

Strokovni prispevek/Professional article

ANALIZA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

VANCOMYCIN TREATMENT: ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY

*Brigita Mavsar-Najdenov¹, Barbara Koder², Iztok Grabnar², Aleš Mrhar²*¹ Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice² Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Vankomicin uvrščamo v skupino rezervnih antibiotikov na podlagi njegovih lastnosti in za doseganje racionalnega protimikrobnega zdravljenja. Običajno ga uporabimo kot zadnjo možnost za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo na peniciline odporni stafilokoki, streptokoki in enterokoki, ali če je bolnik alergičen na penicilinske protimikrobne učinkovine ter za zdravljenje okužb z difteroidi pri imunsko oslabljenih bolnikih. Vankomicin najpogosteje predpišemo kritično bolnim v enotah za intenzivno zdravljenje. Bolniki imajo pogosto okvarjeno delovanje ledvic, zato obstaja možnost čezmernega zadrževanja učinkovine v organizmu. Pri plazemskih koncentracijah vankomicina, ki presegajo 10 $\mu\text{mol/L}$ (15 $\mu\text{g/mL}$), se poveča tveganje za pojav nefrotoksičnosti pri že sicer prizadetih bolnikih. Zato je nujno stalno spremljanje in nadzorovanje ustrezne plazemske koncentracije vankomicina, kar pa je pri kritično bolnih možno le z individualizacijo zdravljenja. Uporaba vankomicina mora biti skrbno načrtovana ne le zaradi neželenih učinkov, pač pa tudi zaradi nevarnosti pojava odpornosti mikroorganizmov.*
- Materiali in metode** *Naš namen je bil ugotoviti ustreznost zdravljenja z vankomicinom v realnem bolnišničnem okolju. V retrospektivni študiji smo preučevali skupino 26 bolnikov, ki so se zdravili z vankomicinom v Splošni bolnišnici Jesenice v letih 2005 in 2006. Iz popisov bolnikov smo pridobili klinične podatke, ki so se nanašali na zdravljenje z vankomicinom. Vrednosti plazemskih koncentracij vankomicina nam je posredoval bolnišnični Odsek za laboratorijsko diagnostiko. Farmakokinetično analizo podatkov, pridobljenih iz popisov bolnikov, smo izvedli na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. Uporabili smo populacijski pristop analize na osnovi nelinearnega modeliranja mešanih učinkov z računalniškim programom NONMEM[®]. Za opis časovnega poteka plazemskih koncentracij vankomicina smo uporabili enoprostorni farmakokinetični model. Proučevali smo vplive različnih demografskih in biokemijskih dejavnikov na volumen porazdelitve in očistek vankomicina.*
- Rezultati** *Dokazali smo značilen vpliv kreatininskega očistka, ki smo ga določili po Cockcroft-Gaultovi enačbi, na očistek vankomicina. S pomočjo farmakokinetičnega modela lahko za vsakega bolnika, ki se zdravi z vankomicinom in kateremu predhodno izmerimo serumski kreatinin, napovemo, kakšne plazemske koncentracije učinkovine bodo dosežene ob izbranem načinu odmerjanja.*
- Zaključki** *S pomočjo farmakokinetične analize lahko načrtujemo individualni režim odmerjanja vankomicina pri bolnikih z oslabiljeno ledvično funkcijo. S pravilno izbiro odmerka in intervala odmerjanja se izognemo nefrotoksičnosti vankomicina, hkrati pa lahko izboljšamo njegovo terapevtsko učinkovitost. Ustrezna uporaba vankomicina zmanjša tudi možnost nastanka odpornosti mikroorganizmov.*
- Ključne besede** *vankomicin; farmakokinetika; terapevtsko spremljanje koncentracij zdravila; individualno odmerjanje; Splošna bolnišnica Jesenice*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Brigita Mavsar-Najdenov, mag. farm., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Abstract

- Background** *According to vancomycin properties and to assure rational use of antimicrobials vancomycin is ranged among reserved antimicrobials with restricted regimen of prescribing. Its useful spectrum is restricted to Gram-positive pathogens with particular activity against multiple resistant coagulase negative staphylococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus causing severe infectious diseases as septicemias, endocarditis, hospital pneumonia, skin and soft tissue infections, infections associated with venous catheters and diphteroidal infections in immunocompromised patients. In most cases vancomycin is prescribed to critically ill patients often with co-morbidity of renal dysfunction or renal failure. In such cases excessive vancomycin retention in the body must be considered. In patients with vancomycin plasma levels exceeding 10 µmol/L (15 µg/mL) the risk of nephrotoxicity is increased. Optimal antibiotic therapy, tailored to the individual patient is the only way to maintain therapeutic vancomycin plasma levels. This approach is also of great importance to combat antimicrobial resistance.*
- Materials and methods** *The aim of the study was to determine proper use of vancomycin in real hospital environment. In this retrospective analysis 26 patients treated with vancomycin in the Jesenice General Hospital in the years 2005 and 2006 were included. All clinical data were obtained from patient records. Vancomycin plasma levels were obtained from Hospital Department of Laboratory Diagnostics. Pharmacokinetic analysis of clinical and laboratory data was performed at the Department of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics of Faculty of Pharmacy at University of Ljubljana applying population approach by nonlinear mixed effects modeling as implemented in the NONMEM® computer programme. One-compartment model was used for the analysis. Influence of various biochemical and demographic parameters on clearance and distribution volume of vancomycin was investigated.*
- Results** *Among the covariates tested significant effect of creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault equation on vancomycin clearance was determined. Plasma levels of vancomycin for a chosen dosing regimen can be predicted a priori in each patient on the basis of developed model and estimates of creatinine clearance.*
- Conclusions** *Pharmacokinetic analysis enables the design of individual dosing regimen for patients with impaired renal function. With patient individualised dosing regimen of vancomycin, nephrotoxicity can be prevented and an increase in efficacy can be achieved. Moreover, reduced risk of antimicrobial resistance by the proper use of vancomycin is expected.*
- Key words** *vancomycin; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring; individual dosing; Jesenice General Hospital*

Uvod

Vankomicin je najpogosteje uporabljeni predstavnik skupine glikopeptidnih antibiotikov. Uporabljamo ga za zdravljenje hudih okužb, ki jih povzročajo po Gramu pozitivni mikroorganizmi, ki niso občutljivi na betalaktamske antibiotike (večkratno odporni koagula za negativni stafilokoki, na meticilin odporen Staphylococcus aureus ter odporni sevi enterokokov) ali pri bolnikih s hudo alergijo na betalaktamske antibiotike. Najpogostejše okužbe, ki jih povzročajo omenjeni mikroorganizmi, so septikemije, endokarditisi, okužbe kože in mehkih tkiv, okužbe, povezane z venskimi katetri, ter pljučnice, pridobljene v bolnišničnem okolju.¹⁻⁴ Zdravilo uvrščamo v skupino rezervnih antibiotikov in antimikotikov, katerih uporaba je omejena, kar je v skladu z racionalno uporabo protimikrobnih zdravil.

Vankomicin se skoraj v celoti v nespremenjeni obliki izloča v urin z glomerulno filtracijo (> 90 %). Povpreč-

na biološka razpolovna doba znaša 8 ur (območje 7 do 9 ur) in se spreminja v odvisnosti od delovanja ledvic. Zaradi mehanizma izločanja iz telesa okvara ledvic v največji meri vpliva na farmakokinetiko vankomicina.^{5,6}

V nekaterih študijah je dokumentirana večja pojavnost nefrotoksičnosti pri bolnikih, ki so imeli minimalne plazemske koncentracije vankomicina, večje od 10 oz. 15 µg/mL. Povezava med glomerulno funkcijo in plazemsko ravnijo vankomicina je kompleksna. Povišane koncentracije vankomicina vodijo do upadanja glomerulne funkcije, zaradi upada ledvične funkcije pa se upočasnijo izločanje vankomicina iz telesa, kar vodi v še dodatno povišanje koncentracije vankomicina. Zaradi take pozitivne povratne zanke je težko opredeliti, kateri od obeh dejavnikov je vzrok in kateri posledica. Prav tako je težko opredeliti korelacijo med plazemsko ravnijo vankomicina in kliničnim izidom. Številni raziskovalci zato nasprotujejo rutinskemu spremljanju ravni vankomicina v plazmi. Ve-

čina raziskovalcev pa se strinja, da je merjenje plazemskih koncentracij vankomicina smiselno, a le v določenih okoliščinah. Ti posebni primeri so: bolniki, ki se hkrati zdravijo z nefrotoksičnim zdravilom – še posebej z aminoglikozidi, stanja, ko so potrebni višji odmerki vankomicina, bolniki s hitro spremenljivo ledvično funkcijo, bolniki na hemodializi, zdravljenje okužb osrednjega živčnega sistema z intratekalnim, intraventrikularnim in intravenskimi vnosi vankomicina, zdravljenje novorojenčkov z vankomicinom in pri kritično bolnih za zagotovitev ustrezne terapevtske ravni vankomicina v plazmi. Pri terapevtskem spremljanju plazemskih ravni vankomicina je potrebno upoštevati optimalne ciljne vrednosti, ki jih navaja literatura:

- maksimalna koncentracija v stacionarnem stanju: 30–40 µg/mL,
- minimalna koncentracija v stacionarnem stanju: 5–10 µg/mL in
- povprečna koncentracija v stacionarnem stanju: 15 µg/mL.^{7,8}

Nekateri avtorji priporočajo spremljanje plazemskih koncentracij vankomicina pri kritično bolnih po 2. in 3. odmerku, ki naj se gibljejo med 10 µg/mL in 30–45 µg/mL.¹² Serumskih koncentracij vankomicina ni potrebno meriti, kadar se daje le majhno število odmerkov (npr. kirurška profilaksa), v ostalih primerih naj bi se koncentracija merila po 3–5 bioloških razpolovnih dobah, tj. po 24 do 40 urah.⁸

Populacija bolnikov, ki se zdravijo z vankomicinom, so pretežno kritično bolni z različnimi motnjami fizioloških funkcij. Velik delež bolnikov ima kronično ali akutno ledvično odpoved, zato je redno spremljanje plazemske koncentracije vankomicina nujno potrebno. Za vankomicin je značilno časovno odvisno delovanje. To pomeni, da klinični in mikrobiološki izid nista odvisna od maksimalnih plazemskih koncentracij, pač pa od časa, ko koncentracija učinkovine presega minimalno inhibitorjsko koncentracijo, ki je značilna za določeno bakterijo.^{7,8} Optimalni baktericidni učinek antibiotika je dosežen, ko je koncentracija vankomicina 3- do 5-krat višja od minimalne inhibitorjske koncentracije (MIK) tarčnega mikroorganizma. Za večino stafilokokov znaša MIK 1–2 µg/mL, zato literatura najpogosteje predpisuje minimalno plazemsko koncentracijo vankomicina v stacionarnem stanju 5–10 µg/mL (3,4–6,6 µmol/L).^{1,5,9} Maksimalna plazemska koncentracija eno uro po končani enurni infuziji pa naj bi se gibala v območju 25–40 µg/mL (16,8–26,8 µmol/L).⁵

Kadar se bolnik ne odziva na zdravljenje z vankomicinom z minimalno koncentracijo znotraj običajno predpisanih vrednosti, terapevt lahko poveča odmerek do take mere, da se minimalna plazemska koncentracija približa vrednosti 15 µg/mL (10 µmol/L). Tak ukrep je smiselni le pri okužbah z enterokoki, za katere so značilne visoke minimalne inhibitorjske koncentracije za vankomicin.^{1,5}

Pri plazemskih koncentracijah vankomicina, ki so nad 15 µg/mL (10 µmol/L), se močno poveča tveganje za pojav nefrotoksičnosti. Ustrezne meritve plazemskih koncentracij vankomicina so zato še posebej pomembne s stališča varnosti. Poleg merjenja plazem-

skih koncentracij vankomicina je med zdravljenjem nujno potrebno redno spremljati koncentracije serumskega kreatinina, iz katerih lahko s pomočjo Cockcroft-Gaultove enačbe izračunamo vrednosti kreatininskega očistka, s čimer opredelimo stanje bolnikovih ledvic. Nujno je treba spremljati tudi enega od vnetnih parametrov, da se preverja odziv bolnika na zdravljenje.^{9,10}

Namen našega dela je bil pregledati ustreznost zdravljenja z vankomicinom v realnem bolnišničnem okolju ter na osnovi rezultatov predlagati osnovo za oblikovanje klinične poti za zdravljenje z vankomicinom.^{11,13}

Materiali in metode

Podatke za retrospektivno študijo smo pridobili iz Splošne bolnišnice Jesenice. Analizirana skupina je predstavljala 26 bolnikov, ki so se zdravili z vankomicinom v enotah intenzivnega zdravljenja v letih 2005 in 2006. Podatke o zdravstvenem stanju bolnikov smo pridobili iz popisov. Vrednosti plazemskih koncentracij vankomicina nam je posredoval bolnišnični Odsek za laboratorijsko diagnostiko.

Za farmakokinetično analizo smo uporabili metodo nelinearnega modeliranja mešanih učinkov s pomočjo računalniškega programa NONMEM® (verzija V, Globomax, Ellicott City, ZDA). Za analizo smo uporabili enoprostorni farmakokinetični model (ADVAN1/TRANS2 rutina PREDPP podprograma NONMEM®). Parametre modela smo ocenjevali z metodo prvega reda (FO). Določali smo aritmetični sredini volumna porazdelitve in očistka vankomicina ter njuni interindividualni variabilnosti. Za opis interindividualne variabilnosti smo uporabili eksponentni model. Za opis preostale, tj. intraindividualne variabilnosti pa smo uporabili aditivni, proporcionalni in kombinirani model. Ustreznost modelov smo ugotavljali s standardnimi diagnostičnimi diagrami. Dodatna merila za vrednotenje modelov so bila: konvergenca minimizacijskega algoritma, število značilnih mest (> 3), izračun kovariance in gradienti v zadnjem koraku optimizacije parametrov (med 10⁻³ in 10²). Merilo za izbiro najustrežnejšega modela je bil test razmerja verjetij, ki smo ga izvedli tako, da smo primerjali minimalne vrednosti objektivne funkcije (OBJ). Ker je porazdelitev razlike OBJ podobna χ^2 porazdelitvi, smo znižanje vrednosti OBJ, ki je bilo večje od 3,84 pri enem dodatnem parametru modela, privzeli kot statistično pomembno ($p < 0,05$).

Ko smo določili parametre osnovnega farmakokinetičnega modela, smo preučili še vplive kovariat. Osnovni farmakokinetični model smo dopolnili tako, da smo del interindividualne variabilnosti farmakokinetičnih parametrov pojasnili z variabilnostjo različnih kliničnih parametrov. Preučevali smo vplive zveznih spremenljivk (starost bolnika, telesna teža, kreatininski očistek, serumska koncentracija CRP) in kategoričnih spremenljivk (prisotnost umetne ventilacije in spol bolnika) na očistek (Cl) in volumen distribucije vankomicina (V_d). Kreatininske očistke smo izračunali na podlagi izmerjenih serumskih koncentracij kreatinina s

Cockroft-Gaultovo enačbo. Končni model smo določili z redukcijo polnega modela, ki je vseboval vse značilne vplive kovariat. Vplive kovariat smo ugotavljali s testom razmerja verjetij, tako da smo razširjene modele primerjali z osnovnim modelom in reducirane modele s polnim modelom. Dodatno merilo za oceno, ali je vpliv kovariate pomemben, je bilo znižanje nepojasnjene interindividualne variabilnosti.

Rezultati

Analizirano skupino 26 bolnikov so pretežno sestavljali starejši ljudje. Značilno več je bilo moških (21/5), ki so bili značilno mlajši od žensk ($60,6 \pm 15,1$ proti $69,4 \pm 8,7$) in so se zdravili z vankomicinom dlje časa ($11,1 \pm 6,9$ dneva proti $8,6 \pm 6,1$ dneva). Najpogostejša indikacija za zdravljenje z vankomicinom je bila sepsa, sledila je bolnišnična pljučnica. Sepsa je bila ugotovljena pri 20 bolnikih, na umetnem predihavanju jih je bilo 18. Pri večini bolnikov je bilo mogoče ugotoviti znake ledvičnega popuščanja. Diagnozo kronične ledvične odpovedi je imelo 8 oseb, akutne ledvične odpovedi pa 6 oseb. Ugotovili smo, da so bili očistki kreatinina pri vseh bolnikih pod referenčno vrednostjo, ki znaša 130 mL/min. Iz podatkov je razvidno, da preučevano skupino lahko opredelimo kot kritično bolne ljudi, pri katerih je nujno natančno spremljati plazemske koncentracije vankomicina. Podatki o bolnikih so prikazani v Razpredelnici 1.

Razpr. 1. *Demografske značilnosti bolnikov. Vrednosti so prikazane kot aritmetična sredina \pm standardna deviacija ali kot število.*

Table 1. *Demographic characteristics of patients. The values are expressed as arithmetic mean \pm standard deviation or as count.*

Parameter	Vrednost/število Value/number
Število bolnikov (ženske/moški) / Number of patients (female/male)	5/21
Starost (leta) / Age (years)	
vsi / all	62,3 \pm 14,4
ženske / female	69,4 \pm 8,7
moški / male	60,6 \pm 15,1
Telesna teža (kg) / Body weight (kg)	
vsi / all	72,6 \pm 12,9
ženske / female	64,8 \pm 13,7
moški / male	74,6 \pm 12,2
Trajanje zdravljenja z vankomicinom (dnevi) / Duration of vancomycin treatment (days)	
vsi / all	10,6 \pm 6,7
ženske / female	8,6 \pm 6,1
moški / male	11,1 \pm 6,9
Sepsa (štev. bolnikov) / Sepsis (no. of pts)	20
Umetno predihavanje (štev. bolnikov) / Artificial ventilation (no. of pts)	18
Delovanje ledvic (štev. bolnikov) / Kidney function (no. of pts)	
normalno / normal	6
porast vrednosti ser. kreatinina med zdravljenjem / increase in serum creatinine during therapy	6
akutna odpoved / acute failure	6
kronična odpoved / chronic failure	8

Pri večini (19 bolnikov) je bil vankomicin dan v obliki enourne infuzije. Redkeje je bil dan vankomicin v obli-

ki dveurne infuzije (2 bolnika) ali 24-urne infuzije (štiri bolniki). Pri enem bolniku je bilo odmerjanje bolj kompleksno, v obliki 1-, 2-, 12- in 24-urne infuzije. Podatki o režimih odmerjanja vankomicina so zbrani v Razpredelnici 2.

Razpr. 2. *Režim odmerjanja vankomicina.*

Table 2. *Vancomycin dosing regimen.*

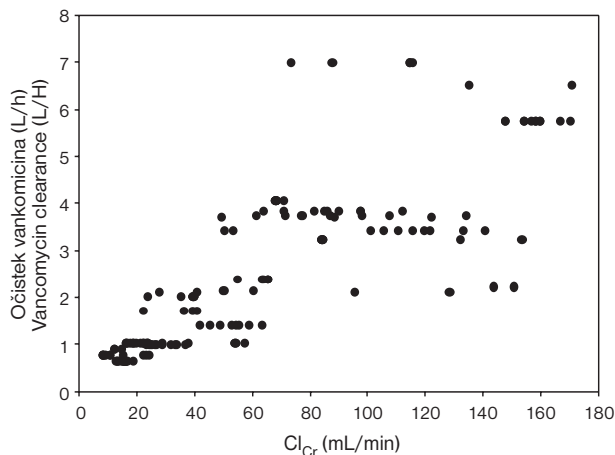
Začetni Initial	Prilagojeni Adjusted	Število bolnikov Number of patients
0,5 g/6 h	/	2
0,5 g/6 h	0,5 g/12 h	2
0,5 g/6 h	1 g/12 h	2
0,5 g/12 h	/	1
0,5 g/12 h	1 g/24 h	1
1 g/12 h	/	5
1 g/12 h	1 g/24 h	1
1 g/24 h	/	6
1 g/24 h	1 g/12 h	1
1 g/24 h	2 g/24 h	1
2 g/24 h	/	1
2 g/24 h	1 g/24 h	1
Nedoločljiv / Unspecified		2

Previsoke minimalne plazemske koncentracije vankomicina so bile izmerjene kar pri 14 bolnikih, vendar pa znotraj skupine s previsokimi minimalnimi plazemskimi koncentracijami pozitivni klinični izid (izboljšanje stanja) ni nastopil pogosteje kot v skupini bolnikov z izmerjenimi ustreznimi minimalnimi plazemskimi koncentracijami vankomicina. Za vankomicin je značilno časovno odvisno delovanje, zato ni smiselno dosegati previsokih plazemskih koncentracij in s tem povečati tveganja za pojav nefrotoksičnosti. Edini primer, pri katerem je potrebno doseči nekoliko višje koncentracije vankomicina v plazmi, so okužbe, pri katerih vemo, da je izoliran povzročitelj enterokok. Za enterokoke so značilne visoke minimalne inhibicijske koncentracije za vankomicin. V takih pogojih se poveča nevarnost nefrotoksičnosti vankomicina, zato moramo med zdravljenjem še natančneje spremljati koncentracijo serumskega kreatinina. Poznavanje povezav med farmakokinetičnimi in kliničnimi parametri je zelo pomembno za uspešno načrtovanje zdravljenja z vankomicinom. S prilaganjem farmakokinetičnih parametrov izmerjenim koncentracijam vankomicina smo določili parametre osnovnega populacijskega farmakokinetičnega modela. Izračunali smo aritmetično sredino očistka (2,08 L/h) in volumna distribucije (85,8 L) vankomicina ter njune interindividualne variabilnosti ($CV_{Cl} = 85,8\%$, $CV_{Vd} = 26,1\%$). Za vse bolnike smo nato s pomočjo modela napovedali povprečne (PRED) ter individualne (IPRED) koncentracije vankomicina. Te smo primerjali z izmerjenimi vrednostmi. V diagramu, ki prikazuje odvisnost očistka vankomicina od očistka kreatinina, je bil opazen trend (Sl. 1).

Značilen vpliv kreatininskega očistka na očistek vankomicina smo potrdili tudi s testom razmerja verjetij. Končni farmakokinetični model za napovedovanje plazemskih koncentracij vankomicina zato upošteva tudi ledvično funkcijo bolnika. Vpliv očistka kreatinina na očistek vankomicina podaja naslednja enačba, kjer je Cl očistek vankomicina in Cl_{Cr} očistek kreatinina, ki smo ga izračunali s Cockcroft-Gaultovo enačbo.

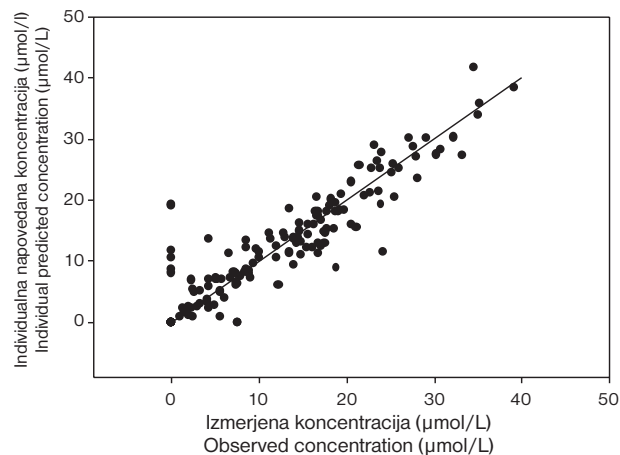
$$Cl (L/h) = 0,354 + 4,03 Cl_{Cr}[mL/min] / 120 [mL/min]$$

(enačba 1)



Sl. 1. Razmerje med očistkom vankomicina, izračunanim s pomočjo osnovnega populacijskega farmakokinetičnega modela, ter kreatininskim očistkom, izračunanim s Cockroft-Gaultovo enačbo.

Figure 1. Relationship between vancomycin clearance, calculated with the base population pharmacokinetic model and creatinine clearance, calculated with the Cockroft-Gault equation.



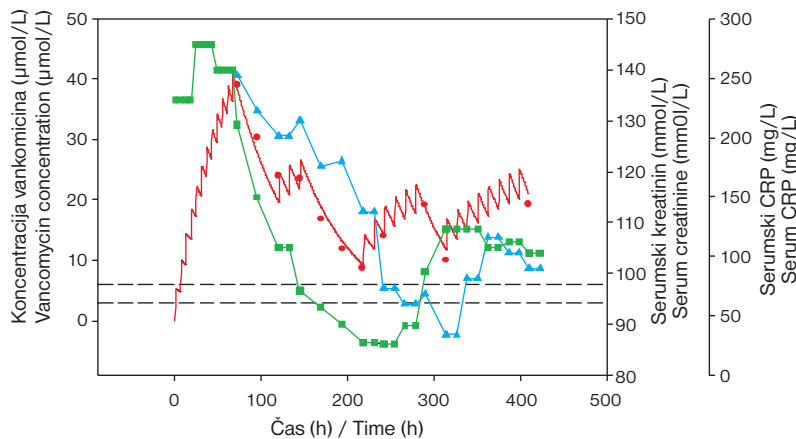
Sl. 2. Odnos med izmerjenimi plazemskimi koncentracijami vankomicina in individualnimi napovedmi končnega populacijskega farmakokinetičnega modela. Črta je premica enakosti.

Figure 2. Relationship between observed plasma concentrations of vancomycin and individual predictions of the final population pharmacokinetic model. The curve is line of identity.

S pomočjo enačbe, ki predstavlja strukturo končnega enoprostornega populacijskega farmakokinetičnega modela za napovedovanje plazemskih koncentracij vankomicina, lahko na preprost način iz kreatininskih očistkov bolnikov izračunamo očistke vankomicina. Slednje lahko uporabimo za izračun razpolovne dobe ($t_{1/2}$) in konstante hitrosti eliminacije vankomicina (k_{el}), upoštevajoč povprečni volumen distribucije vankomicina (V_d), ki je bil v končnem populacijskem farmakokinetičnem modelu $66,1 \pm 4,29$ L. Na ta način lahko napovemo, kakšna minimalna oziroma maksimalna plazemska koncentracija vankomicina bo dosežena iz izbranim režimom odmerjanja.

Z vključitvijo vpliva očistka kreatinina na očistek vankomicina pa se je zmanjšala tudi nepojasnjena interindividualna variabilnost volumna porazdelitve in očistka vankomicina ($CV_{Cl} = 24,9\%$, $CV_{Vd} = 12,8\%$) kot tudi preostala - intraindividualna variabilnost ($\sigma = 1,54$ $\mu\text{mol/L}$, aditivni model). Končni model smo ovrednotili s standardnimi diagnostičnimi diagrami. V Sliki 2 je prikazano ujemanje med napovedanimi koncentracijami pri posameznem bolniku (IPRED), izračunanimi s končnim farmakokinetičnim modelom z izmerjenimi koncentracijami vankomicina.

Uporabnost izračunanih farmakokinetičnih parametrov smo praktično prikazali na primeru bolnice številka 21.



Sl. 3. Potek zdravljenja z vankomicinom pri bolnici 21. Krožci - izmerjene koncentracije vankomicina, debela črta - z modelom napovedan potek koncentracije vankomicina v plazmi, trikotniki - serumske koncentracije kreatinina, kvadrati - serumske koncentracije CRP.

Figure 3. Course of vancomycin treatment in patient 21. Circles - observed vancomycin concentrations, thick line - model predicted time course of vancomycin concentration in plasma, triangles - serum concentrations of creatinine, squares - serum concentrations of CRP.

Slika 3 prikazuje celotno obdobje zdravljenja za bolnico 21. Krožci predstavljajo izmerjene koncentracije vankomicina, trikotniki ponazarjajo potek serumskega kreatinina [$\mu\text{mol/L}$], kvadrati pa vrednosti serumskega CRP (mg/L) med zdravljenjem. Črtkano je prikazano priporočeno območje minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina (3–6 $\mu\text{mol/L}$).

Iz slike je razvidno, kako se je pri bolnici zaradi previsokih plazemskih koncentracij vankomicina poslabšala ledvična funkcija in se je nato zaradi izpuščenih

odmerkov delno izboljšala v intervalu med 72 in 300 urami, potem pa se je zaradi še vedno prevelikega odmerjanja znova poslabšala v času po 300 urah. Razvidno je tudi, da se je zaradi izpuščenih odmerkov po 250 urah verjetno dvignil tudi CRP.

Minimalne plazemske koncentracije vankomicina so bile zaradi neustreznega odmerjanja ves čas nad priporočeno vrednostjo. Temu bi se lahko izognili tako, da bi na začetku zdravljenja izmerili vrednost serumskega kreatinina, ki bi jo nato uporabili za izračun pravega odmerka ter intervala odmerjanja vankomicina.

S pomočjo farmakokinetičnega modela tako lahko za vsakega bolnika, ki se zdravi z vankomicinom in kateremu prej izmerimo serumski kreatinin, napovemo, kakšne plazemske koncentracije vankomicina bodo dosežene ob izbranem načinu odmerjanja.

Zaključki

Pri bolnikih z zmanjšano glomerulno filtracijo se vankomicin počasneje izloča iz organizma. V teh primerih obstaja nevarnost zadrževanja vankomicina v telesu, kar poveča verjetnost pojava nefrotoksičnosti. Pri takih bolnikih je zato potrebno individualno odmerjanje. Pogoj za uspešno individualno zdravljenje je redno merjenje plazemskih koncentracij vankomicina. Na podlagi merjenja plazemskih koncentracij mora biti izveden tudi ustrezen ukrep, tj. spremenjen režim odmerjanja. Laboratorij določi minimalne plazemske koncentracije vankomicina [$\mu\text{mol/L}$], zato je nujno potrebno odvzeti vzorce tik pred naslednjim odmerkom antibiotika. Pravilen odvzem vzorca je pomemben pogoj za uspešno nadaljevanje zdravljenja.

Rezultat farmakokinetične analize je populacijski farmakokinetični model za napovedovanje plazemskih koncentracij vankomicina, ki vključuje vpliv kreatininskega očistka na očistek vankomicina. Bistven podatek za izračun režima odmerjanja vankomicina je koncentracija serumskega kreatinina, iz katere določimo kreatininski očistek. Vrednost kreatininskega očistka mora biti določena že pred začetkom zdravljenja z vankomicinom. Iz izračunanega kreatininskega očistka določimo očistek vankomicina, ki je osnova za napovedovanje plazemskih koncentracij. Z individualnim odmerjanjem, tj. s pravilno izbiro odmerka in in-

tervala odmerjanja, omogočimo varno in učinkovito zdravljenje z vankomicinom tudi pri bolnikih z oslajeno ledvično funkcijo ter zagotovimo racionalizacijo protimikrobnega zdravljenja.

Najpomembnejši prispevek našega dela v primerjavi z dosedanjimi ugotovitvami je razvoj populacijskega farmakokinetičnega modela, ki vsebuje poleg kinetičnih tudi klinične parametre in je enostaven za uporabo tudi v rutinski klinični praksi pri kritično bolnih in v prej navedenih posebnih okoliščinah, ki jih povzemamo iz virov v literaturi.

Rezultat naše raziskave je lahko tudi osnova za oblikovanje klinične poti za zdravljenje z vankomicinom, s čimer bi zagotovili varno in učinkovito zdravljenje z vankomicinom v vseh slovenskih bolnišnicah.

Literatura

1. Sweetman SC, Martindale: The complete drug reference. 34th Ed. Grayslake, London: Pharmaceutical Press; 2005.
2. Kikelj D. Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. Zbornik strokovnega izpopolnjevanja magistrstov farmacije. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije 2005; 39–46.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. 5th Ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone; 2003.
4. Čizman M, Beović B, Marolt-Gomišček M. Priporočila za uporabo protimikrobnih zdravil. Ljubljana: Klinični center; 2006.
5. Čizman M, Beović B, Marolt-Gomišček M. Priporočila za uporabo protimikrobnih zdravil. Klinični center Ljubljana, Apr 2007. Dosegljivo na: http://www2.kclj.si/recom_02_2005.htm
6. Moise-Broder AP, Forrest A, Birmingham CM, Shentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clinical Pharmacokinetics* 2004; 43: 925–42.
7. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th Ed. Philadelphia, Pennsylvania USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
8. Porter RS, Kaplan JL, Beers MH. The Merck manual online medical library. Whitehouse Station N.J.: Merck & Co.: 2006–2007. Dosegljivo na: www.merckmanuals.com
9. Bauer BA. Applied clinical pharmacokinetics. Washington: McGraw-Hill; 2001.
10. Brooks GF, Butel SJ, Morse AS. *Adelberg's medical microbiology*. 23rd Ed. Lange Medical Books, McGraw-Hill; 2001.
11. Mrhar A, Obradović M, Cesar T, Drnovšek T. Pomen farmakokinetike in farmakodinamike pri napovedovanju terapevtskih izidov protimikrobnih zdravil. Zbornik strokovnega izpopolnjevanja magistrstov farmacije. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije 2005; 55–68.
12. Mrhar A, Pavličič M. Kako zagotoviti najprimernejše odmerjanje protimikrobnih zdravil. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 547–52.
13. Welling PG. Pharmacokinetics: processes, mathematics and applications. 2nd Ed. Washington: American Chemical Society; 1997.