

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Радица С. Живковић Зарић**

**ПОПУЛАЦИОНА ФАРМАКОКИНЕТИКА ВАНКОМИЦИНА КОД**  
**ОДРАСЛИХ ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА**

**Докторска дисертација**

**Крагујевац, 2018**

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	4
1.1. Историја ванкомицина.....	4
1.2. Хемијска структура ванкомицина.....	5
1.3. Фармакодинамика ванкомицина.....	7
1.4. Фармакокинетика ванкомицина.....	10
1.5. Дозирање и начин примене ванкомицина.....	12
1.6. Интеракције ванкомицина са другим лековима.....	17
1.7. Нежељена дејства ванкомицина.....	17
1.8. Ванкомицин у трудноћи и лактацији.....	23
1.9. Ванкомицин и старија популација.....	24
1.10. Ванкомицин и бубрежна инсуфицијенција.....	24
1.11. Ванкомицин и инсуфицијенција јетре.....	25
1.12. Популациона фармакокинетика.....	26
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	31
2.1. Циљеви истраживања.....	31
2.2. Хипотезе истраживања.....	32
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД</b> .....	33
3.1. Врста студије.....	33
3.2. Испитаници.....	33
3.3. Узроковање.....	34
3.4. Анализа крви.....	35
3.5. Биохемијска анализа.....	36

3.6. Фармакокинетичка анализа.....	36
<b>4. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>44</b>
4.1. Израда базног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	44
4.2. Изградња пуног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	45
4.3. Изградња коначног модела ПФК ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	48
4.4. Валидација добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	51
4.5. Основне карактеристике пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	53
4.6. Израда базног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	55
4.7. Изградња пуног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	56
4.8. Изградња коначног модела ПФК ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	58
4.9. Валидација добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	60
4.10. Основне карактеристике пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	61
<b>5. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>64</b>
<b>6. ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>75</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>77</b>

## 1.УВОД

### 1.1 Историја ванкомицина

Ванкомицин, први гликопептидни антибиотик, откривен је 1950 године када је мисионар у Борнеу послао узорке земљишта свом пријатељу хемичару из компаније *EliLilly*, који је радио на програму откривања нових антибиотика који делују на пеницилин резистентни стафилокок. Организам изолован из земље (*Streptomyces orientalis*) продуковао је супстанцу 05865 која је била активна против већине грам позитивних бактерија. Неки анаеробни микроорганизми као што су клостридија и *Neisseria gonorrhoeae* су такође били осетљиви на ову супстанцу. Рађени су *in vitro* експерименти а касније и експерименти на животињама који су указали да ова супстанца може бити корисна код људи. Названа је "Мисисипи блато" због смеђе боје раствора и захтевала је прочишћавање. Као резултат свега настао је лек ванкомицин доступан за клиничка истраживања (Levine, 2006). Код добровољаца ванкомицин је достигао одговарајуће концентрације у различитим ткивима и показао успешно деловање против стафилокока, и то код осам од девет пацијената укључујући једног пацијента са ендокардитисом. Неуспех је био једино код пацијента се емпијемом плеуре. Расли су подаци о успеху ванкомицина и коначно је 1958 године од стране америчке Агенције за храну и лекове званично одобрен.

Међутим, са открићем метицилина 1958, а затим и цефалотина 1964, као и због своје токсичности ванкомицин је постао резервисан за озбиљне алергије на бета лактаме или за бактерије резистентне на нове лекове. Метицилин резистентни стафилокок (MRSA) настао је као резултат претеране употребе бета лактама и постао је велики проблем деведесетих година прошлог века. То је довело поново до шире употребе ванкомицина. Са годинама је откривена друга генерација липогликопептидних антибиотика, а осамдесетих година прошлог века дефинисана је хемијска структура ових антибиотика. Касних осамдесетих

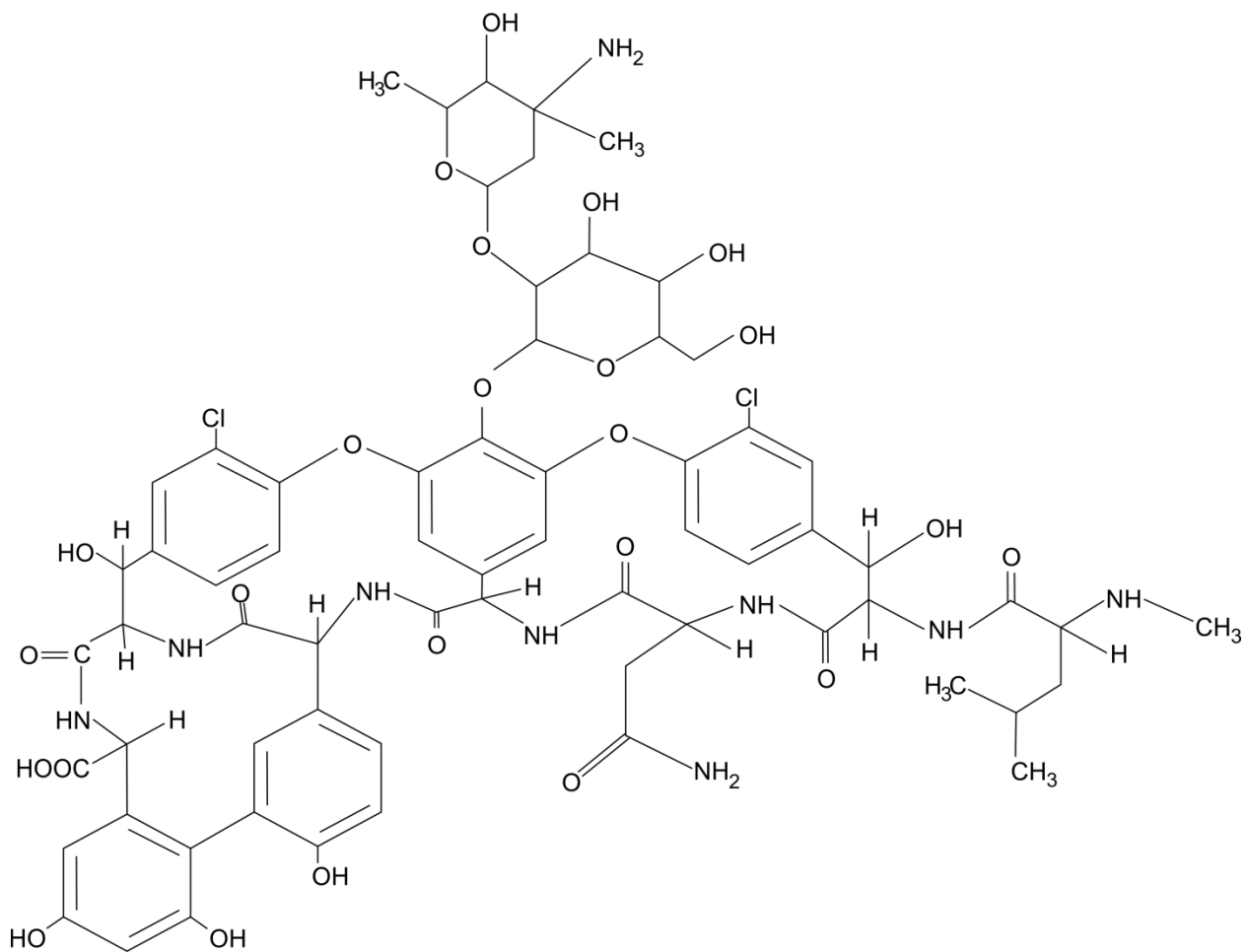
година клиничари у Европи почели су да користе теикопланин као алтернативу ванкомицину. Данас су синтетисани и гликопептиди друге генерације далбаванцин, оритавацин и телаванцин. Ристоцетин је убрзо повучен из употебе због своје токсичности на ћелије крви. Авопарцин и актапланин се користе у ветерини. Крајем деведесетих година документован је слаб одговор на ванкомицин код пацијената са *Staphylococcus aureus*, да би 2002 године изоловали први сој резистентан на ванкомицин (ВРСА). Резистенција грам позитивних бактерија, поготову ентерокока је настала због појаве *D-Ala-D-Lac* или *D-Ala-D-Ser* фенотипа. Замена *D-Ala* са *D-Lac* узроковала је нестанак водоничних веза у интеракцији антибиотика са бактеријским ѕидом. Последично, ванкомицин, теикопланин и далбаванцин су изгубили свију активност и као последица јавила се резистенција. Резистенција *S. Aureus-a* на ванкомицин градира се на хетерогени ванкомицин интермедијални (средње осетљив) (хВИСА), ванкомицин интермедијални (ВИСА) и ванкомицин резистентни (ВРСА) стафилокок. Високо резистентни сојеви су још увек ретки.

Данас око 800 000 пацијената прима ванкомицин сваке године, што износи око 14 000 кг лека широм света (Nightingale et al.2001). Гликопептидни антибиотици су активни против стафилокока, стрептокока, *Granulicatela spp.* и *Abiotrophia defectiva*, *Listeria spp.*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Rhodococcusequi*, *Lactobacillusacidophilus*, већине *Clostridium spp.*, и већине грам позитивних анаероба (Butler 2014, Levine 2006, Nailor 2009, Bruniera 2015).

## 1.2. Хемијска структура ванкомицина

Ванкомицин је изолован из актиномицете *Streptomyces orientalis*. Молекул се састоји из: хептапептидног језгра састављеног из два хлоринирана тирозина, три система фенилглицина, аспартичне киселина и *N-methy lleucina*. Молекул је цикличан због две етарне везе и угљеник-угљеник везе у различитим деловима хептапептидне кичме. Дисахарид је састављен из ванкозамина и глукозе и није део цикличне структуре. Механизам дејства ванкомицина је инхибиција биосинтезе ћелијског ѕида бактерија, или

боље речено инхибиција синтезе пептидогликана. Према томе, ванкомицин делује бактерицидно на бактерије које се деле. Ћелијски зид бактерија садржи пептидогликан који окружује целу бактерију. То је посебно изражено код грам позитивних бактерија, где се формирају слојеви пептидогликана са спољашње стране мембране, 40 слојева који се састоје из аминок-шећера *N-acetylglucosamine* and *N-acetylmuramic*. Други део се састоји из кратких пептидних резидуа. Ванкомицин инхибира синтезу ћелијског зида, формирајући стабилни нековалентни комплекс са мономерима муреина. Овај комплекс се држи са пет водоничних веза, улази у ћелијску мембрану и узрокује конформационе промене које резултују инхибицијом утискивања прекурсорних молекула у пептидогликански ланац ( Henson 2015, Pfeiffer 1981).



## Слика 1. Структурна формула ванкомицина

### 1.3 Фармакодинамика ванкомицина

Минимална инхибиторна концентрација и минимална бактерицидна концентрација (МИК и МБЦ) главни су параметри за мерење *invitro* активности антибиотика на разне патогене. Међутим они имају и неке недостатке. Иако су МИК и МБЦ одлични предиктори потенцијала антибиотика против организма који је узрок заразе, они у суштини не пружају информације о временском току антимикуробне активности. На пример, МБЦ обезбеђује минималне информације о степену бактерицидних и фунгицидних активности и о томе да ли убијање може бити повећано вишим концентрацијама лека. Поред тога, МИК не пружа никакве информације о ефектима инхибиције раста који могу настати након излагања антимикуробима. Ефекти убијања повећаних концентрација на бактерицидну и фунгицидну активност антимикуробних средстава у комбинацији са величином упорних ефеката дају много бољи опис временског тока антимикуробне активности од оног којег обезбеђује МИК и МБЦ (Nightingale et al.2001). Ванкомицин делује бактерицидно, стопа деловања је повезана са МИК(минимална инхибиторна концентрација) микроорганизама (Rybak 2006). Сматра се да је бактерија сензитивна на ванкомицин ако је МИК  $\leq 4\mu\text{g/ml}$ , средње осетљива уколико је МИК  $8-12\mu\text{g/ml}$ , а резистентна на ванкомицин уколико је МИК  $>32\mu\text{g/ml}$  (Nightingale et al.2001). Ванкомицин поседује извешан постантибиотски ефекат који је обрнуто сразмеран са величином инокулума (LaPlante et al. 2004). Неколико фармакодинамских парметара је предложено за мониторинг ванкомицина на клиници, укључујући да време ванкомицин-концентрација остаје изнад МИК ( $t \geq \text{МИК}$ ), однос површина испод криве-концентрације време са МИК (ПМК/МИК), и однос максималне концентрације у серуму са МИК ( $C_{\text{мах}}/\text{МИК}$ ). Базирано на *invitro* и животињским моделима као и на ограниченим студијама на људима, ПМК/МИК је најбољи показатељ дејства ванкомицина на *S. aureus* (Rybak 2006). Ретроспективна студија од стране Moise-

Broder са сарадницима указује да је ПИК/МИК  $\geq 400$  повезан са бољим процентом излечених пацијената који су боловали од пнеумоније. Ово је постало основа за препоруку ПИК/МИК  $\geq 400$  за достизање максималног ефекта лека. Ретроспективна анализа код пацијената са МРСА инфекцијом је показала неповољан исход код 53% пацијената. Неповољан исход повезан је са ПИК/МИК испод 421. Ипак, да би се установила ПИК потребно је више узорака серума што анализу чини неподобном за ширу употребу (Moise-Broder et al. 2004). Због тога се препоручује ТДМ (therapeutic drug monitoring-терапијско праћење концентрације лека у серуму пацијента) на крају дозног интервала. Користећи Монте Карло симулацију Patel са сарадницима је рачунао вероватноћу достизања ПИК/МИК  $\geq 400$  за МИК од 0.5 до 2 mg/l. За МИК од 2 mg/l, најагресивнији дозни режим (2 g iv. на 12 h) водио је излечењу у 57%, а вероватноћа за оштећењем бубрежне функције била је 34% и 14% за пацијенте у јединици интензивне неге и ван ње. За МИК 1 mg/ml, 3 грама дневно водило је излечењу у 79% а ризик од оштећења бубрега био је 25% и 9% за пацијенте у јединици интензивне неге и ван ње (Patel et al. 2011). Неке студије су пронашле да не постоји веза између K<sub>min</sub>/МИК са исходом лечења (Holmes et al. 2013).

Централни фармакодинамски параметар за ванкомицин је МИК. Има више метода за мерење МИК-а, а супа микродилуција јесте златни стандард. Осим те методе постоји и Е тест као и аутоматски системи *Phoenix* и *MicroScan* (Rybak et al. 2013). Различити тестови и различити резултати имају директне клиничке последице. *Lodise* са сарадницима посматрао је изложеност ванкомицину код пацијената са стафилококном инфекцијом крви. Поредили су вредност МИК добијене са супа микродилуцијом и Е тестом и установили су ниже вредности микродилуцијом. Изолати у већини случајева имају МИК микродилуцијом 1 mg/ml, а Е тестом mg/ml, и циљне вредности ПИК 550–650 mgh/l, што одговара адекватној заштићености пацијента.

Највећи проблем у пракси претставља хетерогени ванкомицин интермедијално сензитивни стафилокок. Инокулат је често веома мали, и ништа се не може уочити стандардним тестовима. Скоријег датума се појавио медијум *LBJMR* (*LucieBardet-Jean-MarcRolain*) којим се могу детектовати колистин резистене Грам негативне бактерије као и ванкомицин резистентне грам позитивне бактерије, укључујући ентерококе. Уочавају се



као жуте колоније на љубичастом агару. Инкубација је на 37°C, 24 часа, и даље се колоније могу идентификовати МАЛТИ-ТОФ тестом, као и *PCR*-ом (Bardet et al. 2017).

*Enterococcus species* јесте микроорганизам који насељава гастроинтестинални тракт, али може изазвати озбиљне инфекције као што је бактеријемија, септикемија или ендокардитис. Инфекције крви изазване ванкомицин резистентним ентерококом често су праћене високом стопом морбидитета и морталитета, као и продужењем хоспитализације. Када се дијагностикује касније од 48 часова значајно се повећава стопа морталитета. Отежавајући фактор је то што се хемокултуре инкубирају од 48 до 72 сата. Публикована је студија која указује на то да је откривен хемокултура есеј (БЦГП), квалитативни дијагностички есеј који користи микрочип технологију да детектује бактеријску *DNK*. За 2,5 часова може да детектује 12 познатих врста Грам позитивних бактерија. Доказано је да се овим тестом значајно брже детектују инфекције крви, раније се могу дати антибиотици, те се самим тим смањује се стопа морталитета (Nakagawa et al. 2018). Последњих година јавља се ентерокок резистентан на ванкомицин. Још је студија из 1999 у Индији указала на опасност настанка ванкомицин резистентног ентерокока. Разлог томе је честа употреба цефалоспорина са широким спектром дејства као и ванкомицина у болницама широм света. Још већи проблем је што су неке студије показале да ентерокок постаје резистентан на тигециклин и линезолид. Сматра се да је примарно место инфекције ентерококом гастроинтестинални тракт, одакле се инфекција даље преноси по целом организму, а затим у болницама и на друге пацијенте. Оно што суштински представља опасност јесте да се резистенција може проширити на друге грам позитивне бактерије пре свега на стафилокок (Purohit et al. 2017). Што се тиче метицилин резистентног стафилокока аутори у Кини радили су метаанализу где су поредили ефикасност линезолида са ванкомицином и закључили да линезолид често има предност у оваквим ситуацијама (Linnet et al. 2017). Водичи, са друге стране, препоручују да је потребно достићи концентрацију ванкомицина у крви од 15–20 mg/l, код одраслих пацијената са инфекцијом *S. Aureus-o*, да би се избегла шанса за стварањем резистенције. (Jeffres et al. 2017)

Достизање одговарајуће концентрације ванкомицина у крви пацијената је повезано са већом активношћу против МРСА. Међутим, концентрације ванкомицина веће од 15 mg/ml

у корелацији су са већим процентом оштећења бубрежне функције (Rybak et al. 2006) те је препоручљив терапијски мониторинг лека. Постоји неколико ограничења у вођењу мерењем концентрација одржавања за даље дозирање ванкомицина. Измерена концентрација представља мерење на крају дозног интервала, и претенциозно је понекад само на основу ње предвидети концентрацију ванкомицина за време терапије (Patel et al.2011).

Серија симулација која рачуна вероватноћу достизања циљане површине испод концентрација време криве (ПИК) до минималне инхибиторне концентрације (МИК), односа (ПИК/МИК) од Ц 400, и развијање нефротоксичности налази висок степен интраиндивидуалне варијабилности када се узме у обзир доза ванкомицина, јединица интензивне неге, и клиренс креатинина (Patel et al.2011). Како су концентрације одржавања ванкомицина у серуму 15–20 mg/l повезане са оштећењем бубрежне функције, у овим симулацијама нису резултирале оптималним ПИК/МИК односом, поготову када је МИК за заражени организам износио 2 mg/l. Фокус на оптимални ПИК/МИК однос је код МРСА, док код других бактерија фармакодинамски циљеви нису тако добро дефинисани (Parrillo et al.2014). Иако је корелација између концентрација ванкомицина и нефротоксичности пронађена, корелација између концентрација и исхода лечења по неким ауторима није јака. (vanHal et al.2013 ).

#### **1.4. Фармакокинетика ванкомицина**

Ванкомицин је доступан у парентералној форми, као капсула и као суспензија. Слабо се апсорбује из гастроинтестиналног тракта те се користи за лечење колитиса изазваног *S. difficile*. Интрамускуларна ињекција није индикована због великог локалног бола (Lodeetal.1990). Ванкомицин је велики гликопептид, молекуларне тежине~1450 Da (Rybak 2006). Не апсорбује се оралним путем и елиминише се путем бубрега неизмењен 80%–90% (Matzke et al.1986). Фармакокинетски профил ванкомицина је комплексан и карактерише се са 2 или 3 фармакокинетска одељка ( Matzke et al.1984). Примењује се интравенски са трајањем инфузије најмање сат времена, да би се смањила вероватноћа за

нежељеним ефектима. Код пацијената са нормалним клиренсом креатинина ванкомицин има а-дистрибуциону фазу од ~30 min до 1 h и b- полувреме елиминације од 6–12 h. Волумен дистрибуције је 0.4–1 l/kg (Matzke et al.1986). Везивање ванкомицина за протеине плазме је од 10% до 50% (Ackerman et al.1988). Фактори који утичу на активност ванкомицина укључују његову дистрибуцију у ткиву, величину инокулума, и везивање за протеине плазме.

Ванкомицин улази у многе просторе у телу, а концентрација зависи и од степена запаљења у ткиву. Продирање ванкомицина у ЦНС код пацијената са здравим можданим овојницама је ниско (0–3.45 mg/l). Очекивано, инфламиране овојнице побољшавају пенетрацију у ЦНС са концентрацијом од 6.4–11.1 mg/l (Albanese et al.2000). Пенетрација ванкомицина у плућа је варијабилна. *Cruciani* је истраживао пенетрацију ванкомицина у плућа код 36 пацијената са парцијалном лобектомијом плућног ткива. После интравенске примене од 1 g ванкомицина концентрација је варирала од 0 до 12,2 mg/l, са средњом концентрацијом од 2,8 mg/l и пенетрацијом 41% (Cruciani et al.1996). Код здравих волонтера је пенетрација у ткиво износила 2,4 mg/l, односно 52% (Rodvold et al.2011). *Craig u Andes* (Craig et al.2010), су поредили ефикасност ванкомицина са оритавацином у бутној кости и плућима код мишева. Оритавацин је био подједнако ефикасан у оба ткива а ванкомицин је био мање ефикасан у плућном ткиву. Ниво ванкомицина изнад 75% се уочава у асцити, перикардној и синовијалној течности, изнад 50 % у плеуралној течности, изнад 30-50% у жучи, а изнад 1-37% у цереброспиналној течности.

Утицај инокулума је био испитиван у *in vitro* фармакодинамском моделу. (LaPlante et al.2004). Активност ванкомицина, нафцилина, даптомицина и линезолида је био испитиван у унапређеном инокулуму од  $10^6 \log_{10} cfu/g$  високом инокулуму од  $\log_{10} cfu/g$  током 72 часа. У мањем инокулуму су сви лекови осим линезолида показали сличну активност, а у већем инокулуму нафцилин и ванкомицин нису имали ефекта, даптомицин мало. Линезолид је бактериостатик, па не зависи од величине инокулума.

Иако је доста студија показало да је везивање ванкомицина за протеине плазме умерено, постоје бројне *in vitro* студије које показују повећану МИК као резултат присутности албумина док је присуство серума давало варијабилне резултате (LaPlante et al.2004).

## 1.5. Дозирање и начин примене ванкомицина

Ванкомицин хидрохлорид се даје интравенски пацијентима у болницама, и доступан је у облику стерилног праха спремног за растварање. Водичи препоручују растварање од 2,5 до 5 *mg/ml*. Дозирање ванкомицина је углавном следеће: (1) пацијенти са нормалном бубрежном функцијом добијају интермитентном инфузијом 15–20 *mg/kg* (базирано на тренутној телесној тежини) на сваких 8–12 h; (2) однос површине испод криве за укупну дневну дозу (ПИК 24) до минималне инхибиторне концентрације (МИК) од Ц 400 треба достићи за клиничке ефекте; (3) концентрација одржавања од 15–20 *mg/l* у серуму је препоручена за озбиљне МРСА инфекције као што је бактеријемија и пнеумонија; и (4) ударна доза од 25–30 *mg/kg* (базирано на тренутној телесној тежини) треба бити разматрана да би се брзо достигла концентрација ванкомицина у равнотежном стању (Elbarbry 2018).

*Rosini* са сарадницима је проучавао ефекат ударне дозе ванкомицина код 99 пацијента у Ургентном центру. Једна група пацијената је добијала ударну дозу од 30 *mg/kg* а друга група је добијала стандардну дозу од 15 *mg/kg*. Закључили су да су пацијенти са ударном дозом пре досегли одговарајуће концентрације у серуму а да то није имало утицаја на нежељене ефекте (Rosini et al.2015). *Truong* са сарадницима је спровео опсервациону студију са пацијентима у интензивној неги. Закључак је био да се бољи терапијски ефекти остварују са ударном дозом, као и да се раније достиже одговарајућа концентрација ванкомицина у серуму него код пацијената који нису добијали ударну дозу (Truong et al.2012).

Постоје још многе студије које показују да је пожељно дати ударну дозу ванкомицина поготову код критично болесних пацијената. Разлог је у томе што је са стандардним дозирањем потребно неколико дана да би се остварила концентрација у серуму 15-20 *mmol/l* што може бити проблематично уколико је пацијент у критичном стању, док се са ударном дозом концентрација много брже постиже (Reardon et al. 2015).

Што се тиче администрације ванкомицина он се може дати као интермитентна, продужена или континуирана инфузија. Генерално, у САД-у се чешће користи интермитентна а у Европи континуирана инфузија. Рађене су студије у Белгији, и они су закључили да је континуирана инфузија ванкомицина препоручљива како за пацијенте у интензивној неги тако и ван ње (Buyle et al 2013). Elbarbry је објавио прегледни чланак у коме дискутује да ли је боље користити интермитентну или континуирану инфузију. Закључак је да континуирана инфузија има већих предности. Предност је да је концентрација одржавања константна за разлику од интермитентне инфузије. Код интермитентне инфузије, уколико се даје већа доза у мање дозних интервала, имаћемо већу максималну концентрацију а нижу концентрацију одржавања. Уколико се пак ординира нижа доза у више дозних интервала имаћемо нижу максималну концентрацију а већу концентрацију одржавања. Ове флукуације код интермитентне инфузије могу чешће узроковати оштећење бубрега, на пример. Константна концентрација ванкомицина која се јавља након континуиране инфузије узрокује да се ређе јављају сојеви бактерија резистентни на ванкомицин. Континуирана инфузија је повољнија и са економске тачке гледишта. Разлози за то су: а) брже достизање жељене концентрације ванкомицина у крви пацијента, б) мање узорака крви за мониторинг лека, в) самим тим и мање рада око узорака крви. Главни проблеми везани за администрацију ванкомицина континуираном инфузијом је његова стабилност у раствору на дужи период, као и на компатибилност са другим супстанцама у инфузионм паковању. Студије су показале да је ванкомицин стабилан у 5% декстрази и 0,9% раствору натријум хлорида, 48 сати на собној температури, и дневној светлости. Доказано је да постоје лекови који су физички инкопатибилни са ванкомицином а то су амобарбитал, азтреонам, бивалирудин, даптомицин, дексаметазон, фурсемид, хепарин и фенбарбитал као и хумани албумин. Ове лекове никада не треба давати заједно са ванкомицином. Уколико је то заиста неопходно потребно је: 1) користити одвојене венске линије, 2) Фолијев катетер, 3) коришћење алтернативне терапије као што су аминокликозиди, 4) тренутно прекинути администрацију ванкомицина (Elbarbry 2018). Постоје подаци који указују да је континуирана инфузија пожељна и код неурохируршких пацијената. Достижу се раније, више концентрације у плазми, побољшава се фармакодинамика, а без значајнијег уочавања нежељених ефеката (Hong et al. 2015).

Упркос водичима за дозирање ванкомицина, клиничари се боре са изазовом да дозирају ванкомицин код тешко болесних и гојазних пацијената, због разлике у везивању за протеине плазме, волумену дистрибуције и клиренсу. Проспективна фармакокинетска студија међу критично оболелим пацијентима показала је велику интериндивидуалну варијабилност у фармакокинезици и фармакодинамици; континуирана инфузија је повезана са већим степеном постизања жељене концентрације у серуму. Дозирање ванкомицина код гојазних пацијената је, ударна доза 25–30 mg/kg праћена дозом одржавања 15–20 mg/kg подељена на 8 или 12 часова (Durand et al.2018).

Интересантна је појава ванкомицина у облику праха у хирургији (Adogwa et al.2017). Користи се за ране након хируршке интервенције као профилакса и може у великом проценту смањити шансе за развој инфекције. Нарочито је нашао примену у неурохирургији, на интервенцијама на кичменом стубу. Ванкомицин прах омогућава широки спектар дејства, мале трошкове, а и пошто се апликује локално смањује шансу за нежељена дејства. Sweet са сарадницима уочио је смањење инфекције ране постоперативно са 2,6% на 0,2 % (Sweet et al.2011). Обзиром да се у хирургији цефалоспорини ординирани интравенски дају профилактички, сматра се да је ванкомицин у облику праха ефикаснији од њих. Разлог томе је што ванкомицин боље делује на два најчешћа изолата MRSA и *S.Epidermidis*. Главни недостатак коришћења ванкомицина у овом облику је тај што повећава проценат инфекције ране грам негативним микроорганизмима као што је *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsella spp* (Heu et al. 2017). Поставља се питање дали се може користити неограничена количина ванкомицина локално, а да при том не делује штетно ни на једну групу ћелија у околном ткиву. Када се 1 g ванкомицина апикује у кост, а 1 g у рану локална концентрација ванкомицина износи 260-2900 µg/mL непосредно након интервенције, а следећег дана 50-730 µg/mL. Аутори у Калифорнији су претпоставили да велике дозе ванкомицина локално могу деловати токсично на мезенхимале стем ћелије (МСЋ). У резултатима су описали да постоји повезаност концентрације ванкомицина локално са процентом смрти МСЋ, и то 9.43% са 400 µg/mL, 13.79% са 1600 µg/mL, 19.35% са 3200 µg/mL, 24.82% са 6400 µg/mL и 51.83% са 12800 µg/ml. Тако да не треба користити реченицу ' што више ванкомицина то боље', већ треба користити тачно прописане дозе.(Chu et al.2017).

Ванкомицин се по неким ауторима у неурохирургији може користити интравентрикуларно. Наиме, пролазак ванкомицина кроз крв-мождану баријеру је мали, и често недовољан код инфекција централног нервног система. Студије су показале да ванкомицин апликован интравенски и истовремено интравентрикуларно значајно повећава проценат излечења пацијента. По неким ауторима овај начин апликације носи опасност од губитка слуха, као и еозинофилије али се то може превазићи адекватним апликовањем лека и праћењем његове концентрације у серуму и цереброспиналној течности (Chen et al.2015).

У ортопедији се такође ванкомицин може користити локално. Наиме, облаже се кост ванкомицином у току операције да би се смањила шанса за настанак инфекције, као и за системским нежељеним ефектима. *FlorianAmerstorfer* и сарадници су утврдили да је након такве интервенције локално измерена концентрација ванкомицина висока, док је у системској циркулацији ниска и нема пораста креатинина у серуму, као последица употребе ванкомицина (Amerstorfer et al.2017).*Wahl* са ауторима је радио студију на 87 пацијената којима је имплантиран *CaSO4* са ванкомицином. Закључено је да таква апликација има много предности, локално се постижу високе концентрације ванкомицина а системски не прелазе  $10\text{mg/ml}$ . Локална апликација, до 6 g ванкомицина је безбедна чак и код пацијената који након операције имају проблем са бубрезима (Wahl et al.2017).

Ванкомицин се користи у облику пасте у грудној хирургији. Америчка асоцијација за грудну хирургију предлаже коришћење ванкомицина пре и након отварања стернума у свим операцијама грудног коша јер се тиме значајно смањују шансе за површинске и дубоке инфекције (Lazar 2018). Метаанализа из 2018 године указује на значај локалне терапије ванкомицином за превенцију инфекције ране, нарочито у неурохирургији. Уочено је да има значаја и у кранијалној хирургији. Мана ове терапије је што инхибира фибробласте и отежава зарастање ране, поготову тврде можданице. Потребно је спровести студије које ће показати која количина ванкомицина ће имати ефекта, а да притом не успорава зарастање ране (Texakalidis et al. 2018).

У последње време забележен је пораст резистенције *S.epidermidis* на ванкомицин стварањем биофилма. Уочено је да у овим случајевима се може појачати дејство ванкомицина истовременим коришћењем ултразвука, што се назива биоакустичним

ефектом. Студија је показала да се истовременом применом ултразвука, ванкомицина и микрочестица може знатно повећати број убијених бактерија. То је пре свега доказано у *in vitro* условима на зецу. Доказано је да ултразвук, ванкомицин и микрочестице делују синергистички (Dong et al 2018). Интересантно је да је рађена студија која је показала да комплекси цинка заједно са ванкомицином потенцирају његово дејство, односно да је већа активност ванкомицина против ванкомицин резистентног стафилокока (Zarkan et al.2017).

Ванкомицин се често користи *per os* за инфекције гастроинтестиналног тракта бактеријом *C. Difficile*. Литература налаже да се прво ординира метронидазол орално, ако нема задовољавајућег одговора, ординира се ванкомицин 500 mg дневно, подељено у две дозе. Новији лек који се помиње је фидаксомицин, макролидни антибиотик. Рађена је студија у која је обухватила пацијенте у Канади, САД-у, и Европи где се пореде фидаксомицин и ванкомицин. Закључак је да је фидаксомицин бољи јер су мање шансе за повратак инфекције (Reveles et al.2017).

У принципу, подаци из литературе указују да се орално ординиран ванкомицин не апсорбује, односно да је његова биорасположивост мала. Али, постоје изузеци као у случају бубрежне инсуфицијенције, или оштећене слузокоже црева, када је забележена висока концентрација ванкомицина у серуму. Скорије је наведен приказ случаја 54 година старог Јапанца са колоректалним карциномом и бубрежном инсуфицијенцијом, коме је након орално датог ванкомицина седмог дана измерена концентрација од 25,8 $\mu$ g/ml (Yamazaki et al.2017). Доста студија последњиј година је показало позитиван утицај ванкомицина на примарни склерозирајући холангитис (ПСХ). То је хронична инфламаторна болест жучних путева која погађа 5% пацијената са улцерозним колитисом и води појачаном ризику од карцинома жучних путева и колоректалног карцинома. Студија у Француској је имала резултате на три пацијента која су добијала 500 мг ванкомицина орално два пута дневно уђу у ремисију. Поправили су се и резултати јетре такође ( de Chambrun et al.2018). Аутори из Аустралије су публиковали приказ случаја 33 године старог пацијента са примарним склерозирјућим холангитисом који је повољно одговорио на терапију ванкомицином *per os*. Пацијент је имао холангитис од детињства, патио је и од улцерозног колитиса. Урађена је трансплантација јетре, али је пацијент и



даље имао присутан холангитис. Пошто се орално дат ванкомицин најчешће слабо апсорбује, он је делујући на бактерије у цревима највероватније утицао на излечење примарног склерозирајућег холангитиса ( Neу et al. 2017).

### **1.6. Интеракције ванкомицина са другим лековим**

Постоје студије које указују да комбинација ванкомицина са одређеним лековима потенцира нежељене ефекте терапије. Goetz са сарадницима (Goetz et al.1993) је показао да комбинација ванкомицина са аминогликозидима узрокује пораст креатинина у серуму и слабљење бубрежне функције. *Rybak* са сарадницима (Rybak et al.1990) указују на већу инциденцу нефротоксичности ванкомицина у комбинацији са аминогликозидима, него када се даје само ванкомицин. Комбинација ванкомицина са колистином такође повећава проценат пацијената са оштећењем бубрега(Ghafur et al.2017). Ординирање ванкомицина са амфотерицином Б по неким ауторима узрокује нефротоксичност у 100% случајева (Khalili et al.2013). У последње време доста се пише о интеракцији између ванкомицина и пиперацилин-тазобактама (ПТ). По неким метатанализама сматра се да је инциденца акутне бубрежне инсуфицијенције 7% до 49%. У студији из 2018 године праћена је група пацијената који су примали ванкомицин са пиперацилин тазобактамом и група пацијената која је примала ванкомицин и меропенем. Значајно је већа инциденца бубрежне инсуфицијенције код пацијената који су добијали ПТ(16.5% vs 3.6%; p=0.009)(Robertson et al.2018).

### **1.7. Нежељена дејства ванкомицина**

За најпознатије нежељено дејство ванкомицина, сматра се нефротоксичност. Сматра се да се по неким ауторима да се нефротоксичност може јавити у 10-20 % случајева, као и код 30-40% пацијената након стандардних као и високих доза ванкомицина након 5 до 7 дана терапије, мада може да се јави и након 14 дана терапије (Elyasi et al.2012). Заправо се јавља вишак слободних радикала и оксидативни стрес у ћелијама проксималних реналних тубула што на крају резултира исхемијом. Запажено је да нефротоксичност зависи од транспортних процеса из крви до тубуларних ћелија кроз базолатералну мембрану. Бројни фактори утичу на оштећење бубрега узроковано ванкомицином. *Elyasi* и сарадници, наводе да су веће дозе ванкомицина (>4 g/дневно) повезане са оштећењем бубрега. Пацијенти који примају већу дозу такође имају шансу да оштећење бубрега развију брже. Већа концентрација одржавања ванкомицина у серуму (>15–20 mg/l, посебно>20 mg/l), веће концентрације непосредно након администрације, као и ПИК су ризични фактори. Трајање терапије такође утиче на оштећење бубрега (vanHal et al.2013). Трајање терапије ванкомицином дуже од једне недеље повећава ризик од 6 до 21%; трајање терапије дуже од две недеље утиче да проценат расте на 30%. Континуирана инфузија показује мању нефротоксичност од интермитентне инфузије. Кoadминистрација нефротоксичних лекова повећава процента оштећења бубрега на 35%. Често се спомиње као проблематична коадминистрација са аминогликозидима. Карактеристике самих пацијената такође утичу на нефротоксичност. Болести као сепса, траума, панкреатитис, велике хируршке интервенције, опекотине могу повећати шансу за оштећењем бубрега. Декубитални улкус, малигне болести, неутропенија, перитонитис такође повећавају шансу за обољење бубрега.

Оштећење бубрега узроковано ванкомицином није забележено у педијатрији. Разлог томе је вероватно јер деца имају мање коморбидитета, нормалну бубрежну функцију као и мање друге терапије. Оштећење бубрега је углавном реверзибилно. Ретко је оштећење бубрега толико тешко да захтева дијализу. Такву терапију по неким ауторима захтева 3% пацијената (vanHal et al.2013).

Испитиван је утицај циластатина на ванкомицином узроковано оштећење бубрега. Циластатин је молекул који инхибира пептид дехидрогеназу. Он се даје са имипенемом да спречио његову хидролизу дехидрогеназом. Публиковани су радови где се уочава

циластатин може деловати протективно на бубрега када се дале са лековима који су нефротоксични али није било утврђено на који начин се то дешава. Аутори су уочили у *in vivo* моделу да циластатин смањује оксидативни стрес у ћелијама и да смањује концентрацију ванкомицина у ћелијама бубрега. Сматра се да долази до јачања ефекта П-гликопротеина, чија је улога да избацује стране супстанце из ћелија. Потребно је урадити још студија на пацијентима али ова чињенице би могла утицати да се и ванкомицин даје са циластатином (Im et al.2017).

Теикопланин узрокује оштећење бубрега али мање него ванкомицин. Svetitskyи сарадници уочили су релативни ризик од 0,44 (95% CI, 0,32–0,61) за 21 истраживање и 0,33 (95% CI, 0,22–0,50) за 17 истраживања поредећи теикопланин и ванкомицин (Svetitsky et al. 2009). Тешко оштећење бубрега је примећено само код пацијента који примају ванкомицин.

Ототоксичност је још једно нежељено дејство ванкомицина које се често помиње у литератури. Forouzesah са сарадницима је радио студију у којој је посматрао утицај ванкомицина на слух пацијената. У питању је ретроспективна студија која је обухватила 89 пацијената који су примали ванкомицин дуже од 14 дана. Закључено је да је код 11 пацијената (12%) дошло до погоршања аудиолошког налаза. Интересантно је да је закључак био да пацијенти старији од 53 године имају много веће шансе за оштећењем слухаванкомицином него млађи пацијенти (Forouzesah et al.2009).

Синдром црвеног човека (СЦЧ) је најчешће нежељено дејство на ванкомицин, јавља се у 5-50% пацијената и код 90 % здравих добровољаца (Myers et al.2012.) Он обухвата читав спектар симптома од црвенила преко уртикарије до генерализованог еритема, чак и до пада артеријског притиска. Патофизиолошки укључује ванкомицин индуковану дегранулацију мастоцота, ослобађање хистамина без имунолошког процеса у суштини. Повезан је са коришћењем опијоидних аналгетика, као нестереоидних антиинфламаторних лекова. Може се лако спречити споријом инфузијом или премедикацијом дифенилхидрамином и ранитидином (Rubinstein et al.2014 ). Мултицентрична ретроспективна студија од 546 хоспитализованих пацијената указује да пацијенти старости 21 године и млађи, Азијати, са историјом СЦЧ, који су добијали дозу ванкомицина већу од 10 mg/kg, и измерена им је концентрација ванкомицина већа до 5 mg/ml, имају повећан ризик за развој СЦЧ. У прегледном чланку (Svetitskyetal.), аутори су нашли 5% стопу СЦЧ међу одраслима и

ниједан случај код пацијената који примају теикопланин. Код примене теикопланина много су мање шансе за синдромом црвеног човека (Cavalcanti et al.2010). Забележен је случај, где је употреба ванкомицина повезана са крварењем из утеруса. Радило се о 34 године старој жени која је лечена од инфекције нокта. Дат је ванкомицин интравенски. У току давања она је почела да осећа свраб и уочавало се црвенило лица. Након тога се жалила на бол у доњем делу стомака, и затим се наводи да се јавило крварење из вагине. Ово је објашњено ослобађањем хистамина који може да узрокује и контракције материце (Bader et al.2010).

Антибиотици и антиконвулзивни лекови најчешће изазивају алергијске реакције. Оне могу бити узроковане имуним или неимуним механизмима, а кожане манифестације се најчешће јављају као последице истих. Класификују се као тешке када су кожане лезије опсежне, или када захватају пуно органа. Синдром преосетљивости на лек, Стивен-Џонсонов синдром, токсичана епидермалана некролиза, акутна пустулозна реакција спадају у најтеже реакције коже на лекове.

IgA булозни дерматитис је ретка реакција на ванкомицин али је ипак забележена његова појава. То је обољење коже које карактерише депозите IgA антитела дуж базалне мембране. Може бити идиопатско или индуковано лековима, где су ређе захваћене мукозе. Скорије је између осталих забележен је приказ случаја 88 година старог мушкарца који је развио ово обољење након употебе ванкомицина. Симптоми почињу до месец дана од увођења лека и могу трајати пар недеља по његовом укидању. Неретко је потребна и системска терапија кортикостероидима (Vinnakota et al.2018).

Уртикарија, ексфолијативни дерматитис, макуларна оспа, еозинофилија, васкулитис, анафилакса, као и васкуларни колапс се понекад могу повезати са ванкомицином. Међутим најчешће манифестације су макуларна кожна оспа и анафилакса, укључујући хипотензију, диспнеју, уртикарију, и свраб. Кожна оспа се карактерише променама које могу да сврбе по телу најчешће, и горњим екстремитетима. Такав осип најчешће нестане за 7 до 10 дана, после престанка узимања лека. Уртикарија се најчешће појављује око 7-14 дана након излагања леку, и карактерише се краткотрајним еритематозним променама. Анафилакса која је узрокована лековима се јавља у око 13-20% случајева. То је потенцијално тежак облик алергије, повезан са IgE. Стање где су рад срца као и крвни

притисак поремећени. То је реакција при којој се ослобађају медијатори запаљења, хистамин и други, узрокујући вазодилатацију, бронхоконстрикцију, повећавајући пермеабилност крвних судова, активирајући аутономни нервни систем, и мукозну хиперсекрецију (McAuley 2012).

Ванкомицином индукована неутропенија дефинише се као апсолутни број неутрофила мањи од 1000/ml, јавља се код 2-12 % пацијената (Black et al. 2011). Некада се сматрало да је неутропенија последица примеса ванкомицина, данас се зна да она постоји упркос чистоћи данашњих формулација. Не зна се порекло неутропеније али се сматра да је она повезана са имуним одговором. Костна срж код ових пацијената указује на гранулоцитну хипоплазију, нормалне мијелоидне прекурсорне ћелије са благом хипоцелуларношћу, као и гранулоцитну хиперплазију са нормалним сазревањем (Smith et al. 1999). Неки аутори наводе да ванкомицином индукована неутропенија не мора бити повезана са дневном дозом, кумулативном дозом и супратерапеутским концентрацијама, али је повезана са дужином трајања терапије (Black et al. 2011). Већина случајева се јавља након двадестог дана терапије, па се препоручује недељно мерење концентрације белих крвних зрнаца за пацијенте који дуже примају лек. Углавном се број белих крвних зрнаца и неутрофила враћа на нормалу након 2-5 дана од престанка терапије.

Први документован случај теикопланином индуковане леукопеније био је 1989 године. Неутропенија изазвана теикопланином за разлику од ванкомицина по неким ауторима јесте повезана са висином дневне дозе. Теикопланин, а пре свега ванкомицин у неким случајевима могу изазвати леком индуковани хиперсензитивни синдром који се манифестује, повишеном температуром, лимфаденопатијом на врату, отежаним дисањем, повишеним ЦРП-ом као и еозинофилијом (Lam et al. 2017). Сматра се да је разлог ванкомицином узрокованог хиперсензитивног синдрома између осталог тај што се ванкомицин највише прописиван антибиотик у болницама (Magill et al. 2014). Уочава се да је разлог настанка овог синдрома генетски недостатак одређених ензима неопходних за метаболизам лекова (Fernando 2014).

У литератури се може наћи и приказ случаја седамдесетдвогодишње жене са изненадним, по живот опасном тромбоцитопенијом узроковану ванкомицином. Дошло је до формирања ванкомицин зависних антитела, што је утврђено проточном цитометријом. То је редак

случај али због акутног крварења из гастроинтестиналног тракта је могао бити фаталан (Yamanouchi et al.2016).

Први случај ванкомицином узрокованог повишења ензима јетре забележен је 2006. Старији мушкарац је примао ванкомицин за инфекцију бактеријом *C.difficile*, и дошло је до значајног скока аланин аминотрансферазе и аспартат аминотрансферазе (Cadle et al.2006). За годину дана описано је 14 случајева скока трансаминаза и хипербилирубинемije, од којих је 71,4% било повезано са леком, а 86% није било озбиљно. Забележени су и случајеви скока аспартат аминотрансферазе и аланин аминотрансферазе више од пет пута.

*Chen* и сарадници су спровели метаанализу где су пратили истраживања у којима се спомиње утицај ванкомицина на ензиме јетре. Уочено је да су аминотрансферазе благо до умерено увећане у већини случајева, а нема доказа да узимање лека може утицати на озбиљније обољење саме јетре. Аутори претпостављају да је хепатотоксичност последица директног оштећења ћелија јетре или као последица оштећења ћелија од стране самог имуног система. За теикопланин, на пример, нема таквих извештаја.

Неки изоловани случајеви су примећени у смислу нежељених ефеката ванкомицина и теикопланина. *Benoit* и сарадници су уочили случај тешког тремора код 69-тогодишње пацијенткиње са историјом есемцијалног тремора (Benoit et al.2012). У литератури је описано неколико случајева тремора који би могли бити узроковани ванкомицином. Године старости тих пацијената биле су 73, и за две се сматра да су озбиљна реакција. Генерално, већа је инциденца тремора индукованог ванкомицином код пацијената око 80 година старости. Неки су захтевали и хоспитализацију. Патофизиологија тремора није до краја разјашњена. Теикопланин може такође изазвати тремор али у много блажој форми (Stille et al.1988). У литератури се за теикопланин спомиње, у пар случајева комплетан срчани застој (Sharif-Yakanetal.2013). У новијој литератури је описан случај акутног коронарног синдрома као алергијске реакције на ванкомицин. Други назив овакве алергијске реакције јесте Кунис синдром. Постоје три варијанте овог синдрома, а код пацијенткиње старе 83 године описан је тип 1. Након администрације ванкомицина, пацијенткиња није реаговала дражи, а ЕКГ је показао промене у смислу инфаркта

миокарда. Када је алерген отклоњен ЕКГ се нормализовао. Убрзо је пацијенткиња отпуштена кући (Martinez et al.2018).

## 1.8 Ванкомицин у трудноћи и лактацији

Сматра се да 80% лекова који се дају трудницама чине антибиотици. Да би се утврдио тератогени потенцијал лекова Америчка Агенција за Храну и Лекове формирала је категоризацију ризичних лекова у трудноћи. Донета је одлука да се сваки лек може сврстати у категорије А, Б, Ц, Д и Х.Од 2015 године се посматра за сваки лек и његов утицај на трудноћу, лактацију, и репродуктивни потенцијал.

Ванкомицин је гликопептид који спада у Б категорију, тако да је безбедан у трудноћи за озбиљне инфекције грам позитивним бактеријама, у другом и трећем триместру трудноће. Ванкомицин се широко дистрибуира у организму, примарно се елиминише преко бубрега, и везује се за протеине плазме што може утицати на варирање његове концентрације у трудноћи. Пролази крв-плаценталну баријеру, и може се наћи у умбиликалној вени.Никакве абнормалности на фетусима нису нађене након употебе ванкомицина, као што је оштећење бубрега или губитак слуха. Ограничени су подаци за употребу ванкомицина у првом триместру, па га у овом периоду треба користити са опрезом (Bookstaver et al.2015).Препоручена доза ванкомицина у трудноћи је 20 mg/kgна 8 сати , и то ће у 90 % узроковати трапеутске опсеге у серуму труднице (Towers et al.2018).

Телаванцин, оритаванцин и далбаванцин су липогликопептиди са активношћу сличној ванкомицину. Сва три се високо везују за протеине плазме, и имају велики волумен дистрибуције. Истраживања на животињама су указала да телаванцин може узроковати штету на фетусу. Генерално ова три антибиотика би требало избегавати у трудноћи осим уколико корист не превазилази могућу штету (Bookstaver et al.2015).

Сви лекови у некој мери продиру у млеко мајке. У којој мери зависи од самог молекула (што је већи, мање продире у млеко), од поларности (јако поларни лекови слабије

продиру). Липосолубилни лекови се чак у млеку могу концентрисати, као и лекови који су слабе базе. Најбоље је избегавати подој непосредно након узимања лека.

Постоје приказ случаја, да је жени дат ванкомицин у дози 1 g на 12 сати током једне недеље. Четвртог сата након инфузије концентрација у млеку била је 12.7  $\mu\text{g/ml}$ . Максималне и концентрације одржавања биле су 36,1  $\mu\text{g/ml}$  и 12,5  $\mu\text{g/ml}$ . Потребан је опрез ако се узма лек у току лактације, не може се искључити ризик по новорођенче (Mitrano et al.2009).

### **1.9. Ванкомицин и старија популација**

Процент старијих особа у популацији константно расте. Физиолошке промене које карактерише старење могу узроковати промене у фармакокинетици лекова. Коморбидитети, полифармација отежавају лечење. Код старијих особа постоје неке фармакокинетске карактеристике: а) смањене биорасположивости лекова где је укључен активни транспорт, б) повећање биорасположивости лекова који се метаболишу са првим проласком кроз јетру, г) повећање волумена дистрибуције липосолубилних лекова, д) некад клиренс јетре може бити снижен за 20%, њ) бубрежни клиренс је мање промењен него што се раније мислило (Mangoni et al.2004).

Што се ванкомицина тиче, он је генерално токсичан лек кога са опрезом треба узимати поготову у старијој популацији. Има мало студија које се баве овом тематиком. Једна студија закључује да се фармакокинетика ванкомицина код старијих особа мало разликује од фармакокинетике одраслих људи. Закључено је да је интердивидуална варијабилност већа него код млађих особа, због придружених болести и полифармације која је чешћа код старијих пацијената. (Bourgignon et al.2016)

### **1.10. Ванкомицин и бубрежна инсуфицијенција**



Метаболизам и екскреција многих лекова зависи од нормалне бубрежне функције. Када постоји неки степен бубрежне инсуфицијенције долази до накупљања тог лека у организму, и испољавања токсичних ефеката. Постоје два главна приступа код корекције терапије у бубрежној инсуфицијенцији, а то су продужење дозног интервала, или смањење дозе или комбинација оба (Getchew et al.2015).

Ванкомицин је лек који се највећим процентом излучује преко бубрега, те је јасно да је неопходна корекција дозе у бубрежној инсуфицијенцији. Моеллинг са сарадницима је 1981 године установио номограм за дозирање ванкомицина код пацијената са различитим степеном бубрежне функције. Аутори из Јапана су пак 2004 године установили нове смернице за дозирање ванкомицина. Препоруке су  $20\text{mg/kg}$  на 12h за  $CL_{Cr}$  од 80–100ml/min,  $18\text{mg/kg}$  на 12h за  $CL_{Cr}$  од 70ml/min,  $25\text{mg/kg}$  на 24h за  $CL_{Cr}$  од 50–60ml/min,  $22\text{mg/kg}$  на 36h за  $CL_{Cr}$  од 40ml/min, and  $18\text{mg/kg}$  на 48h за  $CL_{Cr}$  од 30ml/min. Ове препоруке се не односе на пацијенте који немају уопште бубрежну функцију и који су на хемодијализи. (Yoshida et al.2005)

Што се тиче пацијената на хемодијализи ситуација је другачија и препоруке се разликују. Ванкомицин је иначе, антибиотик који се најчешће користи код пацијената на хемодијализи. Иако је публиковано доста студија још увек је помало нејасно ког терапијског протокола се треба држати. Дозирање је компликовано јер доста фактора буде у оптицају нпр. тип дијализе, време давања ванкомицина (пре, за време или након хемодијализе), када мерити концентрацију ванкомицина, тежина инфекције. Неопходно је да лекари, сходно томе сваког пацијента дозирају индивидуално. Недостатци студија са пацијентима на хемодијализи су мали узорак, старији модели хемодијализа, време дозирања и мерења концентрације ванкомицина. Варијабле које се морају узети у обзир су продужена фаза дистрибуције, пацијентова тежине, резидуална ренална функција и неренални клиренс. Гојазни пацијенти захтевају већу дозу. Ударна доза остаје иста, тј. не коригује се код пацијената на хемодијализи. Пацијенти који имају у некој мери очувану бубрежну функцију захтевају већу дозу од оних који уопште немају бубрежну функцију.

Што се тиче саме дијализе мора се обратити пажња на ултрафилтрацију и дијализни проток, врсту филтера, и трајања дијализе. У упутству за лек стоји да се даје ударна доза од  $15\text{ mg/ml}$ , а доза одржавања је  $1,9\text{ mg/kg}$ . Може се применити и ударна доза  $1\text{ g}$  и доза

одржавања на сваких седам до десет дана. Концентрација ванкомицина након дијализе, је водич за даље дозирање, што може водити одлагању терапије, поређено са мерењем концентрације пре хемодијализе. Веома је битно установити колико је тачно трајала дијализа због даљег дозирања.

Crew са сарадницима је на основу литературе предложио начин дозирања базирано на тежини инфекције. Генерално, ударна доза  $20\text{mg/kg}$  је одговарајућа. Међу критичним пацијентима, ако је потребно треба је дати и пре дијализе. Ако се даље наставља дијализа у трајању од 3-5 сати након тога треба дати  $500\text{mg}$  ванкомицина. Треба затим пре хемодијализе измерити концентрацију ванкомицина. Концентрацију ванкомицина треба мерити једном недељно, и уколико пацијент нпр. није био на дијализи и администрацију ванкомицина треба одложити. Углавном свим пацијентима је неопходно  $500\text{ mg}$  ванкомицина три пута недељно. Већа доза од  $750\text{ mg}$  потребна је пацијентима који су гојазни, имају донекле очувану реналну функцију, или који добијају дозу лека у току дијализе (Crew et al.2015).

### **1.11 Ванкомицин и инсуфицијенција јетре**

Нема пуно података у литератури, о утицају инсуфицијенције јетре на концентрацију и метаболизам ванкомицина. Знамо да код обољња јетре проблем може бити са оним лековима који се метаболишу са првим проласком кроз јетру. Такође знамо да је ванкомицин антибиотик који се највећим делом излучује незамењен. Постоји рад, из 1983 године који се бави испитивањем утицаја инсуфицијенције јетре на клиренс ванкомицина код малог броја пацијената оболелих од неког облика карцинома. Закључено је да ипак треба обратити пажњу, и да обољња јетре могу узроковати пораст концентрације ванкомицина у серуму односно да могу узроковати смањење клиренса ванкомицина.(Brown et al.1983)

## 1.12. Популациона фармакокинетика

Почетак популационе фармакокинетике (ПФК) индукован је употребом лекова у клиничкој пракси који су показали велику варијабилност у терапијском одговору након примене препоручених доза и који се карактеришу уском терапијском ширином, као што су антиепилептици, антидепресиви, кардиотонички гликозиди, поједини антибиотици, имunosупресиви и други (Миловановић и Јанковић, 2009). Иако се појам популациона фармакокинетика спомиње у седамдесетим годинама XX века, након тог периода су уследила усавршавања ове методе али и званично признање популационе фармакокинетике од стране стручне јавности. Улога популационе фармакокинетике у процесу развоја и терапијске примене неког лека је након вишегодишњих разматрања од стране државних регулаторних институција уследила 1999. год. од стране Америчке управе за лекове и храну (ФДА) након објављивања „Водича за индустрију: популациона фармакокинетика“ (Williams and Ette, 2000). Последњих година се популациона фармакокинетика често користи у фармацеутској индустрији и то како у процесима клиничког испитивања лекова тако и њиховој клиничкој примени (Миловановић и Јанковић, 2005).

Основни циљ примене популационе фармакокинетике јесте откривање фактора тј. узрока варијабилности примењеног лека тј. супстанце код одређеног испитаника који може да буде из групе здравих добровољаца или пацијената оболелих од одређеног обољења при чему узроци варијабилности могу бити везани за самим леком или да зависе од карактеристика испитаника (Aarons 1991; Aarons 1999; Williams&Ette, 2000).

Фактори везани за лек могу бити доза лека, формулација лека, интеракција између два или више лека, док фактори варијабилности везани за пацијента могу бити генетске, патолошке или физиолошке природе, као и сам стил живота појединца тј. његове навике у конзумирању одређених супстанци као и демографски фактори.

При свакој популационој фармакокинетичкој анализи тежи се да се открију и квантификују што већи број поменутих фактора који доводе до промене терапијског одговора примењене дозе лека како би се смањила величина интериндивидуалне и

интраиндивидуалне варијабилности. Интериндивидуална варијабилност подразумева варијабилност фармакокинетичких параметара међу испитаницима у популационој групи тј. разлика у односу на средњу вредност и важан је индикатор безбедности одређене супстанце а интраиндивидуална варијабилност, која се другачије назива и резидуална грешка, представља варијабилност унутар самог испитаника и представља скуп неколико фактора попут грешака приликом одређивања концентрације лека, поузданост података добијених од испитаника, одабир адекватног модела за детерминисање фармакокинетике супстанце и део резидуалне необјашњиве варијабилности.

Један од циљева популационе фармакокинетике јесте и процена интер- и интраиндивидуалне варијабилности испитиваног лека. Индивидуални терапијски приступ настаје као исход процене и модификације интериндивидуалне варијабилности односно идентификацијом и квантификацијом фактора који је одређују код испитаника на основу једног биолошког узорка што резултује безбеднијом и ефикаснијом применом одређене супстанце или лека у испитиваној популацији употребом популационе фармакокинетичке анализе(Миловановић и Јанковић,2005).

Популациона фармакокинетика врши процену и одређивање средњих вредности фармакокинетичких параметара у одређеној популацији. Од фармакокинетичких параметара најчешће се у овој врсти анализе одређују клиренс и волумен дистрибуције. Оно што популациону фармакокинетичку издваја од осталих метода јесте што се подаци који су ретки могу прикупити током рутинског клиничког рада са испитаницима, један узорак по испитанику, и уз употребу одговарајућих софтверских програма могу се добити клинички релевантне информације (Yukawa, 1999). Једним узорковање је знатно олакшало вршење фармакокинетичких испитивања у посебним популацијама као што су геријатријска, педијатријска, неонатолошка и друге где је вишеструко узимање узорка због специфичности наведених популација често онемогућавало спровођење анализа до краја (Миловановић, 2006).

Узимање само једног узорка од испитаника за ову фармакокинетичку анализу није експлицитни захтев и у случају постојања могућности да се уради вишеструко узорковање од пацијента то ће допринети порасту квалитета анализе јер би тада интраиндивидуална варијабилност била реалније процењена и смањена услед прецизнијег и поузданијег

прикупљања података и анализирања серумске концентрације испитиваног лека. Репрезентативност популације испитаника је још једна предност популационе фармакокинетице (Миловановић и Јанковић, 2007). Генерално предности популационе фармакокинетице јесу: а) узорци се скупљају док пацијент узима лек, б) могу да примене флексибилне студије дизајна које се јављају током лечења, в) довољно је пар узорака крви а може и један узорак г) опортунистичко узорковање има потенцијал да буде исплативо, д) прави разлику између интериндивидуалне и интраиндивидуалне варијабилности. Мане популационе фармакокинетице јесу: а) велики број пацијената (више од 40), б) комплексна анализа резултата, в) захтева прикупљање и обраду великог броја података, г) формирање модела може бити компликовано, д) тешкоће са неким недостајућим подацима (Charles 2014).

Популационо фармакокинетичко моделирање се састоји од три етапе које започињу најпре дефинисањем популације која се испитује и квантификавањем броја испитаника након чега се овај корак наставља прикупљањем података неопходних за вршење анализе у одређеној популацији. Другу етапу представља развијање модела, а последњи корак је валидација коначног модела. Демографски подаци, као и подаци о постојећој терапији и коморбидитетима се могу добити анамнестички од самих испитаника или хетеронамнезом.

Популациони фармакокинетички модел се добија употребом различитих софтверских пакета, при чему се најчешће користи НОНМЕМ софтвер (NONlinearMixed-EffectsModelling, NONMEM) тј. приступом нелинеарног моделовања комбинованих ефекта који су креирали Beal и Sheiner (1998. год) (Aarons, 1999; Lindbom, 2004; Ette&Williams, 2004). Неке од суштинских карактеристика програмског пакета НОНМЕМ је да је написан у програмском језику Фортран и да је због тога употребљив на рачунарским системима који подржавају овај програмски језик као и да овај програм садржи сет субрутина које су у вези са субрутином која дефинише извршни фајл (Schoemaker&Cohen, 1996). Овај програмски пакет је специфичан и по томе што садржи велику библиотеку субрутина ПРЕДПП (PREDPopulationPharmacokinetics) за одређивање модела за фармакокинетичку примену. Субрутина ПРЕД квантификује вредности опсервација на основу математичког модела и услед тога је добила назив од израза

„prediction for observation”. У случају да постојећи модели не задовољавају потребе корисника, могу се изменити или могу бити дефинисани од стране корисника (Миловановић и Јанковић, 2005).

Иако гледајући наведене информације о популационој фармакокинетичкој анализи она надмашује друге фармакокинетичке анализе у поузданости и ефикасности ова метода има одређене недостатке као што су велики број испитаника који је неопходан да би се постигла репрезентативност циљне популације а самим тим и одређени временски период како би се прикупили потребни подаци од испитаника. Још једна негативна страна ове методе јесте везана за сам софтверски пакет НОНМЕМ а то су цена пакета и сложен процес коришћења овог софтверског програма.( Миловановић,2014)

Према литературној претрази постојећих истраживања о фармакокинезици ванкомицина тренутно нема доступних истраживања на тему популационе фармакокинетичке анализе ванкомицина на одраслим пацијентима у Србији, како са нормалном бубрежном функцијом, тако и са благо до умереном инсуфицијенцијом бубрега.

## 2.ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

### 2.1. Циљеви истраживања су:

1. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са нормалном бубрежном функцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.
2. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра- и интериндивидуалну варијабилност овог антибиотика у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са нормалном бубрежном функцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.
3. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.
4. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра- и интериндивидуалну варијабилност овог антибиотика у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.

## 2.2 Хипотезе истраживања су:

1. Дневна доза примењеног ванкомицина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
2. Дневна доза примењеног ванкомицина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
3. Клиренс креатинина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
4. Клиренс креатинина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
5. Године старости пацијента ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
6. Године старости пацијента ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
7. Комедикација са нефротоксичним лековима ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
8. Комедикација са нефротоксичним лековима ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.



### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

#### 3.1 Врста студије

Истраживање је спроведено као спроведено као проспективна студија типа „серије случајева“ у периоду од септембра 2016 до октобра 2017 у Клиничком центру Крагујевац. За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Клиничког центра у Крагујевцу (број одлуке 01-1267.01.02.2016).

#### 3.2. Испитаници

Популација испитаника се састоји одраслих, хоспитализованих пацијената који су се лечили у Клиничком центру Крагујевац и који су примали интравенски ванкомицин. Испитивана популација је подељена у две групе: једну групу чине пацијенти који имају неки облик бубрежне инсуфицијенције (од благог до умереног облика на основу клиренса креатинина: 60-89 и 30-59ml/min), док се друга група састоји од пацијената који имају нормалну бубрежну функцију. Сви испитаници су укључени у студију на основу добровољног пристанка, упознавања са студијом усменим и писменим путем, као и потписивањем формулара за Информативни пристанак испитаника.

У спроведеном истраживању добровољно је учествовало 156 испитаника оба пола чије су основне карактеристике представљене у табелама 1 и 2.

**Табела1.** Демографски подаци испитаника са нормалном бубрежном функцијом

Параметар		Испитаници
Пол	Мушки	53 (67%)
	Женски	25 (33%)
Старост(године) средња вредност±СД		55,87±14,93

**Табела2.** Демографски подаци испитаника са бубрежном инсуфицијенцијом

Параметар		Испитаници
Пол	Мушки	46 (58%)
	Женски	32 (42%)
Старост(године) средња вредност±СД		67,00±10,74

### 3.3. Узоковање

Испитаници који су били укључени у студију испуњавали су следеће критеријуме: да су одрасле особе (старији од 18 година), да су хоспитализовани у Клиничком центру Крагујевац, да примају ванкомицин интравенски дуже од три дана и да имају нормалну или ослабљену бубрежну функцију (клиренс креатинина већи или једнак 90 *ml/min* или у распону од 30 до 89*ml/min*).

У студију нису били укључени пацијенти који су: труднице и дојиље, пацијенти који су примали ванкомицин краће од три дана, пацијенти који су имали тешку бубрежну инсуфицијенцију (клиренс креатинина  $< 30\text{ml}/\text{min}$ ) односно који су на хемодијализи као и пацијенти који су одбили учешће у студији.

Протокол истраживања:

Након достизања равнотежног стања серумске концентрације ванкомицина након континуиране интравенске примене ванкомицина у болничким условима од пацијената су пре јутарње дозе лека узети узорци крви од стране стручног медицинског особља за следеће лабораторијске параметре:

- одређивање серумске концентрације ванкомицина
- одређивање серумског креатинина, албумина, укупног билирубина, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, Ц реактивног протеина, фибриногена, и проБНП-а.

Такође су од испитаника узети следећи подаци помоћу посебно дизајнираног упитника: старост испитаника, телесна маса, телесна висина, дневна доза и дозни режим ванкомицина, дужина примања ванкомицина, пратећа комедикација као и присуство коморбдитета.

### **3.4. Анализа крви**

Након достизања равнотежног стања ванкомицина у организму (непосредно пред пету дозу лека) испитаницима је вађена крв на одељењима Клиничког центра Крагујевац. Сваком испитанику је у раним јутарњим часовима, око 7:00h, наште, венепункцијом узето по 20 ml крви. Од укупне количине узете крви за одређивање серумске концентрације ванкомицина је коришћен узорак крви од 5 ml који је центрифугиран 10 минута на 3000 обртаја након чега је издвојен серум и пребачен у полипропиленску епрувету за имуноесеј анализу. Остатак узорка крви је коришћен за биохемијску анализу.

Мерење концентрације ванкомицина у серуму вршено је имуноесеј анализом на Cobas® 601 апарату (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany), према препорукама произвођача у Централној лабораторији Клиничког центра Крагујевац.

### 3.4. Биохемијске анализе

Код испитаника је од биохемијских параметара одређиван ниво креатинина, албумина, укупног билирубина, аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе, Ц реактивног протеина, фибриногена, и проБНП-а. Претходно наведени параметри су одређивани у биохемијској лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу. У табели 3 су наведене референтне вредности за посматране параметре.

**Табела 3.** Референтне вредности посматраних биохемијских параметара

Параметар	Референтне вредности
креатинин у серуму	49 – 106 $\mu\text{mol/l}$
албумини	35-50 g/l
укупни билирубин	3-30 $\mu\text{mol/l}$
АСТ	7-38 IU/l
АЛТ	8-41 IU/l
ЦРП	до 10 mg/l
фибриноген	2-4 g/l
проБНП	до 300 pg/l

### 3.5. Фармакокинетичка анализа

Популациона фармакокинетичка анализа се састоји из три дела. У првом делу ПФК анализе, врши се анализа података која започиње прикупљањем великог броја података од испитаника, тј. пацијената Клиничког центра у Крагујевцу. Након прикупљања података анализа истих података, подељених у две студијске групе је вршена коришћењем ПФК програма НОНМЕМ (верзија 7.3.0) (BealandSheiner, 1998). У развоју структурног фармакокинетичког модела клиренса вакомицина испитивани су два структурална модела

(једнокомпонентни и двокомпонентни) у складу са литературним подацима везаним за његову фармакокинетику. Коначни избор базног модел заснован је на вредностима минималне објективне функције добијених употребом софтвера за ФК модел са једним и два одељка, као и на основу добијених графикона на којима је представљен однос између измерене и процењене концентрације ванкомицина. Субрутинe АДВАНЗ и ТРАНС4 који описују двокомпоненти модел су употребљене у развоју базног модела клиренса ванкомицина у овом истраживању. У овој фази студије, такође смо испитивали различите моделе грешке за интериндивидуалну и за резидуалну варијабилност. Интериндивидуална варијабилност је тестирана помоћу адитивних и експоненцијалних модела грешака, док је резидуална варијабилност тестирана помоћу адитивног, експоненцијалног, константног коефицијента варијације (ККВ) и комбинованих (адитивних и ККВ) модела грешака.

Модели грешака који описују интраиндивидуалну варијабилност су описани следећим једначинама (Chanetal. 2001):

Адитивни модел:  $CL_{ij} = CL_{ij} + \eta_j$

Експоненцијални модел:  $CL_{ij} = CL_{ij} * \exp(\eta_j)$

Значење скраћеница:

$CL_{ij}$ - „i“-та вредност клиренса код „j“- тог испитаника

$CL_{ij}$ - предвиђена вредност клиренса „j“- тог испитаника регресионом методом

$\eta_j$ - представља независну, случајну грешку са нормалном дистрибуцијом и варијансом  $\omega^2$   
 $CL$ .

Адитивни и експоненцијални модел су такође коришћени за утврђивање интраиндивидуалне варијабилности тј. резидуалне грешке у концентрацији (Chan etal. 2001).

Адитивни модел:  $C_{ij} = C_{ij} + \epsilon_{ij}$

Експоненцијални модел:  $C_{ij} = C_{ij} * \exp(\epsilon_{ij})$

Значење скраћеница:

$C_{ij}$  – „i“-та измерена серумска концентрација ванкомицина код „j“- тог испитаника

$C_{ij}$  – одговарајућа предвиђена концентрација

$\epsilon_{ij}$  – независна, нормално дистрибуирана грешка (између предвиђених и измерених концентрација ванкомицина) са варијансом  $\sigma^2_\epsilon$ .

У спроведеном истраживању испитивани су бројни фактори који могу утицати на фармакокинетичке параметре ванкомицина у обе испитиване популације. Фактори који су тестирани у овој ПФК анализи за пацијенте са нормалном бубрежном функцијом су били:

ПОЛ - Пол испитаника

ГОД - Старост испитаника

ТЕЖ - Телесна тежина испитаника

ДД - Дневна доза ванкомицина

ДП - Дужина примене ванкомицина код испитаника

КС- Серумски ниво креатинина код испитаника

ЦКДепи - Клиренс креатинина по ЦКДепи формули (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) ( $GFR = 141 * \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha * \max(Scr/\kappa, 1) - 1.209 * 0.993^{\text{године}} * 1.018$  [ако је женски пол] \*  $1.159$  [ако је црна раса])

МДРД - Клиренс креатинина по МДРД формули (*Modification of Diet in Renal Disease*) ( $GFR = 186 \times \text{серум Cr} - 1.154 \times \text{године} - 0.203 \times 1.212$  (ако је пацијент црне расе)  $\times 0.742$  (ако је женски пол))

КГ - Клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули- $((140 - \text{године}) \times (\text{тежина, kg}) \times (0.85 \text{ ако је женски пол}) / (72 \times \text{Cr}))$

АЛ - Серумски ниво албумина код испитаника

БИЛ - Серумска вредност укупног билирубина код испитаника

АСТ – Серумска вредност аспартат аминотрансферазе код испитаника

АЛТ- Серумска вредност аланин аминотрансферазе код испитаника

ЦРП- Серумска вредност Ц реактивног протеина код испитаника

ФИБ- Серумска вредност фибриногена код испитаника

проБНП-Серумска вредност проБНП-а код испитаника

К-присуство колистина као комедикамента код испитаника

Ф-присуство фуросемида као комедикамента код испитаника

Т-присуство пиперацилин тазобактама као комедикамента код испитаника

НСАИЛ-присуство нестереоидних антиинфламаторних лекова као комедикамената код испитаника

А-присуство аминогликозида као комедикамената код испитаника

Х-присуство нискомолекуларног хепарина као комедикамента код испитаника

АЦЕ-присуство АЦЕ инхибитора као комедикамената код испитаника

С-присуство сепсе код испитаника

П-присуство трауме код испитаника

Редослед и број фактора који су испитивани у овој ПФК анализи за пацијенте са оштећеном бубрежном функцијом је следећи:

ПОЛ - Пол испитаника

ГОД - Старост испитаника

ТЕЖ - Телесна тежина испитаника

ДД - Дневна доза ванкомицина

ДП - Дужина примене ванкомицина код испитаника

КС - Серумски ниво креатинина код испитаника

ЦКДепи - Клиренс креатинина по ЦКДепи формули

МДРД - Клиренс креатинина по МДРД формули

КГ - Клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули

АЛ - Серумски ниво албумина код испитаника

БИЛ - Серумска вредност укупног билирубина код испитаника

АСТ – Серумска вредност аспартат аминотрансферазе код испитаника

АЛТ- Серумска вредност аланин аминотрансферазе код испитаника

ЦРП- Серумска вредност Ц реактивног протеина код испитаника

ФИБ- Серумска вредност фибриногена код испитаника

проБНП-Серумска вредност проБНП-а код испитаника

К-присуство колистина као комедикамента код испитаника

Ф-присуство фуросемида као комедикамента код испитаника

Т-присуство пиперацилин тазобактама као комедикамента код испитаника

НСАИЛ-присуство нестереоидних антиинфламаторних лекова као комедикамената код испитаника

А-присуство аминогликозида као комедикамената код испитаника

Х-присуство нискомолекуларног хепарина као комедикамента код испитаника

АЦЕ-присуство АЦЕ инхибитора као комедикамената код испитаника



C-присуство сепсе код испитаника

Након уношења наведених података употребом већ поменуте субрутина АДВАНЗ и ТРАНС4 из НОНМЕМ библиотеке добијена је процена типичних, средњих вредности  $CL$  и  $Vd$ , процене варијанси ( $\omega^2$  за интериндивидуалну варијабилност и  $\sigma^2$  за интраиндивидуалну варијабилност) као и њихове стандардне грешке. У овом делу се не испитује утицај коваријанти, а добијени модел се назива базни модел.

Следећи корак у изградњи популационог фармакокинетичког модела представља изградња пуног модела. И овај корак има неколико фаза које су међусобно повезане. Коваријанте које су испитиване, пол, старост, телесна маса, укупна дневна доза ванкомицина, дужина примене ванкомицина, креатинин у серуму, клиренс креатинина по ЦКД-епи формули, клиренс креатинина по МДРД формули, клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули, албумини, укупни билирубин, АСТ, АЛТ, ЦРП, фибриноген, про БНП, колистин, фуросемид, пиперацилин тазобактам, НСАИЛ, аминокликозиди, нискомолекуларни хепарин, АЦЕ инхибитори, сепса и политраума укључиване су појединачно у базни модел и то на линеаран и нелинеаран начин, на тај начин је вршена униваријантна селекција. Исход униваријантне селекције је добијање већег броја униваријантних модела. Минимална вредност објективне функције (МОФ) се дефинише као негативни двоструки логаритам вероватноће података ( $-2 \log \text{likelihood}$ ,  $-2LL$ ) при чему је њена редукција од најмање 3.84 ( $p < 0.05$ ,  $d.f. = 1$ ) била неопходна између базног и појединачних, униваријантних модела да би се утицај испитиване коваријанте сматрао статистички значајним (Sheiner and Beal, 1981). Само коваријанте које су испуниле ове захтеве су сматране статистички значајним, односно да могу имати утицај на испитиване фармакокинетичке параметре ванкомицина.

Потом следи процес формирања пуног модела који се састоји од истовременог укључивања свих потенцијално значајних коваријанти из претходног испитивања. Употребом примењеног софтвера добија се квантитативна процена утицаја сваке од ових коваријанти. Последњи корак изградње популационог фармакокинетичког модела представља изградња коначног модела. Ова фаза је праћена одвијањем тзв. уназадне

делеције током које је свака добијена коваријанта избацивана из пуног модела и при томе је поново процењивана статистичка значајност за сваку коваријанту. У односу на претходну фазу статистички захтеви су били ригорознији и тражена редукција МОФ-а за сваку посебну коваријанту је била више од 6.64 ( $p < 0.01$ ,  $d.f. = 1$ ). Само коваријанте које су задовољиле наведене услове у оба процес (формирања пуног и коначног модела) су део коначног фармакокинетички модела клиренса ванкомицина у испитиваној популацији.

Осим редукције МОФ-а као статистичког критеријума у спроведеним корацима је било неопходно и испуњење следећих додатних услова:

- редукција у интер- и интраиндивидуалне (резидуалне) варијабилности.
- побољшање распореда података представљених на графиконима који приказују однос између предвиђених (израчунатих) (PRED) vs. измерених (DV) концентрација ванкомицина.
- побољшање распореда података представљених на графиконима који приказују однос између вредности кориговане разлике (WRES) наспрам предвиђених концентрација ванкомицина.

Трећи и завршни део популационе фармакокинетичке анализе јесте валидација финалног модела како би се извршила процена предиктивних перформанси и могућност за клиничку имплементацију добијених, крајњих фармакокинетичких модела клиренса ванкомицина.

Да би се валидирао модел фармакокинетичке популације и проценили њене предиктивне перформансе, применили смо интерну валидацију односно "*bootstrap*" анализу. Поред екстерне валидације коначног ПФК модела, у нашем истраживању је спроведена и интерна валидација употребом "*bootstrap*" анализе којим се процењује стабилност и предвидљивост коначног ПФК модела. Ова непараметријска метода валидације подразумева насумично и поновно узимање узорака из основног сета података на којима је модел развијен, од неколико стотина до неколико хиљада појединачних процењивања фармакокинетских параметара и фактора коначног модела. Овом анализом добијају се процене фармакокинетских параметара и њихове варијабилности коначног модела уз

добијање вредности стандардне девијације, стандардне грешке и 95% интервала поверења. Ове вредности се пореде са вредностима развијеног коначног ПФК модела уз употребу НОНМЕМ софтвера, и уколико су вредности добијене на ова два начина сличне то указује на добру стабилност и прецизност развијеног, коначног ПФК модела за клиренс ванкомицина.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

За спровођење овог истраживања прикупљени су подаци од укупно 156 пацијената Клиничког Центра, Крагујевац. Серумска концентрација ванкомицина за потребе развијања популационог фармакокинетичког модела измерена је код 78 пацијената са нормалном бубрежном функцијом, као и код 78 пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом употребом аналитичких метода које су претходно детаљно наведене у делу Материјал и метод. Пошто је код 46 пацијената са нормалном бубрежном функцијом серумска концентрација ванкомицина била немерљива, у резултатима су даље коришћене серумске концентрације ванкомицина код 32 пацијента са нормалном бубрежном функцијом.

### 4.1. Израда базног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом

Израда базног модела, тј. модела без испитивања утицаја појединих фактора на клиренс ванкомицина у испитиваној популацији вршена је одабиром субрутина АДВАНЗ и ТРАНС4 из НОНМЕМ софтверског програма тј. употребом двопростораног модела. Резултати испитиваних варијанси за модел су показали да експоненцијални модел грешке који описује интериндивидуалну варијабилност клиренса ванкомицина и резидуалну варијабилност је знатно бољи у односу на адитивни модел грешке у циљној популацији.

- Процењена средња вредност клиренса ванкомицина је 0,655 L/h
- Вредност минимума објективне функције је 294,371
- Интериндивидуална варијабилност је 37,41 %
- Интраиндивидуална варијабилност је 22,64 %
- Однос измерених и предвиђених серумских концентрација ванкомицина базним моделом представљен је на графикону 1. (а)

#### 4.2. Изградња пуног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом

Након добијања базног модела, свака од претходно поменутих 25 коваријанти је појединачно додавана у базни модел (на линеаран и нелинеарн начин) у циљу испитивања њеног утицаја на клиренс ванкомицина. Током ове анализе добијени су многобројни, појединачни регресиони модели чије су вредности као и значајност утицаја сваке коваријанте представљена у табели (табела 4).

Резултати ове анализе показали су да четири коваријанте, клиренс креатинина по ЦКДепи формули, клиренс креатинина по МДРД формули, фибриноген, као и присуство политрауме имају значајан утицај на клиренс ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом. Осталих 21 коваријанти нису задовољиле потребан ниво статистичке значајности, односно нису имале значајан утицај на клиренс ванкомицина.

Модели клиренса	МОФ	Разлике у МОФ-у	П вредност **	Закључак
<b>Базни модел</b> $Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1)))$	294,371			
<b>Униваријантни модели</b>				
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_2 * ПОЛ$	292,230	2,141	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_3 * ГОД$	294,282	0,082	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_4 * ТЕЖ$	294,283	0,088	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_5 * ДД$	292,283	0,088	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_6 * ДП$	294,205	0,166	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_7 * КС$	294,200	0,171	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_8 * ЦКДепи$	289,777	4,594	<0,05	ДА
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_9 * МДРД$	287,825	6,546	<0,05	ДА
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_{10} * КГ$	293,647	0,724	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_{11} * АЛ$	294,300	0,071	>0,05	НЕ
$Cl = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_{12} * БИЛ$	294,199	0,172	>0,05	НЕ

Cl=01*EXP(ETA((1))+ 013*АСТ	294,147	0,224	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 014*АЛТ	292,941	1,43	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 015*ЦРП	294,162	0,209	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 016*ФИБ	284,490	9,881	<0,05	ДА
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 017*проБНП	294,100	0,271	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 018*К	294,340	0,031	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 019*Ф	294,300	0,071	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 020*Т	294,300	0,071	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 021*НСАИЛ	293,222	1,141	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 022*А	294,122	0,249	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 023*Х	294,371	0	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 024*АЦЕ	294,222	0,149	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 025*С	294,122	0,249	>0,05	НЕ
Cl=01*EXP(ETA((1))+ 026*П	282,750	11,621	<0,05	ДА
<b>Пун модел</b> Cl=01*EXP(ETA((1))+08*ЦКДепи+09* МДРД+016*ФИБ+026*П	283,624			

**Табела 4.** Вредности МОФ-а у базном моделу, униваријантним моделима и пуном моделу за ванкомицин. CL клиренс ( $lh^{-1}$ ); 01 типична вредност CL; ETA (1) интериндивидуална варијабилност CL; 02 до 026 параметри коваријантних ефеката; ПОЛ - Пол испитаника; ГОД - Старост испитаника; ТЕЖ - Телесна тежина испитаника; ДД - Дневна доза ванкомицина; ДП - Дужина примене ванкомицина код испитаника; КС - Серумски ниво креатинина код испитаника; ЦКДепи - Клиренс креатинина по ЦКДепи формули; МДРД - Клиренс креатинина по МДРД формули; КГ - Клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули; АЛ - Серумски ниво албумина код испитаника; БИЛ - Серумска вредност укупног билирубина код испитаника; АСТ – Серумска вредност аспартат аминотрансферазе код испитаника; АЛТ-Серумска вредност аланин аминотрансферазе код испитаника; ЦРП- Серумска вредност Ц реактивног протеина код испитаника; ФИБ- Серумска вредност фибриногена код испитаника; проБНП-Серумска вредност проБНП-а код испитаника; К-присуство колистина као комедикамента код испитаника; Ф-присуство фуросемида као комедикамента код испитаника; Т-присуство пиперацилин тазобактама као комедикамента код испитаника; НСАИЛ-присуство нестереоидних антиинфламаторних лекова као комедикамената код испитаника; А-присуство аминогликозида као комедикамената код испитаника; Х-присуство нискомолекуларног хепарина

као комедикамента код испитаника;АЦЕ-присуство АЦЕ инхибитора као комедикамената код испитаника;С-присуство сепсе код испитаника;П-присуство политрауме код испитаника

\*\*П- вредност: статистичка значајност за МОФ разлику између базног и тестираног модела

### **4.3. Изградња коначног модела ПФК ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом**

ПроцесомуназадногизбацивањаковаријантиизпуногмоделаузстатистичкекритеријуменаведенеуделуМатеријалиметод, изграђенјеконечанпопулационифармакокинетичкимоделзаклиренс ванкомицина.

Коваријанта која је из пуног модела испољиле утицај на клиренс ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом јесте фибриноген.

Конечан модел који је изграђен и који описује вредност популационог клиренса ванкомицина у зависности од специфичних карактеристика испитаника је:

$$\text{КЛИРЕНС (L/h)} = 0,0727 + 0,205 \times \text{ФИБ}$$

Вредност минимума објективне функције добијеног, коначног модела је 284,854

- Интериндивидуална варијабилност је износи 24,65 %
- Интраиндивидуална варијабилност износи 22,64 %

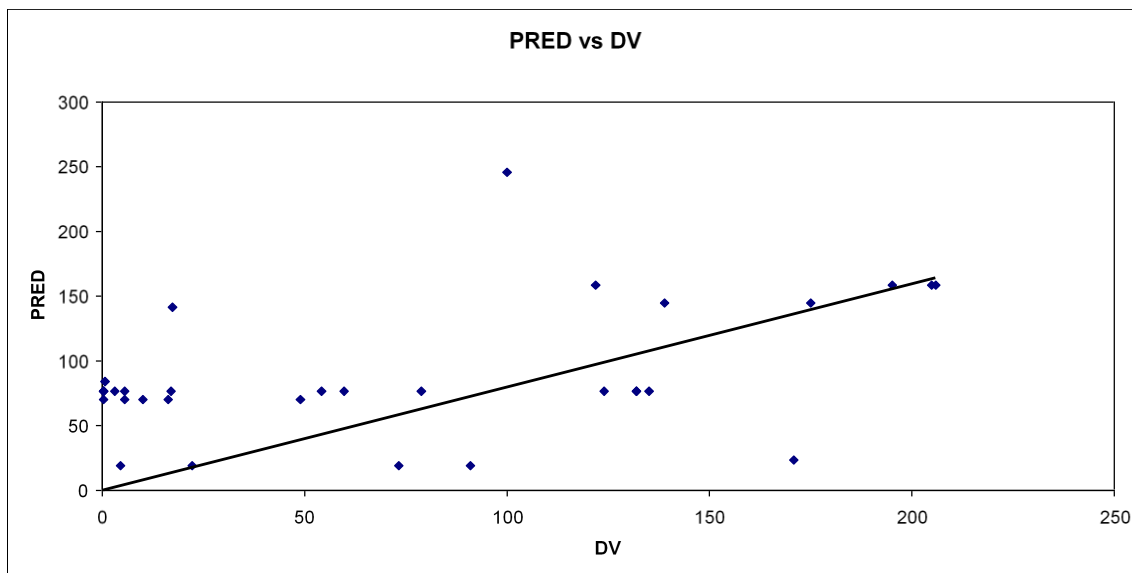
- Сви популациони фармакокинетички параметри добијени за ванкомицин у финалном моделу су приказани у табели 5.
- Однос измерених и предвиђених серумских концентрација ванкомицина коначним моделом приказан је на графикону 1. (б)

Параметри модела	Процењена вредност	Стандардна грешка (95% интервал поверења)
Клиренс ванкомицина – CL (L/h)	0,0727	0,0586–0,0868
Централни волумен дистрибуције -V1 (L)	7,47	5,90–9,04
Фибриноген (g/L)	0,205	0,156–0,254
Интериндивидуална варијабилност клиренса- $\omega^2$ CL	0,059	0,042–0,076
Варијабилност резидуалне грешке- $\sigma^2$	0,05	0,026–0,074

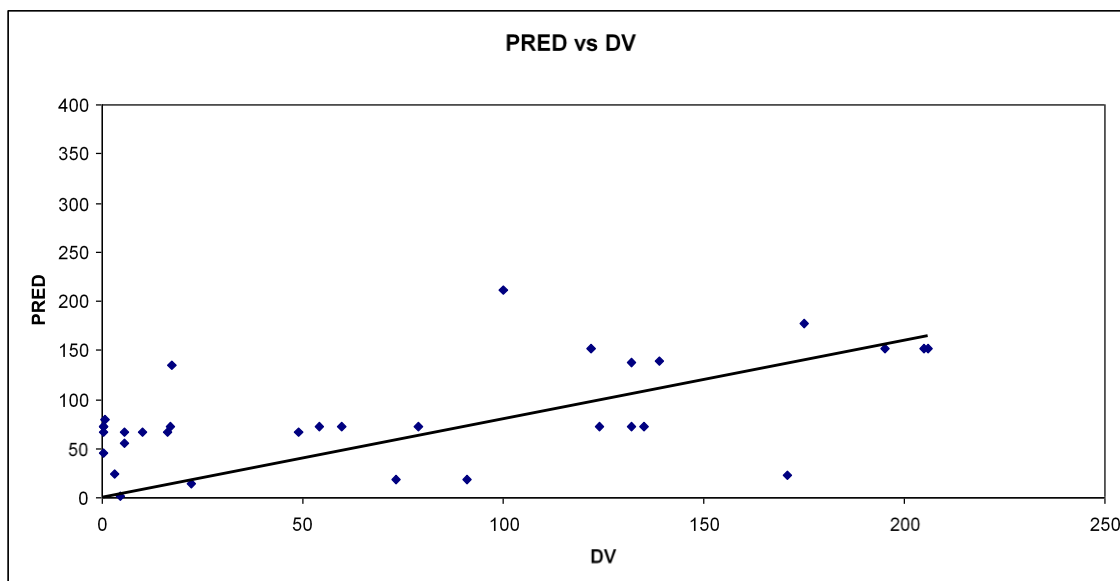
**Табела 5.** Процене параметара коначним моделом за ванкомицин код пацијената са нормалном бубрежном функцијом

А)





Б)



372

**Графикон 1.** А) Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина у базном моделу код пацијената са нормалном бубрежном функцијом; Б) Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина коначним моделом код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.

#### 4.4. Валидација добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом

За процес валидирања добијеног фармакокинетског модела и одређивања предиктивних перформанси спроведена је "bootstrap" анализа. Добијене средње вредности овом методом упоређене су са процењеним вредностима за ФК параметре, обе испитиване варијабилности и фактора који остварују свој утицај на клиренс испитиваног лека из коначног развијеног ПФК модела у овој популацији. Сличне вредности указују на добре предиктивне перформансе и стабилност коначног модела клиренса ванкомицина. Резултати спроведеног процеса валидације су детаљно приказани у табели 6.

Параметри модела	Процењена вредност	Стандардна грешка (95% интервал поверења)
Клиренс ванкомицина – CL (L/h)	0,0754	0,0599-0,0909
Централни волумен дистрибуције -V1 (L)	7,55	5,87–9,23
Фибриноген (g/L)	0,201	0,143–0,259
Интериндивидуална варијабилност клиренса- $\omega^2$ CL	0,056	0,032–0,080
Варијабилност резидуалне грешке- $\sigma^2$	0,055	0,024–0,086

**Табела 6.** Процена параметара валидацијом добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом

#### 4.5. Основне карактеристике пацијената са нормалном бубрежном функцијом

Дистрибуција пола, просечна старост, телесна тежина, дневна доза ванкомицина, дужина примене ванкомицина, серумски ниво ванкомицина, клиренс креатинина, лабораторијски параметри, дистрибуција комедикације укључених у ову популациону фармакокинетичку анализу приказани су у табели 7.

Варијабле	Испитивани сет (средња вредност $\pm$ стандардна девијација)	Распон за испитивани сет
број пацијената	32	
број опсервација	32	
пол (мушки /женски)	21/11	
телесна тежина испитаника (kg)	81,37 $\pm$ 10,11	60-103
старост (године)	59,15 $\pm$ 14,46	27-86
доза ванкомицина (g/дану)	1,93 $\pm$ 0,43	1-3
дужина примене ванкомицина (дани)	5,78 $\pm$ 2,76	3-15
концентрација ванкомицина ( mg/l)	73,37 $\pm$ 12,43	0,5-206,47
креатинин у серуму mmol/l	61,59 $\pm$ 17,12	32-99

клиренс креатинина ЦКДепи(ml/min)	99,84±12,58	90-120
клиренс креатинина МДРД ( ml/min )	108,53±15,62	72-120.0
клиренс креатинина Кокрофт Голт ( ml/min)	112,90±10,94	90-120
албумин у серуму (g/l)	34,70±7,68	19-46
укупни билирубин у серуму (μg/l)	33,35±94,59	4,5-493,5
АСТ у серуму (IU/l)	26,68±17,64	13-99
АЛТ у серуму (IU/l)	24,96±16,47	4-89
Ц-реактивни протеин (mg/l)	104,91±85,88	5-292
фибриноген (g/l)	3,21±0,89	1,81-6,77
пробНП (pg/ml)	307,90±63,40	209-644
присуство сепсе (да/не)	2/30	
присуство политрауме (да/не)	2/30	

<b>ванкомицин</b>	+		
<b>комедикација са:</b>			
колистин		5 (15%)	
фуросемид		7 (21%)	
пиперацилин/тазобактам		1 (3%)	
НСАИЛ		12 (37%)	
аминогликозиди		1 (3%)	
нискомолекуларни хепарин		16 (50%)	
АЦЕ инхибитори		7 (21%)	

**Табела 7.** Демографске карактеристике пацијената са нормалном бубрежном функцијом

#### **4.6. Израда базног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом**

Израда базног модела, тј. модела без испитивања утицаја појединих фактора на клиренс ванкомицина у испитиваној популацији вршена је одабиром субрутина АДВАНЗ и ТРАНС4из НОНМЕМ софтверског програма тј. употребом двопросторног модела. Резултати испитиваних варијанси за модел су показали да експоненцијални модел грешке који описује интериндивидуалну варијабилност клиренса ванкомицина и резидуалну варијабилност је знатно бољи у односу на адитивни модел грешке у циљној популацији.

- Процењена средња вредност клиренса ванкомицина је 1,31 L/h

- Вредност минимума објективне функције је 709,780
- Интериндивидуална варијабилност је 57,65%
- Интраиндивидуална варијабилност је 22,64%
- Однос измерених и предвиђених серумских концентрација ванкомицина базним моделом представљен је на графикону 2. (а)

#### 4.7. Изградња пуног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

Након добијања базног модела, 24 коваријантесу појединачно додаване у базни модел (на линеаран и нелинеарн начин) у циљу испитивања њеног утицаја на клиренс ванкомицина. Током ове анализе добијени су многобројни, појединачни регресиони модели чије су вредности као и значајност утицаја сваке коваријанте представљена у табели (табела 8).

Резултати ове анализе показали су да три коваријанте, дневна доза ванкомицина, аспартат аминоксидотрансфераза и аминоксидогликозиди имају значајан утицај на клиренс ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Осталих 21 коваријанте нису задовољиле потребан ниво статистичке значајности, односно нису имале значајан утицај на клиренс ванкомицина.

Модел клиренса	МОФ	Разлике у МОФ-у	П вредност**	Закључак
<b>Базни модел</b> $CI = \theta_1 * EXP(ETA((1)))$	709,780			
<b>Униваријантни модели</b> $CI = \theta_1 * EXP(ETA((1))) + \theta_2 * ПОЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ

$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_3 * ГОД$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_4 * ТЕЖ$	709,410	0,410	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_5 * ДД$	673,795	35,985	<0,05	ДА
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_6 * ДП$	708,794	0,986	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_7 * КС$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_8 * ЦКДепи$	707,040	2,740	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_9 * МДРД$	708,156	1,740	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{10} * КГ$	706,446	3,334	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{11} * АЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{12} * БИЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{13} * АСТ$	700,416	9,364	<0,05	ДА
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{14} * АЛТ$	709,364	0,416	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{15} * ЦРП$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{16} * ФИБ$	706,799	2,981	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{17} * проБНП$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{18} * К$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{19} * Ф$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{20} * Т$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{21} * НСАИЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{22} * А$	706,140	3,640	<0,05	ДА
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{23} * X$	709,140	0,640	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{24} * АЦЕ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_{25} * С$	709,780	0	>0,05	НЕ
<b>Пун модел</b> $CL = \theta_1 * EXP(ETA((1)) + \theta_5 * ДД + \theta_{13} * АСТ + \theta_{22} * А$	666,474			

**Табела 8.** Вредности МОФ-а у базном моделу, униваријантним моделима и пуном моделу за ванкомицин. CL клиренс (lh-1);  $\theta_1$  типична вредност CL; ETA (1) интериндивидуална варијабилност CL;  $\theta_2$  до  $\theta_{26}$  параметри коваријантних ефеката; ПОЛ - Пол испитаника; ГОД - Старост испитаника; ТЕЖ - Телесна

тежина испитаника; ДД - Дневна доза ванкомицина; ДП - Дужина примене ванкомицина код испитаника; КС - Серумски ниво креатинина код испитаника; ЦКДепи - Клиренс креатинина по ЦКДепи формули; МДРД - Клиренс креатинина по МДРД формули; КГ - Клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули; АЛ - Серумски ниво албумина код испитаника; БИЛ - Серумска вредност укупног билирубина код испитаника; АСТ – Серумска вредност аспартат аминотрансферазе код испитаника; АЛТ-Серумска вредност аланин аминотрансферазе код испитаника; ЦРП- Серумска вредност Ц реактивног протеина код испитаника; ФИБ- Серумска вредност фибриногена код испитаника; проБНП-Серумска вредност проБНП-а код испитаника; К-присуство колистина као комедикамента код испитаника; Ф-присуство фуросемида као комедикамента код испитаника; Т-присуство пиперацилин тазобактама као комедикамента код испитаника; НСАИЛ-присуство нестереоидних антиинфламаторних лекова као комедикамената код испитаника; А-присуство аминогликозида као комедикамената код испитаника; Х-присуство нискомолекуларног хепарина као комедикамента код испитаника; АЦЕ-присуство АЦЕ инхибитора као комедикамената код испитаника; С-присуство сепсе код испитаника

\*\*П- вредност: статистичка значајност за МОФ разлику између базног и тестираног модела

#### **4.8. Изградња коначног модела ПФК ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом**

Процесом уназадног избацивања коваријанти из пуног модела уз статистичке критеријуме наведене у делу Материјал и метод, изграђен је коначан популациони фармакокинетички модел за клиренс ванкомицина.

Коваријанте које су из пуног модела испољиле утицај на клиренс ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом јесу дневна доза ванкомицина као и аспартат аминотрансфераза.

Коначан модел који је изграђен и који описује вредност популационог клиренса ванкомицина у зависности од специфичних карактеристика испитаника је:

$$\text{КЛИРЕНС (L/h)} = 0,284 + 0,000596 \times \text{ДД} + 0,00194 \times \text{АСТ}$$



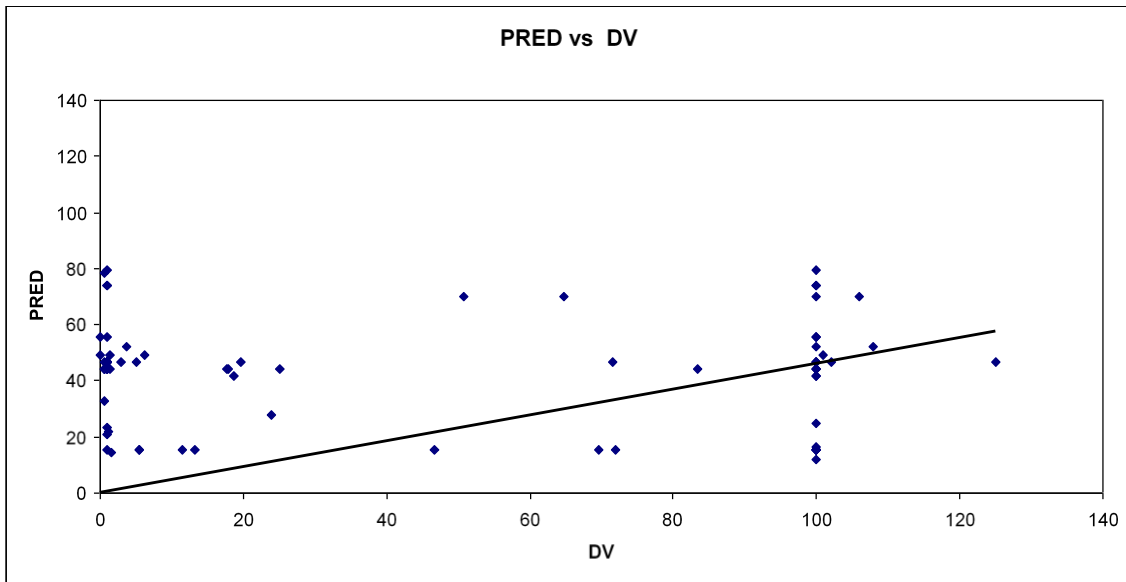
Вредност минимума објективне функције добијеног, коначног модела је 666,533

- Интериндивидуална варијабилност је износи 38,02%
- Интраиндивидуална варијабилност износи 21,54%
- Сви популациони фармакокинетички параметри добијени за ванкомицин у финалном моделу су приказани у табели 9.
- Однос измерених и предвиђених серумских концентрација ванкомицина коначним моделом приказан је на графикону 2. (б)

Параметри модела	Процењена вредност	Стандардна грешка (95% интервал поверења)
Клиренс ванкомицина – CL (L/h)	0.284	0.216–0.352
Централни волумен дистрибуције -V1 (L)	29.9	23.86–35.94
Дневна доза ванкомицина (mg/дану)	0.000596	0.00045–0.00074
АСТ (IU/L)	0.00194	0.00122-0.00266
Интериндивидуална варијабилност клиренса- $\omega^2$ CL	0.135	0.092–0.178
Варијабилност резидуалне грешке- $\sigma^2$	0.045	0.021–0.069

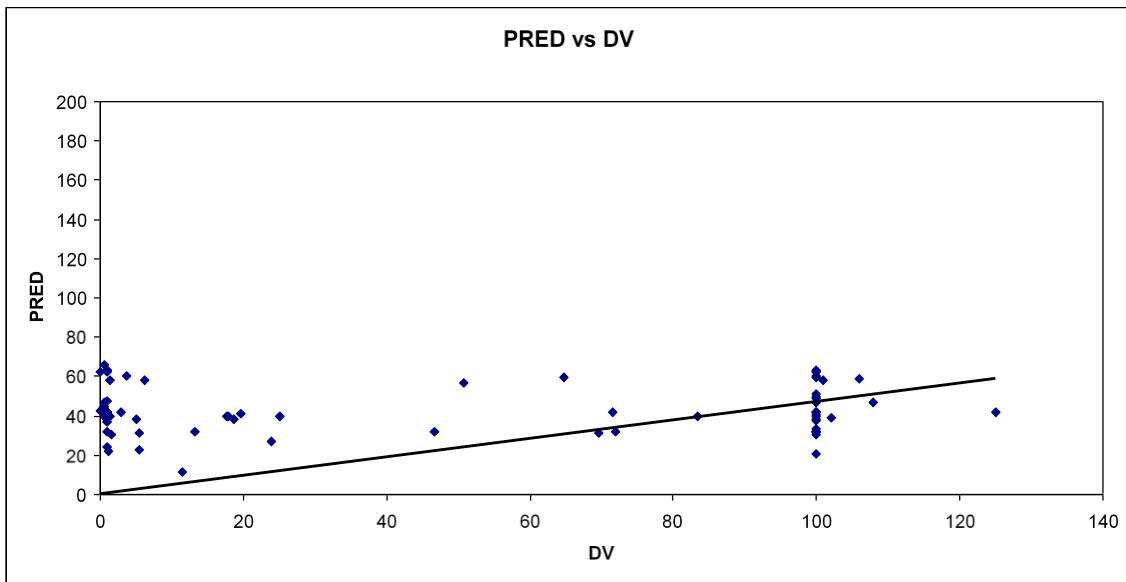
**Табела 9.** Процене параметара коначним моделом за ванкомицин код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

A)



375

B)



376

Графикон 2. А) Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина у базном моделу код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом; Б) Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина коначним моделом код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

#### 4.9. Валидација добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

За процес валидирања добијеног фармакокинетског модела и одређивања предиктивних перформанси спроведена је "bootstrap" анализа. Добијене средње вредности овом методом упоређене су са процењеним вредностима за ФК параметре, обе испитиване варијабилности и фактора који остварују свој утицај на клиренс испитиваног лека из коначног развијеног ПФК модела у овој популацији. Сличне вредности указују на добре предиктивне перформансе и стабилност коначног модела клиренса ванкомицина. Резултати спроведног процеса валидације су детаљно приказани у табели 10.

Параметри модела	Процењена вредност	Стандардна грешка (95% интервал поверења)
Клиренс ванкомицина – CL (L/h)	0.281	0.216-0.343
Централни волумен дистрибуције -V1 (L)	30.7	22.69–38.71
Дневна доза ванкомицина (mg/дану)	0.000602	0.000444–0.00076
АСТ (IU/L)	0.00191	0.00121-0.00261
Интериндивидуална варијабилност клиренса- $\omega^2$ CL	0.137	0.082-0.192
Варијабилност резидуалне грешке- $\sigma^2$	0.041	0.019–0.062

**Табела 10.** Процена параметара валидацијом добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

#### 4.10. Основне карактеристике пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

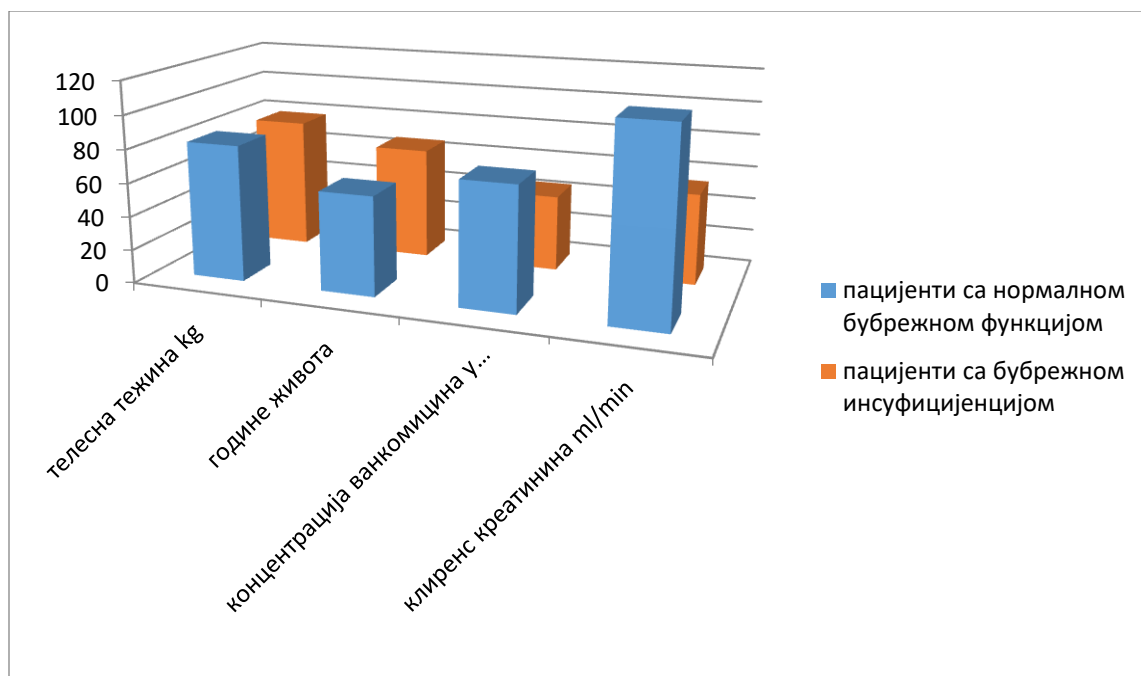
Дистрибуција пола, просечна старост, телесна тежина, дневна доза ванкомицина, дужина примене ванкомицина, серумски ниво ванкомицина, клиренс креатинина, лабораторијски параметри, дистрибуција комедикације укључених у ову популациону фармакокинетичку анализу приказани су у табели 11.

<b>Варијабле</b>	<b>Испитивани сет (средња вредност ± стандардна девијација)</b>	<b>Распон за испитивани сет</b>
број пацијената	78	
број опсервација	78	
пол (мушки /женски)	46/32	
телесна тежина испитаника (kg)	78,52±16,64	60-180
старост (године)	67,00±10,74	33-86
доза ванкомицина (g/дану)	1,65±0,54	0,5-3

дужина примене ванкомицина (дани)	6,23±3,27	3-23
концентрација ванкомицина (mg/l)	45,31±8,37	0,5-108,21
креатинин у серуму mmol/l	128,24±47,21	57-250
клиренс креатинина ЦКДепи (ml/min)	50,00±19,35	21,9-89,5
клиренс креатинина МДРД ( ml/min )	53,07±20,59	23,9-121,2
клиренс креатинина Кокрофт Голт ( ml/min)	54,38±17,70	30-87
албумин у серуму (g/l)	32,16.±7,68	13-45
укупни билирубин у серуму (µg/l)	12,09±8,49	4,4-69,0
АСТ у серуму (IU/l)	95,91±543,49	9-4810
АЛТ у серуму (IU/l)	68,55±317,00	5-2790
Ц-реактивни протеин (mg/l)	94,36±81,22	1,04-423,5
фибриноген (g/l)	3,68±1,55	1,59-9,4
пробНП (pg/ml)	1593,44±5575,45	300-35000
присуство сепсе (да/не)	9/69	

<b>ванкомицин</b>	+		
<b>комедикација са:</b>		5 (6%)	
колистин			
фуросемид		29 (37%)	
пиперацилин/тазобактам		7 (8,9%)	
НСАИЛ		15 (19%)	
аминогликозиди		4 (5,1%)	
нискомолекуларни хепарин		49 (62%)	
АЦЕ инхибитори		16 (20%)	

**Табела 11.** Демографске карактеристике пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом



**Графикон 3.** Приказ односа телесне тежине, старости, концентрације ванкомицина у серуму као и клиренса креатинина пацијената са нормалном бубрежном функцијом и бубрежном инсуфицијенцијом

	клиренс ванкомицина- (L/h)	централни волумен дистрибуције ванкомицина- L	интериндивидуална варијабилност-%	интраиндивидуална варијабилност-%
пацијенти са нормалном бубрежном функцијом	0,703	7,12	24,65%	22,64%
пацијенти са бубрежном инсуфицијенцијом	0,470	29,9	38,02%	21,45%

**Табела 12.** Карактеристике ванкомицина код популације са нормалном бубрежном функцијом и бубрежном инсуфицијенцијом

## 5. ДИСКУСИЈА

Ванкомицин јесте антибиотик од великог значаја за људску популацију. Његова примена у болницама је релативно честа, како парентерално, најчешће као терапија за инфекције изазване метицилин резистентним стафилококом, тако и орално као терапија псеудомембранозног колитиса изазваног *C. Difficile*. Иако постоје препоручене дозе ванкомицина, које су дефинисане за одређене старосне структуре и индикације од стране Америчких и Европских регулаторних агенција, постизање дефинисаних концентрација ванкомицина у крви болесника је комплексан процес услед постојања великог броја фактора који утичу на постизање жељених нивоа ванкомицина у крви (Elbarbry 2018). Идентификовање фактора и одређивање квантитета њиховог утицаја на клиренс ванкомицина а самим тим и на серумску концентрацију ванкомицина у људској популацији јесте генератор у процесу индивидуализације дозирања ванкомицина за постизања терапијских ефеката.

Основни циљ спроведене ПФК анализе је био да идентификује варијабилност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, као и код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, анализом различитих фактора као и да процени средњу, популациону вредност клиренса у поменутих популацијама у нашој земљи. Подаци добијени из ове анализе могу представљати темељ за формирање рационалних дозних водича за дозирање ванкомицина како код пацијента са нормалном бубрежном функцијом тако и код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, чиме се могу превенирати одређена стања која могу настати услед субдозирања или предозирања ванкомицином што може у мањој или већој мери угрозити здравље па и живот болесника.

Одређивање серумске концентрације ванкомицина код пацијента у болницама још увек није заживео као поступак који се рутински спроводи у нашем систему здравствене заштите. Идентификовање постојања субдозираних или пак пацијената предозираних ванкомицином може пробудити свест како здравствених радника тако и општепопулације о значају овог проблема.



Прегледом литературе утврђено је да нема истраживања у Србији које се бавило ПФК ванкомицина код одраслих особа са здравим бубрезима као и код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. На светском нивоу постоји солидан број радова који проучавају ПФК ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом и мањи број радова који у циљану популацију убрајају пацијенте са нормалном бубрежном функцијом (Liu 2018;Есопомоу 2018).

Спроведена ПФК анализа која је испитивала утицај двадесет пет фактора тј.коваријанти на средњу вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом је показала значајан утицај једне од двадесет пет коваријанти, при чему је добијена просечна вредност клиренса ванкомицина у испитиваној популацији од 0,703 L/h. Коваријанта која је утицала на средњу популациону вредност клиренса јесте фибриноген.

Постојање линеарног односа клиренса ванкомицина са просечном вредношћу фибриногена код пацијента са нормалном бубрежном функцијом може се видети из формуле коначног модела клиренса испитиваног антибиотика у циљној популацији. Утицај просечног нивоа фибриногена на клиренс доказује и смањење вредности МОФ за 9,517 јединица. Као што се из табеле 7 може видети просечан ниво фибриногена је варирао код испитаника и кретао се у опсегу од 1,81 до 6,77 g/l, при чему је просечан ниво фибриногена у испитиваној популацији износио  $3.21 \pm 0.89$  g/l. Фибриноген, познат и као фактор I коагулационог пута, је гликопротеин велике молекулске тежине, који се синтетише у јетри и игра важну улогу у хемостази. Тромбин дели фибринопептиде А и Б из фибриногена и формира мономере фибрина. Снижен ниво фибриногена уочава се код дисеминоване интраваскуларне коагулације. Ниво фибриногена је пак повишен у инфламацији, сматра се да указује на акутну фазу инфламације ( Schulz 1990;Mitra 2017).

У физиолошким условима ниво фибриногена у плазми варира од 2 до 4 g/l, а његов полуживот је око 4 дана (Davalos et al.2012). У патолошким стањима, нпр. после повреде или болести повезане са оштећењем крвних судова, инфекције, или инфламације, расте ниво фибриногена. Све је више јасна улога фибриногена и његових продуката у инфламацији. Повишен фибриноген у крви је индикатор за проинфламаторно стање и

маркер за инфламаторне болести као што су хипертензија и атеросклероза. Слично, повишен ниво продуката фибрина као што је Д димер користи се као индикатор инфламације. Фибринопептид Б се такође понаша као модулатор инфламаторног одговора.

Нема пуно литературе која је показала сличне резултате као наша студија. Постоје научни радови који указују на то да постоји повећан клиренс хидрофилних антибиотика као што је ванкомицин код пацијената са сепсом (Roberts et al.2009). Доказано је да код критично оболелих пацијената долази до промена у количини течности у телу, нивоу албумина и раду бубрега. Све ово може утицати на промену нивоа ванкомицина у серуму пацијента (Giacheto et al.2011). Повећан рад срца повећава перфузију бубрега, повећава гломеруларну филтрацију и доводи до већег броја молекула лека у лумену тубула. Ово може бити израженије код пацијената у јединицама интензивне неге где се често пацијентима ординирају допамин, добутамин и фуросемид (Pea et al.2000). Уколико је лек хидрофилан неће се реапсорбовати и остаће у урину. Према томе није изненађујућа чињеница да је ниво фибриногена, који је повећан у инфекцији,(Moore et al.2016) повезан са клиренсом ванкомицина (повећан ниво фибриногена повезан са повећањем клиренса ванкомицина).

Клиренс кретинина, као и присуство политрауме код пацијената као коваријанте од значаја показале су се током изградње пуног модела, али не и коначног модела. Клиренс креатинина рачунали смо на основу концентрације креатинина у серуму, користећи Кокрофт-Голт формулу, МДРД формулу као и ЦКДепи формулу. Постоје судије које су указивале на то да је за клиренс ванкомицина боље користити МДРД и ЦКДепи формуле (Levey et al 2009). Постоји и студија новијег датума која указује на то да ове две формуле нису ништа прецизније у односу на Кокрофт-Голт формулу, стога су те недоумице биле разлог нашег рачунања клиренса креатинина на основу све три формуле. Оно што је интересно а што се уочава и у табели 7 као и у табели 11 је да постоји разлика у израчунатом клиренсу креатинина са сваком од ове три формуле (Glatarad et al.2015). У пун модел ушли су клиренс креатинина израчунат по МДРД формули и клиренс креатинина рачунат помоћу ЦКДепи формуле. Утицај клиренса креатинина на клиренс ванкомицина показао се од значаја у великом броју научних радова. Аутори са Тајланда и

из Јапана су пронашли везу између клиренса креатинина и клиренса ванкомицина, тј што је већи клиренс креатинина већи је и клиренс ванкомицина (Purwonugroho 2012; Yashuara 1998). Оно што је интересно је су две студије у Јапану показала да клиренс креатинина утиче на клиренс ванкомицина уколико је мањи од  $85 \text{ ml/min}$ , а уколико је клиренс креатинина већи тј. бубрежна функција нормална, клиренс креатинина нема утицаја на клиренс ванкомицина (Yamamoto 2009; Yashuara 1998). Аутори у САД-у и Шпанији су такође имали сличне резултате (Jarkowski 2012; Medellín-Garibay 2016). Наша судија то није показала. Постоје студије које имају резултате сличне нешој студији. Између осталих студија у Француској није показала јасан утицај клиренса креатинина на клиренс ванкомицина. Хидратација и хемодинамска нестабилност код пацијената са сепсом (која је једна од најчешћих индикација за ординирање ванкомицина) може узроковати оштећење тубула (Garaud et al.1984). (Nivoche et al. 1982), су на моделу зеца проучавали фармакокинетику ванкомицина рачунајући уринарну екскрецију коришћењем серумске концентрације слободног лека. Фракционисана уринарна екскреција ванкомицина износила је  $177 \pm 44\%$  код зеца, указујући на тубуларну секрецију лека. Оно што је интересно јесте да су у овој студији проучавали утицај фуросемида на кинетику ванкомицина и закључили су да фуросемид не утиче на кинетику ванкомицина за разлику од неких других аутора који су закључили да пак има утицаја. У нашој студији солидан број (21 % пацијената са нормалном бубрежном функцијом и 37% пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом) пацијената је добијао фуросемид, диуретик Хенлеове петље, али није се показао његов утицај ни на групи пацијената са нормалном бубрежном функцијом као ни на групи пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Постојање другог пута елиминације ванкомицина осим реналног, може објаснити да клиренс креатинина и функција бубрега не морају увек утицати на клиренс ванкомицина. Елиминација путем јетре и жучи би могла бити објашњење. Неки аутори су описали да је након администрације, ванкомицин мерљив у жучи, што подржава теорију екстрареналне елиминације ванкомицина (Currie et al.2004).

Друге студије које су се бавиле популационом фармакокинетиком ванкомицина су углавном добиле различите резултате. Слично популацији у Србији, проучавана је популациона фармакокинетика ванкомицина у Јапану, Тајланду, Јордану, Саудијској Арабији, Тунису (Purwonugroho 2012; Yashuara 1998; Zalloum 2018; AlSalom 2018;Jebabli

2017). Осим студија овог типа, рађене су студије на специфичној групи популације као што су пацијенти у јединицама интензивне неге, геријатријска популација, пацијенти са опекотинама, пацијенти са хематолошким малигнитетима, пацијенти са карциномима, пацијенти са операцијом на отвореном срцу итд. Углавном је, као у нашој студији коришћен двопросторни модел, мада постоје и студије које су користиле једнопросторни модел. Најчешће су резултати студија показали да клиренс креатинина, као и креатинин у серуму утичу на клиренс ванкомицина. Од осталих коваријанти, старост пацијената као и телесна тежина су фактори који најчешће утичу на клиренс ванкомицина. Студија у САД-у је радила популациону фармакокинетику код екстремно гојазних пацијената и добила резултате да клиренс креатинина и телесна тежина пацијената утичу на клиренс ванкомицина као и на волумен дистрибуције ванкомицина ( Adane et al.2015). Рађено је истраживање у Саудијској Арабији на пацијентима са различитим типом карцинома и утврђено је да је клиренс ванкомицина као и волумен дистрибуције значајно већи него код пацијената са карциномом него код пацијената без карцинома (Al-Kofide et al.2010). Комедикација је коришћена као коваријанта за изградњу модела, али се на крају није показала као значајан фактор, код одраслих особа. У педијатријској популацији је другачија ситуација, заправо постоје студије које су показале да амоксицилин са клавуланском киселином, спиронолактон, као и допамин могу утицати на клиренс ванкомицина (Marques-Minnana 2010;Seay 1994).

У нашем моделу, код пацијената са нормалном бубрежном функцијом добили смо да је клиренс ванкомицина  $0,703 \text{ l/h}$  а централни волумен дистрибуције јесте  $7,47 \text{ L}$  односно  $0,092 \text{ l/kg}$ . Наши резултати су показали да је интериндивидуална варијабилност код пацијената са нормалном бубрежном функцијом  $24,65\%$ , а интраиндивидуална варијабилност  $22,64\%$ . Треба напоменути да је популација у студији у Јапану била мешовита, тј. пацијенти са нормалном бубрежном функцијом као и са бубрежном инсуфицијенцијом посматрани су као једна група пацијената. У Јапану су истраживачи добили у резултатима да је волумен дистрибуције ванкомицина  $60,71 \text{ L}$ , интериндивидуална варијабилност  $38,5\%$ , док је интраиндивидуална варијабилност  $23,7\%$  (Yashuara et al. 1998). Код екстремно гојазних пацијената са нормалном бубрежном функцијом клиренс ванкомицина био је  $6,54 \text{ L/h}$  а волумен дистрибуције  $0,51 \text{ L/kg}$  ( Adane et al.2015). Уочавамо да је су и клиренс ванкомицина и волумен дистрибуције већи него у

нашим резултатима, што се може објаснити чињеницом да је просечна тежина ових пацијената била 147,9 kg, а у нашој популацији она је износила 81,37 kg, као и да је просечна доза ванкомицина била 4 g/дневно за разлику од наших 1,93 g/дневно. Код пацијената са већом телесном тежином, углавном је већи и волумен дистрибуције лека (Adane et al.2015). Истраживачи у Саудијској Арабији који су проучавали фармакокинетику ванкомицина код пацијената оболелих од карцинома и пацијената без дијагнозе карцинома дошли су до следећих резултата: клиренс ванкомицина код и волумен дистрибуције код пацијената са карциномом износили су 110,1 mL/min (6,6 l/h) и 70L, исти подаци за пацијенте без карцинома били су 71,2 ml/min (4,26 l/h) као и 31,1 L (Al-Kofide et al.2010). Када поредимо са нашим резултатима уочавамо да су и у једној и у другој групи пацијената клиренс и волумен дистрибуције већи. Код здраве групе пацијената би то могли објаснити тиме што постоји мања разлика у бубрежној функцији тј код наших пацијената клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули износи 112,9 ml/min док је у њиховој популацији 87,2 ml/min. Научници у Кини анализирали су фармакокинетски модел код пацијената са неурохируршким интервенцијама. Користили су тропросторни модел. Њихови резултати су показали да је централни волумен дистрибуције ванкомицина 15,16 L а клиренс ванкомицина 7,98 L/h ( Li et al.2015). Код пацијената са менингитисом, такође у Кини уочено је да је клиренс ванкомицина 5,96 L/h. У свим наведеним студијама пацијенти су углавном имали нормалну бубрежну функцију (Lin et al.2016). Овако велики клиренс ванкомицина у односу на нашу популацију може се објаснити јачом инфекцијом а самим тим и већим волуменом дистрибуције и већим клиренсом лека. У Саудијској Арабији је рађена студија на пацијентима са операцијом на отвореном срцу и показала да је код таквих пацијената клиренс ванкомицина 6,13L/h, а волумен дистрибуције 40 L. Међутим оно што је карактеристично за ову студију је да су укључени пацијенти са различитим степеном бубрежне функције (Alquahtani et al.2018). То би опет могао бити разлог разлике у дистрибуцији и клиренсу лека. Скорије је рађена студија у Јапану на пацијентима са трансплантацијом костне сржи. Они су у резултатима добили да је централни волумен дистрибуције 39,2 L, а клиренс ванкомицина је 4,25 L/h. Показали су да је интериндивидуална варијабилност клиренса ванкомицина 25,2 %, а интраиндивидуална варијабилност 17,2% (Okada et al.2018). Истраживачи у Тунису закључили су да је клиренс ванкомицина 4,09 L/h, а волумен дистрибуције износи 50,10 L.

Интериндивидуална варијабилност клиренса ванкомицина јесте 59,3% (Jebabli et al. 2017). Уочавамо, када упоредимо наше резултате у Србији да је волумен дистрибуције ванкомицина значајно мањи него међу популацијом у другим државама, као и да је клиренс ванкомицина значајно нижи. Резултати везани за интериндивидуалну варијабилност клиренса као и за интраиндивидуалну варијабилност више су слични нашим резултатима. Уочавамо да је једино код пацијента у Тунису интериндивидуална варијабилност значајно већа. Рађена је студија у САД-у са пацијентима у јединици интензивне неге, међу којима је већина има нормалну бубрежну функцију. Истраживачи су у резултатима добили клиренс ванкомицина 4,8 *l/h*, и волумен дистрибуције 0,61 *L/kg*. (Turner et al.2018). Све ове разлике можемо објаснити чињеницом да остале карактеристике пацијента нису биле исте а утицале су у некој мери на клиренс и волумен дистрибуције ванкомицина. Код неких пацијената је степен инфламације био већи, већи број пацијената је имао дијагнозу сепсе, разликовала се у некој мери бубрежна функција пацијената, или је пак већи број пацијената био гојазан.

ПФК анализа која је испитивала утицај двадесет четири фактора на средњу вредност клиренса ванкомицина код пацијената са благом до умереном бубрежном инсуфицијенцијом ( просечан клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули износио је 54,38 *ml/min*), показала је значајан утицај две од двадесет четири коваријанте, при чему је просечна вредност клиренса ванкомицина у испитиваној популацији 0,470 *L/h*. Коваријанте које су утицале на средњу популациону вредност клиренса јесу дневна доза ванкомицина и вредност аспартат аминотрансферазе у серуму.

Постојање линеарног односа клиренса ванкомицина са просечном дневном дозом ванкомицина, као и са просечном вредношћу аспартат аминотрансферазе код пацијента са бубрежном инсуфицијенцијом може се видети из формуле коначног модела клиренса испитиваног антибиотика у циљној популацији. Утицај просечне дневне дозе ванкомицина као и просечне вредности АСТ-а на клиренс доказује и смањење вредности МОФ за 43,347 јединица. Из табеле 11 може се видети да се дневна доза ванкомицина била у опсегу 0,5-3 *g/дану*, при чему је просечна дневна доза у испитиваној популацији износила 1.65±0.54 *g/дану*. Ово је мало већа просечна доза ванкомицина од на пример просечне дневне дозе ванкомицина у Јапану која износи 1,25±0,44 *g/дану* (Yamamotoetal.

2009). Просечна дневна доза ванкомицина код пацијената са акутном мијелоидном леукемијом у САД-у износи  $1,97 \pm 0,65$  g/дану (Jarkowski et al.2012). Уобичајно дозирање ванкомицина јесте 1 g на 12 сати. Мања доза се ординира у случају бубрежне инсуфицијенције тј када је клиренс креатинина мањи од  $50 \text{ ml/min}$ . Веће дозе тј доза од 3 грама по дану ординира се у случају да пацијент има повећану телесну тежину, или када се ради о лечењу теже инфекције нпр. бактеријског ендокардитиса (АЛИМС). Интересантно је да је дневна доза ванкомицина у Тунису знатно већа тј варира између 0,04 до 6 грама по дану (Jebabli et al. 2017).

Дакле, наша студија је показала да су веће дозе ванкомицина повезане са већим клиренсом ванкомицина, и сходно томе нижим концентрацијама ванкомицина у серуму. Постоје студије које су показале сличне резултате, Вакке и остали су добили сличне резултате где 70-80 процената пацијената и поред високих доза ванкомицина није успело да досегне жељену концентрацију од  $\geq 15 \text{ mg/l}$  (Вакке et al.2017). Сатрасси и сарадници показали су да пацијенти са оштећеном бубрежном функцијом имају нижу концентрацију ванкомицина током првог дана терапије упркос већим дозама, као да ниједан пацијент није досегао тераписке концентрације првог дана терапије (Сатрасси et al.2014). Неки аутори предлажу већу ударну дозу, као и континуирану инфузију да би се добиле жељене концентрације (Рубак et al.2009). Са друге стране, концентрација ванкомицина у серуму током првог дана терапије такође зависи од клиренса креатинина и нижи клиренс креатинина може резултирати већим концентрацијама ванкомицина (Саугел et al.2014). Један од могућих објашњења везе између већих доза ванкомицина и његовог већег клиренса може бити слабија реапсорпција ванкомицина, из ултрафилтрата урина због токсичности лека. Заиста, некроза тубуларних ћелија је потврђена биопсијом бубрега код пацијентата који су патили од оштећења бубрега узрокованог ванкомицином (Вамболла 2016; Накamura 1998).

Аспартат аминотрансфераза у серуму пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом била је у опсегу  $9-4810 \text{ IU/l}$ , при чему је просечна вредност АСТ-а износила  $95.91 \pm 543.49 \text{ IU/l}$ . АСТ и АЛТ ензими који се углавном налазе у јетри, али се могу наћи и у црвеним крвним зрнцима, срчаним ћелијама, мишићном ткивуи другим органима, као што су панкреас или бубрези. Иако нису специфични за болести јетре, могу се користити у комбинацији са

вредностима других ензима и допринети дијагностици обољења јетре. Нормална концентрација у серуму јесте 5 до 40 IU/l за АСТ и од 5 до 35 IU/l за АЛТ. Када дође до оштећења јетре или срца, додатна количина АСТ-а и АЛТ-а се ослободи у циркулацију, узрокујући скок ензима. Према томе вредност ових ензима је у директној пропорцији са степеном оштећења ткива. После тешких оштећења АСТ порасте 10 до 20 пута а АЛТ и до 50 пута више од нормале (Huang et al.2006). Како се код нас уочава значајан пораст АСТ-а у серуму болесника он може између осталог указати на степен оштећења бубрега. Сходно томе а како смо већ навели, ванкомицин се може појачано излучивати путем тубуларне екскреције.

У нашој студији на популацији пацијената са благом до умереном бубрежном инсуфицијенцијом добили смо да је клиренс ванкомицина 0,470 L/h, а централни волумен дистрибуције јесте 29,9L, односно 0,383 L/kg. Интериндивидуална варијабилност клиренса ванкомицина износила је 38,02%, а интраиндивидуална варијабилност износила је 21,45%. Како смо податке за ову групу пацијената најчешће узимали из Ургентног центра или из Јединице интензивне неге, најрелевантније је поређење са сличним студијама. Најновија студија са Тајланда у групи пацијената у Јединици интензивне неге, где је највећи број пацијената имао благу до умерену бубрежну инсуфицијенцију, показала је да су утицај на клиренс ванкомицина имали клиренс креатинина, присуство дијабетес мелитуса и присуство сепсе. Клиренс ванкомицина износио је 3.63 L/h, а волумен дистрибуције 118 L односно 1,96 L/kg. Интериндивидуална варијабилност износила је 32,9% а интраиндивидуална варијабилност 3,97% (Gawmahani et al.2018). Уочавамо да је и волумен дистрибуције и клиренс ванкомицина значајно већи код пацијената са Тајланада. Чињеница је да је у нашој популацији 9 пацијената имало сепсу, а у њиховој 42 пацијента што је процентуално више по броју пацијената, па се ово може објаснити чињеницом да је у инфекцији већи волумен дистрибуције и клиренс лекова (Gawmahani et al.2018). Код пацијената у Јединици интензивне неге у Шпанији популациона анализа је показала да клиренс ванкомицина износи 3,42 L/h, а волумен дистрибуције 0,41 L/kg. На клиренс ванкомицина утичу клиренс креатинина и телесна тежина пацијената. Ови подаци се односе на пацијенте са просечним клиренсом креатинина 70 mL/min (Llopis-Salvia et al.2006). Рађена је студија у Великој Британији на пацијентима са кардиохирургије са нестабилном реналном функцијом. Волумен дистрибуције ванкомицина 90 L а клиренс



ванкомицина износио је  $1,2 \text{ ml/min}$  односно  $0,72 \text{ l/h}$ . Уочава се да је код ових пацијената волумен дистрибуције био већи а клиренс ванкомицина нижи него код наше групе пацијената ( Staatz et al.2005). У Француској је рађена студија на пацијентима старијим од 80 година. Просечан клиренс креатинина код ових пацијената био је  $45,31 \text{ ml/min}$ . Просечан клиренс ванкомицина био је  $2,025 \text{ L/h}$ , а волумен дистрибуције  $36,28 \text{ L}$ . Просечна старост пацијената у нашој популацији јесте 67 година а просечан клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули јесте  $54,38 \text{ ml/min}$ . Резултати ове студије су слични нашим резултатима, што се може објаснити тиме да је студија рађена на истој раси људи, са прилично сличним карактеристикама (клиренс креатинина) (Bourgignon et al.2016).

Обзиром да нема пуно студија из популационе фармакокинетице ванкомицина које се баве одраслим пацијентима једне нације, а да пацијенти немају основно обољење по ком су учествују у студији, студија на Тајланду је једна од релевантнијих за поређење. Истраживачи са Тајланда добили су да је клиренс ванкомицина  $1,56 \text{ L/h}$ , а централни волумен дистрибуције  $0,542 \text{ l/kg}$ . У свом истраживању добили су и да је интериндивидуална варијабилност за клиренс ванкомицина  $35,78\%$ , а интраиндивидуална варијабилност  $4,51 \%$  (Purwonugroho et al. 2012). Оно што одмах уочавамо је да је интраиндивидуална варијабилност значајно мања код њих. То можемо објаснити тиме да су пацијенти који су учествовали у студији без пуно других обљења и комедикамената. У популациону анализу ванкомицина на Тајланду укључени су пацијенти просечне старости  $66,62 \pm 18,38$  година и просечне телесна тежине  $57,64 \pm 11,62 \text{ kg}$ . Просечан клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули био је  $35,07 \pm 29,83 \text{ ml/min}$ . У нашој популацији просечна телесна тежина била је  $78,52 \pm 16,64 \text{ kg}$ , а старост  $67,00 \pm 10,74$  година, а просечна вредност клиренса креатинина  $54,38 \text{ ml/min}$  (Purwonugroho et al.2012). Из ових података уочава се да је старост хоспитализованих пацијената слична али да је телесна тежина пацијената у Србији већа. Просечна вредност албумина у популацији на Тајланду била је  $25,93 \pm 7,31 \text{ g/l}$ , а у Србији је била  $32,16 \pm 7,68 \text{ g/l}$ . Уочава се да су пацијенти на Тајланду били у благој хипоалбуминемији. Просечна вредност АСТ-а износила је  $87,08 \pm 177,71 \text{ IU/L}$ , АЛТ-а  $83,27 \pm 157,93 \text{ IU/L}$ . У нашој популацији просечна вредност АСТ-а је  $95,91 \pm 54,49 \text{ IU/L}$ , а АЛТ-а  $68,55 \pm 31,00 \text{ IU/L}$ . Уочавамо да је вредност трансаминаза у популацијама слична, а да су клиренс креатинина и волумен дистрибуције мало већи у

популацији са Тајланда. То би се могло објаснити, већим процентом оштећења бубрега, тј нижим клиренсом креатинина у популацији са Тајланда ( Purwonugroho et al. 2012).

Када упредимо резултате које смо ми добили у Србији између две групе пацијената, односно групу пацијената са нормалном бубрежном функцијом са групом пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, уочавамо да је клиренс ванкомицина већи код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, док је пак волумен дистрибуције значајно већи код пацијента са оштећењем бубрега. Уочавамо и да је интериндивидуална варијабилност већа код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, што је логично јер су ти пацијенти са различитим степеном бубрежне функције и коморбидитетима.

## 6. ЗАКЉУЧАК

Спроведеним истраживањем добили смо резултате из којих су проистекли следећи закључци:

- Клиренс ванкомицина и његову фармакокинетичку варијабилност у популацији пацијената са нормалном бубрежном функцијом значајно одређује ниво фибриногена у серуму пацијената.
- Добијени модел се може користити за кориговање дозе ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.
- Дневна доза примењеног ванкомицина није значајно утицала на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Клиренс креатинина није значајно утицао на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Године старости пацијента нису значајно утицале на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.

- Комедикација са нефротоксичним лековима није значајно утицала на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Клиренс ванкомицина и његову фармакокинетичку варијабилност у популацији пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом значајно одређује дневна доза ванкомицина као и ниво аспартат аминотрансферазе у серуму пацијента.
- Добијени модел се може користити за кориговање дозе ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Дневна доза примењеног ванкомицина јесте значајно утицала на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Клиренс креатинина није значајно утицао на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Године старости пацијента нису значајно утицале на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Комедикација са нефротоксичним лековима није значајно утицала на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Aarons L (1991). Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 32:669-70.
2. Aarons L (1999). Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *ClinPharmacokinet* 1999; 36(4): 255-64.
3. Ackerman BH, Taylor EH, Olsen KM, Abdel-Malak W, Pappas AA (1988). Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration. *Drug Intell Clin Pharm* 22(4):300-3.
4. Adane ED, Herald M, Koura F (2015). Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 35(2):127-39. doi: 10.1002/phar.1531. Epub 2015 Feb 3.
5. Adogwa O, Elsamadicy AA, Sergesketter A, Vuong VD, Mehta AI, Vasquez RA, Cheng J, Bagley CA, Karikari IO (2017). Prophylactic use of intraoperative vancomycin powder and postoperative infection: an analysis of microbiological patterns in 1200 consecutive surgical cases. *J Neurosurg Spine* 27(3):328-334.
6. Al Salom MH, Zentou H, Omar MS (2018). Population pharmacokinetics of vancomycin in Saudi patients. *IJBPAS*, 7(3): 391-405
7. Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C (2000). Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by

- continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 44(5):1356-8.
8. Al-Kofide H, Zaghloul I, Al-Naim L (2010). Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 16(4):245-50.
  9. Alqahtani SA, Alsultan AS, Alqattan HM, Eldemerdash A, Albacker TB (2018). Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin Used in Open Heart Surgery: Model-Based Evaluation of Standard Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 62(7). pii: e00088-18.
  10. Amerstorfer F, Fischerauer S, Sadoghi P, Schwantzer G, Kuehn KD, Leithner A, Glehr M (2017). Superficial Vancomycin Coating of Bone Cement in Orthopedic Revision Surgery: A Safe Technique to Enhance Local Antibiotic Concentrations. *J Arthroplasty* 32(5):1618-1624.
  11. Bader MS, Brooks A (2010). Vancomycin-associated uterine contractions and bleeding. *Ann Pharmacother* 44(3):594-5.
  12. Bakke V, Sporseem H, Von der Lippe E, Nordøy I, Lao Y, Nyrrerød HC et al (2017). Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 61(6): 627-635.
  13. Bamgbola O (2016). Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 7(3): 136-147.
  14. Bardet L, Le Page S, Leangapichart T, Rolain JM (2017). LBJMR medium: a new polyvalent culture medium for isolating and selecting vancomycin and colistin-resistant bacteria. *BMC Microbiol.* 17(1):220.
  15. Benoit L, Gray MH, Sligl WI (2012). Severe tremor due to vancomycin therapy: a case report and literature review. *Int J Infect Dis* 16(8):e636-7.
  16. Black E, Lau TT, Ensom MH (2011). Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related? *Ann Pharmacother* 45(5):629-38.

17. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M (2015). A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 35(11):1052-62. doi: 10.1002/phar.1649.
18. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S (2016). Pharmacokinetics of Vancomycin in Elderly Patients Aged over 80 Years. *Antimicrob Agents Chemother* 60(8):4563-7.
19. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S (2016). Pharmacokinetics of Vancomycin in Elderly Patients Aged over 80 Years. *Antimicrob Agents Chemother* 60(8):4563-7.
20. Brown N, Ho DH, Fong KL, Bogerd L, Maksymiuk A, Bolivar R, Fainstein V, Bodey GP (1983). Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. *Antimicrob Agents Chemother* 23(4):603-9.
21. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FL (2015). The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Feb;19(4):694-700.
22. Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MA, Halai R, Cooper MA (2014). Glycopeptide antibiotics: back to the future. *J Antibiot (Tokyo)* 67(9):631-44.
23. Buyle FM, Decruyenaere J, De Waele J, Tulkens PM, Van Audenrode T, Depuydt P, Claeys G, Robays H, Vogelaers D (2013). A survey of beta-lactam antibiotics and vancomycin dosing strategies in intensive care units and general wards in Belgian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(6):763-8.
24. Cadle RM, Mansouri MD, Darouiche RO (2006). Vancomycin-induced elevation of liver enzyme levels. *Ann Pharmacother* 40(6):1186-9. Epub 2006 May 23.
25. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M, Navarro NC et al (2014). Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiva* 26(1): 13-20.

26. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E (2010). Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 16;(6):CD007022.
27. Charles B (2014). Population pharmacokinetics: an overview. *Aust Prescr* 37:210–3
28. Chen K, Wu Y, Wang Q, Wang J, Li X, Zhao Z, Zhou J. The methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration of vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy. *J Crit Care* 30(1):218.e1-5.
29. Chu S, Chen N, Dang ABC, Kuo AC, Dang ABC (2017). The Effects of Topical Vancomycin on Mesenchymal Stem Cells: More May Not Be Better. *Int J Spine Surg* 11:12.
30. Crew P, Heintz SJ, Heintz BH (2015). Vancomycin dosing and monitoring for patients with end-stage renal disease receiving intermittent hemodialysis. *Am J Health Syst Pharm* 72(21):1856-64.
31. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E (1996). Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 38(5):865-9.
32. Currie BP, Lemos-Filho L (2004). Evidence for biliary excretion of vancomycin into stool during intravenous therapy: potential implications for rectal colonisation with vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 4427– 9.
33. Davalos D, Akassoglou K (2012). Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol* 34(1):43-62.
34. de Chambrun GP, Nachury M, Funakoshi N, Gerard R, Bismuth M, Valats JC, Panaro F, Navarro F, Desreumaux P, Pariente B, Blanc P (2018). Oral vancomycin induces sustained deep remission in adult patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Oct; 30(10):1247-1252.
35. Dong Y, Li J, Li P, Yu J (2018). Ultrasound Microbubbles Enhance the Activity of Vancomycin Against *Staphylococcus epidermidis* Biofilms In Vivo. *J Ultrasound Med* 37(6):1379-1387.



36. Durand C, Bylo M, Howard B, Belliveau P (2018). Vancomycin Dosing in Obese Patients: Special Considerations and Novel Dosing Strategies. *Ann Pharmacother* 52(6):580-590.
37. Economou CJP, Kielstein JT, Czock D, Xie J, Field J, Richards B, Tallott M, Visser A, Koenig C, Hafer C, Schmidt JJ, Lipman J, Roberts JA (2018). Population pharmacokinetics of vancomycin in critically ill patients receiving prolonged intermittent renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 52(2):151-157.
38. Elbarbry F (2018). Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 43(3):259-268.
39. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A(2012). Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 68(9):1243-55.
40. Fernando SL (2014). Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol* 55(1):15-23.
41. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G (2009). Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 53(2):483-6.
42. Garaud JJ, Regnier B, Inglebert F, Faurisson F, Bauchet J and Vachon F(1984). Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 14, Suppl. D, 53-57
43. Gawmahanil P, Chatharit P, Bunupuradah P, Sra-ium S, Lekpittaya N, Treyaprasert W (2018). Population pharmacokinetics analysis of vancomycin in critically ill patients. *TJPS*, 42 (2): 102-109
44. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W (2015). Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol* 16:158.
45. Ghafur A, Gohel S, Devarajan V, Raja T, Easow J, Raja MA, Sreenivas S, Ramakrishnan B, Ramakrishnan T, Raman SG, Devaprasad D, Venkatachalam B, NimmagaddaR

- (2017). Colistin Nephrotoxicity in Adults: Single Centre Large Series from India. *Indian J Crit Care Med* 21(6):350-354.
46. Giachetto GA, Telechea HM, Speranza N, Oyarzun M, Nanni L, Menchaca A (2011). Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 12(6):e250-4.
47. Glatard A, Bourguignon L, Jelliffe RW, Maire P, Neely MN, Goutelle S (2015). Influence of renal function estimation on pharmacokinetic modeling of vancomycin in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother* 59(6):2986-94.
48. Goetz MB, Sayers J (1993). Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 32(2):325-34.
49. Henson KE, Levine MT, Wong EA, Levine DP (2015). Glycopeptide antibiotics: evolving resistance, pharmacology and adverse event profile. *Expert Rev Anti Infect Ther* 13(10):1265-78.
50. Hey HW, Thiam DW, Koh ZS, Thambiah JS, Kumar N, Lau LL, Liu KG, Wong HK (2017). Is Intraoperative Local Vancomycin Powder the Answer to Surgical Site Infections in Spine Surgery? *Spine (Phila Pa 1976)* 42(4):267-274.
51. Hey P, Lokan J, Johnson P, Gow P (2017). Efficacy of oral vancomycin in recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *BMJ Case Rep* 2017. pii: bcr-2017-221165.
52. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden BP, Johnson PD (2013). Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 57(4):1654-63.
53. Hong LT, Goolsby TA, Sherman DS, Mueller SW, Reynolds P, Cava L, Neumann R, Kiser TH (2015). Continuous infusion vs intermittent vancomycin in neurosurgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 30(5):1153.e1-6.

54. Huang XJ, Choi YK, Im HS, Yarimaga O, Yoon E, and Kim HS (2006).Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. *Sensors (Basel)*. 6(7): 756–782.
55. Im DS, Shin HJ, Yang KJ, Jung SY, Song HY, Hwang HS, Gil HW (2017).Cilastatin attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity via P-glycoprotein. *Toxicol Lett* 5;277:9-17.
56. Jarkowski A, Forrest A, Sweeney RP, Tan W, Segal BH, Almyroudis N, Wang ES, Wetzler M (2012). Characterization of vancomycin pharmacokinetics in the adult acute myeloid leukemia population. *J Oncol Pharm Pract* 18(1):91-6.
57. Jebabli N, El jebari H, Gaïes E, Salouage I, Trabelsi S, Lakhali M, Klouz A(2018). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Tunisian Patients.
58. Jeffres MN (2017). The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*. 77(11):1143-1154.
59. Joseph E. Parrillo, R. Phillip Dellinger (2014). *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult*. 4th Edition.Elsevier Saunders.
60. Khalili H, Bairami S, Kargar M (2013).Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran* 51(12):871-8.
61. Lam BD, Miller MM, Sutton AV, Peng D, Crew AB (2017).Vancomycin and DRESS: A retrospective chart review of 32 cases in Los Angeles, California. *J Am Acad Dermatol* 77(5):973-975.
62. LaPlante KL , Rybak MJ (2004). Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model.*Antimicrob Agents Chemother*. 48(12):4665-72.
63. LaPlante KL, Rybak MJ (2004). Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 48(12):4665-72.

64. Lazar HL (2018). Vancomycin paste and deep sternal wound infections-Déjà vu all over again. *J Thorac. Cardiovasc Surg* 156(3):1126-1128.
65. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604 –612
66. Levine DP (2006). Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 1;42 Suppl 1:S5-12.
67. Li J, Zhao QH, Huang KC, Li ZQ, Zhang LY, Qin DY, Pan F, Huang WX (2017). Linezolid vs. vancomycin in treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21(17):3974-3979.
68. Li X, Wu Y, Sun S, Mei S, Wang J, Wang Q, Zhao Z (2015). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Postoperative Neurosurgical Patients. *J Pharm Sci*. 104(11):3960-7.
69. Lin WW, Wu W, Jiao Z, Lin RF, Jiang CZ, Huang PF, Liu YW, Wang CL (2016). Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens. *Eur J Clin Pharmacol* 72(1):29-37.
70. Lindbom L, Ribbing J, Jonson EN (2004). Perl-speaks-NONMEM (PsN)-A Perl module for NONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed* 75: 85-94.
71. Liu N, Zhang B, Liu Y, Tang J, Dong D, Gu Q (2018). Clinical study of vancomycin for appropriate dosing in severe infective patients with augmented renal clearance. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 30(7):646-651.
72. Llopis-Salvia P1, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):447-54.
73. Lode H, Boeckh M, Höffken G, Kühn M, Gaffal H, Borner K, Koeppel P (1990). Comparative pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics, and the influence of teicoplanin on granulocyte function. *Scand J Infect Dis Suppl* 72:9-13.

74. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, Lynfield R, Nadle J, Neuhauser MM, Ray SM, Richards K, Rodriguez R, Thompson DL, Fridkin SK (2014). Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA* 312(14):1438-46.
75. Mangoni A A and Jackson S H D (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 57(1): 6–14.
76. Marques-Minana MR, Saadeddin A, Peris JE (2010). Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates: a new proposal of initial dosage guideline. *Br J Clin Pharmacol* 70: 713-20
77. Martinez E, Sahni S, Cheema MA, Iftikhar A (2018). Vancomycin-induced coronary artery spasm: a case of Kounis syndrome. *BMJ Case Rep* 17;2018. pii: bcr-2017-222846.
78. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF (1984). Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 25(4):433-7.
79. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR (1986). Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 11(4):257-82.
80. McAuley MA (2012). Allergic reaction or adverse drug effect: correctly classifying vancomycin-induced hypersensitivity reactions. *J Emerg Nurs* 38(1):60-62.
81. Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martín B, Rueda-Naharro A, García B, Romano-Moreno S, Barcia E (2016). Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *J Antimicrob Chemother* 71(2):471-9. doi: 10.1093/jac/dkv372. Epub 2015 Nov 14.
82. Milovanovic JR, Jankovic SM (2005). Populaciona farmakokinetika. *Vojnosanitetski pregled* 11: 847-850.
83. Milovanovic JR, Jankovic SM (2006). Nasa iskustva u terapijskom monitoring lekova. *Medčasopis* 1-2: 19-23.

84. Milovanovic JR, Jankovic SM (2009). Uloga i značaj populacione farmakokinetike. *Medčasopis* 43(1) Suppl. 1: 21-22.
85. Milovanovic O (2014). Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената. Докторска дисертација. Факултет медицинских наука у Крагујевцу.
86. Mitra P, Guha D, Nag SS, Mondal BC, Dasgupta S (2017). Role of Plasma Fibrinogen in Diagnosis and Prediction of Short Term Outcome in Neonatal Sepsis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 33(2):195-199.
87. Mitrano JA, Spooner LM, Belliveau P (2009). Excretion of antimicrobials used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections during lactation: safety in breastfeeding infants. *Pharmacotherapy* 29(9):1103-9.
88. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ (2004). Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43(13):925-42.
89. Moore JX, Zakai NA, Mahalingam M, Griffin RL, Irvin MR, Safford MM, Baddley JW, Wang HE (2016). Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the REGARDS cohort. *J Thromb Haemost* 14(11):2169-2176.
90. Myers AL, Gaedigk A, Dai H, James LP, Jones BL, Neville KA (2012). Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 31(5):464-8.
91. Nailor MD, Sobel JD (2009). Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, dalbavancin, and telavancin. *Infect Dis Clin North Am* 23(4):965-82, ix.
92. Nakagawa R, Jain R, Bryan AB, Chan JD (2018). Optimization of antimicrobial therapy in vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia using a rapid detection Gram-positive blood culture assay. *J Hosp Infect* 99(2):153-157.
93. Nakamura T, Hashimoto Y, Kokuryo T, Inui KI (1998). Effects of fosfomicin and imipenem/cilastatin on nephrotoxicity and renal excretion of vancomycin in rats. *Pharmaceutical research* 15(5): 734-738.

94. Nightingale C, Murakawa T, Ambrose P (2001). Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice. Marcel Dekker, Inc. New York.
95. Okada A, Kariya M, Irie K, Okada Y, Hiramoto N, Hashimoto H, Kajioka R, Maruyama C, Kasai H, Hamori M, Nishimura A, Shibata N, Fukushima K, Sugioka N (2018). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Pharmacol* 58(9):1140-1149.
96. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP (2011). Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis* 52(8):969-74.
97. Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M (2000). High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 45(3):329-35.
98. Pfeiffer RR (1981). Structural features of vancomycin. *Rev Infect Dis* 3 suppl:S205-9.
99. Purohit G, Gaiind R, Dawar R, Verma PK, Aggarwal KC, Sardana R, Deb M (2017). Characterization of Vancomycin Resistant Enterococci in Hospitalized Patients and Role of Gut Colonization. *Clin Diagn Res* 11(9):DC01-DC05.
100. Purwonugroho TA, Chulavatnatol S, Preechagoon Y, Chindavijak B, Kumthorn Malathum K, and Bunuparadah P (2012). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Thai Patients. *The Scientific World Journal*.
101. Reardon J, Lau TT, Ensom MH (2015). Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 49(5):557-65.
102. Reveles KR, Backo JL, Corvino FA, Zivkovic M, Broderick KC (2017). Fidaxomicin versus Vancomycin as a First-Line Treatment for Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Specific Patient Populations: A Pharmacoeconomic Evaluation. *Pharmacotherapy* 37(12):1489-1497.
103. Roberts JA, Lipman J (2009). Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37(3):840-51; quiz 859.

104. Robertson, A. D., Li, C., Hammond, D., Dickey, T. A. (2018). Incidence of acute kidney injury among patients receiving the combination of vancomycin with piperacillin-tazobactam or meropenem. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*.
105. Rodvold KA, George JM, Yoo L (2011). Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*. 50(10):637-64.
106. Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB (2015). A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother*. 49(1):6-13.
107. Rubinstein E, Keynan Y (2014). Vancomycin revisited - 60 years later. *Front Public Health* 31;2:217.
108. Rybak MJ (2006). Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control*. 34(5 Suppl 1):S38-45; discussion S64-73.
109. Rybak MJ (2006). The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 1;42 Suppl 1:S35-9.
110. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M et al (2009). 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* 49(3): 325-327.
111. Rybak MJ, Vidailac C, Sader HS, Rhomberg PR, Salimnia H, Briski LE, Wanger A, Jones RN (2013). Evaluation of vancomycin susceptibility testing for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of Etest and three automated testing methods. *J Clin Microbiol* 51(7):2077-81.
112. Saugel B, Gramm C, Wagner JY, Messer M, Lahmer T, Meidert AS et al (2014). Evaluation of a dosing regimen for continuous vancomycin infusion in critically ill patients: an observational study in intensive care unit patients. *J Crit Care* 29(3): 351-355.



113. Schoemaker RC, Cohen AF (1996). Estimation impossible curves using NONMEM. *Br J Clin Pharmacol* 42: 283-90.
114. Schultz DR, Arnold PI (1990). Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum* 20(3):129-47.
115. Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, et al (1994). Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 56: 169-75.
116. Sharif-Yakan A, Arabi M, Musharrafieh UM, Bitar FF, Saab R, Abboud MR, Muwakkit S (2013). Complete heart block in a patient with acute lymphoblastic leukaemia: teicoplanin as a possible cause and review of literature. *J Clin Pharm Ther* 38(2):156-8.
117. Smith PF1, Taylor CT (1999). Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions. *Pharmacotherapy* 19(2):240-4.
118. Staatz C, Byrne C, Thomson A (2005). Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 61:2 164–176.
119. Stille W, Sietzen W, Dieterich HA, Fell JJ (1988). Clinical efficacy and safety of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother Suppl A*:69-79.
120. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M (2009). Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 53(10):4069-79. doi: 10.1128/AAC.00341-09. Epub 2009 Jul 13.
121. Sweet FA, Roh M, Sliva C (2011). Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)* 36(24):2084-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ff2cb1.
122. Texakalidis P et al (2018). Impact of Powdered Vancomycin on Preventing Surgical Site Infections in Neurosurgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurosurgery*. Jul 3. doi: 10.1093/neuros/nyy288

123. Towers CV, Weitz B (2018). Transplacental passage of vancomycin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31(8):1021-1024.
124. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA (2012). Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J* 42(1):23-9.
125. Turner RB, Kojiro K, Won R, Chang E, Chan D, Elbarbry F (2018). Prospective evaluation of vancomycin pharmacokinetics in a heterogeneous critically ill population. *Diagn Microbiol Infect Dis pii: S0732-8893(18)30221-9*.
126. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP (2013). Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 57(2):734-44.
127. Vinnakota S, Salonen BR (2018). Linear IgA bullous dermatosis: A rare manifestation of vancomycin hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120(1):101-102.
128. Craig W. A., Andes D. R., Stamstad T. (2010). In Vivo Pharmacodynamics of New Lipopeptide MX-2401. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* p. 5092–5098 Vol. 54, No. 12 0066-4804/10/\$12.00
129. Wahl P, Guidi M, Benninger E, Rönn K, Gautier E, Buclin T, Magnin JL, Livio F. The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibiotic-loaded calcium sulphate as carrier material. *Bone Joint J* 99-B(11):1537-1544.
130. Williams PJ, Ette EI (2000). The role of population pharmacokinetics in drug development in light of the Food and Drug Administration's 'Guidance for Industry: population pharmacokinetics'. *Clin Pharmacokinet* 39(6): 385-95.
131. Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T (2009). Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther* 34(4):473-83.

132. Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, Takeuchi K, Yakushijin Y, Yasukawa M (2016). Vancomycin-induced Immune Thrombocytopenia Proven by the Detection of Vancomycin-dependent Anti-platelet Antibody with Flow Cytometry. *Intern Med* 55(20):3035-3038. Epub 2016 Oct 15.
133. Yamazaki S, Suzuki T, Suzuki T, Takatsuka H, Ishikawa M, Hattori N, Fujishiro T, Miyauchi H, Oami T, Ariyoshi N, Oda S, Matsubara H, Ishii I (2017). An extremely high bioavailability of orally administered vancomycin in a patient with severe colitis and renal insufficiency. *J Infect Chemother* 23(12):848-851.
134. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R (1998). Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 20(2):139-48.
135. Yukawa E (1999). Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modeling from information generated during the routine clinical care of patients. *J Clin Pharm Ther* 24: 103-113.
136. Zalloum N, Saleh M, Al Haj M, M, Balbisi M, Al-Ghazawi M (2018). Population pharmacokinetics of vancomycin in Jordanian patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17 (2): 351-358
137. Zarkan A, Macklyne HR, Chirgadze DY, Bond AD, Hesketh AR, Hong HJ (2017). Zn(II) mediates vancomycin polymerization and potentiates its antibiotic activity against resistant bacteria. *Sci Rep* 7(1):4893.