitoring and mathematical modeling of surgical patients with renal dysfunction. A total of 61 patients (men – 47 people, women – 14) aged 60.59 ± 12.23 years were examined. The study participants were divided into two groups: the first with acute renal damage (66.6%), the second without it (33.4%). Equilibrium residual and peak concentrations of vancomycin were determined by high performance liquid chromatography.

It was established that the values of the equilibrium residual concentrations of vancomycin after 48 hours from the start of therapy were significantly lower than the values obtained by mathematical modeling in the group of patients with acute renal damage ($p=0.004$). The values of the equilibrium residual concentrations at the time of completion of vancomycin therapy in groups with acute renal damage ($p=0.092$) and without it ($p=0.087$) do not differ significantly. The actual values of the area under the pharmacokinetic curve for 24 hours were significantly higher than the calculated level in the groups with acute renal damage ($p=0.011$) and close to reliable in the group without it ($p=0.056$). When equilibrium residual concentrations of 10-15 $\mu\text{g/ml}$ are reached, the ratio of the area under the pharmacokinetic curve for 24 hours to the minimum inhibitory concentration reaches target values (more than 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) after 48 hours from the start of therapy and at the time of completion of antibiotic therapy. Differences in the actual values of pharmacokinetic parameters and those obtained by the method of mathematical modeling indicate the need for mandatory use of therapeutic drug monitoring in patients with renal dysfunction.

Key words: vancomycin pharmacokinetics, mathematical modeling, therapeutic drug monitoring, renal dysfunction.