

## Дозирование ванкомицина у пациентов на гемодиализе

А. С. Иванов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инфекционные осложнения, вызванные грам(+) возбудителями, представляют серьезную проблему для пациентов в отделениях гемодиализа, нуждающихся в постоянном сосудистом доступе. Одной из основных проблем при этом является терапия инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus*, резистентными к бета-лактамам (MRSA). Ключевое значение для лечения таких инфекций имеет ванкомицин. Однако традиционный подход к дозированию ванкомицина у пациентов на гемодиализе недостаточно эффективен в настоящее

время. В большинстве случаев он не позволяет получать адекватные остаточные концентрации в крови ванкомицина и обеспечивать условия для успешной эрадикации штаммов MRSA с МПК ванкомицина  $\geq 1$  мг/л. Разработан и валидирован в клинических условиях новый протокол дозирования ванкомицина у пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

**Ключевые слова:** ванкомицин, метициллинорезистентные стафилококки, гемодиализ, протокол дозирования.

### Vancomycin Dosing in Hemodialysis Patients

A. S. Ivanov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Infectious complications constitute a serious challenge for patients receiving hemodialysis. With regard to the broad spread of *S. aureus* isolates with lost susceptibility to  $\beta$ -lactams (MRSA) vancomycin is key option for treatment of these infections. However, conventional dosing protocol in this patients population is not sufficiently effective at present. It does not allow to achieve

necessary trough serum vancomycin concentrations and to ensure pharmacodynamic conditions for successful eradication of MRSA with MIC of vancomycin  $\geq 1$  mg/l. New dosing protocol was developed and clinically validated recently.

**Key words:** hemodialysis, vancomycin, antimicrobial therapy, MRSA, dosing protocol.

Рост потребления ванкомицина был обусловлен повышением частоты инфекций, вызванных полирезистентными грам(+) бактериями [1, 2].

Пациенты, регулярно получающие процедуры гемодиализа (ГД), нуждающиеся в постоянном сосудистом доступе, относятся к категории высокого риска развития грамположительных инфекций. Более 60% инфекционных осложнений у пациентов, находящихся на ГД, обусловлены стафилокок-

ками, в первую очередь *S. aureus* [1, 2]. Ванкомицин является одним из наиболее часто применяемых антибиотиков для лечения грамположительных инфекций у данной категории пациентов.

#### Факторы, влияющие на выбор режима дозирования ванкомицина

Ванкомицин проникает в большинство тканей организма с приблизительным объемом распределения от 0,4 до 1 л/кг, половина введенной дозы ванкомицина связывается с белками. Поэтому этот антибиотик в большинстве случаев дозиру-

Контактный адрес:  
Алексей Сергеевич Иванов  
Эл. почта: Aleksey.Ivanov@antibiotic.ru

ется в пересчете на массу тела. Ванкомицин не метаболизируется в организме и выводится почками путем гломерулярной фильтрации. Благодаря относительно большому молекулярному весу он в меньшей степени подвержен удалению из крови при ГД.

Ванкомицин характеризуется узким диапазоном терапевтического действия. Так, недостаточные остаточные сывороточные концентрации, не достигающие диапазона от 10 до 20 мг/л, обуславливают высокую частоту клинической неэффективности и связаны с развитием антибиотикорезистентности возбудителей [3], тогда как передозировка ведет к высокому риску развития нефро- и ототоксичности, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек и существенно удлиненным периодом полувыведения [4–6].

Эффективное и безопасное применение ванкомицина для лечения грам(+) инфекционных осложнений у пациентов, получающих ГД, предполагает оценку остаточных сывороточных концентраций антибиотика. Ключевой задачей при выборе режима дозирования является достижение остаточных сывороточных концентраций ванкомицина перед очередным сеансом ГД в диапазоне от 15 до 20 мг/л [3, 5, 7]. Преддиализный остаточный уровень ванкомицина, а также вес тела и продолжительность междиализного периода существенно влияют на поддержание остаточных сывороточных концентраций ванкомицина в рамках целевого диапазона, поэтому должны являться предметом тщательного и постоянного контроля в отделениях гемодиализа. Речь идет о терапевтическом лекарственном мониторинге ванкомицина перед каждым сеансом ГД [7].

Консенсусные рекомендации Американского общества по инфекционным заболеваниям и Американского общества медицинских фармацевтов включают следующие основные положения по дозированию ванкомицина [3, 8]:

- ♦ остаточные (минимальные) сывороточные концентрации ванкомицина следует контролировать для оптимизации терапии, используя их в качестве предиктора эффективности;

- ♦ остаточные сывороточные концентрации целесообразно измерять не ранее, чем перед 4-м введением, когда с наибольшей вероятностью, уже сформировалась равновесная концентрация ванкомицина. Более частый контроль может потребоваться пациентам с непостоянной функцией почек;

- ♦ остаточные сывороточные концентрации ванкомицина должны превышать 10 мг/л;

- ♦ для улучшения проникновения ванкомицина и наиболее вероятного достижения фармакокине-

тических и фармакодинамических целей остаточные уровни от 15 до 20 мг/л рекомендуются для патогенов с МПК ванкомицина  $\geq 1$  мг/л, а также при осложненных инфекциях (эндокардит, остеомиелит, менингит и внутрибольничная пневмония);

- ♦ для быстрого достижения указанного диапазона концентраций, особенно у пациентов, получающих процедуры ГД с длительными интервалами между введениями, необходимо предусматривать нагрузочную дозу ванкомицина из расчета 25–30 мг/кг актуальной массы тела;

- ♦ при длительных курсах целесообразно контролировать остаточные сывороточные концентрации ванкомицина еженедельно у гемодинамически стабильных пациентов или чаще, если пациенты гемодинамически не стабильны.

Масса тела является ведущим фактором, оказывающим влияние на выбор дозы ванкомицина, но не единственным. Принимая во внимание особенности фармакокинетики у пациентов, находящихся на ГД, на практике чаще используются стандартные протоколы дозирования. Более того, дозирование ванкомицина у пациентов в отделениях ГД существенно зависит от особенностей оснащения диализного центра (типы используемых фильтров, длительность сеансов диализа или интенсивность фильтрационной методики).

Остаточные сывороточные концентрации ванкомицина должны превышать 10 мг/л и оставаться в диапазоне 10–20 мг/л, если *минимальная подавляющая концентрация* (МПК) ванкомицина для *S. aureus* не превышает 1 мг/л [3, 8, 9]. Клинический ответ на терапию ванкомицином хорошо характеризуется отношением *площади под фармакокинетической кривой за 24 ч* (ПФК<sub>24</sub>) к МПК ванкомицина для возбудителя: соотношение ПФК<sub>24</sub>/МПК должно превышать 400 [3, 7, 10]. В этом случае эрадикация *S. aureus* является достоверно более вероятной.

Назначение ванкомицина является одним из важнейших способов контроля инфекций у пациентов, получающих ГД, но при оценке необходимости его назначения следует принимать во внимание конкретные показания и придерживаться определенной тактики. Так, например, следует избегать назначения ванкомицина для терапии инфекций, вызванных чувствительными к бета-лактамам микроорганизмами. Эмпирическая терапия ванкомицином может рассматриваться как рациональный подход при высокой частоте MRSA-инфекций в стационаре, но при этом обязательно следует переоценивать целесообразность продолжения его назначения, опираясь на результаты

микробиологического исследования и определения чувствительности возбудителя [11]. Если инфекция у пациентов, находящихся на ГД, обусловлена метициллиночувствительными *S. aureus*, назначение ванкомицина может обеспечивать более низкую частоту осложняющих инфекций (11,7 и 36,7% соответственно,  $p=0,001$ ), однако в целом применение ванкомицина в таких случаях достоверно более часто приводит к неэффективности терапии (31,2 и 13% соответственно,  $p=0,02$ ), чем назначение цефазолина [11, 12]. Мультивариантный анализ как раз и продемонстрировал, что терапия ванкомицином, как и сохранение сосудистого доступа у таких пациентов являются факторами, независимо ассоциированными с терапевтической неэффективностью.

Напротив, если доказано или предполагается, что инфекция вызвана MRSA, ванкомицин является одним из препаратов выбора [3, 13].

С 2006 года *Институтом по клиническим лабораторным стандартам (CLSI)* обновлены рекомендации и снижено пограничное значение концентрации ванкомицина для чувствительных штаммов *S. aureus* с 4 до 2 мг/л. Поводом к этому послужили накопленные сведения о высокой частоте (более 60%) неэффективности терапии инфекций, вызванных *S. aureus* с МПК ванкомицина от 2 до 4 мг/л [14]. Более того, в популяции циркулируют штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК 2 мг/мл), которые формально являются чувствительными [14, 15]. Высокая частота клинической неэффективности терапии и летальности отмечается у пациентов с MRSA инфекцией, обусловленной, в том числе, такими формально чувствительными к ванкомицину штаммами *S. aureus*, для которых МПК ванкомицина  $\geq 1$  мг/л [15–20]. Для этих штаммов, так же как и для *умереннорезистентных к ванкомицину S. aureus* (VISA), необходимое отношение ПФК<sub>24</sub>/МПК с высокой степенью вероятности не будет достигнуто, и, следовательно, эрадикации возбудителя не произойдет [10, 15, 20].

В ходе недавних экспериментальных исследований было установлено, что целевое значение отношения ПФК<sub>24</sub>/МПК, равное 400, не достижимо при использовании рекомендуемых режимов дозирования, если МПК ванкомицина для *S. aureus* составляет 2 мг/л у пациентов с нормальной функцией почек [3]. Было показано, что фиксированная нагрузочная доза 20 мг/кг (или 1000 мг) приводит к формированию субтерапевтических остаточных сывороточных концентраций ванкомицина у половины пациентов [7]. Появление штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину,

включая VISA, часто связано с продолжительной инфузией антибиотика в недостаточно высоких дозах, эквивалентных сывороточной концентрации ванкомицина ниже 10 мг/л [21]. В недавнем исследовании у пациентов с MRSA-бактериемией было отмечено, что неблагоприятные исходы в 16 раз более вероятны у пациентов, у которых остаточные сывороточные уровни ванкомицина не достигали 10 мг/л [22]. В другом проспективном исследовании 414 эпизодов MRSA-бактериемии было показано, что МПК ванкомицина  $\geq 2$  мг/л являлась предиктором летального исхода. Следовательно, ванкомицин в используемых в настоящее время режимах дозирования уже не может быть оптимальной терапией MRSA-инфекций [18].

Для достижения на практике оптимального значения отношения ПФК<sub>24</sub>/МПК и принимая во внимание распространенность штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину, необходимо назначать более высокие дозы и получать более высокие остаточные сывороточные концентрации [3]. Несмотря на то что терапия ванкомицином связана с рядом нежелательных реакций, потенциальная польза от более высоких доз преобладает в настоящее время над риском развития в большинстве случаев обратимых нежелательных явлений. С другой стороны, принципиальное значение для минимизации риска их развития имеет предотвращение чрезмерного, клинически необоснованного повышения остаточных сывороточных уровней ванкомицина (особенно выше 25 мг/л) [23]. По сведениям М.Е. Taylor и соавт., для протокола дозирования ванкомицина с нагрузочной дозой 20 мг/кг и поддерживающей дозой 1000 мг в течение последнего часа каждого следующего сеанса ГД средняя остаточная концентрация ванкомицина составляет 19 мг/л. При этом, около 40% уровней превышают верхнюю границу терапевтического диапазона 20 мг/л, а 15% — превышают 25 мг/л [23].

Во избежание высоких пиковых концентраций необходимо увеличивать продолжительность инфузии, если ванкомицин назначается в дозе свыше 1000 мг [3, 7, 24]. Следует принимать во внимание, что клинически значимым фактором риска развития ототоксичности при терапии ванкомицином, независимо от остаточных сывороточных уровней антибиотика, является возраст пациента старше 53 лет [5].

Таким образом, если МПК ванкомицина для микроорганизма (например MRSA) составляет 1 мг/л и вес пациента низкий, традиционный протокол дозирования ванкомицина приемлем. В других случаях, если МПК антибиотика повышается до 2 мг/л, то более высокие дозы и продленное вве-

дение необходимы для достижения целевых значений отношения ПФК<sub>24</sub>/МПК и остаточных сывороточных концентраций ванкомицина в диапазоне 10–20 мг/л [24]. Таким критериям, по наблюдениям Т. Yamamoto и соавт., могут соответствовать дозы ванкомицина 1500–2000 мг на введение (у пациентов с массой тела до 60 кг). В этих случаях требуется увеличение времени инфузии, поскольку риск развития нежелательных явлений (синдром красной шеи и ототоксичность) напрямую зависит от уровня пиковой сывороточной концентрации ванкомицина [24].

У пациентов, находящихся на ГД, особое значение придается введению нагрузочной дозы. Если при нормальной функции почек период полувыведения составляет 5,6 ч, то у пациентов в терминальной стадии заболевания почек он может достигать 100–200 ч [7, 24]. Таким образом, время достижения равновесной концентрации ванкомицина существенно продлевается без введения нагрузочной дозы.

### Традиционный и новый протоколы дозирования ванкомицина

Для лечения инфекционных осложнений у пациентов, находящихся на ГД, наиболее часто в настоящее время применяется так называемый традиционный протокол дозирования ванкомицина, изначально разработанный для достижения преддиализных остаточных сывороточных концентраций антибиотика в диапазоне 5–15 мг/л. Этот протокол предусматривает нагрузочную дозу 1000 мг (20 мг/кг) с последующей поддерживающей дозой 500 мг, которая вводится в течение последних 30 мин. каждого последующего сеанса ГД [9, 12, 25, 26].

В 2012 году S. Zelenitsky и соавт. опубликовали результаты исследования, посвященного разработке и валидации нового протокола дозирования ванкомицина у пациентов, находящихся на ГД. Новый протокол позволяет достигать оптимального в сложившейся клинической ситуации целевого уровня остаточной сывороточной концентрации ванкомицина в диапазоне 15–20 мг/л [27]. Для предсказания значений остаточных сывороточных концентраций ванкомицина авторами была выбрана методика «симуляции» (моделирования) Монте-Карло на основе фармакокинетических показателей, полученных в ранее изученной популяционной фармакокинетической модели ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями, получавших ГД и ванкомицин по традиционному протоколу дозирования (табл. 1) [28]. С применением данной методики была проведена оценка традиционного протокола дозирования, протокола с эмпириче-

ски повышенной на 50% дозировкой ванкомицина, а также оценка нового протокола дозирования ванкомицина, предполагающего изменение дозировки ванкомицина в зависимости от массы тела пациента. Новый протокол дозирования предполагает введение нагрузочной дозы 1000 мг, с поддерживающей дозой 500 мг для пациентов с весом менее 70 кг; 1250 мг с последующей поддерживающей дозой 750 мг у пациентов с весом 70–100 кг; 1500 мг с последующей поддерживающей дозой 1000 мг у пациентов с весом свыше 100 кг (табл. 2). Принимая во внимание преимущества для пациентов из отделений гемодиализа, новый протокол дозирования предполагает введение ванкомицина в ходе сеанса ГД, в течение последних 30–90 мин. каждого сеанса, в зависимости от вводимой дозы [27].

Моделирование исследуемой популяции (500, 1000 и 5000 случаев) продемонстрировало, что используемый в настоящее время протокол назначения ванкомицина субоптимален более чем у трети пациентов (средняя остаточная концентрация ванкомицина составила 11,9 мг/л; 35% уровней были ниже 10 мг/л).

Моделирование протокола с эмпирическим увеличением дозы ванкомицина на 50% показало, что средний поддерживающий остаточный сывороточный уровень ванкомицина составил 17,8 мг/л, однако более 30% уровней превышали 20 мг/л (см. табл. 2).

Для нового протокола дозирования (учитывающего массу тела) спрогнозированный средний остаточный сывороточный уровень ванкомицина составил 14,6 мг/л. Около 90% уровней находились в пределах диапазона 10–20 мг/л, а 35% — в целевом диапазоне 15–20 мг/л. Лишь 7,6 и 6,4% предсказанных уровней были ниже 10 мг/л и выше 20 мг/л соответственно (см. табл. 2).

### Валидация нового протокола дозирования ванкомицина

Результаты моделирования по методике Монте-Карло были проспективно валидированы по уровню остаточных сывороточных концентраций ванкомицина у пациентов, находящихся на высокопоточном режиме ГД (см. табл. 2).

Было показано, что средний постнагрузочный остаточный уровень ванкомицина через 48–72 ч (перед вторым сеансом ГД) составил 13,5 мг/л, причем 76,9% уровней находились в диапазоне 10–20 мг/л, включая 34,6% — в диапазоне 15–20 мг/л [27].

Поддерживающие остаточные уровни изменялись перед 3–7-м сеансами ГД, через 48–72 ч

**Таблица 1. Некоторые ФК параметры ванкомицина, использованные для прогнозирования сывороточных уровней ванкомицина при дозировании по новому протоколу [28]**

Параметр	Значение
Кажущийся объем распределения, Vd	0,94 л/кг ±10%
Константа интрадиализной элиминации, ke	0,11 ч <sup>-1</sup> ±20%
Константа интрадиализной элиминации, ke	0,0035 ч <sup>-1</sup> ±35%
Биодоступность	79% ±16%

после предшествующего введения поддерживающих доз, согласно новому протоколу дозирования ванкомицина [27]. Средний поддерживающий остаточный уровень антибиотика составил 17,3 мг/л, 65,5% уровней укладывались в диапазон концентраций 10–20 мг/л, включая 37,9% в диапазоне 15–20 мг/л. Отмечено также, что 90% уровней находилось в диапазоне концен-

траций 10–22 мг/л, включая 62,1% в диапазоне 15–22 мг/л (см. табл. 2).

Результаты клинической валидации хорошо согласуются с предсказанными результатами методики моделирования по новому протоколу дозирования ванкомицина. Отмечено, что в ходе валидации нового протокола средний сывороточный уровень ванкомицина после введения поддерживающих доз оказался выше, чем после нагрузочной. Это может указывать на потенциальную возможность кумуляции ванкомицина, особенно при большой длительности терапии. Однако полученные результаты убедительно свидетельствуют, что новый протокол дозирования обеспечивает необходимый остаточный уровень ванкомицина в сыворотке крови у большинства пациентов, находящихся на ГД и нуждающихся в эффективной терапии инфекций, вызванных MRSA.

Таким образом, клиническое применение нового протокола дозирования ванкомицина для терапии инфекций у пациентов, находящихся на ГД, позволяет в большинстве случаев достигать целе-

**Таблица 2. Протокол дозирования ванкомицина по методике моделирования Монте-Карло и валидация нового протокола у пациентов, находящихся на высокопоточном ГД**

Протокол дозирования		Средняя минимальная сывороточная концентрация, мг/л	Распределение уровней минимальной сывороточной концентрации (в мг/л) по диапазонам, %					
Нагрузочная/поддерживающая доза	Масса тела, кг		<10	10–20	15–20	>20	10–22	15–22
Традиционный протокол		11,9±3,9	34,8	61,2	15,5	–	НД	НД
1000 мг/500 мг (в последние 30 мин. сеанса ГД)	Не учитывалась							
С увеличением доз на 50% <sup>1</sup>		17,8±5,8	–	65,4	34,2	30,8	НД	НД
1500 мг/750 мг	Не учитывалась							
Новый протокол <sup>2</sup>		14,6±3,5	7,6	86,0	35,2	6,4	НД	НД
1000 мг/500 мг	<70 кг							
1250 мг/750 мг	70–100 кг							
1500 мг/1000 мг	>100 кг							
Валидация нового протокола <sup>3</sup>								
Нагрузочная доза		13,5±3,4	19,2	76,9	34,6	3,9		
Поддерживающие дозы		17,3±4,0	3,5	65,5	37,9	31,0	89,7	62,1

**Примечание.** <sup>1</sup> Экспериментальный протокол с эмпирическим увеличением дозы на 50%, оцененный в рамках методики Монте-Карло

<sup>2</sup> Новый протокол дозирования с учетом массы тела пациента

<sup>3</sup> Проспективная валидация: n=29, высокопоточный ГД; дозирование по новому протоколу: вес <70 кг (n=11), 70–100 кг (n=15) и >100 кг (n=3); выборка по средней массе тела согласуется со значением, принятым в моделировании; продолжительность инфузии: 500 мг за последние 30 мин. диализа, 750–1000 мг за последние 60 мин., 1250–1500 мг за последние 90 мин.; интервал между сеансами диализа (перед измерением остаточных уровней) 48–72 ч; 26 постнагрузочных уровней, измеренных перед вторым сеансом; 29 поддерживающих уровней, измеренных перед 3–7-м сеансами (22 образца перед 4-м сеансом).

вого диапазона остаточных сывороточных концентраций ванкомицина, не приводя к существенно повышению риска токсичности и обеспечивая необходимые фармакодинамические предпосылки

для эрадикации MRSA, включая микроорганизмы, формально остающиеся чувствительными к ванкомицину (МПК ванкомицина до 2 мг/л).

## Литература

1. Vandecasteele S.J., Boelaert J.R., De Vriese A.S. *Staphylococcus aureus* infections in hemodialysis: what a nephrologist should know. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1388-400.
2. Lafrance J.P., Rahme E., Lelorier J., Iqbal S. Vascular access-related infections: definitions, incidence rates, and risk factors. Am J Kidney Dis 2008; 52:982-93.
3. Rybak M.J., Lomaestro B.M., Rotschafer J.C., Moellering Jr. R.C., Craig W.A., Billeter M., Dalovisio J.R., Levine D.P. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009; 49:325-7.
4. Vandecasteele S.J., De Vriese A.S. Review: vancomycin dosing in patients on intermittent haemodialysis. Semin Dial 2011; 24:50-5.
5. Forouzesh A., Moise P.A., Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53 (2):483-6.
6. Hazlewood K.A., Brouse S.D., Pitcher W.D., Hall R.G. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? Am J Med 2010; 123(2):182.
7. Vandecasteele S.J., De Bacquer D., De Vriese A.S. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 µg/ml in persons undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis 2011; 53:124-9.
8. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J.C., 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; 66:82-98.
9. Schilling A., Neuner E., Rehm S.J. Vancomycin: a 50-something-year old antibiotic we still don't understand. Cleveland Clinic J Med 2011; 78 (7):465-71.
10. Moise-Broder P.A., Forrest A., Birmingham M.C., Schentag J.J. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004; 43:925-42.
11. Zvonar R., Natarajan S., Edwards C., Roth V. Assessment of vancomycin use in chronic haemodialysis patients: room for improvement. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:3690-5.
12. Stryjewski M.E., Szczech L.A., Benjamin, Jr. D.K., Inrig J.K., Kanafani Z.A., Engemann J.J., Chu V.H., Joyce M.J., Reller L.B., Corey G.R., Fowler, Jr. V.G. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2007; 44:190-6.
13. Vanholder R., Canaud B., Fluck R., Jadoul M., Labriola L., Marti-Monros A., Tordoir J., Van Biesen W. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). NDT Plus 2010; 3:234-46.
14. Tenover F.C., Moellering R.C., Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 44:1208-15.
15. Sakoulas G., Moise-Broder P.A., Schentag J., Forrest A., Moellering, Jr. R.C., Eliopoulos R.G. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microb 2004; 42 (6):2398-402.
16. Choi E.Y., Huh J.W., Lim C.M., et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. Intensive Care Med 2011; 37:639-47.
17. Lodise T.P., Graves J., Evans A., et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:3315-20.
18. Soriano A., Marco F., Martínez J.A., et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200.
19. Musta A.C., Riederer K., Shemes S., et al. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. J Clin Microbiol 2009; 47:1640-4.
20. Takesue Y., Nakajima K., Takahashi Y., et al. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. J Infect Chemother 2010; 17:52-7.
21. Zelenitsky S., Alkurdi N., Weber Z., Ariano R., Zhanel G. Preferential emergence of reduced vancomycin susceptibility in healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates during continuous-infusion vancomycin therapy in an *in vitro* dynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3627-30.
22. Albur M.S., Bowker K., Weir I., Macgowan A. Factors influencing the clinical outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31:295-301.

23. Taylor M.E., Allon M. Practical vancomycin dosing in hemodialysis patients in the era of emerging vancomycin resistance: a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:1163-5.
24. Yamamoto T., Yasuno N., Katada S., Hisaka A., Hanafusa N., Noiri E., Yahagi N., Fujita T., Suzuki H. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (17):5804-12.
25. Allon M. Treatment Guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1):13-7.
26. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., Craven D.E., Flynn P., O'Grady N.P., Raad I.I., Rijnders B.J.A., Sherertz R.J., Warren D.K. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
27. Zelenitsky S.A., Ariano R.E., McCrae M.L., Vercaigne L.M. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55(4):527-33.
28. Ariano R.E., Fine A., Sitar D.S., Rexrode S., Zelenitsky S.A. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:681-7.