



Сравнительная эффективность достижения фармакокинетических и фармакодинамических параметров и безопасности двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с ортопедической инфекцией

Борисов А. М.¹, Касимова А. Р.^{1,2}, Божкова С. А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Аннотация

Цель. Сравнить эффективность достижения целевого значения площади под фармакокинетической кривой за 24 часа (AUC_{24}) и безопасность двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с инфекциями костей и суставов.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 20 пациенток (женщины, 35–65 лет) с хроническим остеомиелитом, имплантат-ассоциированной инфекцией или инфекционным артритом. Пациентки были распределены в две группы ($n=10$): группа 1 — нагрузочная доза 1500 мг, затем по 750 мг каждые 8 ч (суточная доза 2250 мг); группа 2 — нагрузочная доза 2000 мг, затем по 1000 мг каждые 12 ч (суточная доза 2000 мг). На 3-и сутки определяли пиковую (V_1) и остаточную (V_2) концентрации ванкомицина в сыворотке крови, рассчитывали AUC_{24} . Целевым считали диапазон 400–600 ч·мкг/мл. Безопасность оценивали по динамике сывороточного уровня креатинина, клиренса креатинина и нежелательным явлениям.

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, исходному креатинину и клиренсу креатинина ($p > 0,05$). Медиана AUC_{24} составила 698,8 (566,9–755,6) ч·мкг/мл в группе 1 и 636,9 (432,5–749,1) ч·мкг/мл в группе 2 ($p=0,684$). Целевой AUC_{24} достигнут у 2 (20 %) пациенток группы 1 и у 3 (30 %) группы 2; избыточный уровень (>600) — у 7 (70 %) и 5 (50 %) соответственно ($p=0,7$). Остаточная концентрация в группе 1 была значимо выше, чем в группе 2 (12,8 vs 5,3 мкг/мл, $p=0,002$). В группе 1 зафиксирован один случай ванкомицин-индуцированной нефропатии (AUC_{24} 1028 ч·мкг/мл, снижение клиренса креатинина >50 %). Выявлена корреляционная связь средней силы между остаточной концентрацией ванкомицина и уровнем креатинина на 7-е сутки ($r = 0,458$, $p=0,042$).

Заключение. Оба режима дозирования ванкомицина (750 мг каждые 8 ч и 1000 мг каждые 12 ч) показывают сопоставимую частоту достижения целевого AUC_{24} у пациентов с ортопедическими инфекциями. Более интенсивный режим (с суммарной суточной дозой 2250 мг) ассоциируется с более высокими остаточными концентрациями и тенденцией к превышению целевого диапазона, что потенциально повышает риск нефротоксичности. Мониторинг остаточных концентраций и расчёт AUC_{24} необходимы для персонализации терапии, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска (кровопотеря, пожилой возраст).

Ключевые слова: ванкомицин; инфекции костей и суставов; остеомиелит; перипротезная инфекция; терапевтический лекарственный мониторинг; нефротоксичность; фармакокинетика

Для цитирования: Борисов А. М., Касимова А. Р., Божкова С. А. Сравнительная эффективность достижения фармакокинетических и фармакодинамических параметров и безопасности двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с ортопедической инфекцией. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):33–43. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-102>. EDN: ZFXGEF.

Поступила: 15.04.2026. В доработанном виде: 17.05.2026. Принята к печати: 08.06.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Comparative effectiveness of achieving pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters and safety of two vancomycin dosing regimens in patients with orthopaedic infection

Alexey M. Borisov¹, Alina R. Kasimova^{1,2}, Svetlana A. Bozhkova¹

¹ R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

² First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Objective. To compare the effectiveness of achieving the target 24-hour area under the concentration-time curve (AUC_{24}) and the safety of two vancomycin dosing regimens in patients with bone and joint infections.

Materials and methods. This prospective observational study included 20 female patients (35–65 years old) with chronic osteomyelitis, implant-associated infection, or septic arthritis. Patients were distributed into two groups ($n=10$): Group 1 received a loading dose of 1500 mg, followed by 750 mg every 8 hours (daily dose 2250 mg); Group 2 received a loading dose of 2000 mg, followed by 1000 mg every 12 hours (daily dose 2000 mg). On day 3, peak (V_1) and trough (V_2) serum vancomycin concentrations were measured, and AUC_{24} was calculated. The target range was 400–600 h· μ g/mL. Safety was assessed based on serum creatinine dynamics, creatinine clearance, and adverse events.

Results. The groups were comparable in age, anthropometric parameters, baseline creatinine, and creatinine clearance ($p > 0.05$). Median AUC_{24} was 698.8 (566.9–755.6) h· μ g/mL in Group 1 and 636.9 (432.5–749.1) h· μ g/mL in Group 2 ($p = 0.684$). Target AUC_{24} was achieved in 2 (20 %) patients in Group 1 and 3 (30 %) in Group 2; excessive levels (>600) were observed in 7 (70 %) and 5 (50 %), respectively ($p = 0.7$). Trough concentration was significantly higher in Group 1 than in Group 2 (12.8 vs. 5.3 μ g/mL, $p = 0.002$). One case of vancomycin-induced nephropathy was recorded in Group 1 (AUC_{24} 1028 h· μ g/mL, decline in creatinine clearance >50 %). A moderate correlation was found between vancomycin trough concentration and serum creatinine level on day 7 ($r = 0.458$, $p = 0.042$).

Conclusion. Both vancomycin dosing regimens (750 mg every 8 hours and 1000 mg every 12 hours) show comparable rates of achieving target AUC_{24} in patients with orthopedic infections. The more intensive regimen (with a total daily dose of 2250 mg) is associated with higher trough concentrations and a trend toward exceeding the target range, potentially increasing the risk of nephrotoxicity. Monitoring of trough concentrations and AUC_{24} calculation are necessary for therapy personalization, especially in patients with additional risk factors (blood loss, elderly age).

Keywords: vancomycin; bone and joint infections; osteomyelitis; periprosthetic joint infection; therapeutic drug monitoring; nephrotoxicity; pharmacokinetics

For citation: Borisov AM, Kasimova AR, Bozhkova SA. Comparative effectiveness of achieving pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters and safety of two vancomycin dosing regimens in patients with orthopaedic infection. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):33-43. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-102>. EDN: ZFXGEF.

Received: 15.04.2026. Revision received: 17.05.2026. Accepted: 08.06.2026. Published: 30.06.2026.

Введение / Introduction

Инфекции костей и суставов, включая хронический остеомиелит, перипротезную и имплантат-ассоциированную инфекцию, представляют собой одну из наиболее сложных проблем современной травматологии и ортопедии. Для их успешного лечения требуется сочетание радикальной хирургической санации очага и длительной системной антибактериальной терапии, учитывающей этиологию инфекции и обеспечивающей эффективную концентрацию препарата в биоплёнках и костной ткани [1]. Гликопептидный антибиотик ванкомицин на протяжении десятилетий сохраняет устойчивые позиции в терапии инфекций, вызванных метициллин-резистентными стафилококками, а также широко применяется эмпирически при подозрении на коагулазонегативные стафилококки,

доминирующие в этиологии перипротезных осложнений [2, 3].

По современным представлениям ключевым фармакокинетическим / фармакодинамическим (ФК/ФД) параметром, прогнозирующим клиническую эффективность ванкомицина, является отношение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» за 24 часа к минимальной ингибирующей концентрации ($AUC_{24}/МИК$). Современные клинические рекомендации, основанные на консенсусе 2020 года, позиционируют целевое значение $AUC_{24}/МИК$ в диапазоне 400–600 ч мкг/мл как оптимальный баланс между бактерицидной активностью и риском нефротоксичности [4, 5]. При этом традиционный суррогатный маркер — остаточная концентрация в пределах

15–20 мкг/мл — признан менее точным предиктором исхода, что стимулирует переход к рутинному расчёту AUC в клинической практике [6].

Однако, несмотря на универсальность данных рекомендаций, их экстраполяция на конкретную популяцию пациентов сопряжена с рядом неопределённостей. Во-первых, целевой коридор $AUC_{24}/МИК$ 400–600 ч·мкг/мл преимущественно валидирован для инфекций кровотока, вызванных *S. aureus* с $МИК \leq 1$ мкг/мл [7]. В отношении коагулазонегативных стафилококков, в частности *S. epidermidis*, для которого EUCAST¹ установлена точка отсечения чувствительности на уровне 4 мкг/мл, необходимый для эрадикации уровень ФК/ФД-параметра изучен недостаточно [8]. Более того, попытка достичь целевого $AUC_{24}/МИК$ при высоких значениях МИК (≥ 2 мкг/мл) неизбежно требует увеличения дозы, что значимо повышает риск ванкомицин-индуцированной нефропатии [9].

Во-вторых, парадокс современной фармакотерапии заключается в том, что зарегистрированные в Российской Федерации инструкции к препаратам ванкомицина существенно различаются в подходах к дозированию. Большинство из них ограничивают максимальную суточную дозу 2 граммами, что при стандартном режиме (по 1 г каждые 12 часов) часто не позволяет достичь целевых значений $AUC_{24}/МИК$ у пациентов с сохранённой функцией почек². В то же время альтернативные режимы, допускающие увеличение максимальных разовых и суточных доз, регламентированы инструкциями только у двух зарегистрированных препаратов, а их сравнительная эффективность и безопасность остаются предметом дискуссии.

Особую клиническую когорту представляют собой пациенты с инфекциями костей и суставов. Хирургический стресс-ответ, интраоперационная кровопотеря, гемодилюция и гипопроteinемия способны существенно модифицировать объём распределения и клиренс ванкомицина, а стремление применить высокие дозы ванкомицина для создания бактерицидной концентрации в костной ткани повышает риск развития острой нефропатии [2, 10, 11].

Таким образом, для пациента с ортопедической инфекцией противоречивость ситуации заключена между вероятностью субтерапевтической концентрации в очаге инфекции и риском ванкомицин-индуцированной нефропатии. Отсутствие прямых сравнительных исследований режимов применения по 750 мг каждые 8 часов и по 1000 мг каждые 12 часов не позволяет обосновать выбор стратегии «более частых или более высоких» доз.

Цель исследования (Objective) — сравнить эффективность достижения целевого значения площади под фармакокинетической кривой и безопасность двух различных режимов дозирования ванкомицина у пациентов с инфекциями костей и суставов.

Материалы и методы / Materials and methods

В проспективное наблюдательное исследование было включено 20 пациентов. Критериями включения были: женский пол, возраст от 35 до 65 лет, наличие показаний к назначению ванкомицина, планируется проведение санитизирующей операции по поводу хронического остеомиелита и/или имплантат-ассоциированной инфекции и/или инфекционного артрита, локализация инфекции — длинные трубчатые кости или крупные суставы верхней или нижней конечности.

Критериями невключения были факторы, способные оказывать значимое влияние на фармакокинетические характеристики: масса тела менее 50 кг или более 100 кг, ампутация конечности, снижение выделительной функции почек (уровень креатинина сыворотки свыше 80 мкмоль/л), наличие любого диагностированного заболевания мочевыделительной системы, назначение лекарственных препаратов или их комбинаций с высоким потенциалом нефротоксичности, анемия средней степени тяжести (гемоглобин менее 90 г/л); выраженная гипопroteinемия (общий белок ниже 60 г/л), тяжёлое сопутствующее заболевание или клинически нестабильное состояние пациента — сепсис, септический шок, декомпенсация любых хронических заболеваний.

В соответствии со стандартными локальными протоколами, принятыми в клинике, все пациенты периоперационно рутинно получали эмпирически инфузионную антибактериальную терапию ванкомицином и цефоперазоном+ [сульбактам]. Внутривенное инфузионное введение ванкомицина начинали интраоперационно после взятия тканевых биоптатов для МБИ. Пациенты были распределены на две группы по 10 человек в зависимости от режима дозирования ванкомицина. В группе 1 нагрузочная доза ванкомицина («Ванкотер АФ», порошок 750 мг, производитель «АлФарма», РФ) составляла 1500 мг, поддерживающая — 750 мг каждые 8 часов, в течение 7 суток пациенты получали препарат. В группе 2 нагрузочная доза ванкомицина («Ванкомицин», лиофилизат 1000 мг, производитель «Белмедпрепараты», РБ) составляла 2000 мг, поддерживающая — 1000 мг, каждые 12 часов, также в течение 7 суток. Инфузию нагрузочной дозы выполняли

1 https://heiromed.de/wp-content/uploads/2024/01/Breakpoint_Tables-01.01.2024

2 Инструкция по медицинскому применению препарата «Ванкомицин» (РУ № ЛСР-000126/09).

в течение 90–120 минут, продолжительность инфузии поддерживающих доз была 60 минут.

Кроме того, в соответствии с локальными протоколами пациенты получали обезболивающие препараты (трамадол, парацетамол, кетопрофен), профилактику венозных тромбозных осложнений (далтепарин натрия, дабигатрана этексилат), профилактику гастропатии и кровотечений из желудочно-кишечного тракта (омепразол).

На третьи сутки после начала терапии у пациентов исследовали уровни ванкомицина в сыворотке. Определение концентраций ванкомицина в сыворотке крови проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence-I LC-2030C (Япония) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием в режиме градиентного элюирования. Кровь забирали для определения максимальной концентрации ванкомицина (V_1) пробу через час после окончания инфузии, для определения остаточной концентрации (V_2) — непосредственно перед инфузией следующей дозы антибиотика. За критерий эффективности приняли достижение целевого уровня площади под фармакокинетической кривой в течение 24 часов (AUC_{24}) в пределах 400–600 ч·мкг/мл. Значения AUC_{24} менее 400 ч·мкг/мл расценивали как недостаточный уровень, а превосходящие 600 ч·мкг/мл считали избыточным.

Показатель AUC_{24} (24-часовая площадь под фармакокинетической кривой) рассчитывали, исходя из условия, что клиренс ванкомицина является процессом первого порядка (рис. 1) [12].

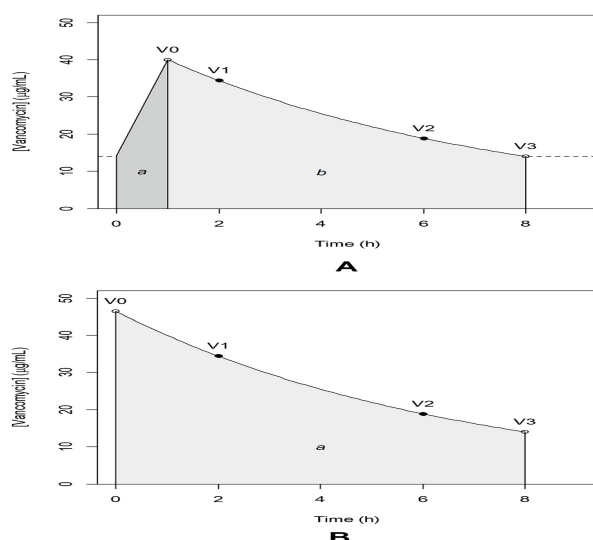


Рис. 1. Графическое представление способа расчёта площади под фармакокинетической кривой (AUC) по Deng Y et al. 2023

Fig. 1. Graphical representation of the method for calculating the area under the pharmacokinetic curve (AUC) by Deng Y et al. 2023

Константу скорости элиминации первого порядка k ($\approx 1/\tau$) вычисляли по формуле $k = -\ln(V_2/V_1)/\Delta t$, тогда период полувыведения для клиренса рассчитывали следующим образом: $t_{1/2} = -\ln(0,5)/k$. При расчёте площади под кривой (AUC) использовали следующие данные: продолжительность инфузии, длительность времени между инфузиями, показатели V_1 и V_2 , количество инфузий за сутки. Концентрацию ванкомицина V_0 (пиковую концентрацию непосредственно в конце инфузии) определяли, экстраполируя во времени V_1 с учётом расчётного значения константы- k . Общую AUC для однократного цикла введения рассчитывали как сумму двух полей a и b , где поле $a = (V_3 + V_0)/\text{число инфузий} \times \text{продолжительность инфузии (ч)}$; поле $b = (V_0 - V_3)/k$, при этом в нашем случае концентрация V_3 , соответствующая моменту начала инфузии следующей дозы ванкомицина совпадала со значением V_2 . AUC_{24} определяли как сумму AUC по числу доз, полученных пациентом в течение суток, таким образом, у пациентов группы 1 $AUC_{24} = 3 \times AUC$, у пациентов группы 2 $AUC_{24} = 2 \times AUC$.

Безопасность оценивали по отсутствию кожных и постинъекционных нежелательных реакций, снижения диуреза, лабораторных признаков нефротоксичности и гематологической токсичности ванкомицина. Клинический анализ и биохимическое исследование крови выполняли в предоперационном периоде и далее на 7 сутки после операции. Длительность наблюдения составила 7 суток (до окончания курса стартовой эмпирической антибиотикотерапии), но у одной пациентки была продлена до 13 суток, т.е. до выписки из стационара, в связи с развитием нежелательной лекарственной реакции.

Первичные данные пациентов регистрировали в электронный журнал MS Excel. Далее статистическую обработку собранных данных выполняли на программном обеспечении IBM SPSS Statistics версия 27. Проверку на нормальность распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку не все измеряемые показатели имели распределение близкое к нормальному, то мерой центральной тенденции приняли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q_1-Q_3), критерием статистической значимости принимали критерий Манна-Уитни и χ^2 Пирсона, данные считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), силу корреляции интерпретировали по шкале Чеддока.

Результаты / Results

Пациентки обеих групп на момент включения в исследование были сопоставимы по антропометрическим характеристикам. Несмотря на то, что медиана возраста у пациентов в группе 1

несколько меньше, чем в группе 2: 46 (38-61) лет и 62 (50-63) года, различия были статистически незначимы ($p=0,22$). Рост составлял 163 (160-170) см и 164 (162-167) см, а масса тела — 70 (60-85) кг и 71 (63-77) кг в первой и второй группах, соответственно.

С-реактивный белок, являющийся динамичным и чувствительным маркером активности воспалительной реакции как одной из наиболее возможных причин острого повреждения почек [13–15], находился в пределах значений, которые характерны для пациентов с хронической ортопедической инфекцией без генерализации процесса, выявленные межгрупповые различия были статистически незначимы. Среди основных показателей клеточного состава крови и биохимических показателей статистически значимые отличия имелись только по количеству тромбоцитов и уровню общего белка крови, но эти значения находились в пределах референсных интервалов показателей и не могло

оказать существенного влияния на фармакокинетику препарата. Уровни креатинина крови и клиренса креатинина в группах сравнения на момент включения в исследование были сопоставимы (табл. 1). В группе 1 и 2 продолжительность операции и объём кровопотери также значимо не различались и составили соответственно 170 (135-208) мин против 127 (75-160) мин ($p=0,145$) и 500 (400-700) мл и 450 (300-600) мл ($p=0,529$).

Межгрупповое сравнение фармакокинетических параметров показало наличие статистически значимых различий по остаточной концентрации ванкомицина (табл. 2). Минимальный уровень AUC_{24} составил 237 ч·мкг/мл. Максимальное значение AUC_{24} — 1028 ч·мкг/мл было зарегистрировано у единственной пациентки с нефропатией. Кроме этого, ещё у двух пациенток были зарегистрированы близкие к этому значения AUC_{24} (927 и 1023 ч·мкг/мл), однако у них признаков нефропатии не было выявлено.

Таблица 1. Исследуемые лабораторные показатели в дооперационном периоде в исследуемых группах
Table 1. Laboratory parameters studied in the preoperative period in the study groups

Показатель	Референсные значения	Группа 1	Группа 2	p
СРБ, Ме (Q1-Q3), мг/л	0–5	24,3 (8–44,5)	8,2 (0,7–29,6)	0,28
Общий белок, Ме (Q1-Q3), г/л	66–87	80,3 (75,5–82,7)	72,3 (68,9–75,6)	0,005*
Креатинин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	44–80	57,5 (53–61)	52,5 (45–62)	0,353
Клиренс креатинина, Ме (Q1-Q3), мл/мин	>75	111,6 (105,8–137,4)	128,7 (107,4–154,1)	0,481
Лейкоциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^9$ /л	4–9	7,7 (6,3–9,1)	6,8 (5,2–7,8)	0,315
Тромбоциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^9$ /л	150–400	359 (337–395)	236 (213–320)	0,015*
Гемоглобин, Ме (Q1-Q3), г/л	120–160	121 (114–130)	117 (103–122)	0,28
Эритроциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^{12}$ /л	3,9–5	4,4 (4,2–4,7)	4,2 (3,7–4,5)	0,089

Примечания: СРБ — С-реактивный белок; * — различия статистически достоверны.
 Notes: CRP — C-reactive protein; * — differences are statistically significant.

Таблица 2. Фармакокинетические показатели в исследуемых группах
Table 2. Pharmacokinetic parameters in the study groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
V_1 , Ме (Q1-Q3), мкг/мл	44,6 (37,6–51,3)	48 (33,2–68,5)	0,631
V_2 , Ме (Q1-Q3), мкг/мл	12,8 (10,4–17,1)	5,3 (4,5–9,1)	0,002*
AUC_{24} , Ме (Q1-Q3), ч·мкг/мл	698,8 (566,9–755,6)	636,9 (432,5–749,1)	0,684
Недостаточный AUC_{24} , (n)	1	2	0,7
Целевой AUC_{24} , (n)	2	3	
Избыточный AUC_{24} , (n)	7	5	

Примечание: * — различия статистически достоверны.
 Note: * — differences are statistically significant

На 7 сутки после операции и начала антибиотикотерапии между группами не наблюдалось статистически значимых различий в уровне исследуемых лабораторных показателей (табл. 3). В клиническом анализе крови отсутствовали признаки медикаментозно обусловленной гематологической токсичности. Выявленная анемия от лёгкой до средней степени тяжести, так же, как и гипопротеинемия

трактовались как постгеморрагические изменения. Некоторое повышение уровня С-реактивного белка относительно дооперационного уровня, при нормальном уровне лейкоцитов, было обусловлено неспецифической воспалительной реакцией на операционную травму. Уровень креатинина и его клиренса не имели значимой динамики в исследуемых группах.

Таблица 3. Исследуемые лабораторные показатели в послеоперационном периоде
Table 3. Laboratory parameters studied in the postoperative period

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
СРБ, Ме (Q1-Q3), мг/л	23,8 (14,1–32,1)	12 (5,2–51,7)	0,315
Общий белок, Ме (Q1-Q3), г/л	62,3 (56–63,1)	56,8 (53,6–62,3)	0,218
Креатинин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	51 (46–62)	47 (40–53)	0,143
Клиренс креатинина, Ме (Q1-Q3), мл/мин	120 (104–146)	138 (129–168)	0,28
Лейкоциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^9$ /л	6,4 (4,7–7,4)	4,9 (4,4–6,1)	0,436
Тромбоциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^9$ /л	307 (259–341)	247 (218–304)	0,143
Гемоглобин, Ме (Q1-Q3), г/л	92,5 (81–98)	94,5 (90–100)	0,481
Эритроциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^{12}$ /л	3,4 (2,9–3,5)	3,3 (3,1–3,4)	0,971

Примечание: СРБ — С-реактивный белок.

Note: CRP — C-reactive protein.

На 7-е сутки после операции установлена статистически значимая ($p=0,042$) корреляционная связь ($r = 0,458$) средней силы между остаточной концентрации ванкомицина и уровнем креатинина в сыворотке крови. При этом корреляционной связи между клиренсом креатинина и сывороточными концентрациями ванкомицина или его AUC_{24} не было выявлено, что могло быть обусловлено малым числом наблюдений в группах.

В одном случае в группе 1 было диагностировано развитие нефропатии, предположительно связанной с ванкомицином. Нежелательная реакция развилась у пациентки Р. 51 года, массой тела 86 кг, ростом 174 см, поступившей для санирующей операции на нижней конечности. Пациентка не имела заболеваний органов мочевыделительной системы. Обращает внимание большая продолжительность оперативного вмешательства (330 минут) с большим объёмом кровопотери (1200 мл). На 3 сутки у пациентки уровни V_1 и V_2 составили 56,2 мкг/мл и 30,6 мкг/мл, соответственно, показатель AUC_{24} составил 1028 ч·мкг/мл. В срочном порядке было выполнено исследование крови, выявлено: анемия средней степени тяжести — гемоглобин — 81 г/л, гипопротеинемия — общий белок — 63 г/л, креатинин сыворотки крови — 147 мкмоль/л, клиренс креатинина снизился до 55 мл/мин, т. е. зарегистрировано снижение клиренса креатинина более чем на 50 % от исходного уровня, что соответствует

современным критериям ванкомицин-индуцированного острого повреждения почек [16]. Терапия ванкомицином была прекращена, антибактериальная терапия была скорректирована в соответствии с результатами микробиологического исследования интраоперационных образцов; проводилась симптоматическая терапия. Пациентка была выписана на 13 сутки после операции с положительной динамикой.

Обсуждение / Discussion

Наше исследование не показало статистически значимых различий как для средней тенденции показателя AUC_{24} , так и для частоты его попадания в пределы целевого диапазона между исследуемыми группами. Но превышение целевого диапазона встречалось чаще, чем достижение целевых значений: в группе 1 — в 3,5 раза, в группе 2 — в 1,5 раза. Аналогичная тенденция к превышению целевого уровня фармакокинетических характеристик при попытках интенсификации режима дозирования была описана нами ранее [2, 6].

Недостижение целевого уровня AUC_{24} у пациентов в группах 1 и 2 наблюдалось соответственно в 10 и 20 % случаев. Это существенно ниже, чем, если бы мы использовали как целевой показатель остаточную сывороточную концентрацию ванкомицина, в таком случае в группе 1 не достигали целевого уровня 60 %, а в группе 2 — 100 % пациентов.

В нашем исследовании статистически значимая связь параметров фармакокинетики ванкомицина и показателей состояния почек имела только между уровнем креатинина и остаточной сывороточной концентрацией ванкомицина, что возможно связано с небольшим объёмом и однородностью сравниваемых групп. Это соответствует ранним работам, в которых указывалось на большее значение именно остаточных концентраций ванкомицина как предиктора острого повреждения почек [17]. В более поздних исследованиях приводятся аргументы о большей надёжности подбора дозы ванкомицина, на основании определения площади под фармакокинетической кривой [16, 18].

Измеряемые сывороточные концентрации и (или) расчёт площади под фармакокинетической кривой, а также её отношение к МИК представляются доступными и относительно простыми способами для подбора оптимального режима дозирования и контроля его эффективности и безопасности. Предполагается, что расчёт AUC и основанное на этом подходе дозирование ванкомицина позволяют эффективнее предупреждать развитие ванкомицин-индуцированной нефропатии [19].

Для оптимизации режима дозирования рекомендуют также применение отношения площади под кривой «концентрация-время» за 24 часа к $AUC_{24}/\text{МИК}$, которое прогнозирует эффективность ванкомицина при наименее вероятном риске нефрологической и гематологической токсичности. В исследовании, посвященном лечению бактериемии, вызванной метициллин-резистентными *S. aureus* (MRSA), было показано, что отношение $AUC_{24}/\text{МИК}$ от 400 ч·мкг/мл и выше, ассоциировано с наибольшей клинической эффективностью. Максимальным порогом, за которым значимо повышается риск нефротоксичности считают 600 ч·мкг/мл. Эти значения достижимы обычно при условии, что МИК не превышает 1 мкг/мл. [20]. Также известно, что минимальный уровень данного показателя для достижения эффективности ванкомицина против инфекций, вызванных другими патогенами может быть ниже: для коагулазонегативных стафилококков — не менее 300 ч·мкг/мл, при энтерококковой бактериемии целевое значение $AUC_{24}/\text{МИК}$ должно быть не ниже 389 ч·мкг/мл [21, 22]. Однако на данный момент в отношении коагулазонегативных стафилококков не получено данных, свидетельствующих о зависимости исхода от величины отношения $AUC_{24}/\text{МИК}$ [23]. Таким образом, необходимость подбора дозы для достижения необходимого соотношения $AUC_{24}/\text{МИК}$ в большей степени опирается на доказательства, полученные при изучении отдельных инфекций кровотока. Величина же самой МИК может значительно варьировать (в 1,5–2 раза) в зависимости от используемого

метода определения — e-test или метод серийных разведений [16]. Следует заметить, что во многих случаях бывает достаточно проблематично доказать значимость высоких концентраций ванкомицина в улучшении клинических исходов [24].

Между тем широкое применение ванкомицина для лечения ортопедических инфекций, таких как остеомиелит, перипротезные и имплантат-ассоциированные инфекции, побуждает к настойчивым поискам терапевтической тактики и объективных параметров подбора дозы, позволяющих добиваться лучшего насыщения антибиотиком костной ткани в области инфекционного очага и достижения эффективного соотношения AUC/МИК. При этом следует учитывать, что проникновение препарата в кость составляет порядка 40 % от его сывороточного уровня, однако данный показатель может в значительной степени варьировать в зависимости от васкуляризации и типа костной ткани (губчатая или кортикальная) [25, 26]. Имеются данные, о том, что пенетрация ванкомицина в перимплантарную область и очаг остеомиелита, ниже, чем в интактную костную ткань [27], что может вызывать необходимость поддержания плазменных концентраций ванкомицина или показателя AUC на верхней границе терапевтического диапазона, в том числе за счёт интенсификации режима дозирования.

В настоящее время для большинства препаратов ванкомицина, зарегистрированных в Российской Федерации, установлены очень узкие рамки дозирования в пределах максимальной суточной дозы равной 2 граммам. Тем не менее, официальная инструкция одного из препаратов (ПУ № ЛСР-000126/09) содержит указания на возможность применения суточной дозы до 3 грамм при бактериальном менингите для взрослых пациентов, а еще одного (ПУ № ЛП-№ (003043) — (ПГ-РУ)) — основывает рекомендации по дозированию ванкомицина, исходя из массы тела пациента и мониторинга сывороточных концентраций препарата, и ограничивает только максимальную разовую дозу — 2 грамма.

Для ванкомицина не существует абсолютного «безопасного коридора» концентраций, когда полностью отсутствует вероятность токсичности. Однако, уровень AUC_{24} выше 600 ч·мкг/мл или минимальная концентрация выше 15 мкг/мл ассоциируются с повышенным риском нефротоксичности [28, 29]. Исходя из этих ориентиров пациенты группы 2 имели меньший риск возникновения нефропатии.

Рассматривая случай нефропатии у одной из пациенток, включённой в наше исследование, следует учесть наличие у данной пациентки дополнительного фактора риска острого поражения почек — значительной кровопотери, способной

негативным образом влиять на выделительную функцию почек [10, 30, 31]. Впрочем, в другом случае с массивной интраоперационной кровопотерей (3100 мл) не было отмечено развитие нефропатии, также как и в двух других случаях, когда показатель $AUC_{24}/МИК$ составил 926 ч·мкг/мл и 1023 ч·мкг/мл. Мы полагаем, что за исключением предсуществующего снижения функции почек, прочие факторы риска не могут быть облигатными предикторами развития острой нефропатии. В свою очередь их наличие и тем более их комбинация у пациента должны повышать настороженность клинициста и определять тактику динамического контроля в процессе лечения.

В настоящее время предложены различные методики оценки функции почек и расчёта дозы ванкомицина. В частности, показана возможность применения новых фармакокинетических моделей в клинике [32]. Поскольку расчёт площади под фармакокинетической кривой за 24 часа может быть выполнен с использованием различных способов, их результаты могут различаться и влиять на соотношение $AUC_{24}/МИК$ [33, 34]. Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Небольшая выборка (всего 20 пациентов) ограничивает статистическую мощность и не позволяет окончательно судить о наличии или отсутствии различий между группами. Включение в исследование только женщин с узкими критериями отбора (возраст 35–65 лет, нормальная масса тела, сохранная функция почек, отсутствие тяжёлой сопутствующей патологии) уменьшает возможность экстраполяции его результатов на мужчин, пожилых пациентов, лиц с ожирением или нарушениями выделительной функции. Расчёт AUC_{24} проводили упрощённым методом по двум точкам, а не с помощью полного логарифмического или байесовского моделирования, что может вносить систематическую ошибку. В группах использовали препараты разных

производителей («Ванкотер АФ» и «Ванкомицин»), что создаёт дополнительную неопределённость при сравнении режимов. Наконец, пациенты получали сопутствующие нефротоксичные препараты (НПВП, цефалоспорины), что не позволяет однозначно отделить влияние именно ванкомицина на развитие нежелательных явлений.

Заключение / Conclusion

Оба рассмотренных режима дозирования ванкомицина показали сопоставимую эффективность в достижении целевого значения для площади под фармакокинетической кривой. При этом, более интенсивный режим дозирования ванкомицина, характеризуется повышенным риском развития нефротоксичности. Целевое значение отношения $AUC_{24}/МИК$ не может быть строго регламентировано, поскольку этот расчётный показатель зависит от вида возбудителя, минимальной ингибирующей концентрации ванкомицина и метода её расчёта, метода, которым была рассчитана площадь под фармакокинетической кривой, а также локализации инфекционного очага.

Определение уровня остаточной сывороточной концентрации ванкомицина во многих ситуациях может быть достаточным исследованием для осуществления предиктивной оценки риска нефротоксичности. Расчёт отношения $AUC_{24}/МИК$ ванкомицина на основании определения двух концентраций в сыворотке у взрослых пациентов целесообразно выполнять в старших возрастных группах; пациентов с отклонениями массы тела и/или роста от средних для популяции значений; кроме того, при необходимости планирования длительного курса терапии пациентам с известным возбудителем и $МИК$ ванкомицина.

С учётом имеющихся ограничений исследования, полученные данные следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения в более крупных и разнородных когортах пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Authors' participation

All authors contributed equally to the preparation of the publication.

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Борисов Алексей Михайлович — врач-клинический фармаколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: laennec1@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3449-8196

РИНЦ SPIN-код: 2928-4410

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; врач-клинический фармаколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

РИНЦ SPIN-код: 3131-4385

Божкова Светлана Анатольевна — д. м. н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

РИНЦ SPIN-код: 3086-3694

Литература / References

1. Бурцев А.В., Тряпичников А.С., Ермаков А.М., и др. Первичные данные локального регистра по перипротезной инфекции тазобедренного сустава Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. академика Г.И. Илизарова. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(2):16-28. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17431>. [Burtsev A.V., Tryapichnikov A.S., Ermakov A.M., et al. Primary Data from the Local Registry of Periprosthetic Hip Infection at the National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(2):16-28. (In Russ.)].
2. Винклер Т, Трампуз А, Ренц Н, и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(1):33-45. doi:10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45 [Winkler T, Trampuz A, Renz N, et al. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Trauma-*

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey M. Borisov — clinical pharmacologist, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: laennec1@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3449-8196

RSCI SPIN-code: 2928-4410

Alina R. Kasimova — Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First State Medical University named after academician I. P. Pavlov; Clinical pharmacologist in National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedists named after RR Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

RSCI SPIN-code: 3131-4385

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Professor, R. R. Vreden National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

RSCI SPIN-code: 3086-3694

3. Касимова АР, Божкова СА, Туфанова ОС, и др. Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. *Травматология и ортопедия России*. 2025;31(2):5-17. doi: 10.17816/2311-2905-17680 [Kasimova AR, Bozhkova SA, Tufanova OS, et al. Choice of Antibiotics for the Treatment of Orthopedic Infection Caused by Gram-Positive Pathogens, Based on a 12-Year Follow-Up. Part 1: Penicillins, Cephalosporins, Glycopeptides, Oxazolidinones, Fusidic Acid, Rifampicin. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(2):5-17. (In Russ.)].
4. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the

- Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
5. Song X, Han M. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment of Vancomycin, at Three Reported Infusion Modes, for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections in Critically Ill Patients: Focus on Novel Infusion Mode. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 7;12:874401. doi: 10.3389/fcimb.2022.874401.
 6. Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(2):128-138. Doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138 [Tufanova O.S., Kasimova A.R., Bozhkova S.A. Therapeutic Drug Monitoring for Evaluation of the Efficacy and Safety of Vancomycin in Patients with Orthopaedic Infections. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(2):128-138. (In Russ.)].
 7. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2009 Nov;29(11):1275-9. doi: 10.1592/phco.2009.11.1275.
 8. Rapti V, Giannitsioti E, Spernovasilis N, et al. The Evolving Landscape of Infective Endocarditis: Difficult-to-Treat Resistance Bacteria and Novel Diagnostics at the Foreground. *J Clin Med.* 2025 Mar 19;14(6):2087. doi: 10.3390/jcm14062087.
 9. Wheat W, Simiyu B, Andonie G, Bellfi L. Clinical Impact of Vancomycin MIC on Outcomes in Patients With Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia. *Clin Ther.* 2024 Jun;46(6):444-450. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.01.012.
 10. Пак Ю.Г., Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Фаниев М.В. Объем интраоперационной кровопотери и функциональное состояние почек при различных способах хирургического лечения крупных и сложных камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(3):165-171. Doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-165-171 [Pak Yu.G., Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Faniev M.V. The volume of intraoperative blood loss and the functional state of the kidneys in various methods of surgical treatment of large and complex kidney stones. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):165-171 (In Russ.)].
 11. Spindola MAC, Solé D, Aun MV, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) – Parte I: tratamento e orientação pós-crise [Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint document of the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) - Part I: post-crisis guidelines and treatment]. *Braz J Anesthesiol.* 2020 Sep-Oct;70(5):534-548. doi: 10.1016/j.bjan.2020.06.004.
 12. Deng Y, Rebolledo ZW, Pettengill MA, Stickle DF. Characteristics and calculations of paired vancomycin measurements for determination of 24-h area-under-curve (AUC). *Pract Lab Med.* 2023 Jan 28;34:e00310. doi: 10.1016/j.plabm.2023.e00310.
 13. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019 Jan 9;364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891.
 14. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med.* 2016;67:293-307. doi: 10.1146/annurev-med-050214-013407.
 15. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041.
 16. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
 17. Rice TL. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. *Burns.* 1992 Oct;18(5):355-61. doi: 10.1016/0305-4179(92)90032-p.
 18. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, Pogue JM, Rybak MJ. A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Nov 22;61(12):e01293-17. doi: 10.1128/AAC.01293-17.
 19. Lim AS, Foo SHW, Benjamin Seng JJ, Magdeline Ng TT, Chng HT, Han Z. Area-Under-Curve-Guided Versus Trough-Guided Monitoring of Vancomycin and Its Impact on Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Drug*

- Monit.* 2023 Aug 1;45(4):519-532. doi: 10.1097/FTD.0000000000001075.
20. Song X, Han M. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment of Vancomycin, at Three Reported Infusion Modes, for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections in Critically Ill Patients: Focus on Novel Infusion Mode. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 7;12:874401. doi: 10.3389/fcimb.2022.874401.
 21. Gwee A, Duffull SB, Daley AJ, et al. Identifying a therapeutic target for vancomycin against staphylococci in young infants. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Feb 23;77(3):704-710. doi: 10.1093/jac/dkab469.
 22. Jumah MTB, Vasoo S, Menon SR, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinants of Vancomycin Efficacy in Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Feb 23;62(3):e01602-17. doi: 10.1128/AAC.01602-17.
 23. Wheat W, Simiyu B, Andonie G, Bellfi L. Clinical Impact of Vancomycin MIC on Outcomes in Patients With Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia. *Clin Ther.* 2024 Jun;46(6):444-450. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.01.012.
 24. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov 20;77:50-7. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.016.
 25. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis.* 2019 Apr;81:128-136. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.005.
 26. Landersdorfer CB, Lee WL, Nation RL, et al. Penetration of Vancomycin into Noninfected Bone in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty Evaluated by a Minimal Physiologically Based Population Pharmacokinetic Modeling Approach. *Mol Pharm.* 2023 Mar 6;20(3):1509-1518. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00724.
 27. Bue M, Hanberg P, Koch J, et al. Single-dose bone pharmacokinetics of vancomycin in a porcine implant-associated osteomyelitis model. *J Orthop Res.* 2018 Apr;36(4):1093-1098. doi: 10.1002/jor.23776.
 28. Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, et al. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13;69(11):1881-1887. doi: 10.1093/cid/ciz051.
 29. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohamadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;68(9):1243-55. doi: 10.1007/s00228-012-1259-9.
 30. Ida M, Sumida M, Naito Y, et al. Impacto da hipotensão e perda sanguínea intraoperatórias na lesão renal aguda após cirurgia de pâncreas [Impact of intraoperative hypotension and blood loss on acute kidney injury after pancreas surgery]. *Braz J Anesthesiol.* 2020 Jul-Aug;70(4):343-348. doi: 10.1016/j.bjan.2020.04.011.
 31. Глушков Н. И., Иванов М. А., Самко К. В., и др. Операции на абдоминальном отделе аорты и острое повреждение почек. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2020;179(2):20–25. DOI:10.24884/0042-4625-2020-179-2-20-25. [Glushkov N. I., Ivanov M. A., Samko K. V., et al. Abdominal aorta surgical intervention and acute renal injury. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020;179(2):20–25. (In Russ.)].
 32. Takada K, Samura M, Igarashi Y, et al. Development and validation of a population pharmacokinetic model of vancomycin for patients of advanced age. *J Pharm Health Care Sci.* 2025 Mar 12;11(1):18. doi: 10.1186/s40780-025-00423-8.
 33. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Лукина М.В., и др. Математическое моделирование параметров фармакокинетики ванкомицина: возможности и сравнение с результатами терапевтического лекарственного мониторинга. *БИОМЕДИЦИНА.* 2018;(4):51-62. [Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Lukina M.V., et al. Mathematical modeling of vancomycin pharmacokinetics parameters: opportunities and comparison with the results of therapeutic drug monitoring. *Journal Biomed.* 2018;(4):51-62. (In Russ.)].
 34. Deng Y, Rebolledo ZW, Pettengill MA, Stickle DF. Characteristics and calculations of paired vancomycin measurements for determination of 24-h area-under-curve (AUC). *Pract Lab Med.* 2023 Jan 28;34:e00310. doi: 10.1016/j.plabm.2023.e00310.