

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

# ANALIZA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

DIPLOMSKA NALOGA

AVTOR: Barbara Koder

MENTOR: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

SOMENTOR: Brigita Mavsar Najdenov, mag. farm. spec.

# 1. UVOD:

1.1. LASTNOSTI VANKOMICINA

1.2. PROBLEMATIKA ZDRAVLJENJA Z  
VANCOMICINOM

# 2. NAMEN DELA

# 3. MATERIAL IN METODE

3.1. PODATKI

3.2. FARMAKOKINETIČNA ANALIZA

# 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. REZULTATI RETROSPEKTIVNE ŠTUDIJE

4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

# 5. SKLEP: PRIPOROČILA ZA UPORABO VANKOMICINA V SPLOŠNI BOLNIŠNICI JESENICE



# 1. UVOD

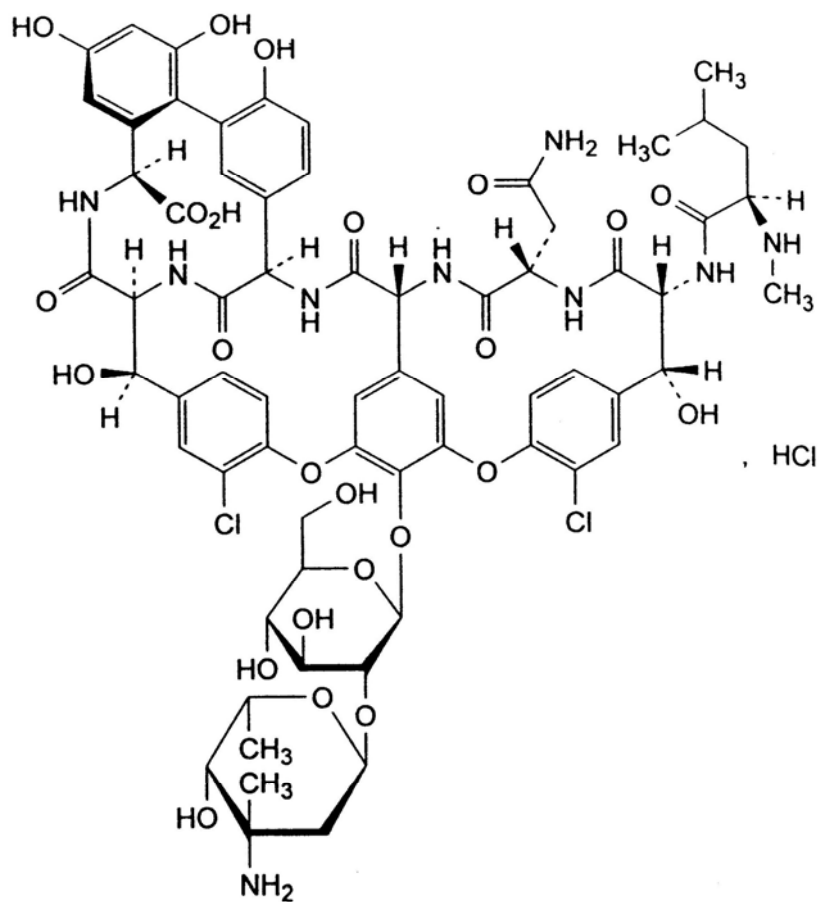
## 1.1. LASTNOSTI VANKOMICINA

## 1.2. PROBLEMATIKA ZDRAVLJENJA Z VANCOMICINOM



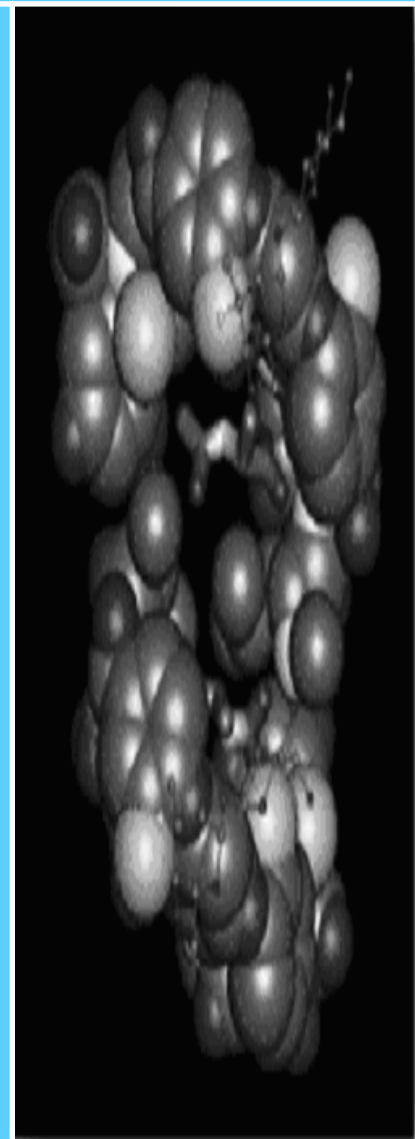
# 1.1. LASTNOSTI VANKOMICINA

a) KEMIZEM



$C_{66}H_{76}Cl_3N_9O_{24}$

$M_r$  1486



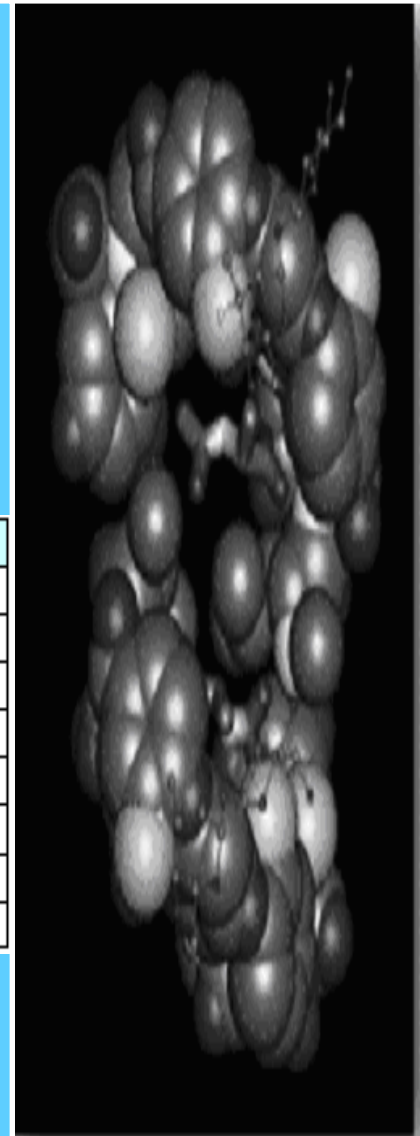
# 1.1. LASTNOSTI VANKOMICINA

b) MEHANIZEM DELOVANJA

c) INDIKACIJE

d) VPLIV VANKOMICINA NA MIKROORGANIZME

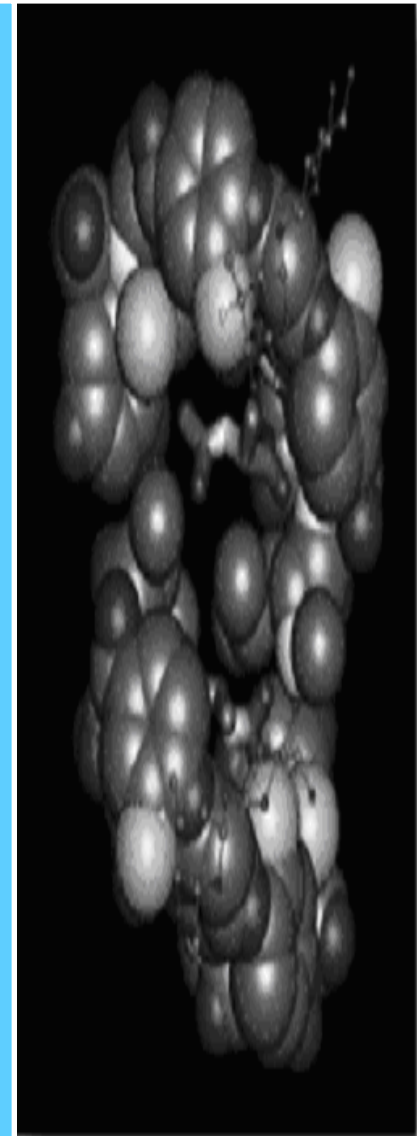
MIK (mg/L)	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
<i>S.aureus</i>					●	●	●				
<i>Coag - neg.staph.</i>					●	●	●				
<i>Streptococcus A</i>			●	●	●						
<i>Streptococcus B</i>				●	●	●					
<i>Pneumococci</i>			●	●	●						
<i>Enterococcus</i>					●	●	●	●			
<i>Listeria</i>					●	●	●				
<i>Corynebacteria</i>				●	●	●					



# 1.1. LASTNOSTI VANKOMICINA

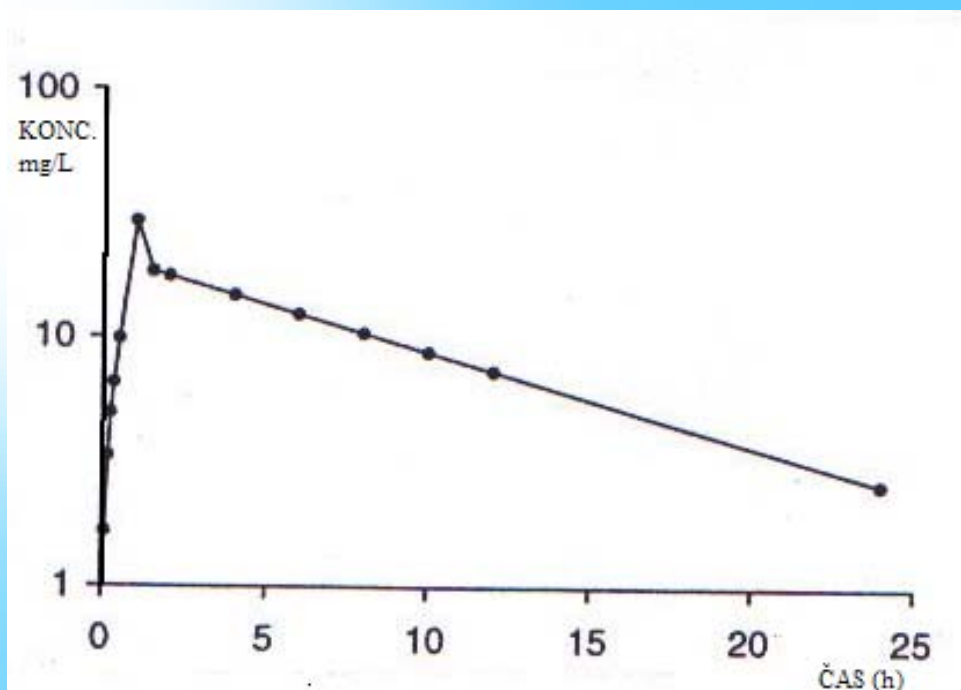
## e) FARMAKOKINETIKA – prvi del

VANKOMICIN	
<b>Biološka razpolovna doba (<math>t_{1/2}</math>)</b>	7 - 9 h
<b>Volumen distribucije</b>	0,7 L/kg
<b>Izločanje</b>	z glomerulno filtracijo skozi ledvice
<b>Metabolizem</b>	se ne metabolizira
<b>Biološka uporabnost</b>	< 10%
<b>Vezava na proteine</b>	≈ 55%

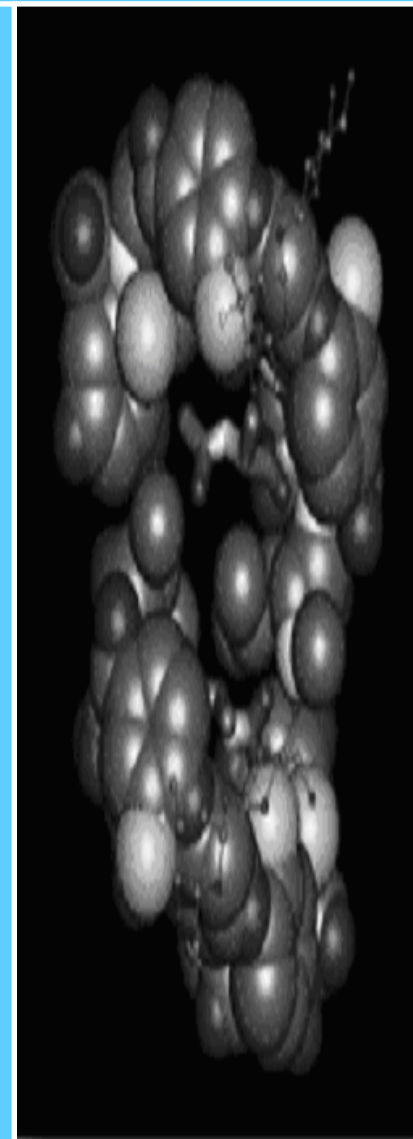


# 1.1. LASTNOSTI VANKOMICINA

## e) FARMAKOKINETIKA - drugi del



- Priporočena minimalna koncentracija vankomicina v plazmi: **5 - 10 µg/mL (3,4 - 6,6 µmol/L)**
- Priporočena maksimalna koncentracija v plazmi: **25 - 40 µg/mL (16,8 - 26,8 µmol/L)**
- časovno odvisno delovanje



# 1. UVOD

## 1.1. LASTNOSTI VANKOMICINA

## 1.2. PROBLEMATIKA ZDRAVLJENJA Z VANCOMICINOM



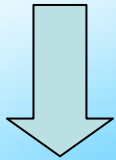


# 1.2. PROBLEMATIKA ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

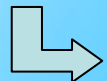
- Bolniki, ki se zdravijo z vankomicinom so pretežno kritično bolni (ledvična odpoved) 

Spremljanje plazemskih koncentracij

- minimalna plazemska koncentracija vankomicina > 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )

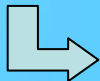


NEFROTOKSIČNOST

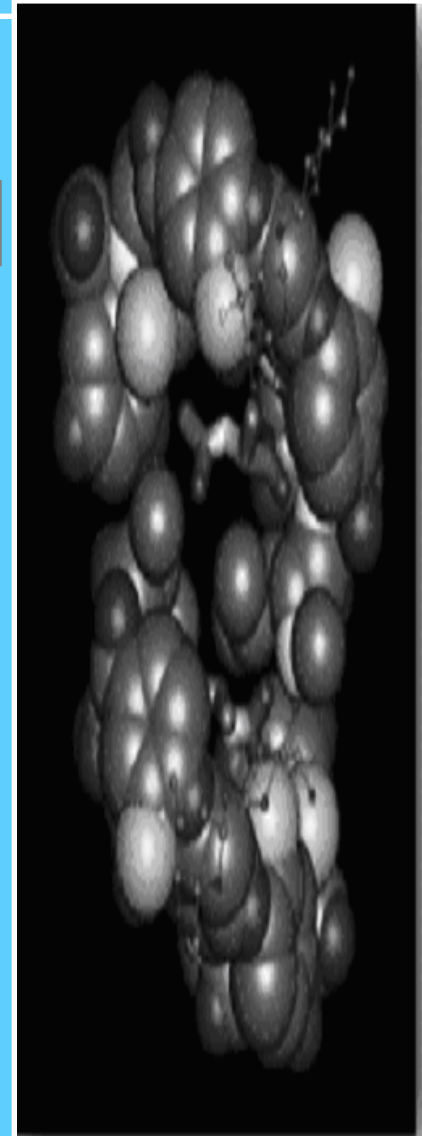


Merjenje koncentracij serumskega kreatinina

- Bolniki z oslabljeno glomerulno filtracijo

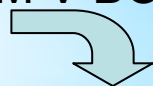


INDIVIDUALNO NAČRTOVANJE TERAPIJE



## 2. NAMEN DELA

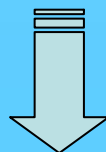
- PREDLAGATI USTREZNOST ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM V BOLNIŠNIČNEM OKOLJU



26 bolnikov Splošne bolnišnice Jesenice



FARMAKOKINETIČNA ANALIZA



PRIPOROČILA ZA UPORABO VANKOMICINA



# 3. MATERIALI IN METODE

## 3.1. PODATKI

## 3.2. FARMAKOKINETIČNA ANALIZA



# 3.1. PODATKI

a) KLINIČNO OKOLJE – kritično bolni iz enot intenzivne terapije

b) PODATKI PRIDOBLJENI IZ POPISOV BOLNIKOV:

- starost in spol
- indikacija
- predhodni antibiotiki
- čas trajanja terapije
- način odmerjanja vankomicina
- merjenje plazemskih koncentracij vankomicina ( $\mu\text{mol/L}$ )
- koncentracija serumskega kreatinina (53 - 97  $\mu\text{mol/L}$ )
- uporaba umetnega predihavanja
- koncentracija serumskega CRP (mg/L)
- padec tel. temperature po odmerku
- mikrobiološke preiskave



# 3. MATERIALI IN METODE

## 3.1. PODATKI

## 3.2. FARMAKOKINETIČNA ANALIZA



# 3.2. FARMAKOKINETIČNA ANALIZA

NONMEM<sup>®</sup> (Nonlinear Mixed Effects Modeling Software, verzija V (Globomax, ZDA))

- enoprostorni farmakokinetični model
- PODATKI

—	ID (zaporedna številka)
—	DATE
—	TIME
—	DV (odvisna spremenljivka)
—	EVID (bolnik prejel odmerek => 1)
—	MDV (izmerjena koncentracija => 1)
—	AMT (odmerek)
—	RATE (hitrost infuzije v mg/h)
—	SX
—	AGE
—	WT
—	SCR
—	VEN
—	CRP



# 3.2. FARMAKOKINETIČNA ANALIZA

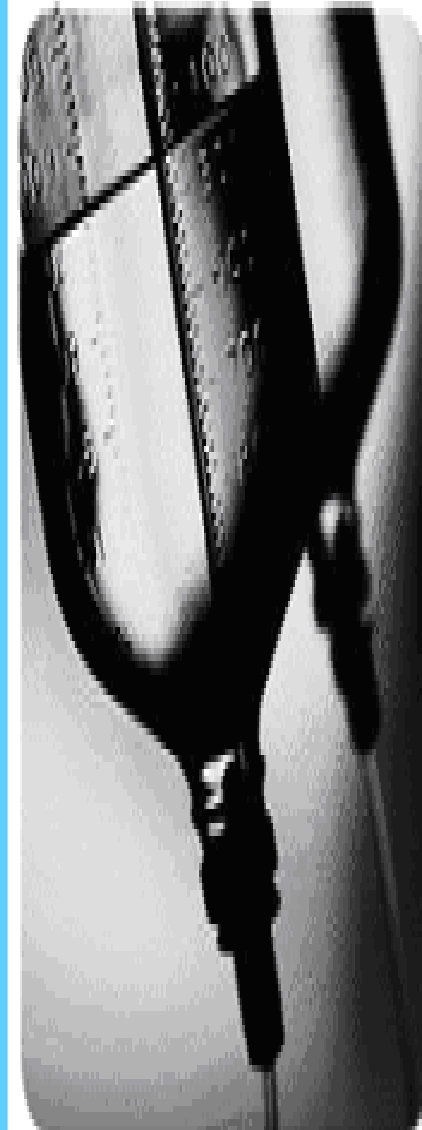
- OPIS INTERINDIVIDUALNE VARIABILNOSTI FARMAKOKINETIČNIH PARAMETROV



EKSPONENTNI MODEL

$$P_{ij} = TVP_i \exp(\eta_i)$$

- $P_{ij}$  ..... vrednost farmakokinetičnega parametra  $i$  pri osebkju  $j$   
 $TVP_i$  ..... tipična vrednost farmakokinetičnega parametra  $i$   
v populaciji osebkov (aritmetična sredina)  
 $\eta_i$  ..... interindividualna variabilnost farmakokinetičnega  
parametra  $i$ ; varianca  $\eta_i$  predstavlja  $cv^2$   
kvadrat koeficienta variabilnosti



# 3.2. FARMAKOKINETIČNA ANALIZA

- IZRAČUN KREATININSKEGA OČISTKA

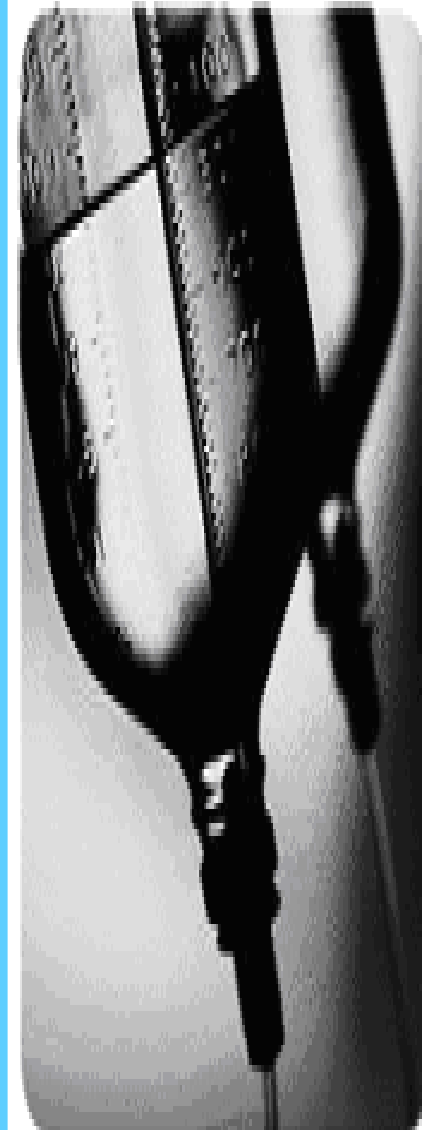
$Cl_{cr}$   $\Rightarrow$  Cocroft – Gaultova metoda

$$Cl_{cr} \text{ [mL/min]} = \frac{(140 - \textit{starost})(TM)}{S_{cr}}$$

TM.....telesna masa v kg

$S_{cr}$  .....koncentracija serumskega kreatinina [ $\mu\text{mol/L}$ ]

referenčna vrednost: 130 mL/min





# 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

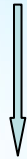
## 4.1. REZULTATI RETROSPEKTIVNE ŠTUDIJE

## 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE



# 4.1. REZULTATI RETROSPEKTIVNE ŠTUDIJE

- RAZDELITEV BOLNIKOV V ZNAČILNE SKUPINE



plazemska koncentracija vankomicina



povzročitelj okužbe

- razdelitev bolnikov glede na plazemske koncentracije vankomicina
  - ⇒ previsoka koncentracija
  - ⇒ normalna koncentracija
  - ⇒ prenizka koncentracija
- razdelitev bolnikov glede na povzročitelja okužbe
  - ⇒ stafilokokne okužbe
  - ⇒ streptokokne okužbe
  - ⇒ enterokokne okužbe



KLINIČNI IZID(+, -)



MB IZID(+, -)



# 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

## 4.1. REZULTATI RETROSPEKTIVNE ŠTUDIJE

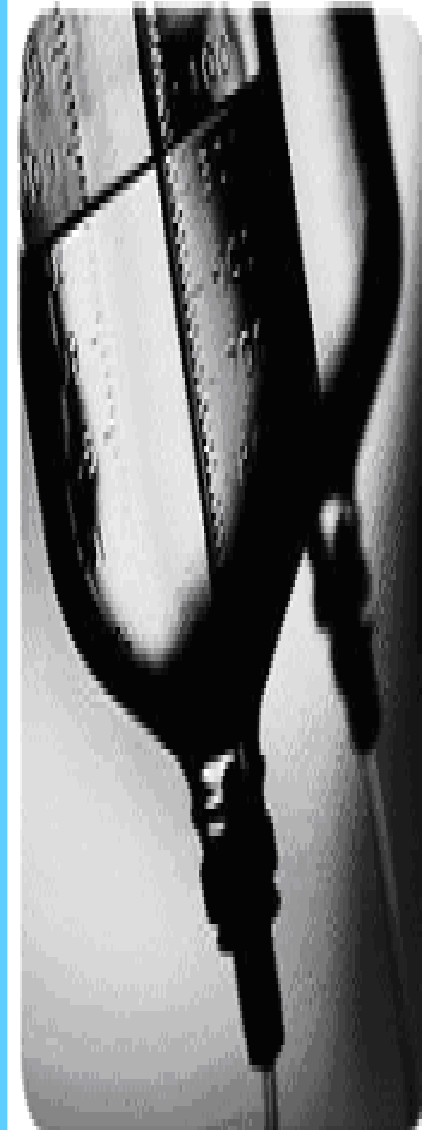
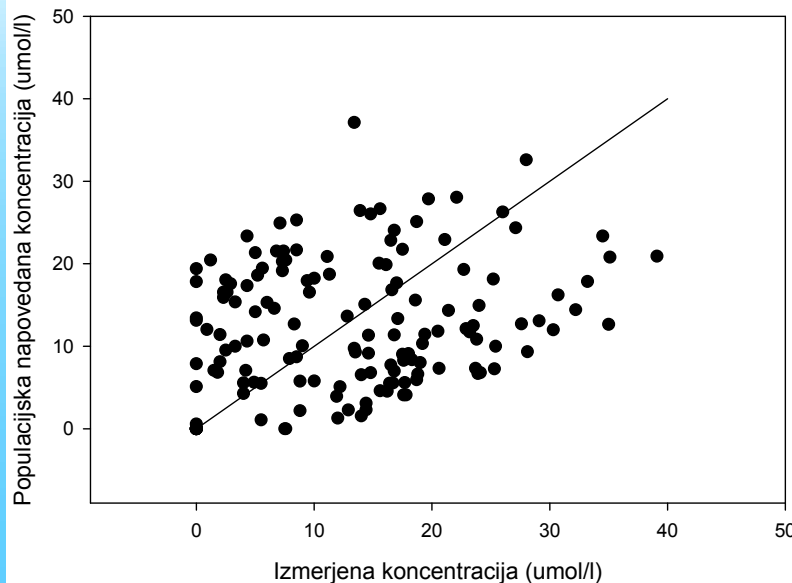
## 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE



# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

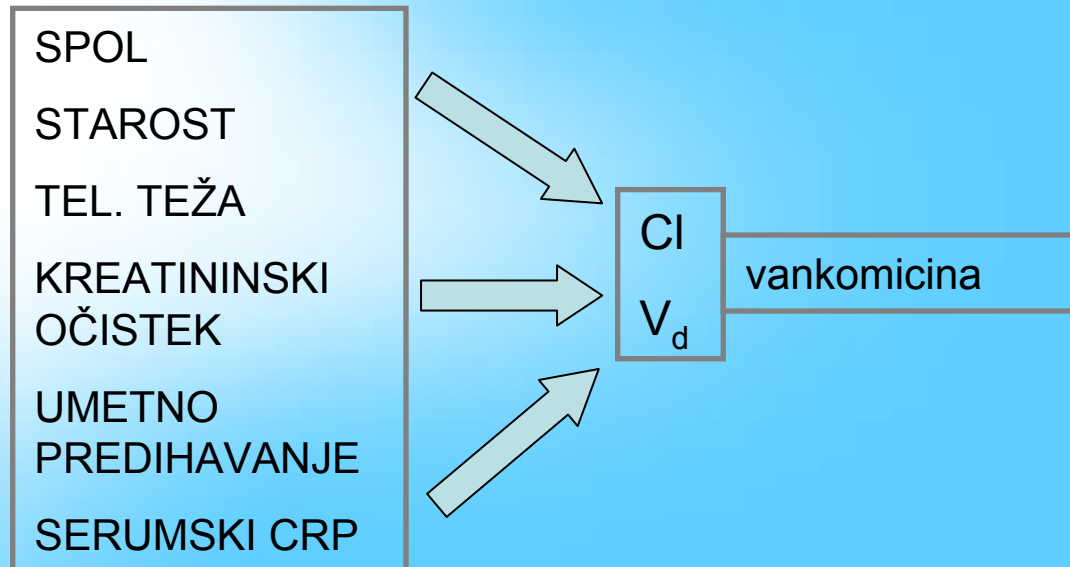
## a) OSNOVNI ENOPROSTORNI FARMAKOKINETIČNI MODEL:

- Povprečne vrednosti farmakokinetičnih parametrov:  $V_d$  (volumen distribucije vankomicina),  $Cl$  (očistek vankomicina)
- PRED (povprečne napovedane koncentracije vankomicina),  
 $i - PRE$  (napovedane koncentracije za posameznika)
- STANDARDNI DIAGNOSTIČNI DIAGRAM



# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

## b) DOPOLNITEV OSNOVNEGA MODELA



$\chi^2$  TEST: kreatininski očistek ( $Cl_{cr}$ ) ima značilen vpliv na očistek vankomicina.

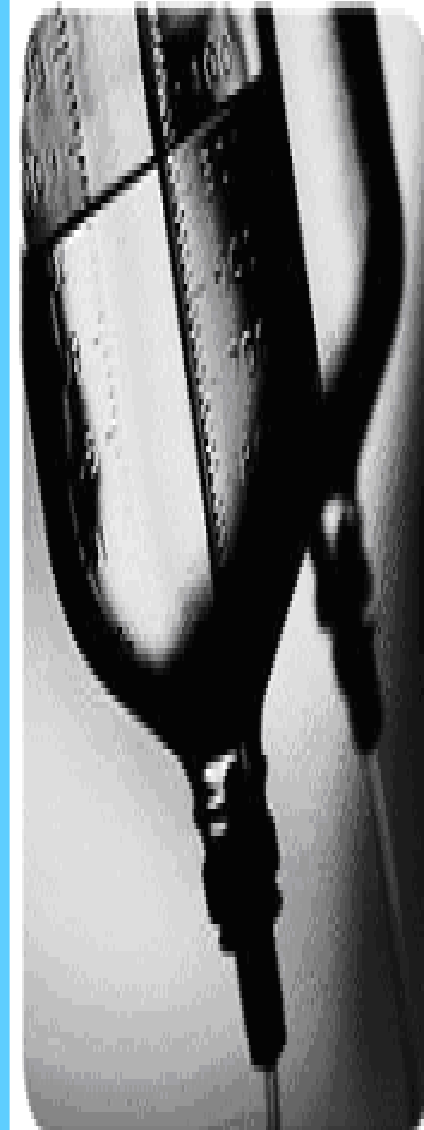


# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

c) KONČNI ENOPROSTORNI FARMAKOKINETIČNI MODEL:

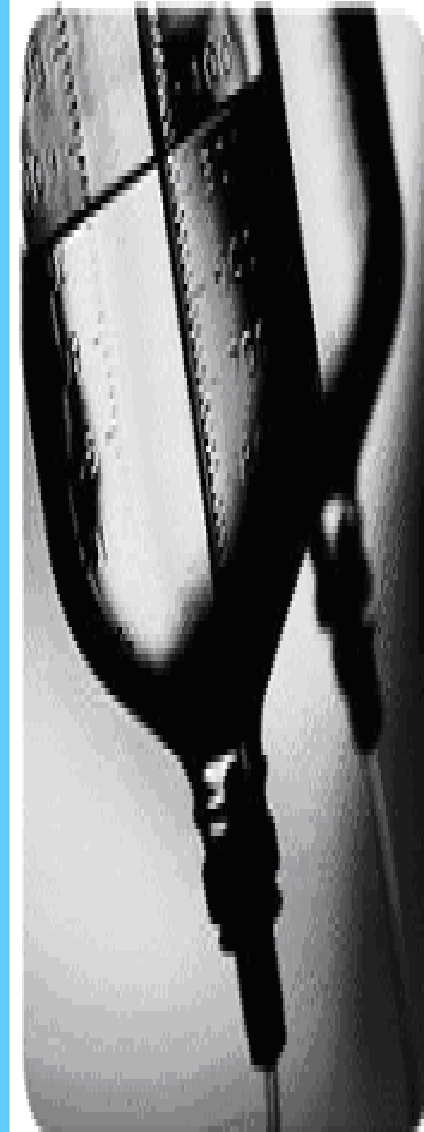
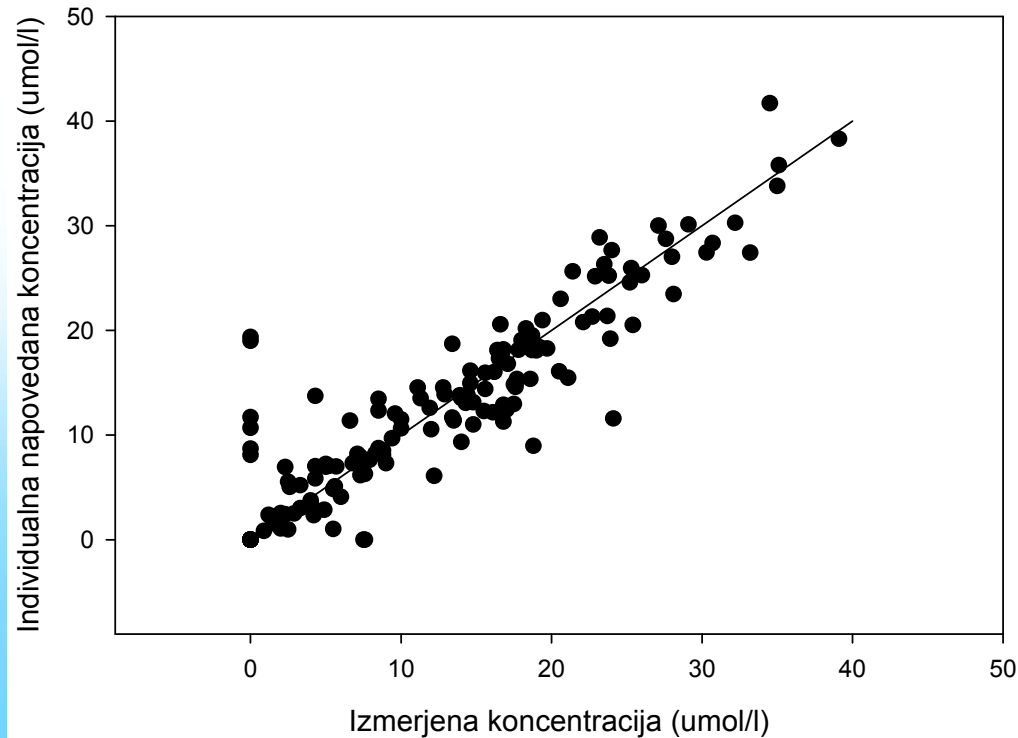
- parametri

Parametri končnega modela		
parameter	ocena	SE
$\theta_1$ (Cl [L/h])	0,354	0,108
$\theta_2$ (V [L])	66,1	4,29
$\theta_3$ (vpliv Clcr)	4,03	0,453
$\eta_1$ (var <sup>a</sup> Cl[cv <sup>2</sup> ] <sup>b</sup> )	0,0618	0,0275
$\eta_2$ (var V[cv <sup>2</sup> ])	0,0164	0,0169
$\varepsilon_2$ [sd <sup>2</sup> ]	11,6	2,36



# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

- PRED, i - PRE

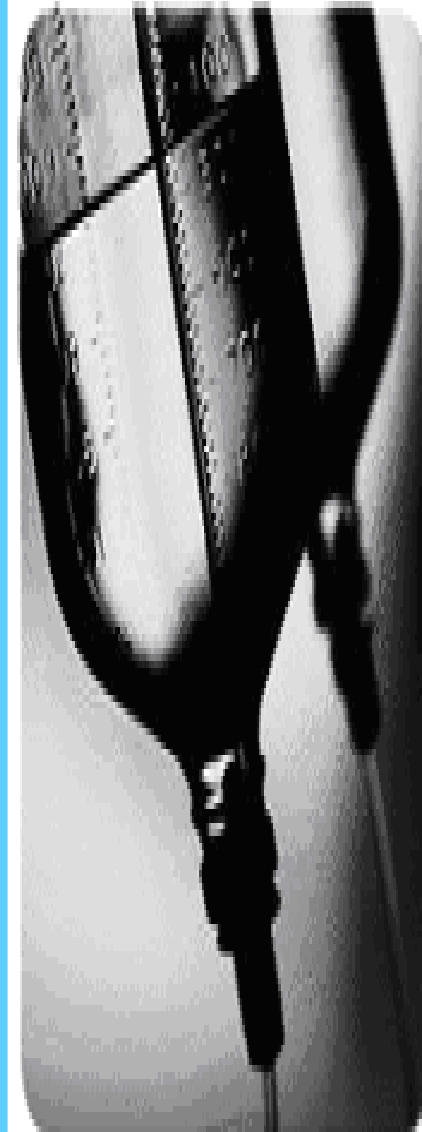
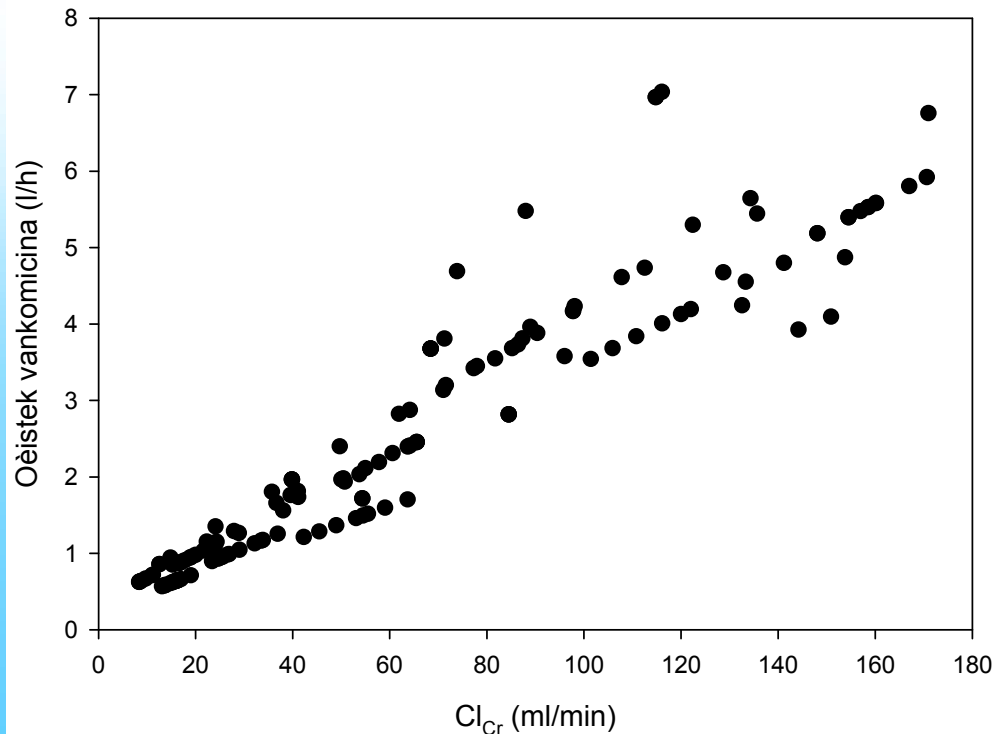


# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

- struktura končnega modela

Vd (povprečni volumen distribucije) =  $66,1 \pm 4,29$  L

$$Cl \text{ (L/h)} = 0,354 + 4,03 Cl_{cr}[\text{ml/min}] / 120 [\text{ml/min}]$$





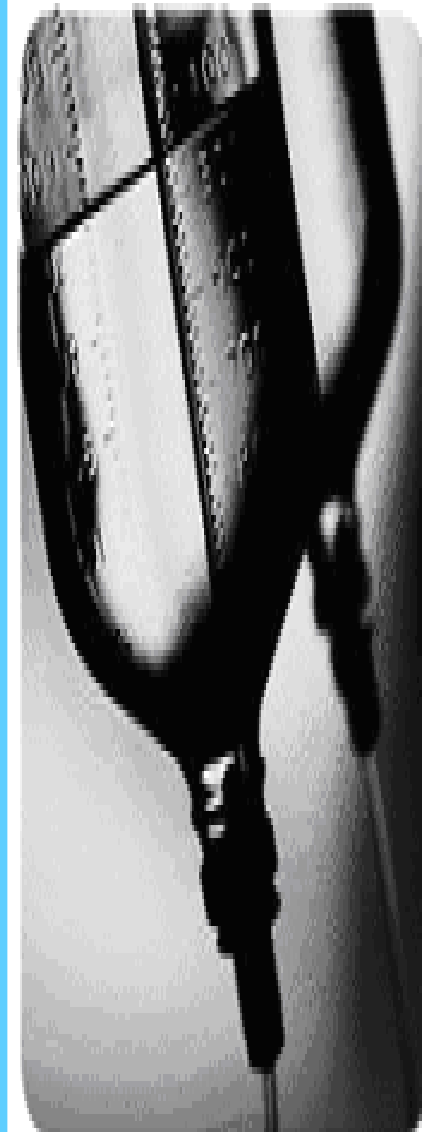
# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

d) KLINIČNI PRIMER:

- **Bolnik 21**

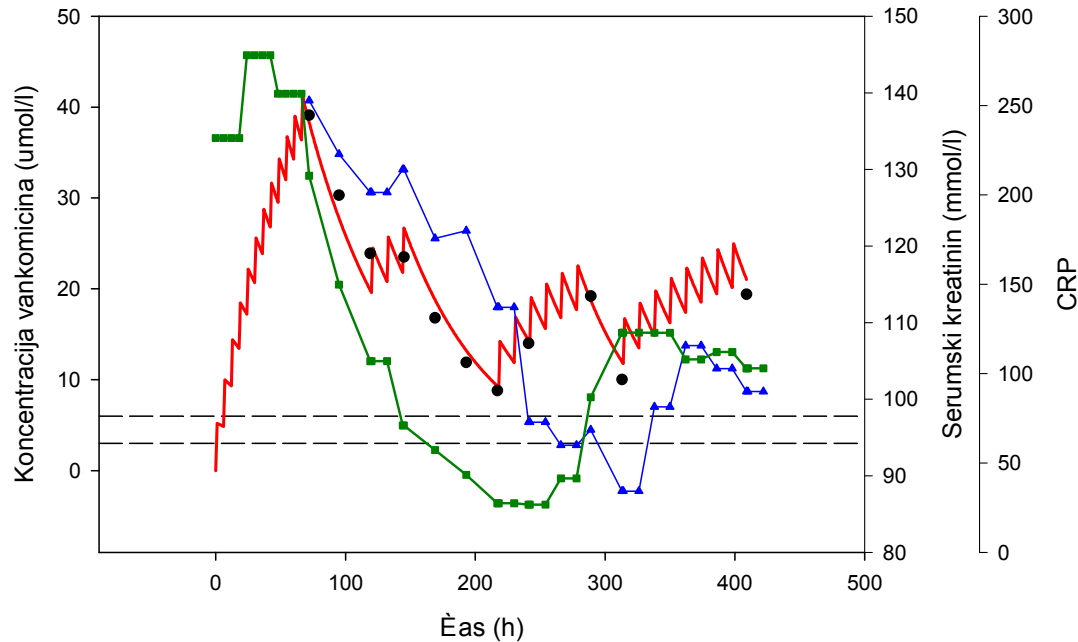
Bolnik številka 21 je 75-letna gospa. Zaradi bolnišnične pljučnice (*Staphylococcus aureus*), kateri je sledila sepsa, je prejela vankomicin v obdobju 18 dni. Začetni odmerek je znašal 500mg/6 ur, izmerjene koncentracije vankomicina v plazmi so bile visoko nad priporočenimi. Terapija je bila zaradi visokih koncentracij za nekaj dni prekinjena. Kasneje se je terapija nadaljevala v odmerku 500mg/12 ur. Kljub znižanju odmerka so bile koncentracije vankomicina v plazmi še vedno previsoke.

Koncentracije serumskega kreatinina so bile izmerjene šele 3 dni po začetku terapije z vankomicinom; vrednosti so bile nad referenčnimi. Zaradi respiratorne odpovedi je bilo uvedeno umetno predihavanje.

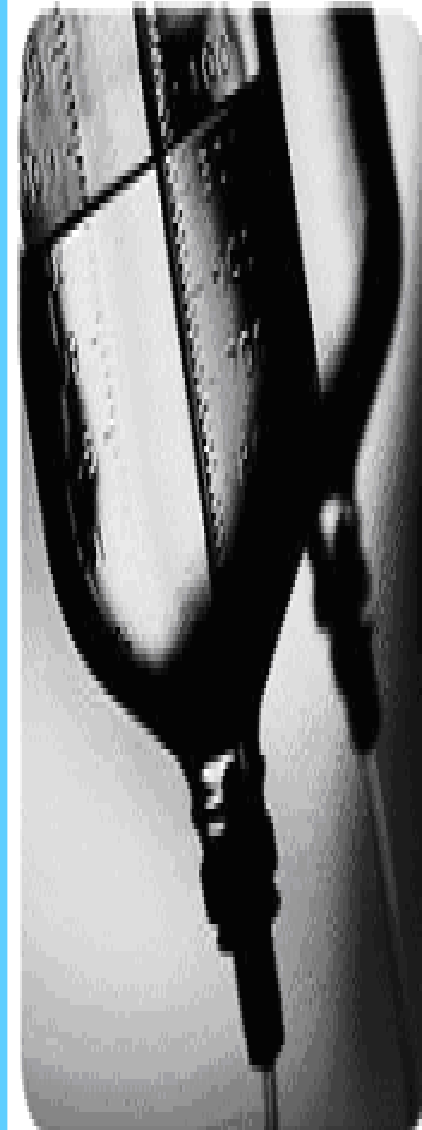


# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

Potek terapije pri bolnici 21:



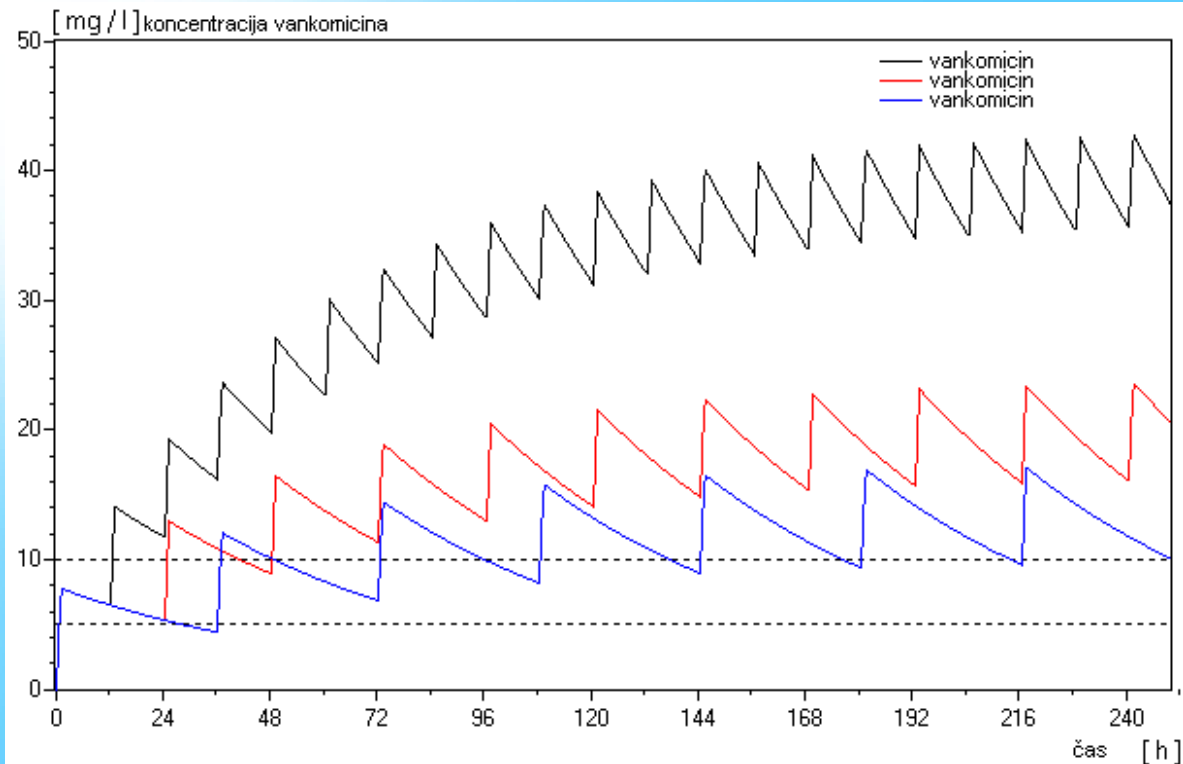
$$t_{1/2} = \ln 2 V_d / Cl$$



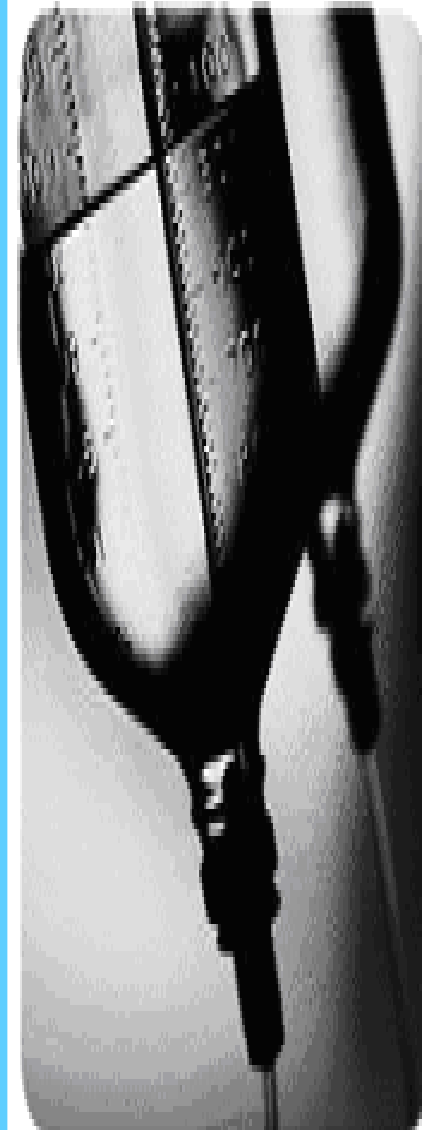
# 4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

- PHARMCALC (1.0, Switzerland)

Napovedovanje odmerjanja vankomicina s pomočjo programa PharmaCalc



- 500 mg/12h
- 500mg/24h
- 500mg/36h



# 5. SKLEP

Rezultate analize učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom v SBJ smo povezali z literaturnimi podatki in oblikovali PRIPOROČILA ZA UPORABO VANKOMICINA.

## PRIPOROČILA ZA UPORABO VANKOMICINA V SBJ

- **MERJENJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ VANKOMICINA** (pravilen odvzem vzorca – tik pred naslednjim odmerkom)
- **DOSEGANJE VISOKIH MINIMALNIH PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ VANKOMICINA** (nad 3,4 – 6,6  $\mu\text{mol/L}$ ) **NE POVEČA UČINKOVITOSTI, ZVEČA PA TVEGANJE ZA POJAV NEFROTOKSIČNOSTI** (izjema so enterokoki 10 – 14  $\mu\text{mol/L}$ )
- **REDNO MERJENJE KONCENTRACIJ SERUMSKEGA KREATININA** (BISTVENO: Podatek o koncentraciji serumskega kreatinina mora biti znan že pred začetkom zdravljenja!!!)
- **PRI BOLNIKIHZ ZMANJŠANO GLOMERULNO FILTRACIJO JE POMEMBNO INDIVIDUALNO ODMERJANJE VANKOMICINA**, glede na izračunane farmakokinetične parametre.



HVALA ZA  
PONORNOST

