

Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование и терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у новорождённых и недоношенных новорождённых

*И. Б. БОНДАРЕВА¹, С. К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}, И. Л. АСЕЦКАЯ¹,
М. С. ЧЕНКУРОВ¹, А. А. ГОРБАЧЕВА¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Ванкомицин широко используется для лечения тяжёлых инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, включая метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*. При проведении антибактериальной терапии важно не только добиться оптимальной эффективности, но и минимизировать риски развития потенциальных нежелательных реакций. Особенно это актуально для препаратов с узким терапевтическим диапазоном, к которым относится ванкомицин, а также для таких особых групп пациентов, как новорождённые и недоношенные новорождённые, для которых характерен высокий уровень межиндивидуальной фармакокинетической и фармакодинамической (ФК/ФД) вариабельности. Дозирование ванкомицина в этих группах пациентов рекомендуют проводить под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). **Цель.** Основной целью работы был описательный анализ особенностей популяционного ФК/ФД моделирования ванкомицина в популяции новорождённых и недоношенных новорождённых. **Материал и методы.** Поиск статей был инициирован в поисковой системе PubMed® (MEDLINE) за период с 1981 г. до августа 2024 г. **Результаты.** Описаны основные подходы к персонализации режимов дозирования ванкомицина, методы расчёта рекомендованного в настоящее время целевого ФК/ФД индекса по данным ТЛМ для оптимизации терапии в клинической практике, включая Байесовский подход на основе мониторинирования показателя «площадь под фармакокинетической кривой» (AUC) с помощью специализированного программного обеспечения. Представлены результаты систематического литературного обзора популяционных ФК/ФД моделей ванкомицина, описаны структуры моделей и идентифицированные факторы, влияющие на ФК вариабельность в популяции недоношенных новорождённых. В большинстве исследований в популяции новорождённых фармакокинетика ванкомицина лучше всего описывалась однокамерной моделью. В отобранных исследованиях ($n=31$), включающих недоношенных новорождённых, значения клиренса и объёма распределения ванкомицина были оценены в широком диапазоне (0,01–0,22 л/ч/кг и 0,47–1,5 л/кг соответственно) с оценками выраженной межиндивидуальной вариабельности ФК параметров, достигающей в исследовании 50%. В большинстве этих исследований масса тела, почечная функция и/или возраст были выявлены как значимые предикторы клиренса ванкомицина, а масса тела — важный предиктор объёма распределения ванкомицина. **Выводы.** В популяции новорождённых наблюдаемая значительная межиндивидуальная ФК/ФД вариабельность ванкомицина приводит к высокому риску недостаточного или избыточного его дозирования при использовании стандартизованных схем, что свидетельствует в пользу процедуры ТЛМ для оптимизации терапии. Идентификация факторов, вносящих вклад в ФК вариабельность ванкомицина, и использование рассчитанных популяционных ФК моделей может помочь в выборе начального режима дозирования ванкомицина. Тем не менее, доля остаточной необъяснённой вариабельности, обычно остающаяся в этих финальных регрессионных моделях, демонстрирует необходимость ТЛМ для персонализации режимов дозирования ванкомицина. Дозирование на основе мониторинирования AUC, желательно с применением Байесовского подхода, можно рассматривать как наилучший вариант для достижения целевых концентраций ванкомицина, наиболее вероятно обеспечивающих успех проводимой терапии MRSA инфекций, и для профилактики развития микробной резистентности у новорождённых.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг; ванкомицин; популяционное фармакокинетическое моделирование; персонализация режимов дозирования; доношенные и недоношенные новорождённые

Для цитирования: Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Ченкуров М. С., Горбачева А. А. Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование и терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у новорождённых и недоношенных новорождённых. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (9–10): 77–90. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-77-90>. EDN: MWLQYW.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: i_bondareva@yahoo.com



*Correspondence to:
E-mail: i_bondareva@yahoo.com

EDN: MWLQYW



Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in Neonates and Preterm Neonates

*IRINA B. BONDAREVA¹, SERGEY K. ZYRYANOV^{1,2}, IRINA L. ASETSKAYA¹, MIKHAIL S. CHENKUROV¹, ANASTASIA A. GORBACHEVA¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Abstract

Background. Vancomycin is still widely used for the treatment of severe infections caused by Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). The aim of antibiotic therapy is optimal efficacy with minimal potential toxicity. This is especially important for medications with narrow therapeutic ranges, including vancomycin, as well as for special patient populations, in particular neonates and preterm neonates, who have high levels of inter-individual pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) variability. In these populations, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended in vancomycin for dosage optimization. **Aim.** The primary objective of the study was to descriptively analyze the features of population PK/PD modeling of vancomycin in neonates and preterm neonates. **Methods.** A literature search was conducted in the PubMed® (MEDLINE) database for the period from 1981 through August 2024. **Results.** The study describes the main approaches to personalizing vancomycin dosage regimens, as well as methods for calculating the currently recommended target PK/PD index based on TDM data for optimizing therapy in clinical practice, including the Bayesian AUC-guided dosing approach using computer software. The results of the systematic review of published population PK models of vancomycin are presented; model structures, as well as the identified factors that influence PK variability in the preterm neonate population, are described. In the selected studies ($N=31$), that included preterm infants, vancomycin clearance and volume of distribution were estimated over a wide range (0.01–0.22 L/h/kg and 0.47–1.5 L/kg, respectively) with estimated high inter-individual variability in PK parameters reaching up to 50%. In the majority of these studies, current body weight, renal function, and/or age were significant predictors of vancomycin clearance, and body weight was an important predictor of vancomycin volume of distribution. **Conclusion.** In the newborn population, the observed significant inter-individual vancomycin PK/PD variability led to a high risk of underdosing or overdosing with standard dosage regimens, which demonstrated the need for TDM for delivery of optimal vancomycin therapy. Identification of the factors that contribute to vancomycin PK variability and the use of calculated population PK models can help in choosing the initial vancomycin dosing regimen. However, the magnitude of the residual unexplained variability usually remaining in these final regression models demonstrates the need for TDM to personalize vancomycin dosage regimens. AUC-guided therapeutic dosing and monitoring, preferably with a Bayesian approach, may be considered as the best way to achieve the target vancomycin exposure likely to be required for a successful outcome of treatment for an MRSA infection for neonates and to avoid the development of microbial resistance.

Keywords: therapeutic drug monitoring; vancomycin; population pharmacokinetic modeling; personalized dosage regimens; full-term and preterm neonates

For citation: Bondareva I. B., Zyryanov S. K., Asetskaia I. L., Chenkurov M. S., Gorbacheva A. A. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and therapeutic drug monitoring of vancomycin in neonates and preterm neonates. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (9–10): 77–90. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-77-90>. EDN: MWLQYW. (in Russian)

Введение

Ванкомицин — гликопептидный антибиотик узкого спектра, обладающий бактерицидным действием в отношении аэробных и анаэробных грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к антибактериальным препаратам (АБП) других классов. В настоящее время ванкомицин является препаратом первой линии при лечении госпитальных инфекций, вызванных полирезистентными стафилококками (например, метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermitis* (MRSE)) и энтерококками [1]. В неонатологической практике ванкомицин широко используется для лечения различных инфекционных заболеваний, таких как: инфекции кожи и мягких тканей, инфекции центральной нервной системы, вентилятор-ассоциированной пневмонии, некротизирующего энтероколита, неонатального сепсиса,

вызванного коагулозонегативными стафилококками или MRSA [2–4].

Новорождённые, особенно недоношенные новорождённые с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), прежде всего из-за сниженного иммунитета, предрасположены к тяжёлому течению инфекционного процесса, в связи с чем для предотвращения серьёзных, часто угрожающих жизни осложнений, требуют проведения своевременной и адекватной антибактериальной терапии [3]. Несмотря на то, что ванкомицин используется более 50 лет, выбор адекватных режимов дозирования, в том числе в популяции новорождённых, по-прежнему остаётся актуальной и сложной задачей из-за выраженной ФК/ФД вариабельности [5]. Задача оптимизации дозирования становится ещё более важной с учётом растущей резистентности к АБП, включая выявление резистентных штаммов бактерий к ванкомицину.

Ванкомицин является лекарственным препаратом (ЛП) с узким терапевтическим диапазоном, что определяет высокие риски как неэффективной терапии, так и развития токсических реакций, прежде всего проявление нефро- и ототоксичности. Для оптимизации дозирования ванкомицина в разных популяциях пациентов широко применялись ТЛМ и ФК/ФД моделирование. Разработанные ФК/ФД модели часто использовались для расчёта стандартизованных режимов дозирования ванкомицина в зависимости от различных ковариат пациентов в разных популяциях. По данным литературы исторически для мониторинга ванкомицина использовались разные ФК/ФД параметры (индексы), связывающие экспозицию (ФК) и минимальную подавляющую концентрацию (МПК) препарата (ФД-показатель), включая время, в течение которого концентрация ванкомицина превышает минимальную подавляющую концентрацию ($T > \text{МПК}$), Отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC) к МПК (AUC/МПК), Отношение максимальной сывороточной концентрации ванкомицина (C_{\max}) к МПК ($C_{\max}/\text{МПК}$). Различные стратегии ТЛМ и диапазоны целевых концентраций предлагались разными авторами для повышения эффективности и снижения риска токсичности ванкомицина. Так, традиционно для внутривенного многократного введения рекомендованные диапазоны пиковых и остаточных концентраций ванкомицина были 20–50 мг/л и 5–10 мг/л соответственно [6]. Авторы работы [7] предлагали поддерживать пиковые сывороточные концентрации ванкомицина в диапазоне 30–40 мг/л и остаточные концентрации — в диапазоне 5–10 мг/л. Некоторые авторы предполагали, что целевой диапазон более высоких остаточных концентраций в пределах 10–15 мг/л [8] или даже 15–20 мг/л [9] могут быть более оправданными с учётом токсичности ванкомицина и эффективности против MRSA. Однако нужно отметить, что авторам работы [10] не удалось продемонстрировать повышение эффективности терапии у пациентов с MRSA инфекциями при высоких остаточных концентрациях 15–20 мг/л.

Для некоторых MRSA штаммов был продемонстрирован рост МПК ванкомицина от 0,5 до 1–2 мг/л. Этот прогрессивный рост представляет так называемый феномен «ползущей» минимальной подавляющей концентрации («MIC creep»), и возможно приводит к субтерапевтическим сывороточным концентрациям ванкомицина в случае MRSA [11]. Данный феномен также предполагает необходимость дальнейшего изучения фармакокинетики ванкомицина.

Стратегии ТЛМ и подходы к оптимизации режимов дозирования при проведении антибактериальной терапии ванкомицином пред-

ставлены в различных рекомендациях и обзорах литературы [12–16].

Впервые понимание ФК/ФД соотношения для ванкомицина было оформлено в 2009 г. в форме консенсусного документа Американского общества по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America), Общества фармацевтов, работающих в области инфекционных заболеваний (Society of Infectious Diseases Pharmacists) и Американского общества фармацевтов системы здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists), содержавшего рекомендации по ТЛМ концентрации ванкомицина в сыворотке крови и его дозированию при лечении инфекций, вызванных *S. aureus*, у взрослых пациентов [12].

На основе имеющейся информации эксперты рекомендовали индекс AUC/МПК в качестве оптимального предиктора эффективности при лечении инфекций, вызванных *S. aureus*, включая метициллинчувствительные *S. aureus* (MSSA), MRSA и штаммы *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA)) [12]. Проанализировав результаты *in vitro* исследований, исследований на животных, а также имеющиеся данные о применении ванкомицина у пациентов, эксперты предположили, что микробиологическая эффективность ванкомицина оптимальна при значениях отношения AUC/МПК не менее 400 [12].

Пересмотр рекомендаций [17] в 2020 г. был основан на собранных к этому моменту новых данных о соотношениях между режимами дозирования ванкомицина и результатами ТЛМ при лечении серьёзных инфекций (бактериемии, сепсиса, инфекционного эндокардита, пневмонии, остеомиелита, менингита), вызванных MRSA, исключая как не относящиеся к серьёзным инфекции кожи и её придатков без бактериемии, а также инфекции мочевого тракта. Из-за недостаточности данных обновлённый документ не включал рекомендации по целевым уровням для MSSA штаммов, коагулазонегативных стафилококков и других патогенов; экстраполяция рекомендаций на случаи с участием этих патогенов должна осуществляться с большой осторожностью. Следует отметить, что документ 2020 г. фокусируется на оптимизации дозирования ванкомицина на основе ТЛМ, рекомендации по выбору ванкомицина в качестве подходящего препарата для пациента, по выбору комбинированной или альтернативной антибактериальной терапии, а также медицинских вмешательств не являются предметом его рассмотрения.

Потенциальным ограничением пересмотренного документа по-прежнему оставалось незначительное число лежащих в основе РКИ. В основном заключения базировались на результатах ретроспективных наблюдательных исследований, включающих пациентов, получающих

лечение ванкомицином по поводу MRSA инфекций под контролем ТЛМ, или ретроспективных ФК/ФД исследований.

Важным преимуществом рекомендаций 2020 г. [17] является наличие раздела, посвящённого ТЛМ ванкомицина у детей, с выделением в отдельный подраздел популяции новорождённых.

С учётом узкого терапевтического диапазона и значительной ФК/ФД вариабельности, во многом обусловленной достаточно быстрым развитием органов и систем организма, включая изменение функциональной способности почек в первые недели и месяцы жизни, дозирование ванкомицина у новорождённых — достаточно сложная задача, и ТЛМ ещё более важен в этой особой популяции [18–21]. Характерная для новорождённых значительная ФК/ФД вариабельность приводит к неопределённости при выборе оптимального режима дозирования [22, 23]. На общую ФК/ФД вариабельность могут влиять и факторы, непосредственно не связанные с развитием новорождённого, к ним относят: коморбидные заболевания (сепсис, асфиксию, открытый артериальный (боталлов) проток), методы лечения (экстракорпоральная мембранная оксигенация), сопутствующую лекарственную терапию (приём ибупрофена или индометацина) [24–26].

Режим дозирования ванкомицина, создающий слишком большую экспозицию, может привести к нефротоксичности, в то время, как недостаточная экспозиция — к неухудшению проводимой антибактериальной терапии [17]. У новорождённых и особенно недоношенных новорождённых риск недоستيжения (а также превышения) целевых концентраций при получении стандартизованных режимов дозирования ванкомицина (в мг/кг) выше, чем у более взрослых пациентов, а значит, для этой особой в отношении ФК и ФД популяции пациентов характерен повышенный риск распространения и рецидива инфекции, неэффективности терапии и летального исхода, а также высокий риск проявлений токсичности ванкомицина, в том числе ятрогенного поражения почек [27].

Цель работы — описание особенностей популяционного ФК/ФД моделирования ванкомицина в популяции новорождённых и недоношенных новорождённых. Мы проанализировали основные подходы к выбору терапевтической цели при индивидуализации терапии ванкомицином, а также представили результаты систематического обзора литературы популяционных ФК/ФД моделей ванкомицина в популяции недоношенных новорождённых.

Материал и методы

Поиск зарубежных статей, опубликованных на английском языке, был инициирован в поисковой системе PubMed® (MEDLINE) по следующим сочетаниям ключевых слов: (van-

comycin AND pharmacokinetic) OR (vancomycin AND pharmacokinetic AND population) OR (vancomycin AND pharmacokinetic AND model (ling)) OR (vancomycin AND therapeutic drug monitoring) AND (neonates OR newborns OR infants) без дополнительных ограничений за период с 1981 г. по август 2024 г. На первом этапе поиска основным критерием отбора были полнотекстовые статьи по теме популяционного фармакокинетического моделирования ванкомицина в популяции новорождённых (доношенные и недоношенные новорождённые). Статьи отбирались по названию и аннотациям, затем проводилась полнотекстовая оценка подходящих статей.

Для дальнейшего отбора статей, описывающих именно популяционные ФК модели ванкомицина у недоношенных новорождённых, обзорные публикации, клинические случаи, работы, основанные на анализе данных не новорождённых пациентов, повторные описания одной и той же популяционной модели, статьи, в которых детали анализа и методов недостаточно отражены, исключались из рассмотрения. Внимание было сосредоточено на деталях дизайна, описания популяции, схемы ТЛМ, методов ФК моделирования, структурной ФК модели, идентифицированных ковариат. Списки литературы из систематических обзоров и метаанализов использовались для идентификации других подходящих статей.

В отечественных базах данных научных публикаций (eLIBRARY, КиберЛенинка) статей, посвящённых популяционному ФК моделированию ванкомицина у новорождённых, найти не удалось.

Для представления подходов, касающихся проведения процедуры ТЛМ ванкомицина, выбора терапевтической ФК/ФД цели, идентификации индивидуальных ФК параметров по данным ТЛМ, были дополнительно привлечены методологические статьи и международные рекомендации.

Результаты

Выбор ФК/ФД терапевтической цели для индивидуализации терапии ванкомицином. Консенсусный документ [12] рекомендовал отменить рутинное мониторирование пиковой концентрации, а поскольку в реальной клинической практике сложно получить несколько измерений концентрации препарата в интервале дозирования для расчёта AUC некомпартментным методом, было предложено использовать значения остаточной концентрации ванкомицина (C_{trough} перед следующим введением) в диапазоне 15–20 мг/л (общий уровень) в качестве суррогатного маркера для индекса AUC/МПК при значениях МПК ≤ 1 мг/л у взрослых пациентов с нормальной функцией почек. То есть, мониторирование остаточных концентраций ванкомицина было рекомендовано в качестве суррогатного маркера AUC при терапии тяжёлых инфекций, вызванных *S. aureus*, таких как бактериемия, эндокардит, остеомиелит, менингит и госпитальная пневмония [12, 28]. Остаточные сывороточные концентрации ванкомицина в диапазоне 15–20 мг/л позволят достичь индекса AUC/МПК ≥ 400 у большинства пациентов, если МПК ≤ 1 мг/л. Целевые значения индекса AUC/МПК ≥ 400 не достигаются с помощью обычно используемых режимов дозирования ванкомицина, если уровень МПК ≥ 2 мг/л у пациентов с нормальной почечной функцией (CL_{Cr} 70–100 мл/мин). В этом случае было рекомендовано рассматривать альтернативную терапию.

Остаточную концентрацию ванкомицина предлагалось измерять непосредственно перед следующим введением после достижения стационарного состояния (*steady-state conditions*), время достижения которого значительно варьирует, но в среднем достигается после получения четвертой дозы ванкомицина [12].

Предложенный ранее диапазон остаточных концентраций 5–10 мг/л не был достаточно обоснован, и, по данным различных исследований, он не позволял в ходе терапии ванкомицином достичь терапевтической цели при лечении инфекций, вызванных чувствительными к ванкомицину штаммами изолятов микроорганизмов, но с высокими МПК. Использование в качестве целевых более высоких остаточных концентраций ванкомицина повышает вероятность достижения эффективных значений индексов, например, AUC/МПК, и помогает справиться с тенденцией роста значений МПК ванкомицина (феноменом «ползущей» МПК). Кроме того, на основе имеющихся данных было сделано предположение, что для лечения инфекций, вызванных *S. aureus* остаточные сывороточные концентрации < 10 мг/л могут приводить к появлению штаммов с VISA-like характеристиками, то есть концентрация ванкомицина должна поддерживаться выше 10 мг/л в течение всего интервала дозирования, чтобы избежать развития резистентности.

В пересмотренных рекомендациях 2020 г. [17] для достижения клинической эффективности и обеспечения безопасности терапии пациентов с тяжёлыми формами инфекций, вызванных MRSA, в качестве терапевтической цели рекомендуется отношение $AUC_{24}/МПК$ (отношение площади под ФК кривой за 24 ч к МПК) на уровне 400–600 (при условии, что МПК, определяемое методом последовательных разведений в бульоне (*broth microdilution* [BMD]), составляет 1 мг/л). Докладательная база для этого целевого диапазона содержится, например, в работах [29–36], в основном представляющих собой ретроспективные наблюдательные исследования.

Верхняя граница рекомендованного диапазона для целевых отношений AUC_{24} 600–700 мг×ч/л объясняется необходимостью учёта риска токсичности, особенно нефротоксичности [37–39]. Другие факторы, влияющие на выбор терапевтической цели, могут включать особенности инфекционного заболевания у пациента (например, локализация, тяжесть, вид возбудителя, уровень МПК), физиологическое состояние пациента (например, изменение функции почек) и клиническое течение инфекционного процесса. Выбор адекватной терапевтической цели $AUC_{24}/МПК_{BMD}$ конкретному пациенту увеличивает вероятность клинической эффективности без проявлений токсичности. Представленный в рекомендациях целевой диапазон должен рассматри-

ваться только как диапазон возможных значений для выбора, то есть, значения на нижней границе могут быть выбраны, например, в случае относительно лёгкой инфекции при хорошем ответе на изначально назначенную терапию, а на верхней границе — в случае тяжёлой инфекции.

Эти рекомендации были основаны на предположении, что остаточная концентрация ванкомицина может использоваться для однозначной оценки значения AUC_{24} . Это предположение не всегда принималось во внимание, и на практике остаточные концентрации часто сами использовались в качестве терапевтической цели. Такой подход является некорректным, поскольку корреляция между остаточной концентрацией и AUC_{24} не всегда достаточно сильная, чтобы можно было рекомендовать мониторинг, основанный только на C_{trough} для терапии ванкомицином.

Соотношение между различными стратегиями мониторинга ванкомицина и эффективностью и безопасностью проводимой антибактериальной терапии у взрослых пациентов изучалось также в систематическом обзоре [40]. На основе метаанализа авторы идентифицировали диапазоны остаточных концентраций и значений AUC ванкомицина, ассоциирующиеся с эффективностью и безопасностью терапии. По сравнению с мониторингом на основе остаточных концентраций мониторинг AUC продемонстрировало более высокий потенциал в снижении частоты проявлений нефротоксичности.

Антибиотики являются примером лекарственных препаратов, для которых можно предположить, что соотношение экспозиция — ответ принципиально не отличается у взрослых и новорождённых [41]. ФК/ФД индекс $AUC_{0-24}/МПК \geq 400$ часто используются и в популяции новорождённых в качестве маркера эффективности для оптимизации режима дозирования ванкомицина. Хотя некоторые ФК/ФД возрастные различия ванкомицина, например, такие как степень связывания белками плазмы, характерные для популяции новорождённых, свидетельствуют в пользу дальнейшего изучения целевых уровней ванкомицина для этой специфической популяции пациентов. Кроме того, влияние тяжести заболевания и типа инфекции на целевые уровни также нуждается в дальнейшем изучении для повышения эффективности терапии ванкомицином и снижения риска токсичности.

Поскольку для взрослых $AUC/МПК$ считается оптимальным ФК/ФД показателем по сравнению с остаточной концентрацией, авторы работы A. Frymoyer и соавт. [42] оценили ассоциацию между AUC и остаточными концентрациями в популяции новорождённых. По 1702 измерениям концентрации ванкомицина у 249 новорождённых до 3 мес. постнатального возраста, популя-

ционное моделирование использовалось для расчёта модели, описывающей клиренс ванкомицина (CL) на основе массы тела, постменструального возраста и сывороточного креатинина. Метод Монте-Карло и применение Байесовского подхода продемонстрировали, что остаточные концентрации ранжировались от 7 до 11 мг/л и достаточно хорошо отражали $AUC_{24} \geq 400$ мг×ч/л как минимум у 90% новорождённых.

Дозы ванкомицина, необходимые для достижения этой ФК/ФД цели, были 15–20 мг/кг каждые 8–12 ч, в зависимости от постменструального возраста и уровня сывороточного креатинина у пациента [43]. Позднее авторы работы С. Stockmann и соавт. [44] подтвердили качество прогноза и возможность генерализации этой модели в исследовании, включающем 243 новорождённых (734 измеренных концентраций ванкомицина). Хотя остаточные концентрации порядка 11 мг/л предсказывали достижение индекса $AUC \geq 400$ мг×ч/л у 93% новорождённых, С. Stockmann и соавт. [44] предупреждали, что остаточные концентрации сами по себе не могут точно предсказать AUC, и сделали вывод, что для индивидуализации дозирования у новорождённых в реальной клинической практике необходимо использование Байесовского подхода.

Авторы работы [45] описали ФК особенности у новорождённых при проведении экстракорпоральной оксигенации и подтвердили необходимость Байесовского алгоритма оптимизации дозирования в этой популяции пациентов.

S. Leroux и соавт. [41] продемонстрировали успешное использование в клинической практике калькулятора доз ванкомицина на основе популяционного моделирования, что позволило повысить долю новорождённых с достижением целевых сывороточных концентраций 15–25 мг/л с 41 до 72% без случаев возникновения острого повреждения почек (ОПП).

По данным литературы, доля зарегистрированных случаев ОПП, связанных с терапией ванкомицином, у новорождённых достаточно низкая и составляет 1–9% [46]. Тем не менее, положительная корреляция между повышением остаточной сывороточной концентрации и ОПП была описана в работе [47]. Кроме того, в большом ретроспективном многоцентровом исследовании, использующим метод «сопоставления показателей склонности» (propensity score) для улучшения сопоставимости когорт, и включающем 533 новорождённых, получавших ванкомицин и гентамицин, и 533 новорождённых, получавших только гентамицин, J. E. Constance и соавт. [48] пришли к выводу, что случаи развития ОПП в большей степени ассоциировались не с терапией ванкомицином, а с наличием дополнительных факторов риска, таких как открытый артериальный проток,

сопутствующий приём нестероидных противовоспалительных препаратов, один или более положительных результат посева крови, низкая масса тела при рождении, высокая степень тяжести заболевания и риск летального исхода.

Поскольку отношение AUC_{24}/MPK было рекомендовано в качестве наилучшего индекса для оптимизации терапии ванкомицином, а остаточные концентрации — в качестве суррогатного маркера AUC и в популяции новорождённых, особый интерес представляют результаты исследований, изучавшие соотношение AUC и C_{trough} в этой популяции пациентов. Так, в симуляционном исследовании методом Монте-Карло ($n=76$ новорождённых, у большинства постнатальный возраст меньше 2 нед., масса тела при рождении 320–3655 г) остаточные концентрации при режимах дозирования q24ч–q6ч для достижения цели $AUC_{24} > 400$ были в пределах 8–8,9 мг/л, остаточные концентрации в интервале 10–14,9 мг/л редко (<0,1%) приводили к $AUC_{24} > 700$, при остаточных концентрациях 15–20 мг/л слишком большие значения AUC_{24} создавались в 24,5% случаев [49]. В работе наблюдалась тенденция роста остаточных концентраций ванкомицина с возрастом, что, вероятно, может объясняться влиянием уменьшения интервала дозирования с 24 ч до 6 ч в зависимости от возраста пациента на уровни остаточной концентрации. при этом не обязательно такая же тенденция проявлялась в отношении соответствующих значений AUC_{24} [49].

Соотношение остаточных концентраций и AUC_{24} также изучалось в работе [50]. S. H. Tseng и соавт. [49] для диапазона остаточных концентраций 10–15 мг/л получили относительно слабую корреляцию ($r=0,53$) со значениями AUC. Слабую корреляцию и зависимость остаточных концентраций от интервала дозирования подтвердили и E. Jacqz-Aigrain и соавт. [51] на основе ФК метаанализа, включающего индивидуальные данные о дозировании ванкомицина у 1631 новорождённых (4894 измерений концентрации ванкомицина).

Оптимизация дозирования ванкомицина у новорождённых обсуждается при лечении неонатального сепсиса, основным возбудителем которого является условно-патогенные коагулазонегативные стафилококки, а при развитии позднего сепсиса у новорождённых в отделениях интенсивной терапии к клинически-значимым патогенам относят метициллинорезистентные коагулазонегативные стафилококки (MRSE) и MRSA. Особую проблему составляют MRSE из-за увеличения числа изолятов со сниженной чувствительностью к гликопептидам, медианное значение MPK для MRSE составляет 2 мг/мл (диапазон 0,5–4 мг/л), что превышает значения для MRSA [5, 52, 53].

Различные режимы дозирования ванкомицина были предложены для новорождённых, тем не менее, как было показано, целевые остаточные концентрации часто не достигаются в клинической практике [54–56]. Значительная межиндивидуальная ФК вариабельность ванкомицина в популяции новорождённых приводит к тому, что при использовании рутинного режима дозирования ванкомицина не всегда удаётся получить остаточные и пиковые концентрации в пределах 5–10 мг/л и 20–50 мг/л [6].

В работе [57] было показано, что терапия ванкомицином, назначенная на основе стандартизованной схемы, привела в 78% случаев к остаточным концентрациям ванкомицина вне диапазона (10–15 мг/л) при инфекциях центральной нервной системы и в 43% случаев — вне диапазона (5–12 мг/л) при других инфекциях. Хотя показатели, демонстрирующие недостижение целевых уровней, различаются в разных исследованиях, все эти результаты говорят в пользу индивидуализации режима дозирования ванкомицина на основе данных ТЛМ в популяции новорождённых.

Оптимизировать режим дозирования ванкомицина при лечении серьёзных инфекций, вызванных MRSA, для повышения его эффективности и снижения риска ОПП рекомендовано на основе целевого диапазона для $AUC/MПК_{BMD}$ 400–600 (в предположении $MПК_{BMD}$ 1 мг/л для эмпирического режима) в популяции взрослых пациентов, детей и новорождённых [17]. Как и в случае взрослых пациентов, в популяции новорождённых мониторинг AUC предполагает измерение 1–2 концентраций после получения дозы препарата (например, пиковая концентрация после завершения фазы быстрого распределения препарата в ткани и остаточная концентрация перед введением очередной дозы), желателен на основе моделирования и Байесовского подхода.

По-прежнему отсутствует консенсус по поводу целевых значений остаточных концентраций в популяции новорождённых пациентов. Различные исследования продемонстрировали, что более низкие остаточные концентрации нужны для достижения $AUC_{24}/MПК \geq 400$ у детей [42, 58–60].

Известно, что фармакокинетика большинства ЛП в популяции новорождённых, и особенно недоношенных новорождённых, более вариабельна, чем в популяции детей старшего возраста и в популяции взрослых пациентов [22, 61]. Рекомендованные остаточные концентрации препарата (C_{trough}) в пределах 15–20 мг/л для MRSA инфекций у детей могут привести к превышению целевых значений AUC_{24} в предположении $MПК \leq 1$ мг/л [28, 62].

Было показано, что дозирование ванкомицина на основе мониторинга AUC_{24} имеет преимущество перед дозированием на основе мо-

ниторирования C_{trough} также в плане обеспечения безопасности и снижения риска нефротоксичности [63]. Более того, авторы исследования L. Meng и соавт. [64] продемонстрировали, что дозирование на основе мониторинга AUC_{24} может повысить вероятность достижения целевой экспозиции по сравнению с дозированием на основе мониторинга C_{trough} .

Нефротоксичность, связанная с применением ванкомицина, является основной составляющей риска получения высоких доз препарата у взрослых и детей [65]. Тем не менее, созревание физиологических процессов и функций органов, таких как почки и печень, делает распределение препарата в организме и ответ на терапию у новорождённых отличными от более взрослых пациентов [65, 66]. ФК и ФД параметры у новорождённых не только отличаются от популяции взрослых пациентов, но также значительно варьируют внутри популяции [66, 67].

Популяционная фармакокинетика ванкомицина, особенности терапевтических целей и дозирования при введении препарата в желудочки головного мозга у новорождённых при неонатальном вентрикулите обсуждается, например, в работах [68–73].

Таким образом, с учётом ФК и ФД особенностей у новорождённых ТЛМ ванкомицина может использоваться в качестве средства достижения и поддержания экспозиции в пределах узких терапевтических рамок для индивидуализации антибактериальной терапии [20, 26, 73–78]. Важность ТЛМ для персонализации терапии ванкомицином, и особенно в популяции новорождённых, обсуждалась также в работах [17, 21, 79]. Однако адекватное использование данных ТЛМ для оптимизации терапии ванкомицином тесно связано с ФК/ФД моделированием.

Популяционные модели. Популяционное ФК/ФД моделирование широко используется для оптимизации дозирования лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных. Основной задачей популяционного моделирования при этом является идентификация и количественное описание источников ФК вариабельности [64, 65].

Преимуществом такого подхода, особенно важного в случае новорождённых, является возможность изучения влияния ковариат, например, возраста, пола, массы тела, тяжести заболевания, функции органов на значения ФК параметров на основе достаточно редких измерений концентрации препарата у каждого включённого в анализ пациента [80]. Выбор подходящей модели вместе с использованием Байесовского прогноза может улучшить результаты терапии ванкомицином под контролем ТЛМ в клинической практике путём идентификации индивидуального режима дозирования и снижения числа измерений ТЛМ для

достижения и поддержания рекомендованной ФК/ФД цели — AUC_{24}/MPK на уровне 400–600 [17].

Обзоры популяционных ФК моделей ванкомицина, в том числе включающих новорождённых, представлены в работах [80, 81], небольшой обзор популяционных моделей ванкомицина у детей представлен в работе [82].

Разные популяционные ФК модели ванкомицина были разработаны и для популяции недоношенных новорождённых. Всего на первом этапе нами было выбрано 565 статей, относящихся к популяционному моделированию и/или ТЛМ ванкомицина, из которых критериям включения/исключения соответствовали 77 потенциально приемлемых источника. При дальнейшем отборе были дополнительно исключены статьи, не содержащие собственные оригинальные популяционные ФК модели ванкомицина, а также те публикации, в которых эти модели не были достаточно подробно описаны. В результате популяционные ФК модели ванкомицина у недоношенных новорождённых описаны в нашей работе на основе отобранных 31 статьи. Представленные модели рассчитаны в популяции недоношенных новорождённых или в популяции новорождённых, включающей в том числе недоношенных новорождённых. В отобранных исследованиях значения клиренса и объёма распределения ванкомицина были оценены в широком диапазоне (0,01–0,22 л/ч/кг и 0,47–1,5 л/кг соответственно) с оценками выраженной межиндивидуальной вариабельности ФК параметров, достигающей в исследованиях 50%.

Популяционных моделей ванкомицина для новорождённых и недоношенных новорождённых было разработано достаточно много, тем не менее, непонятно можно ли выбрать какую-то одну наилучшую модель, которая смогла бы оптимально описать фармакокинетику ванкомицина. В начале терапии ванкомицином выбор режима дозирования для конкретного пациента основывается на так называемой априорной ФК модели (рассчитанной по данным других пациентов), после получения измерений ТЛМ у пациента режим дозирования может быть скорректирован на основе апостериорной модели данного пациента [5].

Выбор наилучшего для пациента режима дозирования до начала мониторинга концентрации препарата очень важен. Идеальная модель должна обеспечивать оптимальный начальный режим дозирования ванкомицина, позволяющий у большинства пациентов достичь ФД цели с минимальной вероятностью создания токсических уровней [83]. При выборе необходимо учитывать не только внутреннюю валидацию модели в процессе её идентификации, но также и внешнюю валидацию. Внешняя валидация модели позволяет

оценить, насколько хорошо она позволит достичь желаемых терапевтических целей у «новых» пациентов, не включавшихся в расчёт самой модели [84]. Для ванкомицина в популяции новорождённых внешняя валидация некоторых моделей и режимов дозирования проводилась в работах [3, 41, 54, 85]. Однако нужно заметить, что многие из рекомендаций по дозированию ванкомицина у новорождённых основаны на моделях, которые не проходили процедуру внешней валидации.

Возможно, в случае неопределённости с оптимальной популяционной ФК моделью метаанализ на основе объединения данных различных исследований мог бы помочь получить более надёжный результат. Примером такого метаанализа может служить работа [51], авторы которой объединили индивидуальные данные из 15 проведённых ранее ФК исследований ванкомицина ($n=1631$ новорождённых и детей младшего возраста, пост-менструальный возраст (ПМВ) и текущая масса тела были $33,3 \pm 5,7$ (23,3–52,4) нед. и 1785 ± 1127 (415–11370) г соответственно). В этом случае наилучшей финальной ФК моделью для клиренса была признана 2-компарментная модель, включающая следующие ковариаты: текущая масса тела, созревание почечной функции, почечная функция, оценённая на основе креатинина, и раса. Популяционная модель продемонстрировала достаточно хорошие характеристики при внутренней валидации.

В рандомизированном клиническом исследовании NeoVanc эта модель применялась для индивидуализации режимов дозирования новорождённым пациентам и последующего сравнения результатов лечения между группами, получавшими оптимизированную и стандартную терапию ванкомицином [86]. Однако результаты исследования показали, что предложенная популяционная ФК модель может применяться для оптимизации дозирования в общей популяции новорождённых, но её результаты не могут распространяться на новорождённых с особыми состояниями (врождённые пороки сердца, заболевания почек, в том числе требующие проведения заместительной почечной терапии, одновременный приём других нефротоксичных препаратов), поскольку у таких пациентов значения клиренса ванкомицина могут быть ниже, чем учитываемые с помощью данной популяционной модели. То есть, для таких особых подгрупп пациентов необходимо проведение отдельных популяционных исследований, а ещё лучшие результаты лечения можно получить, используя процедуру ТЛМ в клинической практике, что даёт возможность учесть остаточную ФК вариабельность, присутствующую в финальной популяционной модели.

После получения данных ТЛМ режим дозирования может быть пересчитан на основе имеющихся измерений концентрации препарата у па-

циента и Байесовского подхода для достижения заданной индивидуальной терапевтической цели. Получение апостериорных индивидуальных оценок ФК параметров пациента и расчёт скорректированного режима дозирования предполагает использование заранее рассчитанной в популяции априорной ФК модели. Моделирование и Байесовский подход могут помочь оценить AUC на основе 1–2 изменений концентрации.

Популяционные ФК модели для оптимизации режимов дозирования ванкомицина значительно различаются, по-разному включая различные элементы: дозирование с корректировкой на массу тела (weight-based dosing), дозирование с учётом возраста пациента (chronologic age-based dosing), дозирование на основе постменструального возраста (postmenstrual age-based dosing), дозирование на основе сывороточного креатинина (SCr-based dosing) (кроме первой недели жизни, когда уровень сывороточного креатинина у новорождённых часто отражает материнский уровень, что приводит к некорректной оценке почечной функции) или комбинации этих стратегий. Независимо от того, какая именно модель используется, ТЛМ ванкомицина очень важен для новорождённых, в частности, из-за быстрого созревания почечной функции в первые недели жизни и значительной межиндивидуальной вариабельности этого процесса в популяции.

В работе N. Mehrotra и соавт. [87] сравнили 4 модели прогноза сывороточной концентрации ванкомицина на основе популяционного моделирования, использующего стандартную корректировку дозы на массу тела, корректировку дозы на основе постменструального возраста, корректировку дозы на основе постнатального возраста и корректировку дозы на основе сывороточного креатинина. Модель дозирования на основе сывороточного креатинина предсказывала остаточные концентрации с наименьшей вариабельностью как в популяции доношенных, так и недоношенных новорождённых. Тем не менее, если требуется достичь высоких целевых сывороточных концентраций в диапазоне 15–20 мг/л, нужно учитывать, что только 13–21% новорождённых достигали таких уровней при использовании режимов дозирования, рассчитанных на основе данной модели.

M. R. Marqués-Miñana и соавт. [88] также рассчитали популяционную ФК модель ванкомицина и предложили режимы дозирования на основе постменструального возраста. Режимы дозирования на основе сывороточной концентрации креатинина, а не постменструального или постконцептуального возраста, были предложены M. Irikura и соавт. в работе [89] и E. V. Sarporelli и соавт. в работе [90].

Оптимизация дозирования ванкомицина на основе ФК моделей в популяции новорождённых

изучалась в разных работах, включая [45, 88, 91, 92], но разработанные на их основе рекомендации по дозированию значительно различаются [93, 94]. Анализ популяционных ФК моделей для новорождённых демонстрирует отсутствие консенсуса в отношении оптимальной модели и оптимального дозирования ванкомицина в этой популяции [43]. ФК/ФД моделирование всё шире используется для индивидуализации дозирования у новорождённых по данным ТЛМ [95, 96].

В большинстве опубликованных популяционных ФК исследований, в которых проводилось сравнение качества прогноза для модели — кандидата, в популяции новорождённых наилучшей оказывалась линейная однокамерная структурная модель. С помощью многофакторного регрессионного анализа и на основе основных биологических принципов с использованием диагностических графиков и параметров точности приближения в таких работах осуществлялся выбор наилучшей финальной ФК модели для описания наблюдаемой вариабельности ФК параметров с помощью ковариат. Экспозиция, или AUC, ванкомицина зависит от основного ФК параметра — общего клиренса, который, как было показано, существенно варьирует между популяциями новорождённых и детей, но также и внутри возрастных подгрупп, и особенно в гетерогенной популяции недоношенных новорождённых [88, 90, 96–102].

Поскольку ванкомицин практически полностью выводится почками, ковариаты, отражающие созревание почечной функции и саму почечную функцию должны приниматься во внимание при построении ФК модели для персонализации терапии ванкомицином в популяции новорождённых. Подход популяционного моделирования применялся в течение многих лет для изучения фармакокинетики ванкомицина и идентификации основных ковариат в популяции недоношенных новорождённых. Были разработаны разные ФК модели, в которых по-разному описывалось влияние таких факторов, как масса тела, сывороточный креатинин, гестационный возраст, постнатальный возраст и постменструальный возраст, на общий клиренс и объём распределения ванкомицина. Популяционное ФК моделирование подтверждает, что физиологические особенности детского организма значительно влияют на распределение лекарственных препаратов [103]. Доля воды в организме на килограмм массы тела ребёнка в первые недели жизни высока и постепенно снижается, тогда как доля жира в организме низкая (особенно у недоношенных новорождённых) и увеличивается до достижения максимального значения у детей в возрасте около 1 года. У новорождённых по сравнению с детьми более старшего возраста это приводит к большим значениям объёма распре-

деления (нормированный на кг массы тела) гидрофильного препарата ванкомицина [56].

У новорождённых и особенно у недоношенных новорождённых и недоношенных новорождённых с экстремально низкой массой тела, на момент рождения почечная функция ещё недостаточно зрелая [104]. Скорость клубочковой фильтрации значительно возрастает в первые недели постнатального возраста, а затем постепенно растёт в первый год жизни [104]. Обычно в популяционных ФК исследованиях у новорождённых процесс развития почечной функции моделируют с помощью аллометрического масштабирования на основе массы тела пациента и с помощью сигмоидной функции на основе, например, постменструального возраста [18, 105–107].

В некоторых популяционных моделях все параметры идентифицируются по имеющимся данным, в некоторых моделях часть параметров фиксируется (часто используемые фиксированные значения параметра аллометрического шкалирования = 0,75 (3/4)). Выявленная остаточная необъяснённая вариабельность, которая характерна для большинства опубликованных популяционных ФК моделей ванкомицина в популяции новорождённых, может означать наличие других факторов, значимо влияющих на ФК ванкомицина, но которые мы не измеряем и не оцениваем в этих исследованиях, и/или возможно так проявляется влияние измерений крайне ограниченного числа концентраций препарата у пациента в ходе ТЛМ. А значит, такая популяционная модель не сможет адекватно предсказать индивидуальные значения ФК параметров всем «новым» пациентам, что может привести у части из них к субоптимальному дозированию или к токсическим уровням ванкомицина.

Разнообразие представленных популяционных ФК моделей ванкомицина (число камер структурной модели, значения параметров, набор функций и ковариат) может, вероятно, объясняться различиями между исследованиями, включая схему измерений и стратегию ТЛМ, демографическими и патофизиологическими особенностями пациентов (возраст, тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания и т. п.), включённых в её расчёт. Несмотря на достаточно большое число популяционных ФК моделей и разработанных на их основе стандартизованных режимов дозирования ванкомицина для новорождённых и недоношенных новорождённых, многие исследования демонстрировали низкую

вероятность достижения целевых концентраций при их использовании в клинической практике [55, 56, 108–111]. К. Dao и соавт. в своём исследовании [53] на основе данных о применении ванкомицина у 405 новорождённых под контролем ТЛМ (1831 измерений концентрации), проанализировав 20 известных схем дозирования с помощью популяционного моделирования и симуляций, пришли к заключению, что большинство этих режимов являются субоптимальными для достижения цели AUC_{24}/MPK в пределах 400–700 или C_{trough} в пределах 10–20 мг/л у достаточно большой доли новорождённых и недоношенных новорождённых.

Основной задачей клинической фармакологии является изучение особенностей соотношения доза — концентрация — эффект лекарственного препарата для адаптации режимов дозирования [112]. Для ванкомицина и особенно в популяции новорождённых, по-прежнему, остаётся некоторая неопределённость в отношении целевого соотношения концентрация — эффект, и ТЛМ может помочь в индивидуализации дозирования. Такой подход особенно важен у пациентов с повреждением почечной функции и у пациентов с феноменом повышения (augmented) почечной функции [82, 113, 114].

Выводы

В настоящее время нет общего консенсуса, какой режим дозирования ванкомицина можно считать наилучшим для начальной терапии у новорождённых. С помощью популяционных моделей и регрессионных зависимостей от ковариат пациента удаётся описать лишь ограниченную часть общей ФК вариабельности в этой особой популяции пациентов. С учётом узкого терапевтического диапазона и выраженной ФК/ФД вариабельности ванкомицина в клинической практике для персонализации режимов дозирования ванкомицина новорождённым всё чаще используется ФК/ФД моделирование на основе Байесовского подхода и ТЛМ. Использование ТЛМ на основе показателя AUC/MPK в качестве терапевтической цели и Байесовского моделирования может считаться наилучшим подходом для повышения вероятности достижения целевых концентраций ванкомицина, необходимых для успеха антибактериальной терапии и минимизации её токсичности в особой популяции новорождённых и недоношенных новорождённых.

Литература/References

- Patel S., Preuss C. V., Bernice F. Vancomycin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 29, 2024.
- Wilkins A. L., Lai T., Zhu X. et al. Individualized vancomycin dosing in infants: prospective evaluation of an online dose calculator. *Int J Antimicrob Agents*. 2023; 61 (3): 106728. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106728.
- Kim J., Walker S. A., Iaboni D. C., Walker S. E., Eligsen M., Dunn M. S. et al. Determination of vancomycin pharmacokinetics in neonates to develop practical initial dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (5): 2830–2840. doi: 10.1128/AAC.01718-13.
- Rallis D., Giapros V., Serbis A., Kosmeri C., Baltogianni M. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: rational use of antibiotics in neonatal sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (3): 508. Published 2023 Mar 3. doi: 10.3390/antibiotics12030508.
- Jacqz-Aigrain E., Leroux S., Zhao W., van den Anker J. N., Sharland M. How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8 (5): 635–648. doi: 10.1586/17512433.2015.1060124.
- Tobin C. M., Darville J. M., Thomson A. H., Sweeney G., Wilson J. E., MacGowan A. P., White L. O. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? The results of a UK National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) for Antibiotic Assays questionnaire. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 50 (5): 713–718. doi: 10.1093/jac/dkl012.
- Geraci J. E. Vancomycin. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52 (10): 631–634.
- Iuamoto T., Kagawa Y., Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull*. 2003; 26 (6): 876–879. doi: 10.1248/bpb.26.876.
- Gemmell C. G., Edwards D. I., Fraise A. P., Gould F. K., Ridgway G. L., Warren R. E. et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57 (4): 589–608. doi: 10.1093/jac/dkl017.
- Jeffres M. N., Isakow W., Doherty J. A., McKinnon P. S., Ritchie D. J., Micek S. T., Kollef M. H. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest*. 2006; 130 (4): 947–955. doi: 10.1378/chest.130.4.947.
- Yeh Y. C., Yeh K. M., Lin T. Y., Chiu S.-K., Yang Y.-S., Wang Y.-C., Lin J.-C. Impact of vancomycin MIC creep on patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012; 45 (3): 214–220. doi: 10.1016/j.jmii.2011.11.006.
- Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J. C., Moellering R., Craig W., Billeter 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 Health Syst Pharm*. 2009; 66 (1): 82–98. doi: 10.2146/ajhp080434.
- Avent M. L., Vaska V. L., Rogers B. A., Cheng A. C., van Hal S. J., Holmes N. E. et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Intern Med J*. 2013; 43 (2): 110–119. doi: 10.1111/imj.12036.
- Matsumoto K., Takesue Y., Ohmagari N., Mochizuki T., Mikamo H., Seki M. et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the japanese society of chemotherapy and the japanese society of therapeutic drug monitoring. *J Infect Chemother*. 2013; 19 (3): 365–380. doi: 10.1007/s10156-013-0599-4.
- Ye Z. K., Chen Y. L., Chen K., Zhang X.-L., Du G.-H., He B. et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring, chinese pharmacological society. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71 (11): 3020–3025. doi: 10.1093/jac/dkw254.
- Álvarez R., López Cortés L. E., Molina J., Cisneros J. M., Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (5): 2601–2609. Published 2016 Apr 22. doi: 10.1128/AAC.03147-14.
- Rybak M. J., Le J., Lodise T. P., Levine D. P., Bradley J., Liu C., Mueller B. A. 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; 77 (11): 835–864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
- Rhodin M. M., Anderson B. J., Peters A. M., Coulthard M. G., Wilkins B., Cole M. et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24 (1): 67–76. doi: 10.1007/s00467-008-0997-5.
- Hughes J. H., Tong D. M. H., Faldasz J. D., Frymoyer A., Keizer R. J. Evaluation of neonatal and paediatric vancomycin pharmacokinetic models and the impact of maturation and serum creatinine covariates in a large multicentre data set. *Clin Pharmacokinet*. 2023; 62 (1): 67–76. doi: 10.1007/s40262-022-01185-4.
- Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child*. 2016; 101 (4): 377–381. doi: 10.1136/archdischild-2013-305309.
- Monteiro J. F., Hahn S. R., Gonçalves J., Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018; 6 (4): e00420. doi: 10.1002/prp2.420.
- Allegaert K., Mian P., van den Anker J. N. Developmental pharmacokinetics in neonates: maturational changes and beyond. *Curr Pharm Des*. 2017; 23 (38): 5769–5778. doi: 10.2174/1381612823666170926121124.
- Ward R. M., Benjamin D., Barrett J. S. et al. Safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies that evaluate medicinal products (including biological products) in neonates. *Pediatr Res*. 2017; 81 (5): 692–711. doi: 10.1038/pr.2016.221.
- Allegaert K., Simons S. H. P., Tibboel D., Krekels E. H., Knibbe C. A., van den Anker J. N. Non-maturational covariates for dynamic systems pharmacology models in neonates, infants, and children: filling the gaps beyond developmental pharmacology. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 109S: S27–S31. doi: 10.1016/j.ejps.2017.05.023.
- Krekels E. H. J., van Hasselt J. G. C., van Den Anker J. N. et al. Evidence-based drug treatment for special patient populations through model-based approaches. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 1092: S22–S26. doi: 10.1016/j.ejps.2017.05.022.
- Young T. E. Therapeutic drug monitoring — the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol*. 2012; 39 (1): 25–31. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.009.
- Gupta B. D., Sharma P., Bagla J., Parakh M., Soni J. P. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr*. 2005; 42 (9): 928–934.
- Liu C., Bayer A., Cosgrove S. E., Daum R. S., Fridkin S. K., Gorwitz R. J. et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (3): 285–292. doi: 10.1093/cid/cir034.
- Kullar R., Davis S. L., Levine D. P., Rybak M. J. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (8): 975–981. doi: 10.1093/cid/cir124.
- Brown J., Brown K., Forrest A. Vancomycin AUC₂₄/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56 (2): 634–638. doi: 10.1128/AAC.05609-11.
- Holmes N. E., Turnidge J. D., Munchhof W. J. et al. Vancomycin A₁/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (4): 1654–1663. doi: 10.1128/AAC.01485-12.
- Gawronski K. M., Goff D. A., Brown J., Khadem T. M., Bauer K. A. A stewardship program's retrospective evaluation of vancomycin AUC₂₄/MIC and time to microbiological clearance in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *Clin Ther*. 2013; 35 (6): 772–779. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.05.008.
- Jung Y., Song K. H., Cho J. et al. Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43 (2): 179–183. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.10.017.
- Lodise T. P., Drusano G. L., Zasowski E. et al. Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough?. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (5): 666–675. doi: 10.1093/cid/ciu398.
- Casapao A. M., Lodise T. P., Davis S. L., Claeys K. C., Lullar R., Levine D. P., Rybak M. J. et al. Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (6): 29782985. doi: 10.1128/AAC.03970-14.
- Mogle B. T., Steele J. M., Seabury R. W., Dang U. J., Kufel W. D. Implementation of a two-point pharmacokinetic AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring approach in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52 (6): 805–810. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.08.024.
- Neely M. N., Youn G., Jones B., Jelliffe R. W., Drusano G. L., Rodvold K. A., Lodise T. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing?. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (1): 309–316. doi: 10.1128/AAC.01653-13.
- Chavada R., Ghosh N., Sandaradura I., Maley M., Van Hal S. J. Establishment of an AUC_{0–24} threshold for nephrotoxicity is a step towards individualized vancomycin dosing for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (5): e02535–16. Published 2017 Apr 24. doi: 10.1128/AAC.02535-16.

39. Zasowski E. J., Murray K. P., Trinh T. D., Finch N. A., Pogue J. M., Mynatt R. P., Rybak M. J. Identification of vancomycin exposure-toxicity thresholds in hospitalized patients receiving intravenous vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 62 (1): e01684–17. Published 2017 Dec 21. doi: 10.1128/AAC.01684-17.
40. Tsutsuura M., Moriyama H., Kojima N., Mizukami Y., Tashiro S., Osa S. et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 153. Published 2021 Feb 6. doi: 10.1186/s12879-021-05858-6.
41. Leroux S., Jacqz-Aigrain E., Biran V., Lopez E., Madeleneau D., Wallon C. et al. Clinical Utility and Safety of a Model-Based Patient-Tailored Dose of Vancomycin in Neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60 (4): 2039–2042. Published 2016 Mar 25. doi: 10.1128/AAC.02214-15.
42. Frymoyer A., Hersh A. L., El-Komy M. H., Gaskari S., Su E., Drouer D. R., Meurs K. V. Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (11): 6454–6461. doi: 10.1128/AAC.03620-14.
43. Zhao W., Lopez E., Biran V., Durrmeyer X., Fakhoury M., Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child.* 2013; 98 (6): 449–453. doi: 10.1136/archdischild-2012-302765.
44. Stockmann C., Hersh A. L., Roberts J. K., Bhngsatiern J., Korgenski E. K., Spigarelli M. G. et al. Predictive performance of a vancomycin population pharmacokinetic model in neonates. *Infect Dis Ther.* 2015; 4 (2): 187–198. doi: 10.1007/s40121-015-0067-9.
45. Cies J. J., Moore W. S. 2nd, Nichols K., Knoderer C. A., Carella D. M., Chopra A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of vancomycin in neonates on extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (10): 977–985. doi: 10.1097/PCC.0000000000001250.
46. Lestner J. M., Hill L. F., Heath P. T., Sharland M. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29 (3): 237–247. doi: 10.1097/QCO.0000000000000263.
47. Bhargava V., Malloy M., Fonseca R. The association between vancomycin trough concentrations and acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *BMC Pediatr.* 2017; 17 (1): 50. Published 2017 Feb 11. doi: 10.1186/s12887-017-0777-0.
48. Constance J. E., Balch A. H., Stockmann C., Linakis M. W., Korgenski E. K., Roberts J. K. et al. A propensity-matched cohort study of vancomycin-associated nephrotoxicity in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101 (3): F236–F243. doi: 10.1136/archdischild-2015-308459.
49. Tseng S. H., Lim C. P., Chen Q., Tang C. C., Kong S. T., Ho P. C. Evaluating the relationship between vancomycin trough concentration and 24-hour area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (4): e01647–17. Published 2018 Mar 27. doi: 10.1128/AAC.01647-17.
50. Chen Y., Wu D., Dong M., Zhu Y., Li X., Chen C., Li Z. Population pharmacokinetics of vancomycin and AUC-guided dosing in Chinese neonates and young infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74 (7): 921–930. doi: 10.1007/s00228-018-2454-0.
51. Jacqz-Aigrain E., Leroux S., Thomson A. H., Allegaert K., Capparelli E. V., Biran V. et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of individual data to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates and young infants. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74 (8): 2128–2138. doi: 10.1093/jac/dkz158.
52. Padari H., Oselin K., Tasa T., Metsvaht T., Lõivukene K., Lutsar I. Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target?. *BMC Pediatr.* 2016; 16 (1): 206. Published 2016 Dec 8. doi: 10.1186/s12887-016-0753-0.
53. Dao K., Guidi M., André P., Giannoni E., Basterrechea S., Zhao W. et al. Optimisation of vancomycin exposure in neonates based on the best level of evidence. *Pharmacol Res.* 2020; 154: 104278. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104278.
54. Janssen E. J. H., Väliälto P. A. J., Allegaert K., de Cock R. F. W., Simons S. H. P., Sherwin C. M. T. et al. Towards rational dosing algorithms for vancomycin in neonates and infants based on population pharmacokinetic modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60 (2): 1013–1021. Published 2015 Dec 7. doi: 10.1128/AAC.01968-15.
55. Ringenberg T., Robinson C., Meyers R., Degnan L., Shan P., Siu A., Sturgill M. Achievement of therapeutic vancomycin trough serum concentrations with empiric dosing in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34 (7): 742–747. doi: 10.1097/INF.0000000000000664.
56. Vandendriessche A., Allegaert K., Cossey V., Naulaers G., Saegeman V., Smits A. Prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens is urgently needed. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014; 76: 51–57. Published 2014 Jul 14. doi: 10.1016/j.curtheres.2014.06.001.
57. Chung E., Pelle B., Seto W. Improving precision of vancomycin dosing in neonates based on clinical outcomes and population pharmacokinetics. *Journal of The American College of Clinical Pharmacy.* 2022; 5 (12): 1458.
58. Tkachuk S., Collins K., Ensom M. H. H. The relationship between vancomycin trough concentrations and AUC/MIC ratios in pediatric patients: a qualitative systematic review. *Paediatr Drugs.* 2018; 20 (2): 153–164. doi: 10.1007/s40272-018-0282-4.
59. Sridharan K., Al Daylami A., Ajjawi R., Al-Ajooz H., Veeramuthu S. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in critically ill children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019; 44 (6): 807–816. doi: 10.1007/s13318-019-00568-6.
60. Issarangoon Na Ayuthaya S., Katip W., Oberdorfer P., Lucksiri A. Correlation of the vancomycin 24-h area under the concentration-time curve (AUC₂₄) and trough serum concentration in children with severe infection: A clinical pharmacokinetic study. *Int J Infect Dis.* 2020; 92: 151–159. doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.036.
61. Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth.* 2014; 24 (1): 30–38. doi: 10.1111/pan.12176.
62. Alsultan A., Abouelkheir M., Alqahtani S., Aljabri A., Somily A. M., Alsubaie S., Alrabiaah A. et al. Optimizing vancomycin monitoring in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jan; 39 (1): e13. doi: 10.1097/INF.0000000000002536. Corrected and republished from: *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37 (9): 880–885. doi: 10.1097/INF.0000000000001943.
63. Finch N. A., Zasowski E. J., Murray K. P. et al. 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; 61 (12): e01293–17. Published 2017 Nov 22. doi: 10.1128/AAC.01293-17.
64. Meng L., Wong T., Huang S. et al. Conversion from vancomycin trough concentration-guided dosing to area under the curve-guided dosing using two sample measurements in adults: implementation at an Academic Medical Center. *Pharmacotherapy.* 2019; 39 (4): 433–442. doi: 10.1002/phar.2234.
65. Wong-Beringer A., Joo J., Tse E., Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 37 (2): 95–101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.013
66. Gonzalez D., Melloni C., Yogev R. et al. Use of opportunistic clinical data and a population pharmacokinetic model to support dosing of clindamycin for premature infants to adolescents. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96 (4): 429–437. doi: 10.1038/clpt.2014.134.
67. Kimura T., Sunakawa K., Matsuura N., Kubo H., Shimada S., Yago K. Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48 (4): 1159–1167. doi: 10.1128/AAC.48.4.1159-1167.2004.
68. Parasuraman J. M., Klopogge F., Standing J. E., Albur M., Heep A. Population pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in neonatal ventriculitis, a Preterm Pilot Study. *Eur J Pharm Sci.* 2021; 158: 105643. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105643.
69. Parasuraman J. M., Albur M., Fellows G., Heep A. Monitoring intraventricular vancomycin for ventriculostomy access device infection in preterm infants. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34 (3): 473–479. doi: 10.1007/s00381-017-3623-7.
70. Li X., Wu Y., Sun S., Mei S., Wang J., Wang Q., Zhao Z. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Postoperative Neurosurgical Patients. *J Pharm Sci.* 2015; 104 (11): 3960–3967. doi: 10.1002/jps.24604.
71. Beach J. E., Perrott J., Turgeon R. D., Ensom M. H. H. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56 (12): 1479–1490. doi: 10.1007/s40262-017-0548-y.
72. Reiter P. D., Doron M. W. Vancomycin cerebrospinal fluid concentrations after intravenous administration in premature infants. *J Perinatol.* 1996; 16 (5): 331–335.
73. Matsunaga N., Hisata K., Shimizu T. An investigation into the vancomycin concentration in the cerebrospinal fluid due to vancomycin intraventricular administration in newborns: a study of 13 cases. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (22): e922. doi: 10.1097/MD.0000000000000922.
74. Mian P., Flint R. B., Tibboel D., van den Anker J. N., Allegaert K., Koch B. C. P. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (38): 5790–5800. doi: 10.2174/1381612823666170926143820.
75. Allegaert K., Flint R., Smits A. Pharmacokinetic modelling and Bayesian estimation-assisted decision tools to optimize vancomycin dosage in neonates: only one piece of the puzzle. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15 (9): 735–749. doi: 10.1080/17425255.2019.1655540.
76. van Donge T., Bielicki J. A., van den Anker J., Pfister M. Key components for antibiotic dose optimization of sepsis in neonates and infants. *Front Pediatr.* 2018; 6: 325. Published 2018 Oct 29. doi: 10.3389/fped.2018.00325.

77. van den Anker J., Allegaert K. Rational use of antibiotics in neonates: still in search of tailored tools. *Healthcare* (Basel). 2019; 7 (1): 28. Published 2019 Feb 16. doi: 10.3390/healthcare7010028.
78. Rivera-Chaparro N. D., Cohen-Wolkowicz M., Greenberg R. G. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol.* 2017; 12 (11): 1001–1016. doi: 10.2217/fmb-2017-0058.
79. Zamoner W., Prado I. R. S., Balbi A. L., Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019; 46 (4): 292–301. doi: 10.1111/1440-1681.13066.
80. Chung E., Sen J., Patel P., Seto W. Population pharmacokinetic models of vancomycin in paediatric patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2021; 60 (8): 985–1001. doi: 10.1007/s40262-021-01027-9.
81. Marsot A., Boulamery A., Bruguerolle B., Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51 (1): 1–13. doi: 10.2165/11596390-000000000-00000.
82. Li D.-Y., Li L., Li G.-Z., Hu Y.-H., Guo H.-L., Jing X. et al. Population pharmacokinetics modeling of vancomycin among chinese infants with normal and augmented renal function. *Front Pediatr.* 2021; 9: 713588. Published 2021 Sep 20. doi: 10.3389/fped.2021.713588.
83. Mulubwa M., Griesel H. A., Mugabo P., Dippenaar R., van Wyk L. Assessment of vancomycin pharmacokinetics and dose regimen optimisation in preterm neonates. *Drugs R D.* 2020; 20 (2): 105–113. doi: 10.1007/s40268-020-00302-7.
84. Smits A., Kulo A., van den Anker J., Allegaert K. The amikacin research program: a stepwise approach to validate dosing regimens in neonates. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13 (2): 157–166. doi: 10.1080/17425255.2017.1234606.
85. Zhao W., Kaguelidou F., Biran V., Zhang D., Allegaert K., Caparelli E. V. et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in neonates: the transferability of published models to different clinical settings. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75 (4): 1068–1080. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04406.x.
86. Hill L. E., Turner M. A., Lutsar I. et al. An optimised dosing regimen versus a standard dosing regimen of vancomycin for the treatment of late onset sepsis due to gram-positive microorganisms in neonates and infants aged less than 90 days (NeoVanc): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020; 21, 329. doi: 10.1186/s13063-020-4184-8.
87. Mehrotra N., Tang L., Phelps S. J., Meibohm B. Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations. *Pharmacotherapy.* 2012; 32 (5): 408–419. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01029.x.
88. Marqués-Miñana M. R., Saadeddin A., Peris J. E. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70 (5): 713–720. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03736.x.
89. Irikura M., Fujiyama A., Saita F., Fukushima S., Kiraoka H., Fukuda T. et al. Evaluation of the vancomycin dosage regimen based on serum creatinine used in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Int.* 2011; 53 (6): 1038–1044. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03441.x.
90. Capparelli E. V., Lane J. R., Romanowski G. L., McFeely E. J., Murray W., Sousa P. et al. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41 (9): 927–934. doi: 10.1177/00912700122010898.
91. Kato H., Hagihara M., Nishiyama N. et al. Assessment of optimal initial dosing regimen with vancomycin pharmacokinetics model in very low birth weight neonates. *J Infect Chemother.* 2017; 23 (3): 154–160. doi: 10.1016/j.jiac.2016.11.009.
92. James A., Koren G., Milliken J., Soldin S., Prober C. Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31 (1): 52–54. doi: 10.1128/AAC.31.1.52.
93. Liem T. B. Y., Slob E. M. A., Termote J. U. M., Wolfs T. F. W., Egberts A. C. G., Rademaker C. M. A. Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40 (2): 436–443. doi: 10.1007/s11096-018-0589-9.
94. Rajon K., Vaillancourt R., Varughese N., Villarreal G. Vancomycin use, dosing and serum trough concentrations in the pediatric population: a retrospective institutional review. *Pharm Pract (Granada).* 2017; 15 (2): 887. doi: 10.18549/PharmPract.2017.02.887.
95. Frymoyer A., Stockmann C., Hersh A. L., Goswami S., Keizer R. J. Individualized empiric vancomycin dosing in neonates using a model-based approach. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019; 8 (2): 97–104. doi: 10.1093/jpids/pix109.
96. Le J., Bradley J. S., Murray W., Romanowski G. L., Tran T. T., Nguyen N. et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32 (4): e155–e163. doi: 10.1097/INF.0b013e318286378e.
97. De Cock R. F., Allegaert K., Sherwin C. M., Nielsen E. I., De Hoog M., van den Anker J. N. et al. A neonatal amikacin covariate model can be used to predict ontogeny of other drugs eliminated through glomerular filtration in neonates. *Pharm Res.* 2014; 31 (3): 754–767. doi: 10.1007/s11095-013-1197-y.
98. De Cock R. F., Allegaert K., Brussee J. M., Sherwin C. M. T., Mulla H., De Hoog M. et al. Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration. *Pharm Res.* 2014; 31 (10): 2643–2654. doi: 10.1007/s11095-014-1361-z.
99. Anderson B. J., Allegaert K., Van den Anker J. N., Cossey V., Holford N. H. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (1): 75–84. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02725.x.
100. De Hoog M., Schoemaker R. C., Mouton J. W., van den Anker J. N. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67 (4): 360–367. doi: 10.1067/mcp.2000.105353.
101. Oudin C., Vialet R., Boulamery A., Martin C., Simon N. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96 (5): F365–F370. doi: 10.1136/adc.2010.196402.
102. Zhao W., Biran V., Jacqz-Aigrain E. Amikacin maturation model as a marker of renal maturation to predict glomerular filtration rate and vancomycin clearance in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52 (12): 1127–1134. doi: 10.1007/s40262-013-0101-6.
103. Batchelor H. K., Marriott J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79 (3): 395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
104. Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W., Blowey D. L., Leeder J. S., Kauffman R. E. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349 (12): 1157–1167. doi: 10.1056/NEJMra035092.
105. Holford N., Heo Y. A., Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci.* 2013; 102 (9): 2941–2952. doi: 10.1002/jps.23574.
106. Back H. M., Lee J. B., Han N., Goo S., Jung E., Kim J. et al. Application of size and maturation functions to population pharmacokinetic modeling of pediatric patients. *Pharmaceutics.* 2019; 11 (6): 259. Published 2019 Jun 3. doi: 10.3390/pharmaceutics11060259.
107. Wang J., Kumar S. S., Sherwin C. M., Ward G., Baer G., Burckart G. J. et al. Renal clearance in newborns and infants: predictive performance of population-based modeling for drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105 (6): 1462–1470. doi: 10.1002/cpt.1332.
108. Eiland L. S., English T. M., Eiland E. H. 3rd. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2011; 45 (5): 582–589. doi: 10.1345/aph.1P588.
109. Broome L., So T. Y. An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents. *Int J Pediatr.* 2011; 2011: 470364. doi: 10.1155/2011/470364.
110. Frymoyer A., Guglielmo B. J., Wilson S. D., Scarpace S. B., Benet L. Z., Hersh A. L. Impact of a hospitalwide increase in empiric pediatric vancomycin dosing on initial trough concentrations. *Pharmacotherapy.* 2011; 31 (9): 871–876. doi: 10.1592/phco.31.9.871.
111. Bhongsatiern J., Stockmann C., Roberts J. K., Yu T., Korgenski K. E., Spigarelli M. G. et al. Evaluation of vancomycin use in late-onset neonatal sepsis using the area under the concentration-time curve to the minimum inhibitory concentration ≥ 400 target. *Ther Drug Monit.* 2015; 37 (6): 756–765. doi: 10.1097/FTD.0000000000000216.
112. Holford N. H., Buclin T. Safe and effective variability—a criterion for dose individualization. *Ther Drug Monit.* 2012; 34 (5): 565–568. doi: 10.1097/FTD.0b013e31826aabc3.
113. Xiao Q., Zhang H., Wu X., Qu J., Qin L., Wang C. Augmented Renal Clearance in Severe Infections—An Important Consideration in Vancomycin Dosing: A Narrative Review. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 835557. Published 2022 Mar 21. doi: 10.3389/fphar.2022.835557.
114. Memiş H., Çakır A., Ülgey A. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in the case of augmented renal clearance: a case report of a paediatric patient. *Eur J Hosp Pharm.* Published online January 10, 2024. doi: 10.1136/ejhpharm-2023-003982.

Поступила/Received 15.12.2024

Доработана/Edited 17.06.2025

Принята в печать/Accepted 20.07.2025

Информация об авторах

Бондарева Ирина Борисовна — д. б. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8436-8931

Зырянов Сергей Кенсариневич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ No 24 ДЗМ», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

Асецкая Ирина Львовна — к. м. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6641-7752

Ченкуров Михаил Станиславович — к. б. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8739-2363

Горбачева Анастасия Андреевна — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0003-9721-6931

About the authors

Irina B. Bondareva — D. Sc. in Biology, Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8436-8931

Sergey K. Zyryanov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University); Deputy Chief Physician, City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

Irina L. Asetskaya — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6641-7752

Mikhail S. Chenkurov — Ph. D. in Biology, Assistant at the Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6641-7752

Anastasia A. Gorbacheva — Postgraduate student at the Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0003-9721-6931