

© Коллектив авторов, 2020
УДК 615.033; 615.034
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15016>
ISSN – 2073-8137

РАСЧЕТ КЛИРЕНСА ВАНКОМИЦИНА ПО ДАННЫМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

VANCOMYCIN CLEARANCE CALCULATION ACCORDING TO THE MATHEMATICAL MODELING AND PHARMACOKINETIC RESEARCH

Lukina M. V., Morozova T. E., Andrushchishina T. B., Chukina M. A.,
Ramenskaia G. V., Shokhin I. E.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

Для сравнения значения клиренса ванкомицина по данным математического моделирования и фармакокинетического исследования у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением проведено проспективное исследование на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. В исследование включены 61 пациент с гнойно-септическими осложнениями после оперативного вмешательства, которые были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с признаками острого почечного повреждения ОПП (n=35; 66,6 %), 2-я – без ОПП (n=26; 33,4 %). Клиренс ванкомицина (Cl_{van}) для однокомpartmentной модели рассчитывали различными методами: по DeRyke, Pea, Moise – Broder, «ClinCalc» и сравнивали с результатами фармакокинетического исследования. Для этого использовали программу R 3.4.0. У больных с ОПП значения Cl_{van} составили по DeRyke 40,90±15,6 мл/мин, по Pea 41,79±10,3 мл/мин, по Moise-Broder 58,49±16,6 мл/мин, по «ClinCalc» 48,53±22,12 мл/мин, по данным ФКИ 119,28±48,31 мл/мин; у больных без ОПП – 57,58±8,11; 52,45±5,19; 76,05±8,54; 63,29±19,28; 84,37±27,63 мл/мин соответственно. При сравнении полученные значения Cl_{van} достоверно не различались для методов DeRyke и Pea (p=0,259). Остальные значения Cl_{van} достоверно отличались друг от друга, при этом значения Cl_{van} были достоверно выше значений по DeRyke (p<0,001), Pea (p<0,001), Moise – Broder (p<0,001), «ClinCalc» (p<0,001). В группе с ОПП значение относительной ошибки точности расчета Cl_{van} по формулам DeRyke, Pea, Moise – Broder, «ClinCalc» составило 60 %, 56 %, 43 %, 58 % соответственно; в группе без ОПП значение относительной ошибки точности расчета Cl_{van} составило 37 %, 49 %, 35 %, 47 % соответственно. Результаты нашего исследования свидетельствуют о неточности различных методик расчета значений Cl_{van} при математическом моделировании на основании расчетных значений клиренса креатинина.

Ключевые слова: клиренс ванкомицина, фармакокинетическое исследование, математическое моделирование, клиренс креатинина

For comparing the results of calculating the vancomycin clearance (Cl_{van}) by various methods in patients after surgery with acute kidney injury (AKI). A prospective observational study was conducted in the University Clinical Hospital № 1. Objects were 61 patients with infectious complications after surgery. Patients were divided into 2 groups: 1st – patients with signs of acute kidney injury (AKI) (n=35, 66.6 %), 2nd – without AKI (n=26, 33.4 %). Cl_{van} was calculated by different calculation methods: DeRyke, Pea, Moise – Broder, «ClinCalc», as well as actual concentrations obtained during pharmacokinetic study (PS). In AKI group Cl_{van} values were 40.90±15.6 ml/min according to DeRyke, 41.79±10.3 ml/min, by Pea – 41.79±10.3 ml/min, by Moise – Broder – 58.49±16.6 ml/min, by ClinCalc – 48.53±22.12 ml/min, by TLM – 119.28±48.31 ml/min; in patients without AKI – 57.58±8.11; 52.45±5.19; 76.05±8.54; 63.29±19.28; 84.37±27.63 ml/min, respectively. Cl_{van} values did not significantly differ being calculated by DeRyke and Pea methods (p=0.259). The remaining mean Cl_{van} values differed significantly, Cl_{van} values were significantly higher than the DeRyke values (p<0.001), Pea (p<0.001), Moise – Broder (p<0.001), ClinCalc (p<0.001). In AKI group, the relative error in the calculation accuracy Cl_{van} according DeRyke, Pea, Moise – Broder, ClinCalc formulas was 60 %, 56 %, 43 %, 58 %, respectively; in the group without the AKI, the relative error in the calculation accuracy Cl_{van} was 37 %, 49 %, 35 %, 47 %, respectively. The results of our study indicate that the use of different methods for calculating and predicting Cl_{van} values based on calculated values of creatinine clearance is unjustified.

Keywords: vancomycin clearance, pharmacokinetic study, mathematical modeling, creatinine clearance

Для цитирования: Лукина М. В., Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Чукина М. А., Раменская Г. В., Шохин И. Е. РАСЧЕТ КЛИРЕНСА ВАНКОМИЦИНА ПО ДАННЫМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):72-77.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15016>

For citation: Lukina M. V., Morozova T. E., Andrushchysina T. B., Chukina M. A., Ramenskaia G. V., Shokhin I. E. VANCOMYCIN CLEARANCE CALCULATION ACCORDING TO THE MATHEMATICAL MODELING AND PHARMACOKINETIC RESEARCH. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):72-77. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15016> (In Russ.)

АБТ – антибактериальная терапия
ММ – математическое моделирование
ОПП – острое почечное повреждение
ПФК – параметр фармакокинетики
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФК – фармакокинетика

ФД – фармакодинамика
ФКИ – фармакокинетические исследования
 C_{peak} – пиковая концентрация
 C_{trough} – остаточная концентрация
 Cl_{van} – клиренс ванкомицина
 Cl_{cr} – клиренс креатинина

Назначение ванкомицина пациентам с острым почечным повреждением (ОПП) после кардиохирургических вмешательств сопровождается трудностями подбора оптимального режима дозирования, контроля эффективности и безопасности антибактериальной терапии (АБТ). Ванкомицин сохраняет свою значимость при лечении инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, ассоциированных с Gr+ возбудителями: золотистыми стафилококками, коагулазонегативными стафилококками и энтерококками. Минимальные изменения функции почек, в том числе «преходящего» характера, оказывают существенное влияние на параметры фармакокинетики (ПФК) ванкомицина [1].

На современном этапе в клинической практике коррекция режимов дозирования ванкомицина у пациентов с нарушением функции почек осуществляется на основании различных номограмм, с помощью «медицинских калькуляторов» или по результатам фармакокинетических исследований (ФКИ). Преимуществом ФКИ является возможность оценки параметров ФК ванкомицина, прогнозирования клинической эффективности и безопасности терапии [2]. Внедрение «медицинских калькуляторов» на основе математического моделирования (ММ) позволяет оптимизировать режимы дозирования ванкомицина в различных клинических ситуациях. Для математического моделирования могут быть использованы однокомпарментные модели, которые позволяют рассчитать базовые ФК характеристики – равновесные пиковые (C_{peak}), остаточные концентрации (C_{trough}) и площадь под фармакокинетической кривой за 24 часа ($ПФК_{24}$). Для расчета базовых параметров ФК требуются значения клиренса ванкомицина (Cl_{van}) на основании значений клиренса креатинина (Cl_{cr}) и/или определения константы элиминации (K_{el}) [1, 3]. Другими известными методами определения Cl_{van} являются уравнения с использованием расчетных значений Cl_{cr} плазмы крови [4, 5]. Ряд исследований продемонстрировали высокую вариабельность расчетных значений Cl_{van} в различных группах пациентов, что влияло на точность значений C_{trough} , C_{peak} и $ПФК_{24}$. В группе пациентов, получавших ванкомицин на протяжении длительного периода, было отмечено уменьшение системного Cl_{van} , несмотря на неизменные расчетные значения Cl_{cr} по формуле Кокрофта – Голта [6]. Возможность применения существующих методов оценки Cl_{van} для различных однокомпарментных математических моделей требует дальнейшего изучения в особых группах пациентов.

Цель исследования – сравнить методы расчета клиренса ванкомицина (Cl_{van}) для однокомпар-

ментной математической модели с результатами фармакокинетического исследования у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением.

Материал и методы. Проспективное исследование было проведено на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в период с сентября 2016 г. по январь 2018 г. Протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (№ 05–16 от 18.05.2016). В исследование включены 61 пациент с гнойно-септическими осложнениями после оперативного вмешательства в возрасте от 31 до 82 лет (средний возраст $60,59 \pm 12,23$ лет), муж. – 47 (77 %), жен. – 14 (23 %). В зависимости от наличия ОПП [7] в послеоперационном периоде 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 %). В группе с ОПП ($n=35$) 1 стадия была диагностирована у 20 (57,2 %) пациентов, 2 стадия – у 15 пациентов (42,8 %). Развитие ОПП отмечено на $2,8 \pm 0,91$ сутки. Разрешение эпизода ОПП зафиксировано на $5,9 \pm 3,5$ сутки. Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных в проспективное исследование, представлена в таблице 1.

При сравнении групп между собой достоверно старше были пациенты в группе с ОПП ($n=35$) ($p=0,004$), также обращают внимание более высокие значения альбумина в послеоперационном периоде в группе с ОПП ($p=0,047$). Все пациенты, включенные в исследование, по показаниям получали ванкомицин (ТН Эдицин – производитель ЗАО «Сандоз»). Режим дозирования ванкомицина определяли в соответствии с инструкцией по медицинскому применению [8].

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили забор образцов крови для ФКИ в соответствии с рекомендациями по фармакокинетическому мониторингу ванкомицина [9]. 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) [10].

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 (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на колонке Zorbax Eclipse Plus-C18 $2,1 \times 50$ мм, $1,8 \mu\text{m}$ с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 $12,5 \times 2,1$ мм, $1,8 \mu\text{m}$.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клиническая характеристика	Итого 61	Без ОПП	С ОПП	p-ANOVA
		26 (44,8 %) M±SD	35 (55,7 %) 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 (n, %)	16 (26,2 %)	7 (43,7)	9 (56,3)	0,556
Артериальная гипертензия (n, %)	47 (77 %)	20 (42,5)	27 (57,5)	0,079
Сахарный диабет (n, %)	6 (9,8)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,119
ХОБЛ (n, %)	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

Примечание: достоверные различия $p_{value} < 0,05$; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; КК – клиренс креатинина по Кокрофту – Голту; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ФВ – фракция выброса; ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; НП – нозокомиальная пневмония.

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») [5, 12]:

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

Математическое моделирование проводили с использованием компьютерной программы R 4.3.0 [11]. 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:

- 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).

Математические формулы для расчета Cl_{van} :

- $Cl_{van} = 40,48 \cdot KK + 15,6$ [4].
- $Cl_{van} = 50,75 \cdot KK$ [5].
- $Cl_{van} = 10,79 \cdot KK + 15,4$ [2].
- $Cl_{van} = K_{el} \cdot V_d \cdot 1000/60$ «ClinCalc» [1].

Константа элиминации для формулы «ClinCalc» рассчитывалась как

$$K_{el} = 0,00083 \cdot KK + 0,0044,$$

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

Расчет KK по Кокрофту – Голту (мл/мин):

$$KK = (140 - \text{возраст, годы}) \cdot M/72 \times \times \text{креатинин сыворотки}^*, \text{ мг/дл},$$

где M – масса тела (кг).

(*Для женщин полученное значение умножают на 0,85.)

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 Шапиро – Уилка. 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 Манна – Уитни – Вилкоксона, а между тремя и более группами критерием Краскела – Уоллиса. Для анализа связи числовых показателей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты ФКИ и ММ параметров ФК ванкомицина представлены в таблице 2.

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] ($p=0,019$), а на момент завершения АБТ достоверно меньше – 22,5 [18,6–30,7] против 34,8 [31,7–41,9] ($p=0,002$).

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 час⁻¹, по данным ФКИ были выше рассчитанных значений ($p < 0,001$). Для параметра ПФК₂₄² 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 2

Параметры фармакокинетики ванкомицина, полученные на основе фармакокинетического исследования и математического моделирования в группах больных с/без острого почечного повреждения после кардиохирургического вмешательства

ФК параметры	ФКИ (n=61)	ММ (n=61)	p Wilcoxon	ФКИ (n=61) Me[IQR]		p U-test Манна - Уитни	ММ (n=61) Me[IQR]		p U-test Манна - Уитни
	Me[IQR]			ОПП+ (n=35)	ОПП- (n=26)		ОПП+ (n=35)	ОПП- (n=26)	
C_{reak}^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_{reak}^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

В ходе анализа параметров ФК по данным ММ и ФКИ проведен анализ различий Cl_{van} для однокомпарментной модели, полученных с помощью различных методов. Значения Cl_{van} были следующими: Cl_{van} по DeRyke $46,47 \pm 15,6$ мл/мин, Cl_{van} по Pea $45,34 \pm 9,9$ мл/мин, Cl_{van} по Moise – Broder $64,34 \pm 16,46$ мл/мин, Cl_{van} по «ClinCalc» $53,45 \pm 21,92$ мл/мин, Cl_{van} по ФКИ $107,64 \pm 45,1$ мл/мин. При сравнении значения Cl_{van} не различались для методов DeRyke и Pea ($p=0,259$). Остальные значения Cl_{van} при парном сравнении до-

стоверно отличались друг от друга, при этом уровень Cl_{van} были достоверно выше при использовании методик по DeRyke ($p<0,0001$), Moise – Broder ($p<0,0001$), «ClinCalc» ($p<0,0001$), ФКИ ($p<0,0001$).

Для всех расчетных методов (DeRyke, Pea, Moise – Broder, «ClinCalc») определения Cl_{van} , которые могут быть использованы при математическом моделировании параметров ФК ванкомицина, определена относительная ошибка «предсказания» как в группе с ОПП, так и без ОПП (рис.).

Относительная ошибка предсказания Cl_{van} для разных методов

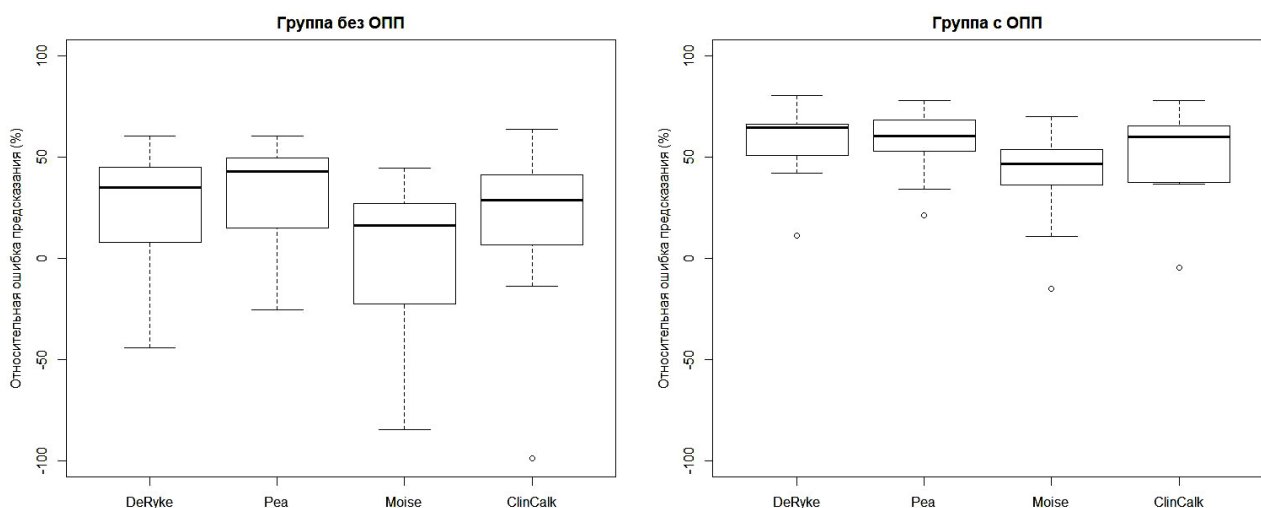


Рис. Значение относительной ошибки при расчете Cl_{van} с применением различных математических формул в группе пациентов после хирургического вмешательства

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.

Несмотря на отсутствие достоверных различий между способами расчета Cl_{van} , наиболее низкий уровень ошибки расчетных значений получен при использовании формулы Moise – Broder – 43 %, как в группе пациентов с ОПП (Краскел – Уоллис $p=0,05467$), так и без ОПП 35 % (Краскел – Уоллис $p=0,4395$), но значение не достоверно. Таким образом, полученное достоверное отличие фактического значения Cl_{van} по данным ФКИ свидетельствует о

высоком риске получения ошибки в расчетах уровня Cl_{van} при использовании различных математических формул однокомпартментных моделей.

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 результатами ММ и данными ФКИ. Полученные результаты во многом согласуются с работами других авторов. Так, в исследовании М. Haeseke с 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 [13]. 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». Отдельно стоит отметить, что результаты сопоставления значений Cl_{van} по данным расчетов с использованием «ClinCalc» и фактических данных также продемонстрировали высокий разброс полученных значений Cl_{van} у пациентов после хирургического вмешательства [1]. Необходимость сравнения 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 ванкомицина на основании расчетных значений Cl_{van} .

С другой стороны, полученные результаты и высокий разброс полученных значений Cl_{van} также можно объяснить особенностями представленной выборки и высокой вариабельностью расчетных значений Cl_{cr} (от <30 до 125 и >мл/мин). В данном случае, несмотря на полученные значения корреляции Cl_{cr} по формуле Кокрофта – Голта с Cl_{van} для различных методов расчета ($r=1$, $p<0,0001$), высокое значение относительной ошибки может быть связано с неточностью самой методики расчета Cl_{cr} [14]. По данным E. J. Lamb с соавт., подобные неточности чаще всего встречаются в популяции пожилых, тяжелобольных пациентов с нестабильной и с быстро изменяющейся функцией почек, а также с повышенным клиренсом креатинина >125 мл/мин. Авторы считают, что повысить точность расчета Cl_{cr} возможно за счет измерения креатинина в моче за 24 часа, с последующим расчетом Cl_{cr} на основании этих измерений. Однако ограничено число исследований, подтверждающих точность этой методики и возможности рутинного проведения расчета КК в клинической практике [15, 16].

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что использование различных методик расчета и прогнозирования значений Cl_{van} на основе однокомпартментной модели приводит к неточности расчета параметров ФК. Это свидетельствует о необходимости проведения ФКИ вместо математического моделирования для более точного определения параметров ФК и прогнозирования эффективности и безопасности терапии ванкомицином.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.25.4.433>
2. Moise-Broder P. A., Forrest A., Birmingham M. C. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin.Pharmacokinet.* 2004;43:925-942. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443130-00005>
3. Бондарева И. Б. Программное обеспечение для анализа данных ФК/ФД исследований. *Клиническая фармакокинетика.* 2005;2(3):9-13. [Bondareva I. B. Programmnoye obespecheniye dlya analiza dannykh FK/FD issledovaniy. *Klinicheskaya farmakokinetika.* – *Clinical pharmacokinetics.* 2005;2(3):9-13. (In Russ.)].
4. Pea F., Furlanut M., Negri C. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(5):1863-1867. <https://doi.org/10.1128/AAC.01149-08>
5. 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;44(9):751-765. <https://doi.org/10.1310/hpj4409-751>
6. Nakayama H., Echizen H., Tanaka M., Sato M., Orii T. Reduced vancomycin clearance despite unchanged creatinine clearance in patients treated with vancomycin for longer than 4 weeks. *Ther. Drug Monit.* 2008;30(1):103-107. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318164f781>
7. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice.* 2012;120(4):179-184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
8. Инструкция по медицинскому применению к препарату «Ванкомицин» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Grls>.
9. Hammett-Stabler C. A., Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. National Academy of Clinical Biochemistry. *Clin. Chem.* 1998;44(5):1129-1240.
10. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J. C. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009;66:82-98.
11. Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017. Available at: <https://www.R-project.org>.
12. Bauer L. A. Chapter 5. Vancomycin. In: Bauer L. A., ed. Applied Clinical Pharmacokinetics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2008. <https://doi.org/10.1036/0071476288>
13. Haeseke M., Croes S., Neef C., Bruggeman C., Stolk L., Verbon A. Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. *Ther. Drug Monit.* 2016;38(1):120-126. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000250>
14. Lamb E. J., Tomson C. R., Roderick P. J. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann. Clin. Biochem.* 2005;42(5):321-345.
15. Levey A. S., Coresh J., Greene T., Marsh J., Stevens L. A. [et al.]. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin. Chem.* 2007;53(4):766-772. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.077180>
16. 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. *Anaesth. Intensive Care.* 2011;39(6):999-1000. <https://doi.org/10.1177/0310057X1103900602>

Сведения об авторах;

Лукина Мария Владимировна, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета; тел.: 89166422513; e-mail: mari-luk2010@yandex.ru

Морозова Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, заведующая кафедрой общей врачебной практики; тел.: 89032588868; e-mail: temorozova@gmail.com

Андрущишина Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89262031983; e-mail: tbraeva@gmail.com

Чукина Мария Александровна, ассистент; тел.: 89154927021; e-mail: machukina@gmail.com

Раменская Галина Владиславовна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева, директор Института фармации; тел.: 89035933923; e-mail: ramenskaia@mail.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, ассистент; тел.: 89035933923; e-mail: ramenskaia@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.37-089, 616.37-002
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15017>
ISSN – 2073-8137

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Е. А. Цеймах^{1,2}, В. А. Бомбизо², П. Н. Булдаков^{1,2}, А. А. Аверкина^{1,2},
Д. Н. Устинов², А. В. Удовиченко^{1,2}, С. И. Малетин³, О. В. Акимочкин^{1,2}

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул,
Российская Федерация

² Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, Барнаул,
Российская Федерация

³ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Алтайскому краю,
Барнаул, Российская Федерация

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS UNDERGONE SURGERY FOR ACUTE SEVERE PANCREATITIS

Tseimakh E. A.^{1,2}, Bombizo V. A.², Buldakov P. N.^{1,2}, Averkina A. A.^{1,2},
Ustinov D. N.², Udovichenko A. V.^{1,2}, Maletin S. I.³, Akimochkin O. V.^{1,2}

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Barnaul, Russian Federation

³ Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Altai Territory,
Barnaul, Russian Federation

Цель исследования – оценить отдаленные результаты лечения и качество жизни пациентов, оперированных по поводу острого панкреатита тяжелой степени, в зависимости от вида примененного хирургического вмешательства. Результаты изучены у 64 пациентов, находившихся на лечении с 2011 по 2016 г. Большинство больных были мужчины – 34 (53,1 %), у 38 (59,4 %) был инфицированный панкреонекроз. Качество жизни пациентов, в хирургическое лечение которых были включены малоинвазивные вмешательства (GIQLI 106,18±2,98 балла), было выше, чем у больных после открытых операций (GIQLI 96,87±3,18 балла). После этапной хирургической тактики, включающей малоинвазивные вмешательства, было в 3,6 раза меньше пациентов, признанных инвалидами. В этой же группе больных рецидив острого панкреатита возник в 3,2 раза реже. У больных после открытых операций чаще формировались послеоперационные грыжи (87,1 %), чем у пациентов после малоинвазивных вмешательств (24,3 %) (p<0,001). Панкреатические и дигестивные свищи встречались в 6,5 раза чаще у больных, перенесших традиционные вмешательства. Таким образом, качество жизни и отдаленные результаты лечения пациентов, оперированных по поводу острого панкреатита тяжелой степени, лучше в группе больных с применением малоинвазивных вмешательств.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, оперативное лечение, малоинвазивные хирургические операции, качество жизни, отдаленные результаты

The purpose of the study was to assess the long-term results of treatment and the quality of life in patients undergone surgery for acute severe pancreatitis, depending on the type of surgical intervention used. The results of treatment were studied in 64 patients hospitalized in 2011–2016. Most of the patients were men (53.1 %), 59.4 % had infected pancreatonecrosis. The quality