
**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ СКОПЈЕ,
Р. МАКЕДОНИЈА**
Медицински факултет
**Институт за предклиничка и клиничка фармакологија со
токсикологија**



Огнен Петровски

**Оптимизација на дозирање на ванкомицин кај
тешко болни пациенти со примена на
фармакокинетски и фармакодинамски параметри**

Докторска дисертација

Скопје, 2016 година

Ментор:

Проф д-р Никола Лабачевски

Медицински факултет, Универзитет „Св Кирил и Методиј“, Скопје

Рецензентска комисија:

Проф д-р Маја Сланика Мицеска

Медицински факултет, Универзитет „Св Кирил и Методиј“, Скопје

Проф д-р Никола Лабачевски

Медицински факултет, Универзитет „Св Кирил и Методиј“, Скопје

Проф д-р Зорка Николова Тодорова

Медицински факултет, Универзитет „Св Кирил и Методиј“, Скопје

Проф д-р Димче Зафиров

Медицински факултет, Универзитет „Св Кирил и Методиј“, Скопје

Проф др Милка Здравковска

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев, Штип

СОДРЖИНА

Извадок на македонски

Abstract

Листа на кратенки

1. Вовед	7
1.1. Историјат	8
1.2. Фармакокинетика	10
1.3. Фармакодинамика	11
1.4. Фармакодинамски студии кај луѓе	12
1.5. Индикации за терапија	13
1.6. Механизам на дејство	13
1.7. Резистенција кон ванкомицин	14
1.8. Токсичност на ванкомицилот и несакани дејства	14
1.8.1. Нефротоксичност	14
1.8.2. Ототоксичност	15
1.8.3. Несакани ефекти на ванкомицилот	15

1.9. Интеракции на ванкомицин со други лекови	17
1.10. Методи за одредување на иницијалното дозирање	18
1.11. Основи на терапијата со ванкомицин	19
1.12. Параметри за одредување на оптимална терапија со антибиотици (индивидуализација)	20
1.13. Основни принципи за мониторирање на ванкомицин	23
1.14. Состојби кај кои е потребно мониторирање на терапија со ванкомицин и промени во фармакокинетиката кои настануваат кај нив	26
2. Мотив за изработка на студијата	31
2.1. Цел на студијата	31
3. Материјал и методи	33
3.1. Материјал	33
3.1.1. Број на пациенти кои се вклучени во студијата	33
3.1.2. Критериуми за вклучување на пациентите во студијата	33
3.1.3. Критериуми за исклучување на пациентите	34
3.1.4. Групирање на пациентите	34
3.1.5. Основни податоци за пациентите	35
3.2. Методи	36
3.2.1. Мониторирање на серумските концентрации на ванкомицин	36

3.2.2. Пресметување на фармакокинетските параметри	36
3.2.3. Индекс на телесна маса	37
3.2.4. Клиренс на креатинин	37
3.2.5. Клиренс на ванкомицин	38
3.2.6. Волумен на дистрибуција (V_d) на ванкомицин	38
3.2.7. Полуживот на елиминација на ванкомицин- $T_{1/2}$	38
3.2.8. Константа на елиминација на ванкомицин	38
3.2.9. AUC_{0-24}	39
3.2.10. AUC/MIC	39
3.2.11. Пресметување на C_{min}	39
3.2.12. Пресметување на C_{max}	39
3.2.13. Статистичка анализа	40
4. РЕЗУЛТАТИ	41
4.1. Социодемографски карактеристики на примерокот	41
4.1.1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол и основна болест	41
4.1.2. Дескриптивна анализа на примерокот според возраст и основна болест	43
4.1.3. Дескриптивна анализа на примерокот според висина на пациентите и основна болест	48
4.1.4. Дескриптивна анализа на примерокот според телесна тежина и основна болест	50

4.1.5. Дескриптивна анализа на примерокот според телесната маса (BMI – body mass index) и основна болест	55
4.2. Клинички карактеристики на примерокот	60
4.2.1. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин и основна болест	60
4.2.1а. Анализа на примерокот во однос на клиренс на ванкомицин кај испитуваниот примерок	67
4.2.2. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van O и основна болест	68
4.2.3. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van O и клиренс на креатинин по групи	70
4.2.4. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van O и возраст под/над 60 години	73
4.2.5. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van O и BMI под/над 25	74
4.2.6. Споредба на измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза–VanO и минимална концентрација на ванкомицин која би требало да биде постигната при постојниот режим на дозирање – Cmin	76

4.2.7. Споредба на измерена серумска концентрација на ванкомицин 120 минути по Van o (Van120) и максимална концентрација на ванкомицин која е идеална при постојниот режим на дозирање – Стах	83
4.2.8. Приказ на пациенти со позитивен микробиолошки наод и вид на изориран микроорганизам	90
4.2.9. Волумен на дистрибуција – Vd	93
4.2.10. Полуживот на ванкомицин – T/2	97
4.2.11. Концентрација на ванкомицин во однос на референтна вредност за микробиолошки изолат	101
4.2.12. Нормална/токсична концентрација на ванкомицин при Van o	103
4.2.13. AUC	105
4.2.14. AUC /MIC ₁	109
4.2.15. AUC/MIC ₂	111
5. Дискусија	113
5.1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол и возраст на пациентите	113
5.2. Дескриптивна анализа на примерокот во однос на возраста на пациентите	115
5.3. Дескриптивна анализа на примерокот според висина и основна болест	115
5.4. Дескриптивна анализа на примерокот според телесна тежина и основна болест	116

5.5. Дескриптивна анализа на примерокот според ВМІ и основна болест	118
5.6. Други фармакокинетски параметри во оптимизација на терапија со ванкомицин	119
5.6.1. Волумен на дистрибуција на ванкомицин (Vd)	119
5.6.2. Полуживот на елиминација на ванкомицин (T _{1/2})	120
5.7. Карактеристики на пациенти кои се поставени на дијализа	121
5.8. Терапија кај пациенти со изгореници	122
5.9. Статистичка анализа според клиренс на креатинин и основна болест	123
5.10. Клинички особености на испитуваните пациенти	124
5.11. Мониторирање на пациентите со терапија со ванкомицин	126
5.12. Мониторирање според минималната постигната концентрација на ванкомицин	126
5.13. Анализа на концентрација на ванкомицин пред 4-та доза во однос на возраста на пациентите (под/над 60 години)	128
5.14. Анализа на концентрација на ванкомицин пред 4-та доза во однос на ВМІ (над/под 25)	128
5.15. Анализа на измерената и пресметаната	129

оптимална серумска концентрација на ванкомицин пред 4-та доза	
5.16. Анализа на измерената и пресметаната оптимална серумска концентрација на ванкомицин по 4-та аплицирана доза од терапијата	131
5.17. Анализа на серумска концентрација на ванкомицин во однос на микробиолошкиот наод	133
5.18. Анализа на серумските концентрации на ванкомицин во однос на нивото асоцирано со појава на токсични и несакани дејства (15 mcg/ml)	134
5.19. Мониторирање според вредноста на постигната AUC кај пациенти лекувани со ванкомицин	135
5.19.1. Анализа на примерокот за одредување на оптимално дозирање со ванкомицин со примена на параметарот $AUC/MIC \geq 400mcg \cdot h/ml$	135
6. Заклучоци	138
6.1. Генерален заклучок	138
6.2. Заклучок 1	138
6.3. Заклучок 2	138
6.4. Заклучок 3	139
6.5. Заклучок 4	139
7. Литература	140

Секој кој донел одлука со докторска дисертација да го потврди своето знаење познато му е дека тоа не може со успех да го стори без поддршка на семејството, на оние со кои работи и сите оние кои на било кој начин се допрени од проблематиката која ја одбрал да ја обработува и со тоа да даде придонес и нов чекор за понатамошен напредок.

Имајќи го во предвид ова, ред е да се спомене помошта на сите кои придонеле во изработката на дисертацијата, за да не се заборави дека таа не е резултат на само еден човек, туку дека е колективен труд на повеќе луѓе во чекорењето или во обидот да се направи исчекор напред.

Оној кој е свесен за тоа, ред е да изрази искрена благодарност кон сите што го поддржаа и помагаа во изготвувањето на трудот.

Поддршката на менторот и водителот на работата од почетокот, Проф д-р Никола Лабачевски, кој всушност ги овозможи и ги создаде условите за успешно спроведување на експерименталниот дел, не се заборава и треба да остане обележано со моја голема благодарност.

Несомнена помош во изборот на пациентите и поддршка во собирањето на податоците дадоа колективите и вработените на Универзитетската клиника за хематологија, на чело со директорот проф д-р Лидија Чевревска и доц д-р Злате Стојаноски, од Клиниката за анестезија, реанимација и интензивно лекување на хируршките болни (КАРИЛ), со раководителот д-р Татјана Спироска и доц д-р Билјана Кузмановска и колегите од Клиниката за кардиохирургија, тогаш во формирање.

На вработените на Институтот за предлиничка и клиничка фармакологија со токсикологија, на целиот персонал им благодарам за ангажманот во изведувањето на лабораториските тестирања и ракувањето со примероците од испитуваните пациенти.

Секој докторанд треба да биде среќен со рецензентска комисија како оваа, која е спремна за активно учество во прегледувањето на пријавата и целиот труд и многу корисни сугестии за поуспешно изведување и завршување на работата. Незаборавна е соработката со проф д-р Зорка Николова Годорова, проф д-р Милка Здравковска, проф д-р Маја Сланинка Мицеска и проф д-р Димче Зафиров.

Кај ваков вид на студии неопходна и драгоценa е стручната помош на информатичари и статистичари со долгогодишно професионално искуство, меѓу кои посебна благодарност на проф д-р Весна Велиќ Стефановска.

Оптимизација на дозирање на ванкомицин кај тешко болни пациенти со примена на фармакокинетски и фармакодинамски параметри

Кандидат: Ас д-р Огнен Петровски

Ментор: Проф д-р Никола Лабачевски

Извадок:

Вовед Ванкомицинот е одамна познат гликопептиден антибиотик кој се применува во терапија на инфекции предизвикани од Грам-позитивни бактерии од родовите *Staphylococcus*, ентерококи и *Clostridium difficile*. Во последниве децении е лек на избор за инфекции предизвикани од метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA). Може да предизвика нефротоксични и ототоксични несакани дејства. Резистенцијата на микроорганизмите во светски рамки е се повисока, па затоа се препорачува индивидуализација на дозирањето, со цел постигнување на оптимални терапевтски концентрации, за што како најзначаен критериум се препорачува фармакокинетскиот и фармакодинамски параметар $AUC_{24}/MIC =$ или $>$ од $400 \text{ mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$.

Основна ЦЕЛ на студијата беше да се одговори на основната хипотеза дека рутинското дозирање на ванкомицин во нашите болници најчесто е соодветно, кога проценката на соодветноста на дозирањето се врши според најниската серумска концентрација на ванкомицин во рамнотежна steady-state состојба и особено според најзначајниот параметар за ванкомицин $AUC_{24}/MIC =$ или $>$ од $400 \text{ mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$. Поединечни цели беа: Да се процени нивото на ванкомицин во серум при рутински користените дозни апликации кај критично болни хируршки пациенти и кај неутропенични хематолошки пациенти; Да се спореди нивото на ванкомицин кај критично болни хируршки пациенти и неутропенични хематолошки пациенти; Да се процени кои индивидуални параметри (карактеристики) на пациенти најмногу влијаат врз постигнување на референтните вредности за проценка на ефикасноста на терапијата ($AUC/MIC \geq 400 \text{ mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$); Да се процени значењето на мониторирањето на серумските концентрации на ванкомицин.

Материјал и методи Во студијата се вклучени вкупно 90 пациенти над 18 годишна возраст, 25 хематолошки неутропенични и 65 критично болни хируршки пациенти, од кои 41 се хоспитализирани заради елективна главно кардиохируршка интервенција, а 24 главно заради политраума. Дополнително, пациентите се поделени во неколку погрупи: според телесна маса (до/над 25 BMI); според возраст (под/над 60 години); според бубрежната функција (нормални вредности на клиренс на креатинин - во рамките на референтните вредности: 97 - 137 ml/min за мажи; 88 - 128 ml/min за жени; под нормалата и над нормалата). Сите примаа ванкомицин според проценка на одговорниот доктор и во дефинирани времени точки им беа земани примероци на крв заради мониторирање на серумските концентрации. Крвта беше земена наменски, во дефиниран период од почетокот на примената на ванкомицинот, и тоа: пред 4-тата интравенска доза, 1 час и 15 минути по почетокот на апликацијата на дозата, 2 часа по почетокот на апликација на дозата и непосредно пред 5-та доза. Концентрацијата на ванкомицин во серумот е одредувана на Институтот за предклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија, Медицински факултет, УКИМ, Скопје со флуоресцентна поларизиращка имунометода на Axsym системот, Abbot Laboratories,

Abbot Park, Ill, USA. Од сите пациенти беа собрани основни и специфични податоци за пациентот, како возраст, телесна тежина и височина, серумски вредности на креатининот и слично и со нив математички беа пресметувани параметри за пациентот (Ухранетост - BMI; Клиренс на креатинин - според серумска концентрација на креатинин изразена во mcg/mL) и фармакокинетски параметри за ванкомицинот (Клиренс на ванкомицин, Очекувана најниска концентрација на серумски ванкомицин - C_{min}, Очекувана највисока концентрација на серумски ванкомицин - C_{max}, Волумен на дистрибуција- V_d, Полуживот на елиминација - T_{1/2}, Површина под кривата на концентрации - AUC, Индекс AUC/MIC). Добиените резултати се статистички обработени (Pearson Chi-square тест, Fisher Exact two tailed тест, Mann-Whitney U Test, t-test for independent samples, Fisher-Freeman-Halton exact test, Анализата на варијанса, Kruskal-Wallis test - ANOVA, Spearman Rank Order Correlation, Post hoc - Tukey significant difference (HSD) тест).

Резултати Доминираа пациенти од машки пол, повеќето од половината на возраст над 60 години, критично болните хируршки пациенти со BMI повисок од 25, со клиренс на креатинин под референтните вредности во групата постари од 60 години. Измерените и пресметаните (очекувани) најниски и највисоки концентрации на серумски ванкомицин во висока корелација. Просечна вредност на постигнатата најниска серумска концентрација на ванкомицин во рамнотежна steady-state состојба изнесуваше 10,22±7,56mcg/ml, со варијации меѓу групите пациенти: 9,12±5,79 mcg/ml кај неутропеничните хематолошки пациенти и 10,64±8,13 mcg/ml кај критично болните хируршки пациенти. При евалуацијата на параметарот AUC/MIC при MIC=1 на микроорганизмот, 53 пациентите или 58,89% од вкупниот број испитаници имаа постигнато соодветна вредност за AUC/MIC повисока од 400mcg*h/ml. Според основната болест, добиени се слични вредности за MIC=1: вредност на параметарот AUC/MIC повисока од 400mcg*h/ml кај 15 пациенти или 60 % од неутропеничните хематолошки пациенти и кај 38 пациенти или 58,46% од критично болните хируршки пациенти. При евалуација на параметарот AUC/MIC за MIC=2, само 12 пациенти или 13,33% имаа вредност за AUC/MIC поголема од 400mcg*h/ml, 2 пациенти или 8% од групата неутропенични хематолошки пациенти и 10 пациенти или 15,38% кај критично болните хируршки пациенти.

Заклучоци Рутинското дозирање на ванкомицинот во испитуваните болници во висок процент од 59% го задоволува фармакокинетскиот / фармакодинамскиот параметар AUC/MIC \geq 400mcg*h/ml. Постигнатите серумски концентрации на ванкомицин во рамнотежна steady-state состојба генерално се во рамките на референтните вредности. Можни токсични минимални концентрации се постигнати кај околу 1/5 од пациентите. Параметри (карактеристики) на пациентите кои најмногу влијаат врз постигнување на референтните вредности за проценка на ефикасноста на терапијата (AUC/MIC \geq 400mcg*h/ml) се: функцијата на бубрезите, која се мери преку пресметаниот клиренс на креатининот, возраста на пациентот, телесната височина и тежина. Кај пациентите со клиренс на креатинин над референтните вредности се постигнуваат пониски серумски концентрации на ванкомицин. Возрасните пациенти над 60 години имаат клиренс на креатинин под референтните вредности и аналогно повисоки серумски вредности на ванкомицин. Мониторирањето на серумските концентрации на ванкомицин особено е значајно кај: пациентите постари пациенти од 60 години, пациенти со телесна маса поголема од 25 BMI, многу високи пациенти, хемодинамски нестабилни пациенти.

Клучни зборови: ванкомицин, мониторирање, AUC/MIC

Dosing optimization of vancomycin in severely ill patients with use of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters

Author: Ognjen Petrovski, MD

Mentor: Prof. Dr. Nikola Labachevski

Abstract:

Introduction Vancomycin is long time known glycopeptide antibiotic that is applied in treatment of infections caused by Gram positive microorganisms from genus *Staphylococcus*, enterococcus from genus *Streptococcus* and *Clostridium difficile* from the genus with same name *Clostridium*. In last decades this antibiotic is given as the last line of therapy in infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Vancomycin can cause nephrotoxic and ototoxic adverse effects. Along with worldwide emergence of in microorganisms, individualization of dosing is recommended as a tool with main goal achieving of optimal therapeutic concentrations, for which main criteria is PK/PD parameter $AUC_{24}/MIC \Rightarrow 400 \text{ mcg}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Main aim of the study was to get answer on hypothesis that the routine dosing of vancomycin in our hospitals is usually accurate. That is the case when evaluation of accuracy of the dosing is made according the trough concentration of vancomycin in steady-state condition and especially according the most valuable parameter for vancomycin $AUC_{24}/MIC = \text{или} > \text{од} 400 \text{ mcg}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Other goals of the study were: Evaluation of the serum concentrations of vancomycin during the routine vancomycin dosages in severe surgical patients and neutropenic hematological patients; Comparison of vancomycin level in severe surgical patients and neutropenic hematological patients; Evaluation of the individual parameters (characteristics) of each patient group in manner which of them have stronger influence over the process of reaching the reference interval and parameter $AUC/MIC \geq 400 \text{ mcg}\cdot\text{h}/\text{ml}$; Evaluation of the importance of the process of monitoring of serum vancomycin concentrations.

Material and methods There were 90 patients in total over the age of 18 years included in the study, from which 25 neutropenic hematological and 65 severe surgical patients. From latter, 41 were patients with elective, mainly cardiosurgical, intervention and 24 polytrauma patients. Additionally, the patients were divided in groups according: body mass (under/over 25 BMI), age (under/over 60 years), renal function (normal reference values for clearance of creatinine: 97-137 ml/min for man; 88-128 ml/min for woman; under and over the reference interval). All patients received vancomycin according the decision from medical doctor in charge. Blood samples were collected in defined time points and period from the beginning of vancomycin therapy for monitoring of the serum concentrations: before 4-th intravascular dose, 1 hour and 15 minutes after the beginning of dose application, 2 hours after the beginning of dose application and shortly before the 5-th dose. Serum concentrations of vancomycin in blood samples were detected on Department for Preclinical and Clinical Pharmacology with Toxicology, Medical Faculty, University SS Cyril and Methodius, Skopje by polarizing fluorescent immunoassays on AxSYM system, Abbot Laboratories, Abbot Park, Ill, USA. From all patients basic and specific data were collected, such as: age, body weight and height, serum level of creatinine etc. and from them certain parameters about patients (body mass - BMI; clearance of creatinine –according the serum concentration of creatinine in mcg/mL) and pharmacokinetic parameters about vancomycin (Clearance of vancomycin, Expected trough concentration of vancomycin in serum – C_{min} , Expected peak concentration of vancomycin in serum – C_{max} , Volume of distribution- V_d , Half-life of elimination - $T_{1/2}$, Area under the concentration curve -AUC, Index AUC/MIC) were

mathematically calculated. Obtained results statistically were analyzed (Pearson Chi-square test, Fisher Exact two tailed test, Mann-Whitney U Test, t-test for independent samples, Fisher-Freeman-Halton exact test, Variance analysis, Kruskal-Wallis test - ANOVA, Spearman Rank Order Correlation, Post hoc - Tukey significant difference (HSD) test).

Results Vast number of patients were male, with more than half of them over the 60 years, severely ill surgical patients with BMI over 25, clearance of creatinine under the referent values in patients over 60 years. Measured and calculated (expected) peak and trough values of serum vancomycin were in strong correlation. Average value of obtained trough concentrations of vancomycin in serum in steady-state condition was $10,22 \pm 7,56$ mcg/ml, with differences in groups: $9,12 \pm 5,79$ mcg/ml in neutropenic hematological patients and $10,64 \pm 8,13$ mcg/ml in critically ill surgical patients. In evaluation of AUC/MIC parameter in case of MIC=1 of microorganism, 53 patients or 58,89% from total have obtained accurate value for AUC/MIC higher than $400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$. According basic condition, similar values for MIC=1 were obtained: in neutropenic hematological patients, value of AUC/MIC parameter higher than $400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$ in 15 patients or 60 % and in severely ill surgical patients, 38 patients or 58,46% from them. In evaluation of AUC/MIC parameter for MIC=2, only 12 patients or 13,33% have obtained value for AUC/MIC parameter higher than $400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$, 2 patients or 8% from neutropenic hematological patients and 10 patients or 15,38% from severely ill surgical patients.

Conclusions Routine dosing of vancomycin in the hospitals was in high accordance of 59% with referent values of PK/PD parameter AUC/MIC $\geq 400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$. Obtained concentrations of vancomycin in serum in steady-state condition are mainly in the referent values interval. Possible toxic trough concentrations were obtained in nearly 1/5 of patients. Parameters (characteristics) in patients with highest influence over the referent values obtaining in evaluation of efficacy of therapy (AUC/MIC $\geq 400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$) were: renal function, measured by calculated creatinine clearance, age of patients, body weight and height. In patients with creatinine clearance higher than referent values lower serum concentration of vancomycin were obtained. Patients over 60 years of age have creatinine clearance under the referent values and higher serum concentrations of vancomycin. Monitoring of concentrations of vancomycin in serum is especially valuable in: patients over 60 years of age, patients with body mass higher than 25 BMI, very tall patients, hemodynamically unstable patients.

Key words: vancomycin, monitoring, AUC/MIC

Листа на кратенки

ABW	Измерена телесна тежина
ADD	Дневна доза на ванкомицин (Доза аплицирана во тек на 24 часа)
AUC	Површина под крива на концентрации со ванкомицин
AUC/MIC	Параметар за одредување на ефикасност на терапија со ванкомицин
BMI	Индекс на телесна маса
CFU	Единица клетка од која се создава бактериска колонија
ClCr	Клиренс на креатинин
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CIV	Клиренс на ванкомицин
C _{max}	Максимална концентрација на ванкомицин во серум
C _{min}	Минимална концентрација на ванкомицин во серум
DW	Девинова формула
EUCAST	The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Агенција за храна и лекови на САД
GISA	Staphylococcus aureus интермедиерно осетлив на гликопептиди
IBW	Идеална телесна тежина
K (Kel)	Константа на елиминација
MIC	Минимална инхибиторна концентрација
MRSA	Метицилин резистентен Staphylococcus aureus
V _d	Волумен на дистрибуција
T _{1/2}	Полуживот на елиминација на лекот
Van0	Концентрација на ванкомицин која е измерена пред апликација на доза во рамнотежна steady-state состојба
Van120	Концентрација на ванкомицин која е измерена во временска точка 120 минути по почетокот на апликација на дозата
VISA	Staphylococcus aureus интермедиерно осетлив на ванкомицин
VRSA	Staphylococcus aureus резистентен на ванкомицин
PK	Фармакокинетика
PD	Фармакодинамика
PK/PD	Параметар за одредување на ефикасност на терапија кој ги вклучува фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекот

1. ВОВЕД

Ванкомицин е гликопептиден антибиотик кој се користи за лекување на инфекции предизвикани од Грам позитивни бактерии. Најчести микроорганизми кон кои се применува терапија со ванкомицин се микроорганизмите од родовите *Staphylococcus*, потоа ентерококите од родот *Streptococcus* и *Clostridium difficile* од истоимениот род *Clostridium*. Важноста на ванкомицинот произлегува од неговото дејство кон бактериите кои се резистентни кон другите антибиотици (1). Особено е важна неговата активност кон стафилококите и затоа тој претставува лек на избор за инфекции предизвикани од метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* (MRSA) и од коагулаза негативниот метицилин резистентен стафилокок, кои можат да бидат опасни по животот и тешки за лекување. Такви тешки инфекции се септичните состојби, инфекциите на меки ткива и на рани и инфекциите на долниот респираторен систем. Ванкомицинот, меѓу другото, претставува и лек од прв избор за лекување на *Clostridium difficile* и на инфекциите на гастроинтестиналниот систем предизвикани од него (псевдомембранозен колитис) (2, 3, 4).

За лекување на инфекциите предизвикани од *Clostridium difficile* ванкомицинот се применува перорално бидејќи овој антибиотик во мал процент се апсорбира преку ГИТ и заради тоа постигнува висока концентрација во луменот на цревата. За лекување на сите други инфекции, ванкомицинот се аплицира како интравенска инфузија и тоа исклучиво во болнички услови (5, 6).

Мониторирањето на терапијата со ванкомицин во последно време станува важно заради појавата на резистенција кон ванкомицин на микроорганизмите кои во минатото биле осетливи на него и заради несаканите дејства кои може да ги предизвика овој антибиотик.

За да се спречи појава на резистенција кон ванкомицин кај микроорганизмите и особено појава на метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA), се препорачува пред апликација на доза во рамнотежна steady-state состојба во серумот на пациентот да бидат постигнати концентрации повисоки од 10 mcg/ml (1, 7). За да се избегне појава на токсични ефекти врз бубрезите од страна на ванкомицинот се препорачува концентрацијата на антибиотикот во серум да не надминува 15 mcg/ml пред апликација на доза во рамнотежна steady-state состојба (1).

1.1. Историјат

Ванкомицинот е откриен е 1956 година во лабораториите на Ели Лили како анти-стафилококен агенс. Откриен е во култура на *Streptomyces orientalis*. На почетокот бил сметан за токсичен антибиотик, иако покажувал ефект при лекување на тешки инфекции. Одобрен е за употреба кај луѓе од Агенцијата за храна и лекови (FDA) во 1958 година, но се до крајот на 1980-тите и почетокот на 1990-тите години биле изработени мал број студии за испитување на неговите фармакокинетски (PK) и фармакодинамски (PD) својства (6).

Во светски рамки ванкомицинот се наоѓа во широка употреба. Меѓутоа, во клиничката пракса фармакодинамските (PD) предиктори на клиничката ефикасност не се користат многу често. Според првите шеми за дозирање на ванкомицинот се препорачувала апликација на доза од 500mg ванкомицин на секои 6 часа или на 1g на секој 12 часа. Во изминатите децении, посебни упатства за дозирање на ванкомицинот биле изработени и применувани само за пациенти со болести на бубрезите, а тие упатства биле составени врз база на фармакокинетските (PK) параметри на пациентот. Мерењето на серумските концентрации било препорачувано само за пациенти со бубрежни проблеми (пред се бубрежна инсуфициенција). Мониторирањето на серумските концентрации на ванкомицинот се препорачувало како мерка за соодветност на дозата, но во литературата не постојат доволно медицински факти за да може да се потврди клиничката ефикасност на ванкомицинот според висината на серумската концентрација, ниту пак може да се процени неговата токсичност според највисоките и најниските концентрации кои се постигнуваат во серум.

In vitro и клиничките студии за ефикасноста на ванкомицинот укажуваат на тоа дека подобри резултати на терапијата се постигнуваат кога односот на површината под кривата на концентрации и MIC за бактеријата (AUC_{24}/MIC) е = или > од $400 \text{ mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$ и според тоа параметарот AUC/MIC се препорачува како подобра мерка за ефикасноста на терапијата отколку нивото на серумските концентрации на лекот (8, 9, 10, 11, 12).

Интересот за соодветно и оптимално дозирање на ванкомицинот е драстично зголемен во последните две децении (10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18) меѓу другото и заради:

- драматично зголемување на инциденцата на метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA) (во некои региони над 50% од изолираните

Staphylococcus aureus, а во некои оддели за интензивно лекување над 70% од *Staphylococcus aureus*) (7, 12, 19);

- веќе се појавуваат ванкомицин умерено (интермедиерно) осетливи *Staphylococcus aureus* (VISA) и ванкомицин резистентни соеви (VRSA) (7, 12, 19);
- новите антистафилококни антибиотици како линезолид, даптомицин, квинопристин/далфопристин, тигациклин, не се сигнификантно подобри од ванкомицинот (20).

Во литературата е констатиран неуспех на терапијата на инфекции со MRSA кога MIC за бактерискиот сој е повисок од 4mcg/ml. Од таа причина Институтот за клинички и лабораториски стандарди (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) во 2006 (21) и Агенцијата за храна и лекови (Food and Drug Administration – FDA) во 2008 година, а подоцна и Европскиот комитет за тестирање на антимикуробна резистенција (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -EUCAST) (2) ги имаат променето граничните вредности („break point“) за поделба на бактериите на осетливи, умерено осетливи и резистентни (S, I, R). Така поранешните MIC вредности повисоки од 4 mcg/ml за резистентни соеви биле намалени на 2 mcg/ml. Но, и со таа промена на граничните вредности, проблемот не бил целосно надминат (22, 23, 24), бидејќи VISA соевите останале надвор од опсегот, а тие тешко можат да бидат идентификувани само со помош на MIC вредностите. Овие констатирани факти довеле до промена на упатствата за дозирање и бил прифатен како прифатлив интервал на концентрација на ванкомицин меѓу 15 и 20 mcg/ml во серум / плазма кој се смета за ефикасен при лекување на тешки инфекции (болнички стекната пневмонија) (1, 25) и интервал меѓу 5 и 15 mcg/ml за други инфекции (10-15mcg/ml за инфекции со MIC на MRSA од 1,5-2mcg/ml и 5-10mcg/ml кај инфекции предизвикани од осетливи микроорганизми), наместо дотогаш прифатените 5-10mcg/ml (1, 22, 26, 27). Сите препораки за дозирање и следење главно се однесуваат на болнички стекнати пневмонии и на менингитиси (28, 29) и нема доволно публикувани клинички студии за потврда на клиничките ефекти на серумски концентрации од 15-20mcg/ml.

1.2. Фармакокинетика

Ванкомицинот има многу ниска биорасположивост по перорална апликација. Тоа се случува бидејќи ванкомицинот е составен од големи гликопептидни молекули кои имаат молекулска тежина од ~ 1450 Da (далтони) (5). Затоа, во терапија на системски инфекции, се администрира како бавна интравенска инфузија (во траење од најмалку 60 минути со цел да се избегне појава на несакани дејства од ванкомицинот, прикажани како црвенило на лицето кај пациентот што се нарекува red-man syndrome) или како болус доза. Слабо се метаболизира и главно се елиминира преку бубрезите, заради што особено е значајно следење на гломеруларната филтрација и клиренсот на креатининот (т.е. функцијата на бубрезите), како и прилагодување на дозата и мониторинг на терапијата при нарушена бубрежна функција (30).

Спроведени се фармакокинетски студии кај различни видови на животни, меѓу кои стаорци, глвци и Сириски хрчак. Во овие студии е забележана слаба апсорпција на лекот од гастроинтестиналниот тракт по перорална апликација (31, 32, 33). Спроведени се и студии на апсорпција по супкутана апликација, и тоа кај стаорци, глвци и зајаци. И кај овие студии, забележана е појава на слаба апсорпција на лекот.

Студија на Tedesco, Marckham et al. (1978) кај луѓе покажала дека 10.000 mcg/ml од антибиотикот остануваат во фецесот по перорално аплицирана дневна доза од 2 g (34). Ванкомицинот добро се апсорбира при интраперитонеална и интрамускулна апликација, меѓутоа овие начини на апликација не се препорачуваат заради изразена локална токсичност (33).

Дистрибуцијата на ванкомицинот во ткивата е сложена и се врши во 2 или 3 фармакокинетски компартмани (9, 35, 36).

Кај пациентите со нормална бубрежна функција лекот има алфа фаза на дистрибуција од околу 30 минути до 1 час и бета фаза на елиминација од 6-12 часа. Волуменот на дистрибуција изнесува $0,4-1$ L/kg (35, 36, 37, 38, 39). За плазматски протеини се врзува од 10-50% (40, 41).

Елиминацијата се врши главно преку бубрезите при што $>80-90\%$ од еднократно аплицираната доза може да биде детектирана во урината како непроменет лек (37).

1.3. Фармакодинамика

Фактори кои влијаат врз ефектот на ванкомицинот се дистрибуцијата на лекот во ткивата на пациентот, големината на аплицираниот инокулум и врзувањето на антибиотикот за плазматските протеини. Ванкомицинот има добра дистрибуција во повеќе ткива. Во студиите кои се спроведени забележано дека ванкомицинот подобро навлегува во церебро-спиналната течност при инфекција на менингите (5, 42). Кај испитувања на белодробното ткиво се добиени поваријабилни резултати (43, 44, 45, 46).

Влијанието на големината на инокулумот е испитувано кај модел на ендокардна вегетација врз метицилин-осетлив и метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA) (47). Забележана е разлика во дејството при апликација на мал инокулум со големина од $10^6 \log_{10}$ cfu/g и голем инокулум од $10^9 \log_{10}$ cfu/g во тек на временски период од 72 часа. Ефектот на ванкомицинот бил минимален при примена на голем инокулум.

Иако врзувањето на ванкомицин за плазматските протеини е 50%, во некои студии добиени се резултати кои покажуваат зголемување на MIC за 1 до 8 пати при зголемена концентрација на албумин во крвта (47, 48, 49).

Спроведени се повеќе студии за одредување на поврзаноста меѓу концентрацијата на ванкомицинот и убивањето на микроорганизмите. Најголем број *in vitro* студии покажуваат дека не постои разлика во способноста за убивање на микроорганизми при зголемување на концентрацијата на лекот (50).

Во студија на Larson и соработниците, во која било применето постепено зголемување на аплицираните концентрации во рамките на клинички оправданите концентрации, кон соеви на метицилин-резистентен *S. aureus* (во интервал на концентрации меѓу 5 и 40 mcg/ml) не биле добиени резултати кои покажуваат значајна разлика во способноста за убивање на микроорганизмите кај ванкомицинот (51). Студии на *in vitro* модели и модели на инфекција на нозете кај неутропенични глумци покажале дека AUC/MIC параметарот е најдобар предиктор на дејството на ванкомицин кон метицилин-осетлив *S. aureus*, метицилин-резистентен *S. aureus* и гликопептид-интермедиерен *S. aureus* (GISA) (52).

1.4. Фармакодинамски студии кај луѓе

Спроведени се мал број на студии кај луѓе, со мал број на вклучени пациенти, чија главна цел била одредување на најдобриот предиктор за постигнување на успешна терапија со ванкомицин. Една проспективна студија кај 106 пациенти со инфекции предизвикани од *S. aureus*, кои вклучувале и бактериемија и ендокардитис, е спроведена со цел да се изврши евалуација на постигнувањето на 3 различни интервали на минимални концентрации на ванкомицин во серум од 5–10 mcg/ml, 10–15 mcg/ml, и 15–25 mcg/ml. На крајот од студијата не била забележана врска меѓу највисоката и најниската постигната концентрација и фармакодинамските параметри (C_{max}/MIC, време над MIC, AUC/MIC) со успехот на терапијата (53).

Студија на Moise-Broder и соработниците го евалуирала односот меѓу параметарот AUC/MIC и исходот на терапијата со ванкомицин кај 108 пациенти со пневмонија, предизвикана од метицилин-резистентен *S. aureus*. Забележано е дека вредност на AUC/MIC над 400mcg*h/ml е асоцирана со успех на терапијата, додека вредност на AUC/MIC понизок од 400mcg*h/ml е асоциран со ниска стапка на ерадикација и висока стапка на смртност (54). Друга студија била спроведена со цел да се изврши евалуација на поврзаноста меѓу параметарот AUC/MIC и успешниот исход на терапијата, кај 168 пациенти со бактериемија со *S. aureus*. Вредноста на MIC₅₀ изнесувала 0,5 mcg/ml (во интервал меѓу 0,25 и 1,0 mcg/ml), и средната вредност на AUC/MIC била 1072. На крај не била забележана поврзаност меѓу успешниот исход на терапијата и било која одредена вредност на параметарот AUC/MIC (55).

Се смета дека развојот на резистенција кон стафилококи е поврзан со премногу долгиот период на изложеност на микроорганизмите кон ниски серумски концентрации на ванкомицин.

Инфекции со гликопептид интермедиерен *Staphylococcus aureus* (GISA) во светот се забележани уште од средината на 1990-тите. Овие инфекции предизвикале појава на намалена успешност на терапијата со ванкомицин во светски рамки (MIC на микроорганизмите кон ванкомицин меѓу 8 и 16 mcg/ml). Најголем број случаи на инфекции со GISA се забележани кај пациенти кои биле подложени на перитонеална дијализа или хемодијализа и кои примале, премногу долга, повторувана терапија со инфузија на ванкомицин со субоптимални концентрации (56). Кај најголем број случаи концентрацијата на ванкомицин во серум била константно пониска од 10 mcg/ml.

Појавата на соеви на *S. aureus* кои покажуваат хетерорезистенција кон гликопептиди (хетерорезистентни GISA соеви) се смета дека е поврзана со неуспех на терапијата со ванкомицин (57, 58). Овие соеви имаат MIC од 1–4 mcg/ml, но покажуваат повисоки вредности на MIC кога се засадуваат на агарни плочи кои содржат ванкомицин или при примена на поголем инокулум при примена на E-test (AB BIODISK) методите за антимикробна осетливост. Слично на GISA соевите, овие микроорганизми тешко се изолираат во клиничка лабораторија, и нивната преваленца е потценета (59).

Последните *in vitro* испитувања имаат покажано поврзаност меѓу изложеноста кон ниски серумски концентрации на ванкомицин и појавата на хетерорезистентни GISA соеви (60).

1.5. Индикации за терапија

Ванкомицин е гликопептиден антибиотик кој се применува во терапија на инфекции предизвикани од Грам позитивни бактерии од родовите *Staphylococcus*, потоа ентерококите од родот *Streptococcus* и *Clostridium difficile* од истоимениот род *Clostridium*. Според осетливоста на бактериите која се докажува денес, посебно со појавата на резистенција кон ванкомцин на *Enterococcus fecalis* и *Enterococcus fecium*, најзначаен е пред се за стафилококите и претставува лек на избор за метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* (MRSA) и за коагулаза негативниот метицилин резистентен стафилокок, кои предизвикуваат тешки инфекции кај луѓето, како што се септичните состојби, инфекциите на меки ткива и рани, долни респираторни инфекции, и во тие случаи се администрира парентерално. За терапија на инфекции предизвикани од *Clostridium difficile*, ванкомициноот исто така претставува лек од прв ред на избор, а потоа доаѓа во предвид метронидазолот. Меѓутоа, кај инфекциите предизвикани од оваа бактерија тој се администрира орално, бидејќи не се ресорбира во цревата, и заради тоа се очекува да делува локално во нив (2, 3).

1.6. Механизам на дејство

Се смета дека ванкомициноот има комбиниран механизам на дејство. Тој главно дејствува преку нарушување на пропустливоста на клеточниот ѕид, преку нарушување на синтезата на РНК, меѓутоа како главен механизам се смета инхибицијата на

синтезата на клеточниот сид (61, 62). Бактерицидното дејство на ванкомицинот е предизвикано главно од инхибиција на синтезата на клеточниот сид. Тој спречува вградување на пептидите на N-ацетилмураминска киселина (NAM) и N-ацетилглукозамин (NAG) во пептидогликанот, главната состојка на клеточниот сид кај Грам позитивните микроорганизми. Големата хидрофилна молекула е способна да создава водородни врски со терминалните D-аланил-D-аланин завршетоци од NAM/NAG-пептидите. Дополнително, ванкомицин ја нарушува пропустливоста на клеточната мембрана на микроорганизмите и синтезата на РНК.

1.7. Резистенција кон ванкомицин

Во тек на првите 30 години по откривањето на антибиотикот, не била забележана резистенција кон ванкомицинот меѓу нормално осетливите бактерии изолирани кај луѓе. Во 1986 година за прв пат се изолирани Грам-позитивни бактерии кои се резистентни на ванкомицин. Се смета дека соевите од четири видови Грам-позитивни бактерии имаат вродена резистенција кон ванкомицин (*Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix*) (4). Стафилококите и ентерококите покажуваат стекната резистенција кон ванкомицин. Стекнатата резистенција кај микроорганизмите се смета за голем клинички проблем, бидејќи претставува појава која се почесто е присутна во болничката средина (63).

1.8. Токсичност на ванкомицинот и несакани дејства

Забележано е дека гликопептидот ванкомицин поседува нефротоксични и ототоксични својства.

1.8.1. Нефротоксичност

Токсичноста на ванкомицин кон бубрезите е забележана уште од почетокот на неговата примена при лекувањето на различни болести. Во првите години по неговото воведување во терапијата, токсичните својства биле поврзани со нечистотијата на антибиотикот добиена при процесот на неговото производство.

Спроведените студии на животни не покажале дека ванкомицинот е токсичен кон бубрезите. Сепак, и покрај тоа, подоцна се спроведени и студии кај луѓе кои за цел

имале да се одреди поврзаноста меѓу зголемената концентрација на ванкомицин во серум и оштетувањето на бубрезите (33, 61, 62, 63). Овие студии биле прилично хетерогени според својот дизајн. Најголемиот дел биле ретроспективни. Нефротоксичноста, исто така, била дефинирана на многу разновиден начин. Во голем број на студии, серумската концентрација на ванкомицин била мерена кога кај пациентите веќе било забележано зголемување на серумскиот креатинин. При тоа не било јасно која состојба се појавила прва. И покрај ова, нефротоксичниот потенцијал на ванкомицинот изнесувал $\leq 5\%$ (33, 63).

Pestotnik и соработниците (64), во една од најголемите спроведени студии со 1750 пациенти, забележале инциденца на нефротоксичност кај 1,4%. Забележано е дека кога ванкомицинот бил аплициран заедно со аминогликозиди, нефротоксичноста на аминогликозидите се зголемила. Исто така, поголем број автори забележале зголемување на нефротоксичноста на аминогликозидите за 3-4 пати, како резултат на спроведените студии на луѓе и животни (33, 63, 65).

1.8.2. Ототоксичност

За разлика од токсичноста кон бубрезите, инциденцата на ототоксичноста се смета дека е релативно ниска (66). И покрај забележаните клинички случаи за поврзаност меѓу серумската концентрација на ванкомицин и ототоксичноста, не постојат модели кај животни кои би ја потврдиле оваа поврзаност.

1.8.3. Несакани ефекти на ванкомицинот (67)

Несаканите ефекти кои можат да се појават при терапија со ванкомицин се шаренолики, се манифестираат кај различни органи и органски системи, но не се многу чести. Најзначајни се несаканите дејства кои се појавуваат кај:

- **Бубрези:** нефротоксичност во вид на акутен интерстициски нефритис, пратен со исип, еозинофилија и треска или акутен тубулоинтерстициски нефритис, со фатална токсична епидермална некролиза (одвојување на површинскиот дел од кожата и зголемување на осетливоста на меките ткива кон тешки инфекции). Примарни знаци за појава на нефротоксичност се пораст на концентрациите на креатинин и азот од уреа во крв (BUN). Се појавуваат кај 5% од пациенти. Бидејќи дефинициите за нефротоксичност се многу варијабилни и неконзистентни, најприфатливо дефинирање би било: пораст на вредностите на серумскиот

креатинин во 2-3 последични тестирања, по спроведена неколкудневна терапија со ванкомицин, во ниво повисоко од >50% од почетните вредности, и за таа појава лекуваниот пациент да не постои друго објаснување (11). Нефротоксичност при терапија со ванкомицин се појавува при дневни дози повисоки од 4g. Важно е следењето на реналниот клиренс и гломеруларната филтрација, за чие одредување се препорачува примена на Cockcroft-Gault-овата формула (68). При апликација на ванкомицин за терапија на бактериемија, кај еден од пет пациенти може да се појави нефротоксичност и при тоа не е забележан клинички сигнификантен однос меѓу дозирањето според телесната тежина на пациентот и нефротоксичноста (11). Концентрација повисока од 15 mcg/ml е асоцирана со 3 пати повисок ризик за појава на нефротоксичност (69).

- **Нервен систем:** ототоксичност претставена преку тешка иреверзибилна билатерална загуба на сензорниот неврон, со главоболка, вртоглавица, ортостатска синкопа, летаргија, конфузност, инсомнија, со почеста појава кај пациенти повозрасни од 65 години и кои имаат бубрежни проблеми.
- **Хематолошки проблеми:** леукопенија во вид на реверзибилна неутропенија (1 седмица или подолг период по почетокот на терапијата или по апликација на вкупна доза од 25g ванкомицин), агранулоцитопенија, еозинофилија, тромбоцитопенија, анемија, почесто како резултат на имунолошки и поретко на токсични реакции.
- **Гастроинтестинални проблеми:** дијареја предизвикана од *Clostridium difficile* и псевдомембранозен колитис. Гадење (17%), абдоминална болка (15%), повраќање (9%), дијареја (9%), метеоризам (8%), констипација.
- **Други:** анафилактоидни реакции со хипотензија, зуење во ушите, диспнеја, уртикарија, пруритус, болки и спазми во мускулите, треска (9%), периферен едем (6%), „red man syndrome“, во случај кога инфузијата се аплицира во период пократок од 60 минути, заради ослободување на хистамин.
- **Метаболни:** хипокалемија (13%).
- **Локални:** болка, чувствителност на местото на апликација и некроза. Флебитис, тромбофлебитис и не-булозна некроза на кожата
- **Кардиоваскуларни:** хипотензија, флебитис и васкулитис сличен на лупус, леукоцитокластичен васкулитис, cardiac arrest (еден случај при побрза инфузија од 2 минути)

- **Мускуло-скелетни:** тешка болка во граден кош, грб и слабина
- **Преосетливост:** еритема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, булозна дерматоза, Stevens-Johnson синдром, анафилакса. Исип, еозинофилија, системски симптоми.
- **Дерматолошки:** исип, ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, булозна кожна болест.
- **Психијатриски:** депресија
- **Генито-уринарни:** уринарни инфекции (8%).
- **Хепатитис:** реверзибилно покачување на вредности на ALT и AST,
- **Респираторни:** кај еден пациент опишана интерстицијална пневмонија

1.9. Интеракции на ванкомицин со други лекови

Ванкомициноот има интеракции при истовремена администрација со неколку видови лекови. Најважните интеракции на ванкомициноот се појавуваат при истовремена апликација со аминокликозидите и варфаринот.

Истовремена примена на ванкомицин и аминокликозидни антибиотици го зголемува потенцијалот на ванкомициноот да предизвика појава на нефротоксичност (21, 54, 55). Во случаи кога се применува терапија со истовремена апликација на овие два лека, потребно е да се врши мониторирање на неколку параметри: концентрациите на креатинин, на аминокликозидниот антибиотик и на ванкомициноот во серум, и тоа секој ден.

Кај пациенти кои примаат терапија со варфарин, истовремена апликација на ванкомицин ќе предизвика зголемување на хипопротромбинскиот ефект на антикоагулантниот лек (70). Интеракцијата меѓу овие два лека предизвикува просечно зголемување за 45% на протромбинското време. Кај пациенти кои примаат терапија со овие два лека потребно е да се мери базичното протромбинско време (INR) пред почеток со терапијата и секој следен ден со цел процена на антикоагулацискиот статус (1).

1.10. Методи за одредување на иницијалното дозирање (1)

Терапијата со ванкомицин може да се почне на неколку начини: со помош на фармакокинетско дозирање, со номограми и според препораките од литературата.

Фармакокинетскиот начин на дозирање е најфлексибилен од сите начини за одредување на дозирањето. Според оваа метода, за секој индивидуален пациент се избира соодветна серумска концентрација која треба да биде постигната при дозирањето. Другите параметри се прилагодуваат според состојбата на пациентот и болеста која тој ја има. Оваа метода вклучува опсежно математичко пресметување. Во овој вид на одредување на терапијата припаѓа мониторирањето на најниската серумска концентрација на ванкомицин.

Дозирањето според номограми се води според принципи на поедноставени проценки. Постојат повеќе номограми кои се во употреба, но општо гледано сите се создадени врз основа на фармакокинетското дозирање.

Номограмот на Moellering е создаден со главна цел на крајот како резултат да бидат постигнати просечни концентрации во steady-state состојба во висина од 15mcg/ml. Недостаток на овој номограм е тоа што во него не се наведени потребните највисоки и најниски концентрации во steady-state состојба. Бидејќи пресметаната доза номограмот ја прикажува како mg/kg/24h, одредувањето на соодветниот интервал на дозирање може да претставува тешкотија. Сепак, номограмот на Moellering како финален резултат овозможува слични вредности на дозите како фармакокинетското дозирање.

Номограмот на Matzke како главна цел има постигнување на највисоки и најниски концентрации на ванкомицин во серум во steady-state состојба од 30mcg/ml и 7,5mcg/ml. Сепак, општо гледано, номограмот на Matzke пресметува премногу големи почетни дози за пациентите. Тоа е резултат на тоа што целните највисоки и најниски концентрации за ванкомицин во серум се наоѓаат на средината од прифатените референтни вредности за овие концентрации.

Дозирањето според препораки од литературата често се применува за иницијално дозирање на ванкомицин кај деца.

1.11. Основи на терапијата со ванкомицин

Најчесто ванкомициноот се аплицира во дози од 1g на секои 12 часа, со што се очекува да се постигне доволно висока концентрација на антибиотикот во крвта на пациентот и да биде постигнат успех на терапијата. Иницијалната доза се одредува според телесната тежина на пациентот. Се препорачува примена на ванкомицин во доза од 15-20 mg/kg телесна тежина на 8 или 12 часа, во зависност од дијагнозата. Натомошното дозирање се врши со земање во предвид на индивидуалните карактеристики на пациентот (бубрежна функција, пол, возраст) (71). Стандардната доза од 2g на ден е соодветна само за пациенти со клиренс на креатинин понизок од 60 ml/min (72). Интерпретацијата на оптималната серумска концентрација е различна и зависи од: факторите од пациентот (место на инфекција, фармакокинетски параметри на пациентот како што се концентрација на креатинин и волумен на дистрибуција на лекот) и факторите поврзани со микроорганизмот (MIC).

Ванкомициноот се аплицира како интравенска инфузија заедно со 5% декстроза или со 0,9% физиолошки раствор. Со цел да се постигне намалување на појавата на несакани дејства инфузијата не треба да се аплицира во временски период пократок од 30 минути, а најмногу се препорачува инфузија во траење од 60 минути (1, 61, 73).

Во случај кога ванкомициноот се администрира во период пократок од 30 минути, забележана е појава на несакани дејства, како што се уртикарија и еритематозни реакции, интензивно црвенило (познато како red-man syndrom), тахикардија и хипотензија. Овие несакани дејства се забележани во многу пониска фреквенција кога лекот се аплицира побавно, односно како инфузија од 1 час и подолго (1).

Дури и при инфузија во траење од 1 час, ванкомициноот покажува забележителна фаза на дистрибуција. Концентрациите на лекот во ткивата и во крвта постигнуваат рамнотежа по околу половина до 1 час по завршувањето на инфузијата. Тоа значи дека најсоодветно време за мониторирање на највисоката постигната концентрација на лекот во крвта е 2 часа по започнувањето на самата инфузија од 1 час (1).

Обично серумските концентрации од 15-20mcg/ml се соодветни емпириското дозирање да предизвика позитивен исход кај пациентот, но прифатливите серумски концентрации не предизвикуваат секогаш постигнување на добра вредност на параметарот AUC_{24}/MIC , заради индивидуалните варијации кај пациентите). Серумските концентрации од 15-20mcg/ml можат да бидат соодветни третман на

микроорганизми со MIC од 1 mcg/ml, но несоодветни за микроорганизми со MIC = 2 mcg/ml (1, 11, 74, 75, 76, 77). Од сето претходно произлегува дека одредувањето на AUC треба да биде примарна клиничка пракса за евалуација на оптималноста на дозирањето на ванкомицинот, но бидејќи пресметката на AUC е покомплициран метод, како сурогат за пресметка треба да се користи мониторирањето на серумските концентрации на ванкомицин.

Пациентите со хематолошки болести можат да развијат животна загрозувачки бактериски инфекции главно заради засегањето на крвните клетки и појава на проблеми со природната и стекнатата одбрана од бактериски инфекции. Неутропеничните пациенти имаат помал број на одбрамбени клетки и заради тоа во поголема мера се изложени на тешки инфекции (78). Кај овие болни особено е значајно дозирањето на антибиотикот и обично имаат потреба од повисоки дози на ванкомицин. Но, литературата не ја дефинира прецизно токсичната концентрација и не ја диференцира ефективната од токсичната серумска концентрација.

1.12. Параметри за одредување на оптимална терапија со антибиотици (индивидуализација) (1,79)

Одредувањето на најсоодветната терапија на антибиотикот ванкомицин спаѓа во областа на фармакологијата која е наречена фармакологија на антимицробната терапија. Таа е составена од два главни дела, фармакокинетика и фармакодинамија. Податоците кои се однесуваат на ванкомицинот подетално се објаснети во претходните глави.

Фармакокинетиката го изучува начинот на кој антибиотикот се однесува во организмот на пациентот, од местото на негова апликација до местото и времето на неговата целосна елиминација надвор од организмот. Фармакокинетски параметри кои се вклучени во одредувањето на индивидуалната антимицробна терапија се C_{max} , односно максималната концентрација на антибиотикот која е постигната на местото на дејство на антибиотикот, T_{max} , т.е. времето за кое е постигната C_{max} концентрацијата и AUC, која претставува крива на концентрациите на антибиотикот добиени во различни временски точки во интервалот од неговата апликација до елиминацијата надвор од организмот.

Фармакодинамијата ја изучува врската меѓу серумската концентрација на лекот и тераписките и токсичните ефекти кои тој ги предизвикува врз организмот на пациентот. При одредување на антимикуробната терапија важно е да се знае осетливоста на микроорганизмот кон антибиотикот.

Како параметри за одредување на активноста на антибиотикот врз микроорганизмот предизвикувач на инфекцијата, се употребуваат параметрите MIC и MBC. MIC претставува минимална инхибиторна концентрација, односно најниска концентрација на антибиотикот која спречува раст на микроорганизмот (има бактериостатско дејство), додека MBC, односно минимална бактерицидна концентрација претставува концентрација која предизвикува смрт на бактериската клетка (има бактерицидно дејство) (82).

Главен принцип во фармакологијата на антимикуробната терапија претставува индивидуализацијата на терапијата. Тоа значи дека за секој пациент како единка, начинот на одредување на големината на секоја поединечна доза и периодот меѓу апликацијата на дозите на антибиотикот се одредува со земање во предвид на индивидуалните особини на пациентот (висина, телесна тежина, возраст и др.). Ова овозможува антибиотикот да биде дозиран доволно долго време и со соодветно висока доза која нема да биде премногу висока и да предизвикува појава на несакани ефекти, ниту пак премногу ниска, со што ќе предизвика појава на резистенција на присутниот сој на микроорганизмот (1,80). Карактеристики на пациентот кои имаат влијание врз одредувањето на терапијата се: полот на пациентот, неговата возраст, тежината и висината, функцијата на бубрезите, особините на микроорганизмот кон кого е насочена терапијата и слично. Главен недостаток на секоја група од претходно опишаните параметри е тоа што секоја група сама за себе овозможува податоци за антимикуробната терапија во една временска точка, односно состојба на пациентот во точно одредено време. Меѓутоа, инфекциите претставуваат динамички состојби за кои е потребно следење на менувањето на состојбата на пациентот со тек на времето.

За да се постигне соодветна процена на активноста на антимикуробната терапија, во употреба се воведени т.н. параметри на оптимална антимикуробна терапија. Бидејќи тие се добиени со комбинирање на фармакокинетските параметри, кои се составен дел на фармакокинетиката на антибиотикот кој се применува (C_{max}, T_{max}, AUC) и на фармакодинамските параметри, кои потекнуваат од активноста на микроорганизмот (MIC), наречени се PK/PD параметри.

Во рутинската пракса се употребуваат три вида на PK/PD параметри- C_{max}/MIC, T_{max}/MIC и AUC/MIC. Според своите својства и начинот на кој го постигнуваат ефектот врз микроорганизмите, односно организмот на човекот, добиени се три групи на антимикробни средства (79).

Параметарот C_{max}/MIC е најсоодветен за употреба кај аминогликозидите (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин) и флуорокинолоните. Овие антибиотици покажуваат подолг пост-антибиотски ефект и заради тоа се смета дека постигнување на повисока максимална концентрација на антибиотикот ќе овозможи постигнување на оптимален клинички ефект на терапијата (79). Од спроведените студии, заклучено е дека за постигнување на клинички ефикасна терапија концентрацијата на аминогликозидите треба да биде 8-10 пати поголема од минималната инхибиторна концентрација на микроорганизмот кај пациенти со грам-негативни инфекции (79). При терапија со флуорокинолони на инфекции со грам-негативни микроорганизми, параметарот C_{max}/MIC треба да има вредност од 10 или повеќе за да се постигне клинички успех на терапијата (79).

Вториот параметар, T_{max}/MIC е соодветен за антибиотици кои за постигнување на своето дејство имаат потреба од подолга изложеност на одредени концентрации од антибиотикот. Тука спаѓаат пеницилините, цефалоспорините, карбапенемите, азтреонам, макролиди и клиндамицин. Цел при дозирање на овие антибиотици е одржување на концентрацијата на антибиотикот кој не е врзан на плазматските протеини одреден процент од времето меѓу двете апликации на лекот над минималната инхибиторна концентрација (MIC) на тој антибиотик (79). Посакуваната вредност на овој параметар за да биде постигнат клинички бактериостатски ефект на терапијата кај не-неутропнични лица изнесува 20-34% од времето за пеницилини, 35-55% за цефалоспорини, 20-26% за карбапенеми. Вредностите за различни микроорганизми може да бидат различни и да се движат од 24% за стафилококи, 41% за стрептококи и 36% за Грам-негативни бацили (79).

Третиот параметар, AUC/MIC, заклучено е дека е најсоодветен за остатокот од лековите. Меѓу кои, аминогликозиди (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин), флуорокинолони, азитромицин, тетрациклини, ванкомицин и квинупристин/далфопристин (79, 81).

1.13. Основни принципи за мониторирање на ванкомицин

Мониторирањето на терапијата со ванкомицин се врши по постигнување на steady-state состојба во крвта на пациентот. Тоа обично се постигнува по 3-5 полуживоти на антибиотикот. Бидејќи интервалот на дозирање се препорачува да биде продолжен кај пациенти со намалена елиминација на ванкомициноот од организмот (бубрежна инсуфициенција), вообичаено е мерење на серумска концентрација по третата доза од терапијата (1). Третата доза обично се администрира во тек на првиот до третиот ден по почетокот на терапијата. Во овој интервал веќе може да се изврши проценка за клиничката ефикасност на аплицираната терапија (1).

Концентрацијата на ванкомицин во серум во steady-state состојба, во комбинација со клиничкиот одговор на пациентот кон терапијата, се применуваат за прилагодување и корекција на дозата на лекот.

Најголем број здравствени работници применуваат мониторирање само на најниската концентрација на ванкомицин постигната во steady-state состојба. Во светот постојат и клиничари кои ја мониторираат и највисоката и најниската постигната концентрација на ванкомицин во steady-state состојба (22, 83, 84, 85). Најниската концентрација на ванкомицин се мониторира бидејќи овој антибиотик ги убива микроорганизмите преку моделот зависен од времето на изложеност на микроорганизмите на тој антибиотик. За постигнување на успех на терапијата потребно е минималната концентрација во крв на антибиотикот да биде повисока од минималната инхибиторна концентрација на микроорганизмот во тек на одреден дел од интервалот на дозирање. Мониторирањето на највисоката концентрација во крв во steady-state состојба е важно заради појавата на токсични ефекти при терапијата со ванкомицин (ототоксичност).

Во минатото се веруваше дека времето во кое концентрацијата на антибиотикот во серумот е над MIC ($T > MIC$) е најдобар PD параметар за сите антибиотици, па и за оние кои делуваат врз синтезата на клеточен сид и за ванкомициноот. Теоретски, за постигнување на клиничка ефикасност, параметарот $T > MIC$ не треба да падне под серумска концентрација од 15-20mcg/ml, но треба да се има во предвид исто така дека само слободниот неврзан ванкомицин за протеини е антимикуробно делотворен. Докажано е дека 50-55% од ванкомициноот е врзан за серумските протеини. Постигнување на концентрација од 15-20mcg/ml и од овој аспект би требале да бидат ефикасни. Литературата заклучува дека неуспешноста на терапијата во последните две

декади се должи на погрешна фармакодинамска проценка. Во таа смисла Ebert и соработниците уште во 1987 година констатираат на модел на експериментални неутропенични животни дека параметарот AUC_{24}/MIC е подобар од вредноста на параметарот $T > MIC$ кај слободен серумски ванкомицин (52). Констатиран е 7 пати посигурен ефект при вредност на AUC_{24}/MIC повисока од $350 \text{mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$ во однос на пониските вредности за овој параметар. Кај пациенти кои постигнале вредност на параметарот AUC_{24}/MIC повисока од $400 \text{mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$ просечното време на бактериска ерадикација изнесувала 10 дена, во однос на 30 и повеќе денови кај пациентите со вредности пониски од $400 \text{mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (54). Оттаму параметарот $AUC_{24}/MIC =$ или $>$ од $400 \text{mcg} \cdot \text{h}/\text{ml}$ е најдобар предиктор на ефикасноста на терапијата со ванкомицин.

Ванкомициноот слабо се метаболизира и главно се елиминира преку бубрезите, заради што посебно е значајно следењето на гломеруларната филтрација и клиренсот на креатининот (т.е. функцијата на бубрезите), како и прилагодување на дозата и мониторинг на терапијата при нарушена бубрежна функција (30). Значајно влијание врз терапијата со ванкомицин имаат возраста на пациентот (37), телесната тежина (86), клиничката состојба на критично болен пациент (83) и видот на инфекцијата (84). Тој лесно дифундира низ дијализатните мембрани и затоа е посебно проблематично дозирањето кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција кои се на хемодијализа (85).

Ванкомициноот покажува убивање на микроорганизмите кое е зависно од времето при кое тие се изложени на антибиотикот. Според тоа, за да се постигне клиничко излекување на инфекцијата не е потребно мониторирање на највисоката концентрација која е постигната во ткивата на пациентот. Меѓутоа, во случаи кога се постигнати концентрации на ванкомицин над $80 \text{mcg}/\text{ml}$, забележана е појава на ототоксичност (84, 85). Максималните концентрации во рамнотежна steady-state состојба треба да бидат во интервал од $20\text{-}40 \text{mcg}/\text{ml}$. Бидејќи ванкомициноот не навлегува во доволно голема концентрација во ЦНС кога се аплицира интравенски, неопходно е да се постигнат максимални концентрации во крв од $40\text{-}60 \text{mcg}/\text{ml}$ (87, 88). Ототоксичноста најчесто се забележува како тинитус (зуење во ушите), вртоглавица или губење на слухот при високи фреквенции ($>4000 \text{Hz}$) (84, 88, 89). Губењето на слухот при високи фреквенции тешко може да биде забележано, освен во случаи кога аудиометриски преглед е спроведен пред настапувањето на оштетувањето. Меѓутоа, аудиометрија тешко се спроведува кај тешко болни пациенти. Затоа, клиничарите дијагностицираат

оштетување на слухот преку детекција на знаци и симптоми кои наведуваат на постоење на ототоксичност. Тие се претставени преку аудиометриски симптоми како што се тинитус, чувство на притисок во ушите и вестибуларни симптоми како што се губење на рамнотежа, главоболка, гадење (наусеа), повраќање, вртоглавица, нистагмус, атаксија.

Ототоксичноста може да остане трајна доколку не се направи промена во дозирањето со ванкомицин (84, 88, 89).

Најниските концентрации кои се постигнати при апликација на ванкомицин имаат влијание врз успешноста на применетата терапија. Овие концентрации се препорачува да се мерат во период од најмногу 30 минути пред апликацијата на следната доза. Најниските концентрации на ванкомицин се поврзани со успехот на терапијата бидејќи ванкомицилот покажува убивање на микроорганизмите кое е зависно од времето на изложеност на антибиотикот (90). Се смета дека оптимален бактерициден ефект се постигнува при концентрации 3 до 5 пати повисоки од MIC-от на микроорганизмот (90, 91). Бидејќи MIC-овите за ванкомицин според EUCAST за *Staphylococcus aureus* се движат меѓу 1-2mcg/ml, потребно е да се постигне најниска концентрација на ванкомицин во крвта на пациентот од 5-10mcg/ml за успех на терапијата кај инфекции со осетливи микроорганизми. Метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA) со MIC од 1,5-2mcg/ml има потреба од повисоки минимални концентрации на ванкомицин за постигнување на успех на терапијата (22, 26, 27). Потребата од постигнување на повисоки минимални концентрации на ванкомицин во институции кои често работат со антибиограми во кои е вклучен MRSA со повисоки вредности на MIC довело до проширување на интервалот на тераписки минимални вредности од 5 до 15mcg/ml.

По спроведените истражувања на фармакокинетиката на ванкомицилот во белодробното ткиво, забележано е ниско навлегување на овој антибиотик и постигнување на ниски и многу варијабилни концентрации кај индивидуален пациент (45, 92). Затоа, според најновите препораки кај болни со интрахоспитална пневмонија потребно е постигнување на најниски концентрации на ванкомицин во серум од 15-20mcg/ml (93).

Постигнувањето на најниски концентрации во рамнотежна steady-state состојба повисоки од 15mcg/ml е поврзано со зголемена појава на нефротоксичност (11, 22, 94, 95). Голем број од пациентите кои примаат ванкомицин се пациенти кои веќе се

наоѓаат во тешка здравствена состојба. При тоа, тие истовремено со ванкомициноот примаат и друга терапија која има способност да предизвика оштетување на бубрезите и на нивната функција. Хипотензијата е една од состојбите при која функцијата на бубрезите може да биде значајно намалена. Лекови кои се асоцирани со оштетување на бубрезите се: аминогликозидите, амфотерицин В и имуносупресивните лекови. Кај овие пациенти, не можеме да донесеме заклучок дека оштетувањето на бубрезите потекнува од примената на терапија со ванкомицин.

За ванкомициноот се смета дека има помал потенцијал за оштетување на бубрезите во однос на аминогликозидите (10).

Нефротоксичноста, која се појавува заради терапија со ванкомицин, обично е реверзибилна со ниска инциденца на перманентно оштетување на бубрезите, ако антибиотската терапија се прекине брзо по промената на параметрите на бубрежната функција.

Нефротоксичноста може да биде дијагностицирана само со еден параметар, односно зголемување на серумскиот креатинин за 5-20 mcg/ml.

1.14. Состојби кај кои е потребно мониторирање на терапија со ванкомицин и промени во фармакокинетиката кои настануваат кај нив (13, 14)

Постојат неколку различни групи на пациенти кај кои треба внимателно мониторирање на концентрацијата на ванкомицин во крв. Во зависност од основната болест, кај пациентите се забележува промена на фармакокинетските параметри.

Не-обезни возрасни пациенти со нормална бубрежна функција имаат клиренс на креатинин повисок од 80 ml/min, со просечен полуживот од 8 часа (интервал меѓу 7 и 9 часа) и просечен волумен на дистрибуција од 0,7 L/kg (0,5-1,0 L/kg) (38, 96).

Заради умерената вредност на волуменот на дистрибуција, хидратацијата на пациентот нема големо влијание врз фармакокинетиката на ванкомициноот, како што е случај кај аминогликозидите.

Бидејќи се елиминира главно преку бубрезите, главна состојба која влијае врз фармакокинетиката на ванкомициноот е бубрежна инсуфициенција (9, 97).

Вкупниот клиренс на ванкомицин се намалува пропорционално на намалувањето на клиренсот на креатинин (97). Односот меѓу бубрежната функција и клиренсот на ванкомицин претставува основа за иницијалното дозирање со ванкомицин.

Друга група пациенти кај кои е потребен индивидуален пристап во дозирањето на ванкомицин се дебелите и посебно екстремно дебелите лица. Тие, исто како и критично болните, имаат поголем волумен на дистрибуција. Заради тоа често кај дебелите лица со индекс на телесна маса (Body mass index) $BMI > 30$ е потребна апликација на поголема ударна доза (98, 99).

Обезните лица со нормални концентрации на креатинин во серум имаат зголемен клиренс на ванкомицин. Тоа е последица на зголемувањето на стапката на гломеруларна филтрација. Кај овие лица, при одредувањето на дозирањето со ванкомицин најдобро е да се користи телесната тежина на пациентот добиена при неговото мерење (а не идеалната телесна тежина) (25, 38, 96, 85). Клиренсот на ванкомицинот се зголемува заради хипертрофија на бубрезите што предизвикува појава на повисоки вредности на клиренсот на креатинин. Волуменот на дистрибуција кај дебелите лица не се менува значајно, и најдобро може да се процени со примена на идеална телесна тежина кај пациенти кои имаат 30% повисока тежина во однос на идеалната телесна тежина (30, 42, 45).

Главна фармакокинетска промена кај ванкомицинот кај обезни лица е зголемен клиренс на антибиотикот со незначителна промена на волуменот на дистрибуција. Заради овие причини просечниот полуживот на ванкомицинот се намалува на 3,3 часа.

Пациенти со опсежни изгореници (>30-40% од површината на организмот) можат да имаат големи промени во фармакокинетиката на ванкомицинот (1, 33, 100, 101). Во период од 72 часа по појавата на опсежна изгореница базалниот метаболизам кај пациентот се зголемува за да се предизвика побрза обнова на оштетеното ткиво. Како последица се појавува зголемување на стапката на бубрежната филтрација и на клиренсот на ванкомицин. Заради сите овие промени просечниот полуживот на ванкомицин кај пациенти со изгореници изнесува 4 часа.

Прематурно новородените (32 гестациски седмици) имаат поголема количина телесна вода во споредба со возрасни индивидуи. Волуменот на дистрибуција не е значајно променет како што е случај кај аминокликозидите (103). Гломеруларната филтрација и клиренсот на ванкомицин (15ml/min) се намалени кај овие лица бидејќи кај нив

бубрезите се уште не се развиени (102, 103). Намалениот клиренс во комбинација со иста големина на волуменот на дистрибуција предизвикува појава на подолг полуживот на елиминација кај прематурните новороденчиња (околу 10 часа).

Новородените кои се родени во предвидениот временски интервал (околу 40 гестациски седмици) имаат сличен волумен на дистрибуција како недоносените новородени, меѓутоа клиренсот на ванкомицин кај овие индивидуи е два пати повисок од оној кај прематурните новородени (30ml/min). Ова зголемување е резултат на развојот на бубрезите пред породувањето. Полуживотот на ванкомицин кај доносените новородени изнесува околу 7 часа.

Клиренсот на ванкомицин двојно се зголемува до возраст од околу 3 месеци. Во тоа време тој изнесува 50ml/min, при што полуживотот на елиминација изнесува 4 часа. Зголемувањето на клиренсот на ванкомицин продолжува до возраст од 4 до 8 години и изнесува 130-160ml/min. Волуменот на дистрибуција останува непроменет така што полуживотот на елиминација изнесува 2-3 часа.

Кај пациенти кои се подложени на хемодијализа, промените на фармакокинетиката на ванкомицинот се зависни од видот на вештачки бубрег кој се употребува во постапката. Бидејќи ванкомицинот има релативно големи молекули кои се врзуваат за протеините од плазмата (околу 50% од аплицираната доза), тој слабо се елиминира од организмот со помош на хемодијализа. Полуживотот на елиминација на ванкомицин кај пациенти со бубрежна инсуфициенција изнесува 120-140 часа (12, 35, 104).

Со примена на „low-flux“ филтри за хемодијализа, се отстранува незначителен дел од вкупната количина на ванкомицин во организмот (<10%) во тек на период од 3-4 часа. При примена на „high-flux“ филтер, концентрацијата на ванкомицин во серум се намалува за 1/3 за време на дијализата која подоцна се зголемува во тек на 10-12 часа се до постигнување на 90% од почетната вредност (105). Серумските концентрации на ванкомицин при спроведување дијализа треба да се мерат по завршувањето на овој период да зголемување на концентрацијата.

Перитонеална дијализа е процес со кој се елиминира незначителен дел од количината на ванкомицин во организмот на човекот (106, 107, 108, 109, 110). Кај пациенти кај кои се појавил перитонитис за време на спроведувањето на перитонеална дијализа терапијата може да се аплицира преку поставување на ванкомицин во дијализатната течност. Половина од дозата на ванкомицин (1000mg во 2 литри дијализатна течност) се апсорбира од перитонеалната празнина во тек на 6 часа кај пациенти со бубрежна

инсуфициенција кои немаат развиено перитонитис (106). При перитонитис се појавува воспаление на перитонеалната мембрана, со што се олеснува апсорпцијата на ванкомицинот кој е поставен во дијализатната течност и неговата елиминација надвор од организмот. При појава на перитонитис 90% од ванкомицинот се апсорбира од перитонеалната празнина (108).

Критично болните пациенти имаат нестабилна хемодинамска функција и имаат поголем волумен на дистрибуција од другите пациенти (83). Критично болните пациенти имаат различни и непредвидливи фармакокинетски особини (волумен на дистрибуција, брзина на елиминација и екскреција, пенетрација во ткива). Медицинските причини кои водат до состојба на критично болен се многу различни. Затоа тие болни претставуваат многу хетерогена група кај која е потребен индивидуален пристап при терапијата со ванкомицин кај секој пациент посебно (109). Примената на ванкомицин кај пациенти на интензивна нега е многу честа, но сепак мал е бројот на студии на популациска фармакокинетика и оптимизација на терапијата кај овие болни (14, 109, 111, 112).

Пациентите кои примаат имуносупресивна терапија главно се лица со хематолошки и онколошки болести. Кај овие пациенти терапијата со ванкомицин се дава како терапија од избор кога другите антибиотици нема да покажат ефект во подобрување на состојбата на пациентите. Ванкомицинот како антибиотик се дава кај лица кои завршиле со примање на имуносупресивната терапија и се со намалена одбрамбена способност на организмот кон инфективните агенси. Терапијата се почнува во случај на појава на фебрилна состојба на која другите антибиотици не даваа соодветен ефект (78, 113, 114, 115, 116, 117).

Елективна терапија со ванкомицин се применува кај пациенти кои немаат докажан микробиолошки наод и предизвикувач на инфекција, меѓутоа се наоѓаат во состојба која сама по себе носи ризик од стекнување на инфекција која може да биде опасна по животот. Тука спаѓаат пациенти врз кои се извршени хируршки интервенции врз срцето. Ванкомицинот се аплицира како терапија бидејќи овие пациенти се наоѓаат во состојба на мален имунитет, а извршените зафати врз срцето отвараат можности за стекнување на инфекции на срцевите валвули (118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125).

Од 1990-тите години, ванкомицинот се употребува за три видови на индикации: емпириска терапија, лекување на инфекции со потврден предизвикувач, и хируршка профилакса (126).

Цефалоспорините од прва или втора генерација (цефазолин, цефуроксим) главно се применуваат кај пациенти кои примаат периоперативна антибиотска профилакса (121, 122, 123, 124, 125). Ванкомицин често се препорачува како алтернативен лек за лекување на тешки инфекции кај пациенти кои се алергични на бета-лактамски антибиотици. Кај кардиохируршките пациенти, ванкомицинот е вклучен во препораките за лекување како примарен или дополнителен лек (во комбинација со цефазолин или аминогликозиди) со цел да се спречи или елиминира колонизацијата со *S. aureus*, при хируршки постапки како што се вградување на вештачки зглоб, стернотомија или вградување на васкуларен графт (122, 123, 124). Во овие препораки дозата на ванкомицин е одредена како фиксна во големина од 1000–1500 mg или како доза прилагодена кон телесната тежина на пациентот во висина од 10–15 mg/kg.

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Во медицинската литература постојат поголем број контроверзи во однос на дозирањето на ванкомицинот. Недостасуваат добро дизајнирани, рандомизирани и клинички евалуирани студии од кои со сигурност можат да се превземат препораките за дозирање на ванкомицин, ниту пак постојат студии кои ги корелираат серумски концентрации и клинички исход (127). Во Р. Македонија ретко се применува мониторирање на серумски концентрации, а дозирањето можеби е или премногу агресивно, со ризик од токсичност, или субдозирано, со ризик од развој на резистенција, посебно на VISA и VRSA.

Дозирањето на ванкомицин во клиничката пракса се спроведува емпириски (148) и според номограми (128, 129). Клучен параметар на номограмите е клиренсот на креатининот, а се изработени за различни серумски концентрации, од интервал меѓу 15 и 20mcg/ml кај критично болни пациенти (130). Слични номограми се пресметувани и за пациенти кои се на континуирана хемодијализа (131). Во најновата литература, сепак, е дискутабилна методологијата според која се пресметуваат параметрите за оптималност на дозирањето со употреба на номограми (132). Номограмите се изработени според фармакокинетските параметри за американска и западно-европска популација. Со примена на овие номограми кај други нации и популации од други континенти констатирани се значајни разлики (на пример кај Тајванската популација) (133). До сега не се познати студии за дозирање кај македонска популација и популационата фармакокинетика за македонската популација можеби е различна. Не е познато примената на овие протоколи во македонската популација до какви исходи води. Оваа студија преку определување и следење на серумската концентрација на ванкомицин треба да помогне во воспоставување на почетна база за фармакокинетските параметри и факторите кои влијаат на фармакокинетиката кај пациентите во Р. Македонија.

2.1. ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

Цел на студијата е да се одговори на основната хипотеза дека рутинското дозирање на ванкомицин во нашите болници е во согласност со фармакокинетскиот параметар $AUC_{24}/MIC \geq 400mcg \cdot h/ml$. Проценката на аплицираната терапија со ванкомицин се

врши со помош на параметрите кои вклучуваат одредување на постигнатото ниво на ванкомицин во серум пред аплицираната доза во рамнотежна steady-state состојба.

Цели кои произлегуваат од основната хипотеза:

- да се процени нивото на ванкомицин во серум при рутински користените дозни апликации кај критично болни хируршки пациенти и кај неутропенични хематолошки пациенти
- да се спореди нивото на ванкомицин кај критично болни хируршки пациенти и неутропенични хематолошки пациенти
- да се процени кои параметри (карактеристики) на критично болните хируршки и неутропеничните хематолошки пациенти најмногу влијаат врз постигнување на референтните вредности во однос на кои се проценува постигнатото ниво на ванкомицин и параметарот површина под крива на концентрации на ванкомицин во однос на осетливоста на предизвикувачот ($AUC/MIC \geq 400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$)
- да се процени значењето на мониторирањето на серумските концентрации на ванкомицин

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во студијата се вклучени пациенти кои примаат ванкомицин заради медицинска состојба која бара примена на овој лек, според проценка на докторот/ите кои го лекуваат. Вклучените пациенти се поставени на терапија со ванкомицин заради лекување на клинички знаци за инфекција, која е микробиолошки докажана со изолат на бактерија или докажана со други клинички и биохемиски параметри или заради профилакса, во согласност со меѓународните препораки и протоколи.

3.1. МАТЕРИЈАЛ

3.1.1. Број на пациенти кои се вклучени во студијата

Во студијата се вклучени 90 пациенти. Бројот на пациенти е одреден според The Research Advisors (2006) (134, 135) и податоците на Фондот за здравствено осигурување за 2012 година, за потрошувачката на ванкомицин во Р. Македонија. Според тие податоци најголема потрошувачка на ванкомицин имале Клиниката за анестезија, реанимација и интензивно лекување (КАРИЛ) и Универзитетската клиника за хематологија, каде во тек на 2012 и 2013 година, вкупно 100 пациенти примале ванкомицин. Оттаму, а според формулата објавена од The Research Advisors (2006), за 95% сигурност, потребни се 80-90 пациенти.

Земајќи ги во предвид горенаведените околности, беше одлучено во студијата на бидат вклучени пациенти од Универзитетската клиника за хематологија и од Клиниката за анестезија, реанимација и интензивно лекување (КАРИЛ), во чиј состав дејствуваше и Клиниката за кардиохирургија, која беше во формирање во тој период. Пациентите беа селектирани во временски период од околу 1 година меѓу април 2014 година и април 2015 година.

3.1.2. Критериуми за вклучување на пациентите во студијата

Беа вклучени пациенти кои примаат ванкомицин заради медицинска индикација која ја одредил докторот:

- Постари од 18 годни
- Кои примаат ванкомицин повеќе од 48 часа

- Земен е барем една примерок на серум за одредување на минималната концентрација на ванкомицин (C_{min}) во тек на првите 96 часа од почетокот на терапијата
- Вршено е мониторирање на серумските концентрации на ванкомицин
- Почетното дозирање (според историјата на болест) и измерените серумски концентрации (во точно дефинирани времиња по инфузијата) се користени за одредување на фармакокинетските параметри

3.1.3. Критериуми за исклучување на пациентите

- помлади од 18 години
- пациенти на хемодијализа
- примаат лекови кои интерферираат со клиренсот на ванкомицин, 7 дена пред или во тек на терапијата со ванкомицин, и тоа амфотерицин В и имunosупресивна терапија, како циклоспорин, такролимус, сиролимус

3.1.4. Групирање на пациентите

Пациентите се поделени во две основни групи:

1. пациенти со неутропенични хематолошки болести
2. критично болни хируршки пациенти

Во текот на собирањето на пациентите за вклучување во студијата се покажа дека се создаде хомогена група на пациенти кои беа хируршки лекувани заради кардиохируршка индикација. Затоа групата пациенти од единицата за интензивно лекување беше поделена на подгрупи:

- критично болни хируршки пациенти со политраума и
- пациенти врз кои е извршена елективна хируршка интервенција.

Според регрутираните пациенти во тек на студијата и нивната телесна маса, дополнително се формирани подгрупи на пациенти:

- со телесна маса до 25 BMI
- со прекумерна телесна тежина, над 25 BMI.

Според бубрежната функција беа поделени на подгрупи

- нормална функција (во рамките на референтните вредности за клиренс на креатинин: 97 - 137 ml/min за мажи; 88 - 128 ml/min за жени)
- под нормала (клиренс на креатинин под 97 ml/min за мажи; под 88 ml/min за жени)
- над нормала (клиренс на креатинин над 137 ml/min за мажи; над 128 ml/min за жени)

Според возраста беа оформени групи на пациенти

- Под 60 години
- Над 60 години

3.1.5. Основни податоци за пациентите

Податоците се собирали според за таа цел изготвени прашалици, во кои беа вклучени следните податоци:

- генералии, возраст, пол, датум на прием во болница,
- телесна тежина,
- височина,
- основна болест (дијагноза),
- серумски концентрации на креатинин на почетокот и во текот на терапијата со ванкомицин,
- микробиолошки наод (изолат на *Staphylococcus aureus* или коагулаза негативен *Staphylococcus*, метицили осетливи или метицилн резистентни; род *Streptococcus*, *Enterococcus* и други стрептококи)
- податоци за апликацијата на ванкомицин
 - време и дози на администриран ванкомицин,
 - времетраење на апликација на инфузијата
 - точно време на апликација на дозите
- серумските концентрации на ванкомицин во дефинирани точки (опишано во делот методи)

3.2. МЕТОДИ

3.2.1. Мониторирање на серумските концентрации на ванкомицин

Од сите пациенти вклучени во студијата беа земани примероци на крв заради мониторирање на концентрациите на ванкомициноот. Серумските концентрации на ванкомицин беа одредувани во крв, специјално наменски земена, во количина од 2ml, во епрувети без антикоагуланс, во точно дефиниран период од примената на антибиотикот:

- Во steady-state состојба (непосредно пред апликација на 4-та доза (означена во резултатите како Van 0)
- 1 час и 15 минути по почетокот на апликацијата на инфузијата,
- 2 часа по почетокот на апликацијата (означена во резултатите како Van 120) и
- непосредно пред апликацијата на 5-та доза

Концентрацијата на ванкомицин во серумот е одредувана на Институтот за предклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија, Медицински факултет, УКИМ, Скопје со флуоресцентна поларизирачка имунометода на Axsym системот, Abbot Laboratories, Abbot Park, Ill, USA.

3.2.2. Пресметување на фармакокинетските параметри

Одредените серумски концентрации и низа други податоци од болничката историја на пациентите (висина, тежина, пол, возраст, концентрација на креатинин, администрирана доза на ванкомицин, интервал на кој се администрираат дозите), се употребени за да се пресметаат фармакокинетските параметри кои се потребни за процена на терапијата со ванкомицин (клиренс на креатинин, клиренс на ванкомицин, AUC, AUC/MIC, волумен на дистрибуција на ванкомицин, полуживот на елиминација на ванкомицин, предвидени концентрации на ванкомицин во серумот, со цел да се постигне вредност на $AUC/MIC \geq 400 \text{ mcg} \cdot \text{h/ml}$).

3.2.3. Индекс на телесна маса (136)

Индекс на телесна маса беше пресметувана според формула :

$$\text{BMI} = \text{тежина(kg)} / \text{висина(m)}^2.$$

Добиената телесна маса (BMI) беше споредувана со идеалната телесна маса со индексот ABW/IBW (измерена телесна тежина и пресметана идеална телесна тежина).

За пациенти со телесна тежина со вредност до 20% над идеалната телесна маса (IBW), беше користена Девинова формула (DW) за корекција со која се добива телесната маса која е соодветна да се употребува во пресметките за одредено лице

$$\begin{aligned} \text{DW} = & 50\text{кг} + 2.3 \text{ (инчи над 5 стапки)} - \text{за мажи и} \\ & 45.5\text{кг} + 2.3 \text{ (инчи над 5 стапки)} - \text{за жени} \end{aligned}$$

(137)

Кај пациенти со прекумерна телесна тежина (повеќе од 20% над идеалната тежина) беше употребувана прилагодена Девинова формула (DW-p)

$$\text{DW (p)} = \text{IBW} + 0.4 (\text{ABW} - \text{IBW}) \quad (137)$$

3.2.4. Клиренс на креатинин

Функцијата на бубрезите на секој пациент е проценувана според Cockcroft-Gault-ова формула (138), со пресметување на клиренсот на креатинин (ClCr). Клиренсот на креатинин беше пресметуван на почеток и во тек на терапијата. Беше употребуван електронскиот калкулатор

<http://www.clinicalcalculator.com/english/nephrology/cockroft/cca.htm> (139).

Формулата за пресметување на клиренсот на креатинин опфаќа податици за пациентот како возраст (во години), телесна тежина (во килограми), серумски концентрации на креатинин (изразени во mg/dL) и пол на пациентот.

$$\text{Клиренс на креатинин (ClCr) (ml/мин)} = (140 - \text{возраст (години)}) * \text{телесна тежина} / 72 \times \text{серумска концентрација на креатинин (CrCr, мг/дЛ)} \times 85 \text{ (за жени)} \quad (138)$$

Кај пациентите со прекумерна тежина беше користена добиената вредност со прилагодена Девинова формула (DW-p)

3.2.5. Клиренс на ванкомицин

Клиренс на ванкомицин (ClV) е пресметуван според клиренсот на креатинин по формулата:

$$\text{Клиренс на ванкомицин (ClV)(L/h)} = \text{клиренс на креатинин (ClCr) (ml/мин)} * 0,75 * 0,06 \text{ (за конверзија во литри/час)} \quad (140)$$

3.2.6. Волумен на дистрибуција (Vd) на ванкомицин

Волуменот на дистрибуција (Vd) е пресметуван врз основа на клиренсот на креатинин. Кај пациенти кои имаат клиренс на креатинин повисок од 60ml/min волуменот на дистрибуција (Vd) е пресметан според формулата

$$Vd = 0,57L/kg \times ABW \quad (85)$$

При пациенти со клиренс на креатинин понизок од 60ml/min волуменот на дистрибуција (Vd) е пресметан според формулата

$$Vd = 0,83L/kg \times ABW \quad (85)$$

3.2.7. Полуживот на елиминација на ванкомицин- $T_{1/2}$

$T_{1/2}$ е пресметуван според наведената формула

$$T_{1/2} = 0,693/k \quad (85)$$

3.2.8. Константа на елиминација на ванкомицин

Константата на елиминација е значаен параметар во пресметување на другите фармакокинетски параметри и е пресметувана според наведената формула

$$K = Cl_v / V_d \quad (85)$$

3.2.9. AUC₀₋₂₄

Вредност на параметарот AUC₀₋₂₄, кој значи површина под крива на концентрацијата во тек на интервал од 24 часа, е пресметувана според формулата:

$$AUC_{0-24} = ADD/CIV \text{ (L/h)} \quad (85)$$

Количеството на ванкомицин администрирано во тек на 24 часа (Просечна дневна доза) (ADD) е пресметувана според формулата

$$ADD = (\text{единица доза} / \text{време на администрација (12 h)}) \times 24 \text{ (h)} \quad (85)$$

3.2.10. AUC/MIC

Пресметувањето на вредноста на PK/PD параметарот AUC/MIC, е вршено според добиените вредности на AUC₀₋₂₄ и со претпоставени вредности за MIC на ванкомицин за *Staphylococcus* и *Enterococcus*, кои се реферирани во литературата за осетливост / резистенција на стафилококи и ентерококи, така како што се употребува и во трудовите на низа други автори (11, 69, 75, 76, 85, 111, 141).

3.2.11. Пресметување на C_{min}

Пресметување на најниските концентрации на ванкомицин за секој пациент при рамнотежна steady-state состојба, кои се очекува да бидат постигнати при постојниот режим на дозирање со ванкомицин (доза, должина на апликација на инфузијата со ванкомицин, временски интервал меѓу две дози на ванкомицин) се пресметувани според формулата

$$C_{min} = C_{max} \times e^{-k(\tau - t)} \quad (85)$$

3.2.12. Пресметување на C_{max}

Пресметување на највисоките концентрации за секој пациент при рамнотежна steady-state состојба кои се очекува да бидат постигнати при постојниот режим на дозирање со ванкомицин (доза, должина на апликација на инфузијата со ванкомицин, временски интервал меѓу две дози на ванкомицин) се пресметувани според формулата

$$C_{max} = ((D/t) \times (1 - e^{-kt})) / (Vd \times k \times (1 - e^{-k \times \tau})) \quad (85)$$

- Анализа на добиените концентрации на ванкомицин во серум во однос на возраст, бубрежна функција, можност за појава на токсични несакани дејства (висина на измерената најниска концентрација на серумски ванкомицин), веројатност за

ефикасност на терапијата кон предизвикувачите (висина на измерената најниска концентрација на серумски ванкомицин)

3.2.13. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

При спроведувањето на статистичката анализа, беа користени следните статистички тестови:

- Pearson Chi-square тест
- Mann-Whitney U Test
- t-test for independent samples
- Fisher-Freeman-Halton exact test
- Kruskal-Wallis test
- Multiple Comparisons p values (2-tailed)
- Spearman Rank Order Correlation
- Анализата на варијанса
- Fisher Exact two tailed тест
- Post hoc - Tukey significant difference (HSD) тест

4. РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето преставува проспективна клиничка студија спроведена на неутропенични хематолошки пациенти, критично болни хируршки пациенти и пациенти врз кои е спроведена елективна хируршка интервенција. Со истражувањето се опфатени вкупно 90 пациенти кои се лекувани со ванкомицин заради медицински докажана индикација. Истражувањето е спроведено во периодот на 2014 и 2015 година. Во истражувањето се земени во предвид сите испитаници кои партиципирале во сите етапи на истражувањето.

4.1. Социодемографски карактеристики на примерокот

Во истражувањето се вклучени вкупно 90 пациенти кои, согласно поставените критериуми за вклучување и исклучување од студијата, примаат ванкомицин заради медицинска индикација која е одредена од доктор.

4.1.1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол и основна болест

За исполнување на целите на истражувањето, во однос на основната болест, направена е поделба на пациентите и тоа: а) пациенти хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести и б) критично болни хируршки пациенти. Од вкупно 90 испитаници во истражувањето, хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести односно заради критични хируршки болести се консеквентно 25 (27,78%) v.s. 65 (72,22%). Во целиот примерок на испитаници, анализата на дистрибуција по пол укажа дека 59 (65,56%) се мажи и 31 (34,44%) се жени, со однос помеѓу половите од 1,9 : 1. Од вкупно 25 пациенти хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести, 11 (44%) се мажи и 14 (56%) се жени со однос помеѓу половите од 0,79 : 1. Кај пациентите со критични хируршки болести, од вкупно 65 хоспитализирани пациенти, 48 (73,85%) се мажи и 17 (26,15%) се жени со однос помеѓу половите 2,8 : 1. За $p < 0,05$, постои статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи на хоспитализирани пациенти во однос на полот на вклучените испитаници (Pearson Chi-square=7,12293, df=1, $p=0,008$) во прилог на 3,59 пати поголема веројатност за пациенти од машки пол

кај критично болните хируршки пациенти споредено со пациентите со неутропенични хематолошки болести [OR=3,59 (1,37<OR<9,42) CI 99%].

Табела 1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол и основна болест

Пациенти		Пол		Вкупно
		Мажи	Жени	
Неутропенични хематолошки пациенти	Број	11	14	25
	%	44%	56%	27,78%
Критични хируршки пациенти	Број	48	17	65
	%	73,85%	26,15%	72,22%
Вкупно	Број	59	31	90
	%	65,56%	34,44%	100%

Pearson Chi-square=7,12293, df=1, p=0,008*

*сигнификантно за p<0,05

Дескриптивната анализа на примерокот на пациенти од истражувањето според пол и основна болест е претставена во Табела 1 и График 1.

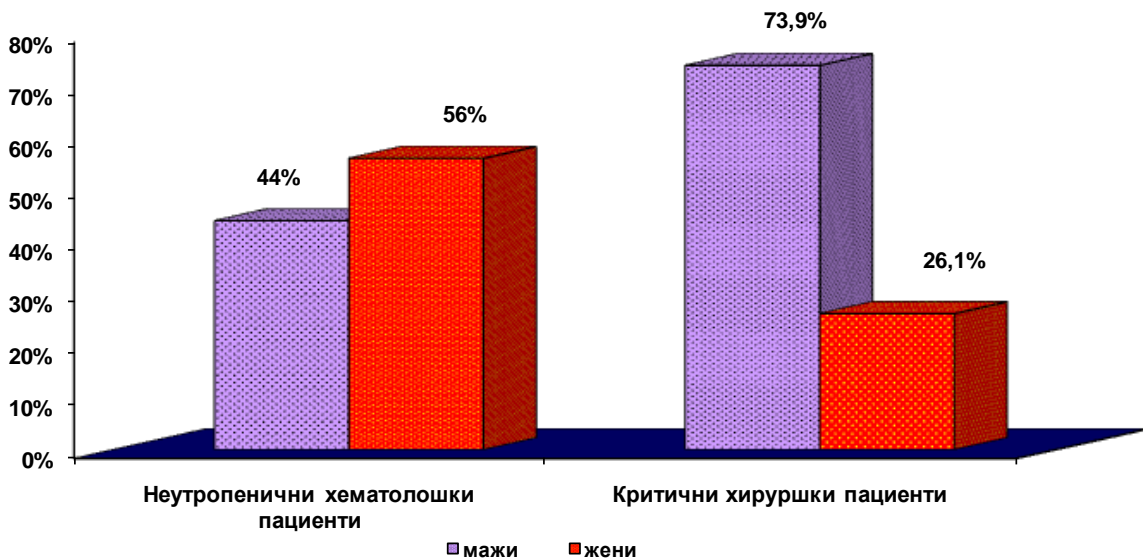


График 1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол и основна болест

Групата пациенти со критични хируршки болести ја сочинуваа 24 пациенти од кои 17 или 70,8% мажи и 7 или 28,2% жени, и 41 пациент хоспитализиран заради спроведување на елективна хируршка интервенција од кои 31 пациент или 75,6% мажи и 10 пациенти или 24,4% жени.

Табела 1а. Полова распределба на пациенти хоспитализирани заради критични хируршки болести

<u>Критично болни хируршки пациенти</u>		Пол		Вкупно
		Мажи	Жени	
<u>Пациенти со политраума</u>	Број	17	7	24
	%	70,8%	28,2%	36,9%
<u>Пациенти со елективна хируршка интервенција</u>	Број	31	10	41
	%	75,6%	24,4%	63,1%
Вкупно	Број	48	17	65
	%	58,9%	41,1%	100%

Pearson Chi-square=7,12293, df=1, p=0.680793*

*сигнификантно за p<0,05

4.1.2. Дескриптивна анализа на примерокот според возраст и основна болест

Примерокот во истражувањето е анализиран во однос на просечната возраст на испитаниците и основна болест. Анализата укажа дека просечната возраст на сите испитаници во примерокот изнесува 59,1±14,8 години со минимална возраст од 18 години и максимална возраст од 87 години (Табела 2). Во групата на пациенти хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести просечната старост изнесува 55,8±16,8 години, а кај пациентите хоспитализирани заради критични хируршки болести таа изнесува 60,4±14,8 години. Анализата укажа дека во групата на пациенти со неутропенични хематолошки болести односно кај групата критично болни хируршки пациенти минималната возраст изнесува консеквентно 20 v.s. 18 години, а максималната возраст е 87 v.s 85 години. Дополнителната анализа укажа дека 50% од пациентите со неутропенични хематолошки болести се помлади од 57 години додека 50% од пациентите со критични хируршки болести се помлади од 61 година.

Табела 2. Дескриптивна анализа на примерокот според возраст и основна болест

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	55,80	25	16,84	20	87	57
Критични хируршки пациенти	60,37	65	13,91	18	85	61
Вкупно	59,10	90	14,83	18	87	61

Mann-Whitney U Test Z=-0,596 p=0,551

*сигнификантно за p<0,05

Тестираната разлика во просечната возраст помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти, за $p > 0,05$, не покажа статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test Z=-0,596 p=0,551). Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците во однос на основната болест според возраста на пациентите е претставена на Табела2 и График2.

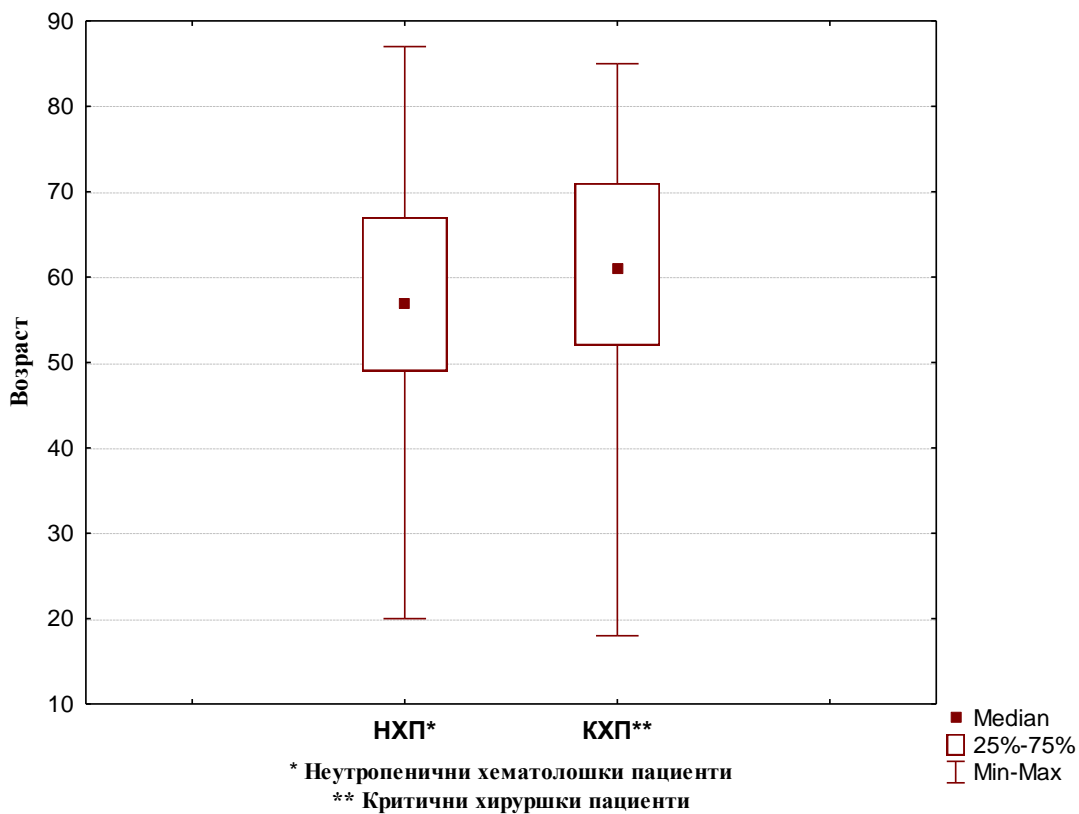


График 2. Дескриптивна анализа на примерокот според возраст и основна болест

Табела 2а. Возраст на пациенти хоспитализирани заради критични хируршки болести

<u>Критични болни хируршки пациенти</u>	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
<u>Пациенти со политраума</u>	53,83	24	17,21	18	73	57,5
<u>Пациенти со елективна хируршка интервенција</u>	64,19	41	9,93	37	85	63
Вкупно	60,37	65	13,91	18	85	61

Mann-Whitney U Test $Z=-2,304$ $p=0,0212^*$

*сигнификантно за $p<0,05$

Во групата на критично болни хируршки пациенти, кај пациентите со политраума просечната старост изнесува $53,8 \pm 17,2$ години, а кај пациентите со елективна хируршка интервенција таа изнесува $64,2 \pm 9,9$ години. Анализата укажа дека во групата на пациенти со политраума односно кај групата на пациенти со елективна хируршка интервенција минималната возраст изнесува консеквентно 18 v.s. 37 години, а максималната возраст е 73 v.s 85 години. Дополнителната анализа укажа дека 50% од пациентите со политраума се помлади од 57,5 години додека 50% од пациентите со елективна хируршка интервенција се помлади од 63 година. Анализата укажа дека, за $p<0,05$, помеѓу двете анализирани групи постои статистички сигнификантна разлика во однос на возраста на пациентите (Mann-Whitney U Test $Z=-2,304$ $p=0,0212$).

Поради специфичното дејство на ванкомицинот во однос на неговите несакани ефекти кај популацијата над 60 години, направена е анализа на испитаниците во примерокот во однос на застапеноста на оваа возрасна група и основна болест (Табела 3).

Табела 3. Дескриптивна анализа на примерокот според старост над/под 60 години и основна болест

<u>Пациенти</u>		Старост во години		Вкупно
		< 60	≥ 60	
<u>Неутропенични хематолошки пациенти</u>	Број	13	12	25
	%	36,11%	22,22%	
<u>Критични хируршки пациенти</u>	Број	23	42	65
	%	63,89%	77,78%	
Вкупно	Број	36	54	90
	%	40%	60%	100%

Pearson Chi-square=2,077, df=1, p=0,149

*сигнификантно за p<0,05

Анализата укажа дека, во целиот примерок, вкупно 36 (40%) испитаници се на возраст под 60 години, додека 54 (60%) се на возраст над 60 години. Од испитаниците на возраст над 60 години, 12 (22,22%) се пациенти со неутропенични хематолошки болести, додека 42 (77,78%) се пациенти со критични хируршки болести. За $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете клиници во однос на застапеноста на пациентите со старост над/под 60 години (Pearson Chi-square=2,077, df=1, p=0,149).

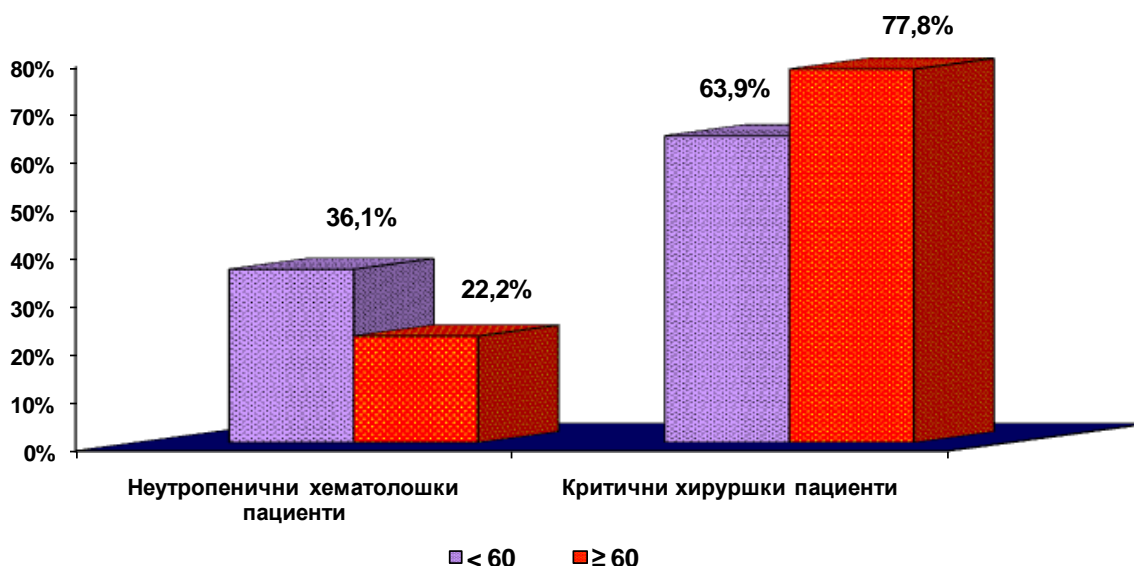


График 3. Дескриптивна анализа на примерокот според старост над/под 60 години и основна болест

Табела 3а. Возраст над 60/под 60 години на пациенти хоспитализирани заради критични хируршки болести

<u>Критично болни хируршки пациенти</u>		Старост во години		Вкупно
		< 60	≥ 60	
<u>Пациенти со политраума</u>	Број	13	11	24
	%	54,17%	45,83%	
<u>Пациенти со елективна хируршка интервенција</u>	Број	10	31	41
	%	24,39%	75,61%	
Вкупно	Број	23	42	65
	%	35,38%	64,62%	100%

Pearson Chi-square=2,077, df=1, p= 0.015184

*сигнификантно за p<0,05

4.1.3. Дескриптивна анализа на примерокот според висина на пациентите и основна болест

Испитаниците во истражувањето се анализирани и во однос на висината, како еден од параметрите кои заедно со тежината се важни за одредување на дозирањето на ванкомициноот. Висината на секој индивидуален пациент е важна за одредување на телесната маса и аналогно на степенот на дебелина на пациентот. Просечната висина во целиот примерок на пациенти изнесува $169,9 \pm 10,3$ cm, со минимална висина од 149cm и максимална висина од 200cm. Педесет проценти од испитаниците во целиот примерок имаат висина поголема од 170 cm. Во групата на пациенти хоспитализирани од неутропенични хематолошки болести просечната висина изнесува $168,5 \pm 10,9$ cm, а кај пациентите хоспитализирани заради критични хируршки болести таа изнесува $170,4 \pm 10,1$ cm. Анализата укажа дека кај пациентите со неутропенични хематолошки болести односно кај пациентите со критични хируршки болести минималната висина изнесува консеквентно 150cm v.s. 149cm, а максималната висина е 190cm v.s 200cm. Дополнителната анализа укажа дека 50% од пациентите со неутропенични хематолошки болести се пониски од 170cm додека 50% од пациентите со критични хируршки болести се пониски од 171cm. Тестираната разлика во просечната висина помеѓу испитаниците од двете клиници за $p < 0,05$, укажа на статистички сигнификантна разлика (t-test for independent samples=154,866; df=178; p=0,001).

Табела 4. Дескриптивна анализа на примерокот според висина и основна болест

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
<u>Неутропенични хематолошки пациенти</u>	168,52	25	10,97	150	190	170
<u>Критични хируршки пациенти</u>	170,42	65	10,06	149	200	171
Вкупно	169,89	90	10,29	149	200	170

t-test for independent samples=154,866; df=178; p=0,001*

*сигнификантно за $p < 0,05$

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според висина е претставена на Табела 4 и График 4.

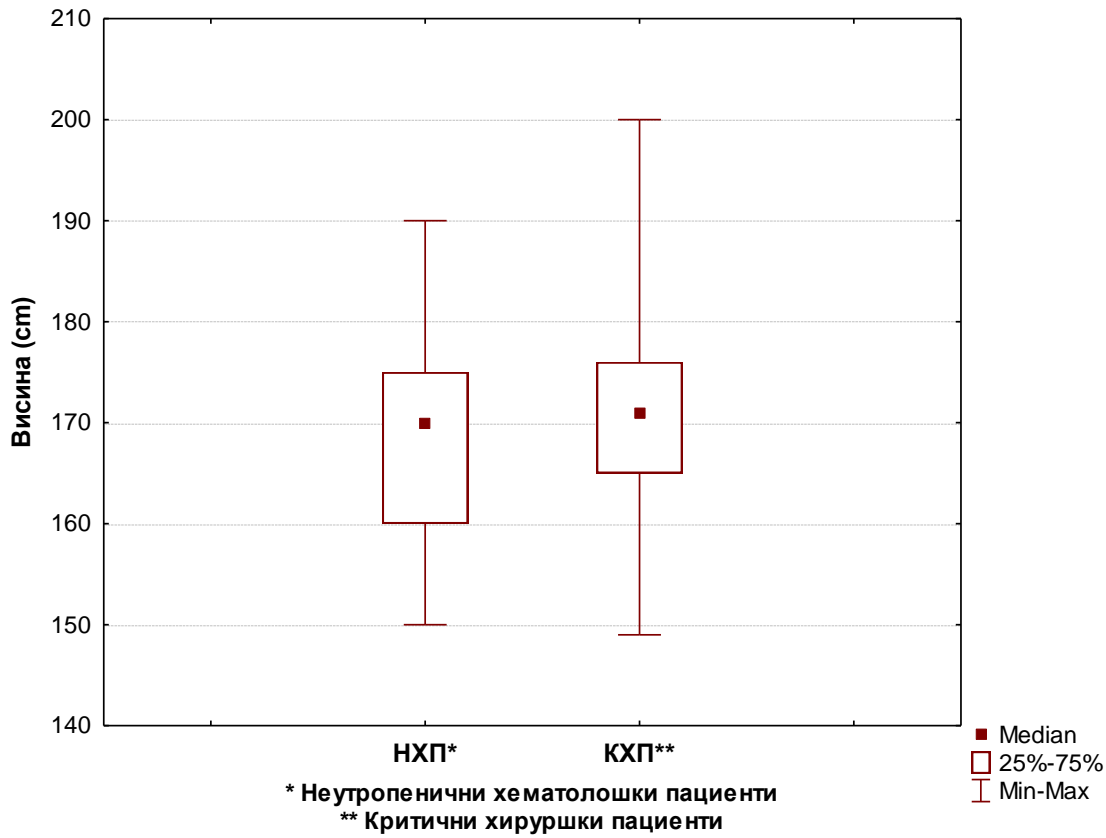


График 4. Дескриптивна анализа на примерокот според висина и основна болест

Табела 4а. Висина на пациенти хоспитализирани заради критични хируршки болести

<u>Критично болни хируршки пациенти</u>	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
<u>Пациенти со политраума</u>	174,13	24	10,28	156	200	175
<u>Пациенти со елективна хируршка интервенција</u>	168,24	41	9,38	149	195	168
Вкупно	170,42	65	10,06	149	200	171

Mann-Whitney U Test Z=2,2157 p=0,0267*

*сигнификантно за p<0,05

Во групата на критично болни хируршки пациенти, кај пациентите со политраума просечната висина изнесува $174,1 \pm 10,3$ см, а кај пациентите со елективна хируршка интервенција таа изнесува $168,2 \pm 9,3$ см (Табела 4а). Анализата укажа дека во групата на пациенти со политраума односно кај групата на пациенти со елективна хируршка интервенција минималната висина изнесува консеквентно 156 v.s. 149 см, а максималната висина е 200 v.s 194 см. Дополнителната анализа укажа дека 50% од пациентите со политраума се повисоки од 175см, додека 50% од пациентите со елективна хируршка интервенција се повисоки од 168 см. Анализата укажа дека, за $p < 0,05$, помеѓу двете анализирани групи постои статистички сигнификантна разлика во однос на висината на пациентите (Mann-Whitney U Test $Z=2,2157$ $p=0,0267$)

4.1.4. Дескриптивна анализа на примерокот според телесна тежина и основна болест

Во рамките на истражувањето направена е анализа на тежината на испитаниците во примерокот. Просечната тежина на пациентите во целиот примерок изнесува $78,2 \pm 15,86$ kg, со минимална тежина од 48kg и максимална од 130kg. Педесет проценти од испитаниците во целиот примерок имале тежина поголема од 77kg. Кај пациентите хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести просечната тежина изнесува $70,65 \pm 11,9$ kg, а кај пациентите хоспитализирани од критични хируршки болести таа изнесува $81,1 \pm 16,3$ kg. Анализата укажа дека во групата на пациенти со хематолошки болести односно кај критично болните хируршки пациенти минималната тежина изнесува консеквентно 55kg v.s. 48kg, а максималната тежина е 106kg v.s 130kg. Дополнителната анализа укажа дека 50% од пациентите со неутропенични хематолошки болести имаат тежина помала од 65kg додека 50% од критично болните хируршки пациенти имаат тежина помала од 80kg. Тестираната разлика во просечната тежина помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти за $p < 0,05$, укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z=-2,959$ $p=0,0031$) во прилог на поголема тежина на испитаниците со критични хируршки болести.

Табела 5. Дескриптивна анализа на примерокот според телесна тежина и основна болест

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	70,60	25	11,92	55	106	65
Критични хируршки пациенти	81,12	65	16,29	48	130	80
Вкупно	78,20	90	15,87	48	130	77

Mann-Whitney U Test: $Z=-2,959$ $p=0,0031$ *

*сигнификантно за $p<0,05$

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи на пациенти според тежината е претставен на Табела 5 и График 5.

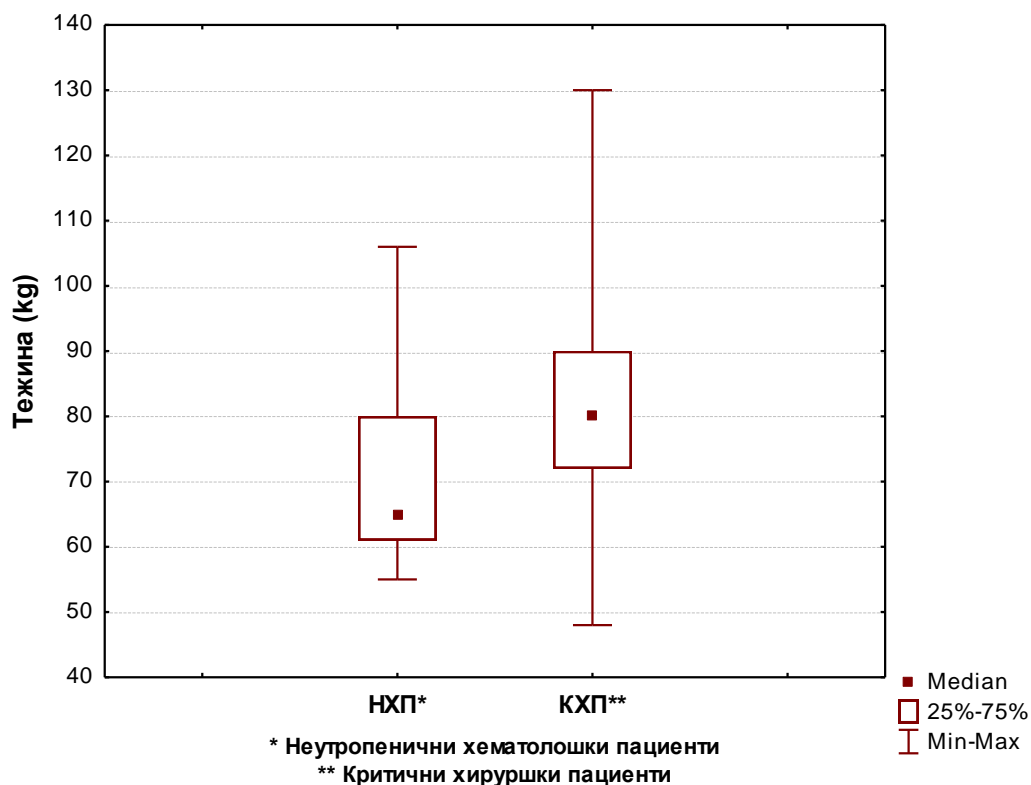


График 5. Дескриптивна анализа на примерокот според телесна тежина и основна болест

Табела 5а. Телесна тежина на пациенти хоспитализирани заради критични хируршки болести

<u>Критично болни хируршки пациенти</u>	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
<u>Пациенти со политраума</u>	84,12	24	16,58	56	130	85,5
<u>Пациенти со елективна хируршка интервенција</u>	79,36	41	16,06	48	120	78
Вкупно	81,12	65	16,29	48	130	80

Mann-Whitney U Test: $Z=1,352$ $p=0,1762$

*сигнификантно за $p<0,05$

Согласно Табела 5а, кај пациентите со политраума просечната телесна тежина изнесува $84,1\pm 16,6$ кг, а кај пациентите со елективна хируршка интервенција таа изнесува $79,4\pm 16,1$ кг. Анализата укажа дека во групата на пациенти со политраума односно кај групата на пациенти со елективна хируршка интервенција минималната тежина изнесува консеквентно 56 v.s. 48кг, а максималната тежина изнесува 130 v.s 120кг. Дополнителната анализа укажа дека 50% од пациентите со политраума се потешки од 85,5кг додека 50% од пациентите со елективна хируршка интервенција се потешки од 78кг. Анализата укажа дека, за $p>0,05$, помеѓу двете анализирани групи нема статистички сигнификантна разлика во однос на тежината на пациентите (Mann-Whitney U Test: $Z=1,352$ $p=0,1762$)

Дополнителната анализа на податоците за телесната тежина на пациентите, како параметар важен за дозирање на ванкомицинот, укажа на тоа дека кај дел од нив таа била базирана на направени мерења при приемот, додека кај другите таа била прифатена согласно анамнестички податок или лична проценка на пациентот/персоналот. Групата на критично болни хируршки пациенти покажаа хомогеност, односно кај сите пациенти со политраума податокот за телесната тежина беше добиен според процената на пациентот односно персоналот, а на сите пациенти со елективна хируршка интервенција им беше мерена телесната тежина. Согласно начинот на кој е добиен податокот за тежината, пациентите во истражувањето се

поделени во четири групи и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти – мерена тежина; б) неутропенични хематолошки пациенти – претпоставена тежина; в) пациенти со елективна хируршка интервенција – мерена тежина; и г) пациенти со политраума – претпоставена тежина (Табела 6).

Табела 6. Дескриптивна анализа на примерокот според мерена/претпоставена телесна тежина, основна болест и пол

Групи – мерена/немерена телесна тежина (ТТ)		Пол		Вкупно
		мажи	Жени	
Неутропенични хематолошки пациенти ТТ мерена	Број	3	3	6
	%	50%	50%	6,67%
Неутропенични хематолошки пациенти ТТ претпоставена	Број	8	11	19
	%	42,11%	57,89%	21,11%
Пациенти со елективна хируршка интервенција ТТ мерена	Број	31	10	41
	%	75,61%	24,39%	45,56%
Пациенти со политраума ТТ претпоставена	Број	17	7	24
	%	70,83%	29,17%	26,67%
Вкупно	Број	59	31	90
	%	65,56%	34,44%	100%

Pearson Chi-square=7,40175, df=3, p=0,060144

мажи/жени

Анализата укажа дека во рамките на целиот примерок мерена телесна тежина имале 6 (6,67%) од неутропеничните хематолошки пациенти и 41 (45,56%) од пациентите со елективна хируршка интервенција или вкупно 47 (52,23%) од сите испитаници во примерокот (Табела 6). За $p > 0.05$, нема сигнификантна разлика помеѓу машкиот и женскиот пол во однос на мерена/ претпоставена телесна тежина на пациентите (Pearson Chi-square=7,40175, df=3, p=0,060144).

Поединечната анализа на неутропеничните хематолошки пациенти и пациентите со критични хируршки болести укажа дека мерена телесна тежина имале консеквентно 6 (24%) v.s. 41 (63,03%) пациенти, а претпоставена консеквентно 41 (63,08%) v.s 24 (36,92%) пациенти (Табела 7). За $p < 0,05$, постои статистички сигнификантна разлика

понеѓу двете клиници во однос на мерена/претпоставена телесна тежина на пациентите вклучени во истражувањето (Pearson Chi-square=11,05, df=1, p=0,0009). Согласно направената анализа, пациентите со неутропенични хематолошки болести имаат за 0,185 пати помала веројатност за мерена телесна тежина споредено со критично болните хируршки пациенти [OR=0,185 (0,065<OR<0,537) CI 99%].

Табела 7. Дескриптивна анализа на примерокот според мерена/претпоставена телесна тежина и основна болест

<u>Пациенти</u>		Телесна тежина		Вкупно
		мерена	претпоставена	
<u>Неутропенични хематолошки пациенти</u>	Број	6	19	25
	%	24%	76%	
<u>Критични хируршки пациенти</u>	Број	41	24	65
	%	63,08%	36,92%	
Вкупно	Број	47	43	90
	%	52,22%	47,78%	100%

Pearson Chi-square=11,05, df=1, p=0,0009*

*сигнификантно за p<0,05

Графичкиот приказ на анализата на испитаниците од двете групи на пациенти (неутропенични хематолошки и критично болни хируршки пациенти) според мерена/претпоставена телесна тежина на испитаниците во примерокот е даден на График 6 подоле во текстот.

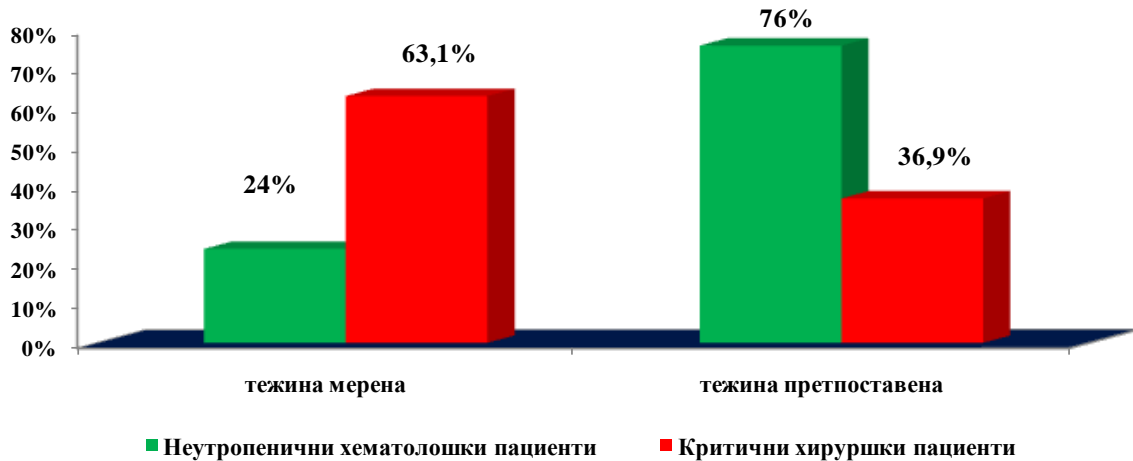


График 6. Дескриптивна анализа на примерокот според мерена/претпоставена

телесна тежина и основна болест

4.1.5. Дескриптивна анализа на примерокот според телесната маса (BMI – body mass index) и основна болест

Испитаниците во примерокот се анализирани во однос на вредност на BMI. Согласно Табела 8, просечната вредност на BMI во целиот примерок изнесува $26,99 \pm 4,31$, со минимална вредност од 19,25 и максимална од 39,04. Педесет посто од испитаниците во целиот примерок имале BMI поголем од 26,18. Кај пациентите хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести просечната вредност на BMI изнесува $24,84 \pm 3,33$, а кај критично болните хируршки пациенти тој изнесува $27,82 \pm 4,37$. Анализата укажа дека во групата пациенти со неутропенични хематолошки болести односно кај критично болните хируршки пациенти минималната вредност на BMI изнесува консеквентно 19,25 v.s. 20,77, а максималната вредност е 36,68 v.s 39,04. Дополнителната анализа укажа дека 50% од неутропеничните хематолошки пациенти се со BMI помал од 25,06 додека кај 50% од критично болните хируршки пациенти тој е помал од 27,78. Тестираната разлика во просечната вредност на BMI помеѓу испитаниците за $p < 0,05$, укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z = -3,292$ $p = 0,001$) во прилог на поголема негова вредност кај испитаниците со критични хируршки болести.

Табела 8. Дескриптивна анализа на примерокот според вредност на ВМІ и основна болест

<u>Пациенти</u>	<u>Просек (Means)</u>	<u>Број</u>	<u>Стандардна девијација (Std.Dev.)</u>	<u>Минимум (Min)</u>	<u>Максимум (Max)</u>	<u>Медијана (Median)</u>
<u>Неутропенични хематолошки пациенти</u>	24,84	25	3,33	19,25	36,68	25,06
<u>Критични хируршки пациенти</u>	27,82	65	4,37	20,77	39,04	27,78
Вкупно	26,99	90	4,31	19,25	39,04	26,18

Mann-Whitney U Test: $Z=-3,292$ $p=0,0001^*$

*сигнификантно за $p<0,05$

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи на пациенти според вредноста на ВМІ е претставен на Табела 8 и График 7.

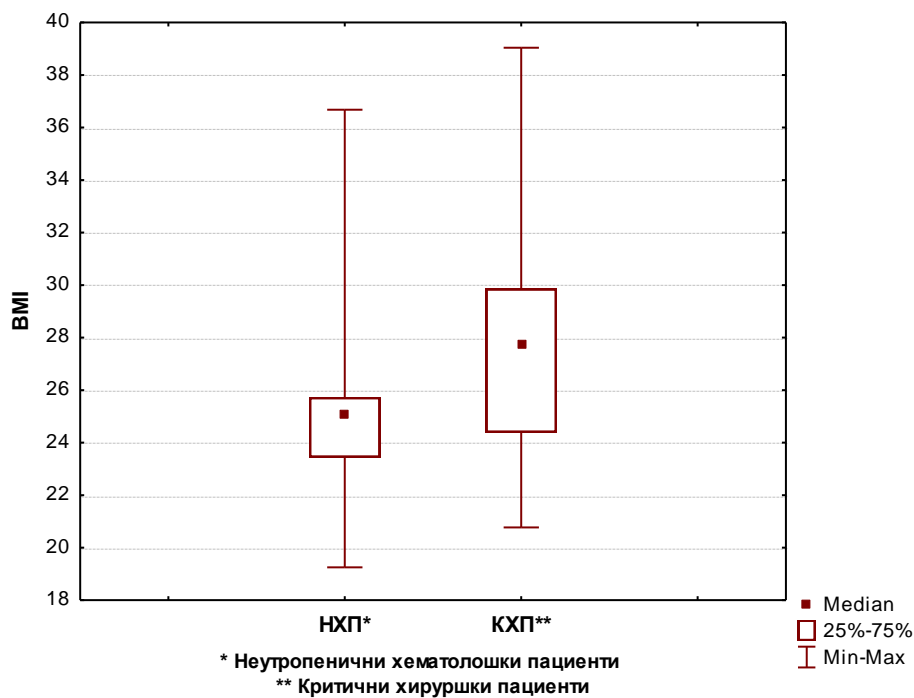


График 7. Дескриптивна анализа на примерокот според вредност на ВМІ и основна болест

Табела 8а. ВМІ на пациенти хоспитализирани заради критични хируршки болести

<u>Критично болни хируршки пациенти</u>	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
<u>Пациенти со политраума</u>	27,56	24	3,65	20,80	33,84	27,78
<u>Пациенти со елективна хируршка интервенција</u>	27,97	41	4,78	20,77	39,04	27,60
Вкупно	27,82	65	4,37	20,77	39,04	27,78

Mann-Whitney U Test: Z=0,1999 p=0,8659

*сигнификантно за p<0,05

Согласно Табела 8а, кај пациентите со политраума просечниот ВМІ изнесува $27,6 \pm 3,65$, а кај пациентите со елективна хируршка интервенција таа изнесува $27,9 \pm 4,8$. Анализата укажа дека во групата на пациенти со политраума односно кај групата на пациенти со елективна хируршка интервенција минималниот ВМІ изнесува консеквентно 20,8 v.s. 20,77, а максималната тежина изнесува 33,8 v.s. 39,0. Дополнителната анализа укажа дека 50% од пациентите со политраума имаат ВМІ повисок од 27,8 додека 50% од пациентите со елективна хируршка интервенција имаат ВМІ повисок од 27,6. Анализата укажа дека, за $p > 0,05$, помеѓу двете анализирани групи нема статистички сигнификантна разлика во однос на тежината на пациентите (Mann-Whitney U Test: Z=0,1999 p=0,8659)

Поради влијанието на ВМІ во дистрибуцијата и постигнувањето на серумските концентрации на ванкомицинот, направена е анализа на испитаниците во примерокот во однос на застапеноста на пациенти со ВМІ над 25, и основна болест (Табела 9). Анализата укажа дека, во целиот примерок, вкупно 30 (33,33%) пациенти имаат вредност на ВМІ < 25, додека 60 (66,67%) пациенти имаат вредност на ВМІ ≥ 25 . Од испитаниците со неутропенични хематолошки болести односно кај критично болните хируршки пациенти со вредност на ВМІ ≥ 25 се консеквентно 13 (52%) v.s. 47 (72,31%) пациенти. За $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи на

пациенти во однос на застапеноста на пациентите со ВМІ над/под 25 (Pearson Chi-square=3,35, df=1, p=0,067).

Табела 9. Анализа на примерокот според вредност на ВМІ над/под 25 и основна болест

<u>Пациенти</u>		ВМІ		Вкупно
		< 25	≥ 25	
<u>Неутропенични хематолошки пациенти</u>	Број	12	13	25
	%	48%	52%	
<u>Критични хируршки пациенти</u>	Број	18	47	65
	%	27,69%	72,31%	
Вкупно	Број	30	60	90
	%	33,33%	66,67%	100%

Pearson Chi-square=3,35, df=1, p=0,067

*сигнификантно за p<0,05

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според вредностите на ВМІ под/над 25 и основна болест е претставен на Табела 9 и График 8.

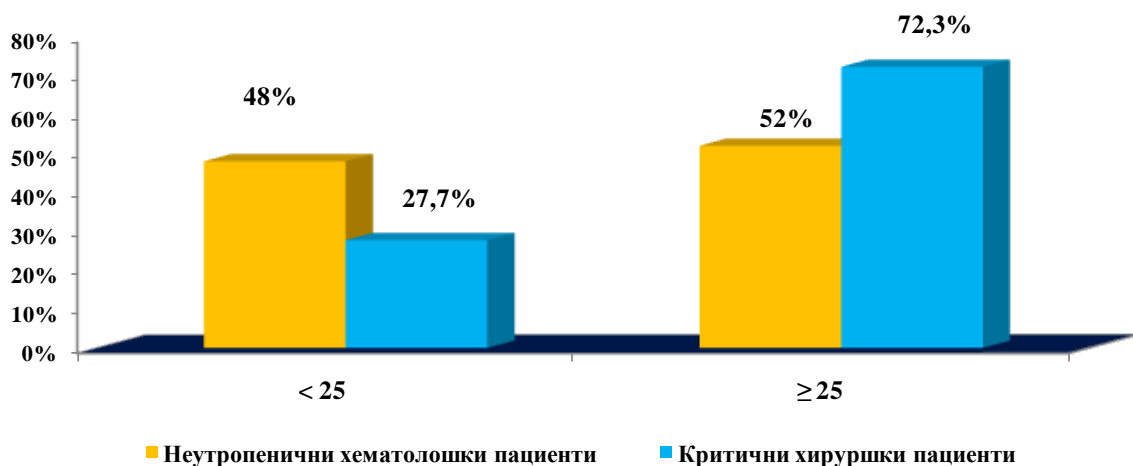


График 8. Анализа на примерокот според вредност на ВМІ над/под 25 и основна болест

Дополнителната анализа, согласно Табела 9а, укажа дека 6 (25%) од пациентите со политраума имале $BMI < 25$ односно 18 (75%) од нив имале $BMI \geq 25$. Во групата на пациенти со елективна хируршка интервенција со $BMI < 25$ биле 12 (29,3%) додека со $BMI \geq 25$ биле 29 (70,7%). За $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи на пациенти во однос на застапеноста на пациентите со BMI над/под 25 (Pearson Chi-square=0,1377, df=1, p=0,7105).

Табела 9а. BMI под/над 25 кај критично болните хируршки пациенти

<u>Критично болни хируршки пациенти</u>		BMI		Вкупно
		< 25	≥ 25	
<u>Пациенти со политраума</u>	Број	6	18	24
	%	25%	75%	
<u>Пациенти со елективна хируршка интервенција</u>	Број	12	29	41
	%	29,27%	70,73%	
Вкупно	Број	18	47	65
	%	27,69%	72,31%	100%

Pearson Chi-square=0,1377, df=1, p=0,7105

*сигнификантно за $p < 0,05$

Во рамките на истражувањето, направена е дополнителна анализа на примерокот на испитаници во однос на староста над/под 60 години и вредност на BMI над/под 25 (Табела 10). Согледано е дека, во рамките на целиот примерок, 40 (44,44%) пациенти со старост над 60 години имале и вредност на BMI над 25. За $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу испитаниците над/под 60 години и вредноста на BMI над/под 25 (Pearson Chi-square=3,33, df=1, p=0,679).

Табела 96. Анализа на примерокот според вредност на ВМІ над/под 25 и старост на пациентите над/под 60 години

Старост во години		ВМІ		Вкупно
		< 25	≥ 25	
< 60	Број	16	20	36
	%	17,78%	22,22%	40%
≥ 60	Број	14	40	54
	%	15,56%	44,44%	60%
Вкупно	Број	30	60	90
	%	33,33%	66,67%	100%

Pearson Chi-square=3,333, df=1, p=0,679

*сигнификантно за $p < 0,05$

4.2. Клинички карактеристики на примерокот

Во рамките на истражувањето, кај сите 90 вклучени пациенти кои, согласно поставените критериуми за вклучување и исклучување од студијата, примаат ванкомицин заради медицинска индикација поставена од доктор, направена е анализа според одредени клинички карактеристики од интерес.

4.2.1. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин и основна болест

Во рамките на анализата на клиничките карактеристики на примерокот во истражувањето, опфатен е и клиренсот на креатининот. Табеларниот и графичкиот приказ на анализата на испитаниците од двете групи на пациенти според вредностите на клиренсот на креатининот е даден на Табела 10 и График 9.

При пресметувањето на клиренсот на креатинин и проценката на бубрежната функција беше применета Cockcroft-Gault-овата формула за пресметување на клиренс на креатинин. Оваа формула детално е објаснета во делот Материјал и методи.

Според Cockcroft-Gault-овата формула за пресметување на клиренс на креатинин во која учествува телесната тежина, при телесна тежина повисока од идеалната се применува коригирана вредност на телесната тежина. Во тој смисол според степенот на дебелина на пациентите, беше извршено пресметување според индексот „измерена телесна тежина и идеална телесна тежина“ (ABW/IBW – actual body weight / ideal body weight), кај истиот пациент. Во случај овој индекс да е поголем од 1,2 во формулата за пресметување на клиренс на креатинин беше користена вредноста од Девиновата коригирана формула за пресметување на коригирана телесна маса кај дебели лица.

Табела 10. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин и основна болест

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
<u>Неутропенични хематолошки пациенти</u>	122,43	25	57,427	38,74	253,04	105,17
<u>Критични хируршки пациенти</u>	97,39	65	44,92	16,79	225,29	88,48
Вкупно	104,35	90	49,67	16,79	253,04	96,55

Mann-Whitney U Test: $Z=1,752$ $p=0,0797$

*сигнификантно за $p<0,05$

Просечната вредност на клиренсот на креатининот кај испитаниците во целиот примерок изнесува $104,35 \pm 49,67$ ml/min, со минимална вредност од 16,79 ml/min и максимална од 253,04 ml/min. Кај 50% од испитаниците во целиот примерок, вредностите на клиренсот на креатининот се помали од 96,55 ml/min. Поединечната анализа по основна болест укажа дека кај пациентите хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести просечната вредност на клиренсот на креатининот изнесува $122,43 \pm 57,43$ ml/min, со минимална вредност од 38,74 ml/min и максимална од 253,04 ml/min. Кај 50% од испитаниците од оваа група, вредностите на клиренсот на креатининот се помали од 105,17 ml/min. Просечната вредност на клиренсот на креатининот кај критично болните хируршки пациенти изнесува $97,35 \pm 49,67$ ml/min, со минимална вредност од 16,79 ml/min и максимална од 225,29 ml/min. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на клиренсот на креатининот се помали од 88,48 ml/min. Тестираната разлика во просечната вредност на клиренсот на креатининот помеѓу испитаниците од двете клиники за $p>0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z=1,752$ $p=0,0797$).

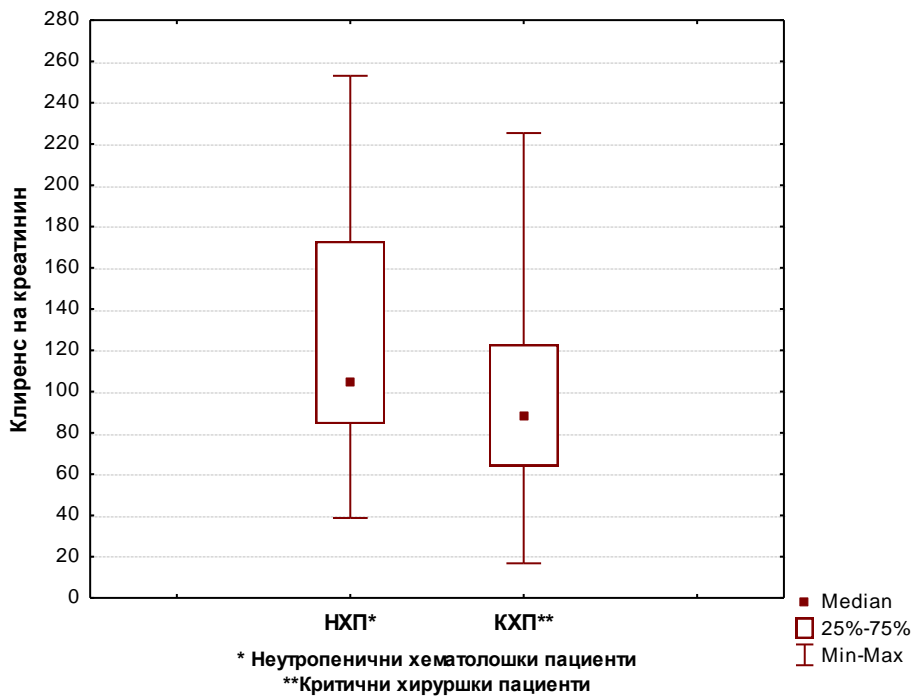


График 9. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин и основна болест

Табела 10а. Вредности на клиренс на креатинин на критично болните хируршки пациенти

Критично болни хируршки пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Пациенти со политраума	113,74	24	52,79	17,43	225,29	112,41
Пациенти со елективна хируршка интервенција	87,82	41	37,03	16,79	185,43	78,80
Вкупно	97,39	65	44,92	16,79	225,29	88,48

Mann-Whitney U Test: $Z=2,012$ $p=0,0442$

*сигнификантно за $p<0,05$

Поединечната анализа на критично болните хируршки пациенти укажа дека кај пациентите хоспитализирани заради политраума просечната вредност на клиренсот на креатининот изнесува $113,7 \pm 52,79$ ml/min, со минимална вредност од 17,43 ml/min и максимална од 225,29 ml/min. Кај 50% од испитаниците од оваа група, вредностите на клиренсот на креатининот се помали од 112,41 ml/min. Просечната вредност на клиренсот на креатининот кај пациентите со елективна хируршка интервенција изнесува $87,8 \pm 37$ ml/min, со минимална вредност од 16,79 ml/min и максимална од 185,4 ml/min. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на клиренсот на креатининот се помали од 78,8 ml/min. Тестираната разлика во просечната вредност на клиренсот на креатининот помеѓу испитаниците од групи за $p > 0,05$, укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test: $Z=2,012$ $p=0,0442$) во прилог на повисоки вредности на клиренс на креатинин во прилог на пациентите со политраума.

Во интерес на целите на истражувањето, согласно вредностите на клиренсот на креатининот, сите испитаници се поделени во три групи и тоа: а) нормални вредности; б) вредности под нормалата; и в) вредности над нормалата. Согласно Табела 11, најголемиот дел од испитаниците во целиот примерок имале вредности на клиренс на креатинин под нормалата и тоа 43 (47,78%) пациенти, следено со вредности во рамките на нормалата кај 31 (34,44%) и со вредности над нормалата кај 16 (17,78%) пациенти. За $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти и вредноста на клиренсот на креатинин по групи (Pearson Chi-square=4,148, $df=3$, $p=0,126$). Според литературата референтните вредности за клиренс на креатинин се: а) нормална функција (во рамките на референтните вредности за клиренс на креатинин: 97 - 137 ml/min за мажи; 88 - 128 ml/min за жени; б) под нормала (клиренс на креатинин под 97 ml/min за мажи; под 88 ml/min за жени) и в) над нормала (клиренс на креатинин над 137 ml/min за мажи; над 128 ml/min за жени)

Табела 11. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин по групи и основна болест

Клиренс на креатинин		Пациенти		Вкупно
		Неутропенични хематолошки пациенти	Критични хируршки пациенти	
Нормален	Број	10	21	31
	%	40%	32,30%	34,44%
под нормала	Број	8	35	43
	%	32%	53,85%	47,78%
над нормала	Број	7	9	16
	%	28%	13,85%	17,78%
Вкупно	Број	25	65	90
	%	27,78%	72,22%	100%

Pearson Chi-square=4,148, df=2, p=0,126

*сигнификантно за p<0,05

Табеларниот и графичкиот приказ на анализата на сите испитаници и вредностите на клиренсот на креатинин по групи е даден на Табела 11 и График 10.

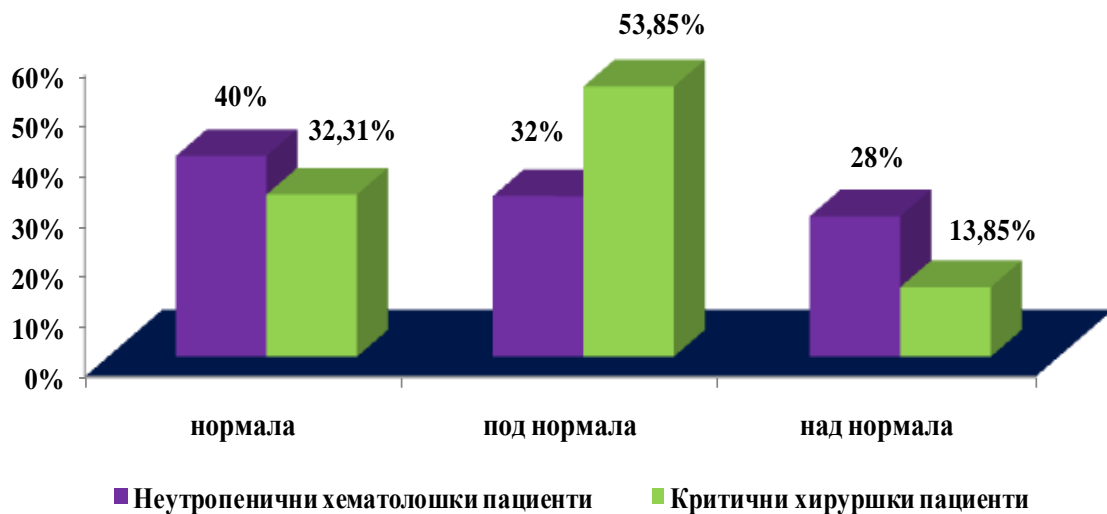


График 10. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин по групи и основна болест

Табела 11а. Вредности на клиренс на креатинин поделена по групи кај критично болни хируршки пациенти

Клиренс на креатинин		Критично болни хируршки пациенти		Вкупно
		Пациенти со политраума	Пациенти со елективна хируршка интервенција	
нормален	Број	7	14	21
	%	29,16%	34,15%	32,31%
под нормала	Број	10	25	35
	%	41,67%	61,46%	53,85%
над нормала	Број	7	2	9
	%	29,16%	4,39%	13,85%
Вкупно	Број	24	41	65
	%	35%	65%	100%

Pearson Chi-square=4,148, df=2, p=0,083966

*сигнификантно за p<0,05

Во рамките на истражувањето, направена е дополнителна анализа на примерокот на испитаници во однос на староста над/под 60 години и клиренсот на креатинин по групи (Табела 12). Согледано е дека, во рамките на целиот примерок, со старост над 60 години и а) нормален клиренс на креатинин се 14 (15,56%) пациенти; б) со клиренс на креатинин под нормала се 38 (42,22%) пациенти и в) со клиренс на креатинин над нормала се само 2 (2,22%) пациенти. За p<0,05, согледана е статистички сигнификантна разлика помеѓу испитаниците над/под 60 години и вредноста на клиренсот на креатинин по групи (Fisher-Freeman-Halton exact test: p=0,0001) во прилог на најголем број на испитаници на возраст над 60 години и клиренс на креатинин под нормала.

Табела 12. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин по групи и старост на пациентите над/под 60 години

Клиренс на креатинин		Старост во години		Вкупно
		< 60	≥ 60	
Нормален	Број	17	14	31
	%	18,89%	15,56%	34,44%
под нормала	Број	5	38	43
	%	5,56%	42,22%	47,78%
над нормала	Број	14	2	16
	%	15,56%	2,22%	17,78%
Вкупно	Број	36	54	90
	%	40%	60%	100%

Fisher-Freeman-Halton exact test: $p=0,0001^*$

*сигнификантно за $p<0,05$

4.2.1a. Анализа на примерокот во однос на клиренс на ванкомицин кај испитуваниот примерок

Во анализата на резултатите значајна беше вредноста на клиренсот на ванкомицин (Cl_{van}) во однос на пресметувањето на режимот на дозирање и оптимизацијата терапијата со ванкомицин.

Под клиренс на ванкомицин се подразбира брзина на елиминација на аплицираната доза од антибиотикот ванкомицин од организмот на пациентот преку бубрезите.

Вредностите за клиренс на ванкомицин беа пресметувани како 75% од вредноста на клиренсот на креатинин и заради тоа не се претставени на ова место. Клиренсот на креатинин беше пресметуван преку Cockcroft-Gault-ова формула во која значајно место завзема концентрацијата на креатинин која е измерена во серумот на пациентот. Преку неа се пресметува функцијата на бубрезите на пациентот.

Клиренсот на ванкомицин исто така е важен за пресметување на површината под крива на концентрација од ванкомицин (AUC). Овој параметар ја прикажува изложеноста на предизвикувачот на инфекцијата на антибиотикот ванкомицин.

Параметарот AUC беше пресметан преку количникот на вкупната аплицирана доза од ванкомицин со клиренсот на ванкомицин.

4.2.2. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van 0 и основна болест

Во рамките на истражувањето на клиничките карактеристики на примерокот, направена е анализа според измерената серумска концентрацијата на ванкомицин пред четвртата доза – означено како Van 0 и основна болест на испитаниците (Табела 13). Мерењето на серумските концентрации е вршено пред 4 доза, според литературните препораки, кога се очекува дека е постигната комплетна дистрибуција, уште познато како рамнотежна steady state состојба. Просечната вредност на Van 0 кај испитаниците во целиот примерок изнесува $10,22 \pm 7,56$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,36 и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во целиот примерок, вредностите на Van 0 се помали од 7,95 mcg/ml. Поединечната анализа по основна болест укажа дека кај неутропеничните хематолошки пациенти просечната вредност на Van 0 изнесува $9,12 \pm 5,79$ mcg/ml, со минимална вредност од 2,23 и максимална од 26,88 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на Van 0 се помали од 7,88 mcg/ml. Просечната вредност на Van 0 кај критично болните хируршки пациенти изнесува $10,64 \pm 7,56$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,36 и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на Van 0 се помали од 8,03 mcg/ml. Тестираната разлика во просечната вредност на Van 0 помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти за $p > 0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z = 0,482$ $p = 0,629$).

Табела 13. Анализа на примерокот според Van 0 и основна болест

<u>Пациенти</u>	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
<u>Неутропенични хематолошки пациенти</u>	9,12	25	5,79	2,23	26,88	7,88
<u>Критични хируршки пациенти</u>	10,64	65	8,13	1,36	38,96	8,03
Вкупно	10,22	90	7,56	1,36	38,96	7,95

Mann-Whitney U Test: $Z = -0,482$ $p = 0,629$

*сигнификантно за $p < 0,05$

Табеларниот и графичкиот приказ на анализата на испитаниците од двете клиници и вредностите на Van 0 е дадена на Табела 13 и График 11.

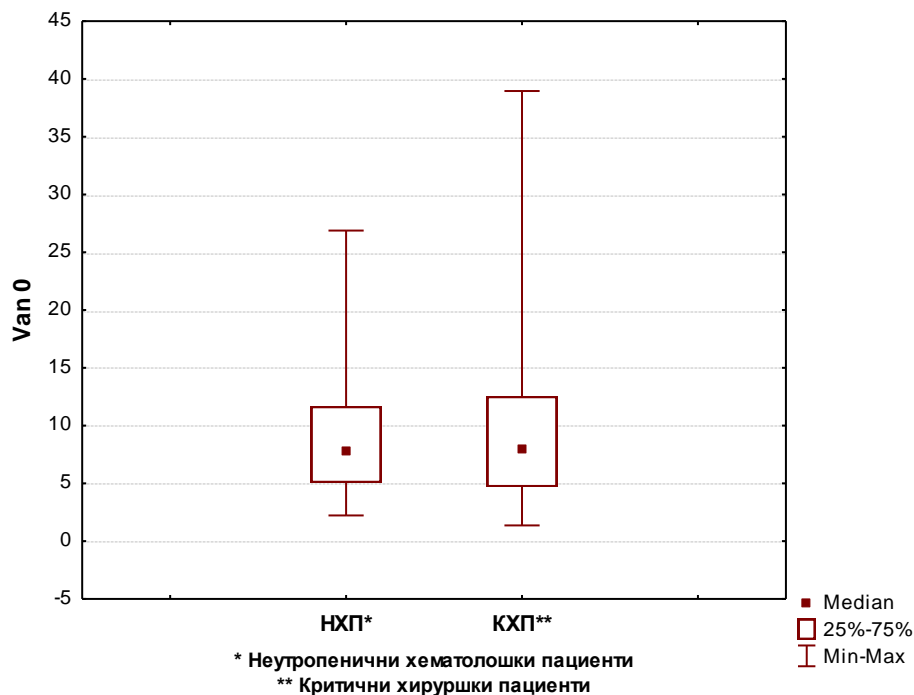


График 11. Анализа на примерокот според Van 0 и основна болест

Поединечната анализа кај критично болните хируршки пациенти укажа дека кај пациентите со политраума просечната вредност на Van 0 изнесува $12,1 \pm 10,4$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,94 и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на Van 0 се поголеми од 8,39 mcg/ml. Просечната вредност на Van 0 кај пациентите со елективна хируршка интервенција изнесува $9,8 \pm 6,4$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,36 и максимална од 28,07 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на Van 0 се поголеми од 8,03 mcg/ml. Тестираната разлика во просечната вредност на Van 0 помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти за $p > 0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z=0,0612$ $p=0,9512$).

Табела 13а. Вредности на Van 0 кај критично болни хируршки пациенти

Критично болни хируршки пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Пациенти со политраума	12,08	24	10,44	1,94	38,96	8,39
Пациенти со елективна хируршка интервенција	9,79	41	6,41	1,36	28,07	8,03
Вкупно	10,64	65	8,13	1,36	38,96	8,03

Mann-Whitney U Test: Z=0,0612 p=0,9512

*сигнификантно за p<0,05

4.2.3. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van 0 и клиренс на креатинин по групи

Кај испитаниците во примерокот направена е анализа на вредностите на Van 0 во однос на вредностите на клиренсот на креатинин по групи (Табела 14). Согледано е дека просечната вредност на Van 0, кај испитаниците со вредност на клиренс на креатинин под нормала, е највисока и изнесува $13,62 \pm 6,82$ mcg/ml, со минимална вредност од 3,88 и максимална од 32,93 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците од оваа група вредностите на Van 0 се помали од 11,67 mcg/ml. Во групата на испитаници со нормални вредности на клиренс на креатинин, просечната вредност на Van 0 изнесува $7,95 \pm 7,57$ mcg/ml, со минимална вредност на Van 0 од 1,36 и максимална вредност од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците од групата со нормален клиренс на креатинин, вредностите на Van 0 се помали од 5,57 mcg/ml. Во групата со клиренс на креатинин над нормала, просечната вредност на Van 0 е најниска и изнесува $5,47 \pm 5,12$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,94 и максимална од 22,45 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на Van 0 се помали од 3,63 mcg/ml. Согласно Табела 14, тестираната разлика меѓу просечните вредности на Van 0 кај испитаниците од трите групи на клиренс на креатинин, за $p < 0,05$, укажа на статистички сигнификантна разлика (Kruskal-Wallis test: $H=34,298$ $p=0,0001$).

Табела 14. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин по групи и Van 0

Клиренс на креатинин	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
нормален	7,95	31	7,57	1,36	38,96	5,57
под нормала	13,62	43	6,82	3,88	32,93	11,67
над нормала	5,47	16	5,12	1,94	22,45	3,63
Вкупно	10,22	90	7,56	1,36	38,96	7,95

Kruskal-Wallis test: $H=34,298$ $p=0,0001$ *

*сигнификантно за $p<0,05$

Табеларниот и графичкиот приказ на анализата на испитаниците од трите групи според клиренсот на креатинин и вредностите на Van 0 е даден на Табела 14 и График 12.

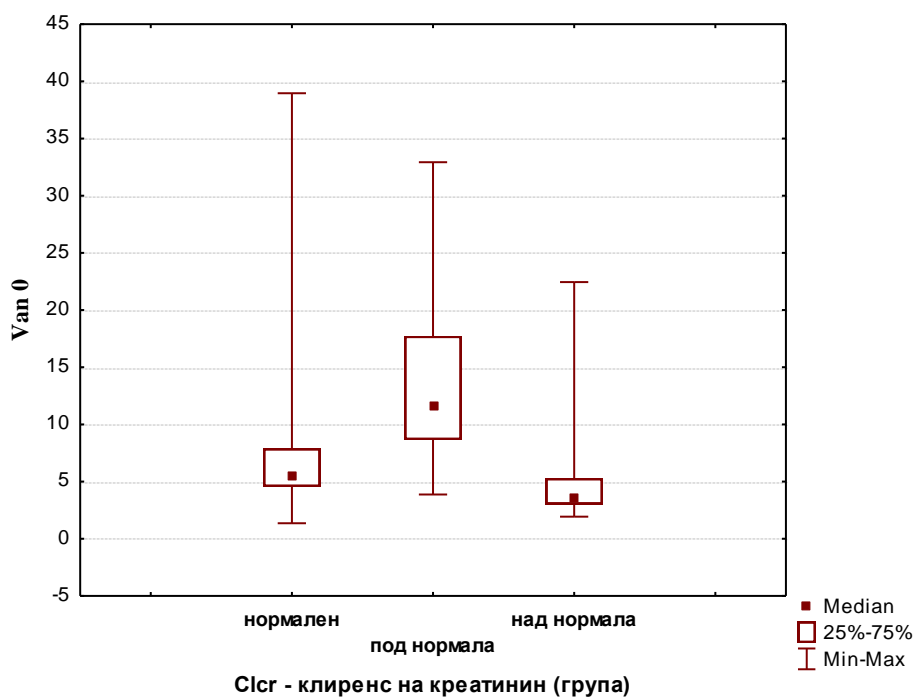


График 12. Анализа на примерокот според клиренс на креатинин по групи и Van 0

Просечната вредност на Van 0 на секоја група на клиренс на креатинин поединечно е анализирана во однос на останатите групи со примена на мултипла споредба на “p” вредностите - Multiple Comparisons p values (2-tailed) дадена во Табела 15. Согледано е постоење на сигнификантна разлика на просечната вредност на Van 0 помеѓу: а)

групата со “нормален“ во однос на групата со “под нормален“ клиренс на креатинин;
 б) групата со “под нормален“ во однос на групата со “нормален“ т.е. групата со “над нормален“ клиренс на креатинин; и в) групата со “над нормален“ во однос на онаа со “под нормален“ клиренс на креатинин.

Табела 15. Мултипла споредба на “р“ вредности меѓу клиренс на креатинин по групи и Van 0

Клиренс на креатинин	нормален R:34,677	под нормала R:61,802	над нормала R:22,656
нормален		0,000031	0,404889
под нормала	0,000031		0,000001
над нормала	0,404889	0,000001	

4.2.4. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van 0 и возраст под/над 60 години

Направена е анализа според концентрацијата на ванкомицин пред четвртата доза – Van 0 и возраста на испитаниците под/над 60 години (Табела 18). Просечната вредност на Van 0 кај испитаниците со возраст под 60 години изнесува $7,09 \pm 7,08$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,36 и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците кои се помлади од 60 години, вредностите на Van 0 се помали од 5,30 mcg/ml. Просечната вредност на Van 0 кај пациентите од групата на возраст ≥ 60 години изнесува $12,30 \pm 7,19$ mcg/ml, со минимална вредност од 2,39 и максимална од 32,93 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на Van 0 се помали од 10,74 mcg/ml.

Тестираната разлика на просечната вредност на Van 0 помеѓу испитаниците од двете возрастни групи, за $p < 0,05$, укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z = -4,534$ $p = 0,00001$) во прилог на повисоки вредности на Van 0 кај пациентите кои се во групата на возраст ≥ 60 години.

Табела 16. Анализа на примерокот според Van 0 и возраст под/над 60 години

Возраст	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
< 60	7,09	36	7,08	1,36	38,96	5,30
≥ 60	12,30	54	7,19	2,39	32,93	10,74
Вкупно	10,22	90	7,56	1,36	38,96	7,96

Mann-Whitney U Test: $Z = -4,534$ $p = 0,00001$ *

*сигнификантно за $p < 0,05$

Табеларниот и графичкиот приказ на анализата на испитаниците од двете возрастни групи (до и над 60 години) според вредностите на Van 0 се дадени на Табела 16 и График 13.

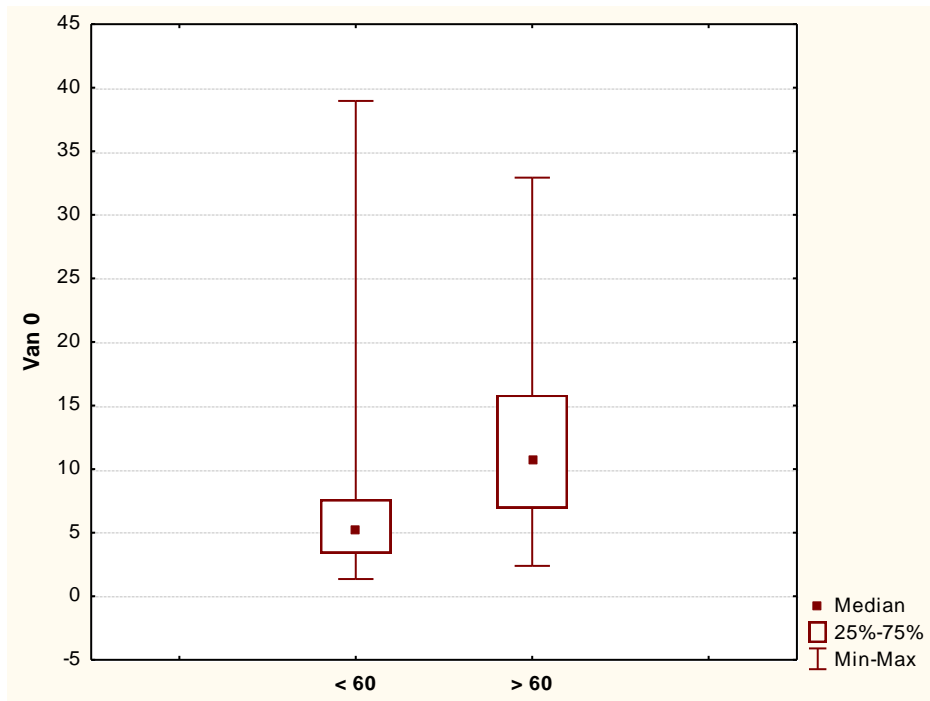


График 13. Анализа на примерокот според Van 0 и возраст под/над 60 години

4.2.5. Анализа на примерокот според измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van 0 и BMI под/над 25

Направена е анализа според концентрацијата на ванкомицин пред четвртата доза – Van 0 и вредноста на BMI под/над 25 (Табела 17). Просечната вредност на Van 0 кај испитаниците со вредноста на BMI < 25 изнесува $9,41 \pm 5,68$ mcg/ml, со минимална вредност од 2,23 и максимална од 22,45 mcg/ml. Педесет проценти од испитаниците од групата со вредност на BMI < 25, имаат вредност на Van 0 под 8,43 mcg/ml. Просечната вредност на Van 0 кај пациентите од групата на возраст ≥ 25 години изнесува $10,62 \pm 8,35$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,36 и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на Van 0 се помали од 7,74 mcg/ml.

Тестираната разлика на просечната вредност на Van 0 помеѓу испитаниците од групите со вредност на BMI под/над 25, за $p > 0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z = -0,124$ $p = 0,901$).

Табела 17. Анализа на примерокот според Van 0 и ВМІ под/над 25

ВМІ	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
< 25	9,41	30	5,68	2,23	22,45	8,43
≥ 25	10,62	60	8,35	1,36	38,96	7,74
Вкупно	10,22	90	7,56	1,36	38,96	7,95

Mann-Whitney U Test: Z=0,124 p=0,901

*сигнификантно за p<0,05

Табеларниот и графичкиот приказ на анализата на испитаниците од групите со вредност на ВМІ под/над 25 и вредностите на Van 0 е даден на Табела 17 и График 14.

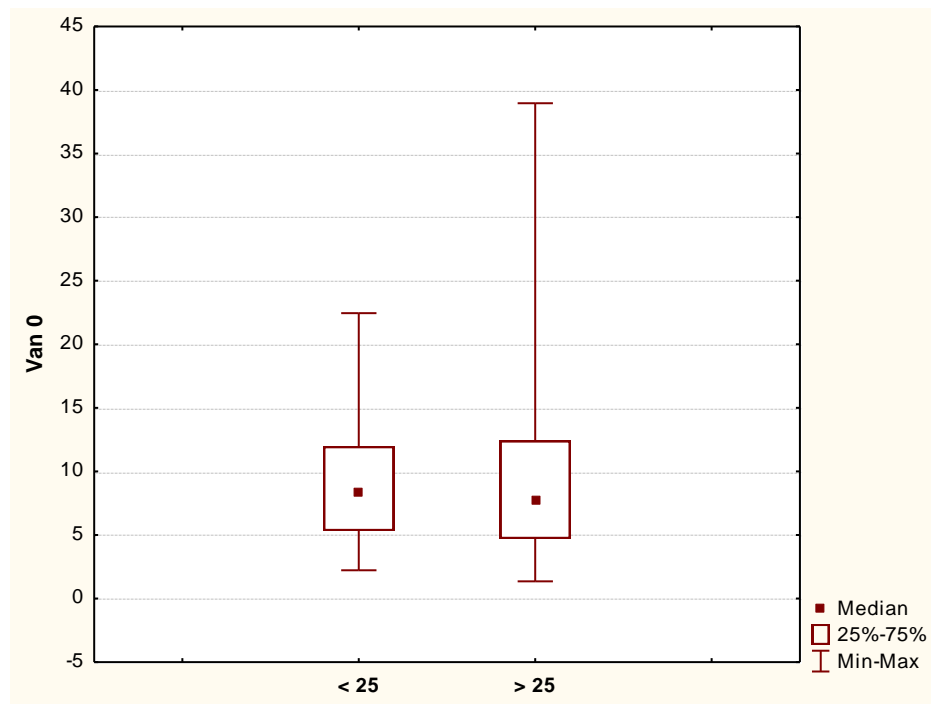


График 14. Анализа на примерокот според Van 0 и ВМІ под/над 25

4.2.6. Споредба на измерена серумска концентрација на ванкомицин пред четврта доза - Van 0 и минимална концентрација на ванкомицин која би требало да биде постигната при постојниот режим на дозирање – Cmin

Во рамките на истражувањето направена е анализа во однос на измерената серумска концентрација на ванкомицин пред четвртата доза – Van 0 и пресметаната минимална концентрација на ванкомицин која би требало да биде постигната при постојниот режим на дозирање - Cmin (Табела 18).

Табела 18. Споредба на концентрацијата на Van 0 и Cmin

Категорија	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Van 0	10,22	90	7,56	1,36	38,96	7,95
Cmin	15,52	90	20,68	0,99	158,31	9,72

Просечната вредност на Van 0 кај испитаниците во целиот примерок изнесува $10,22 \pm 7,56$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,36 и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во целиот примерок, вредностите на концентрацијата на ванкомицин пред четвртата доза – Van 0 се помали од 7,95 mcg/ml. Согласно Табела 18, просечната вредност на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин која би требало да биде постигната при постојниот режим на дозирање кај секој индивидуален пациент - Cmin изнесува $15,52 \pm 20,68$ mcg/ml, со минимална вредност од 0,99 и максимална од 158,31 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во целиот примерок, вредностите на Cmin се помали од 9,72 mcg/ml.

Табеларниот и графичкиот приказ на споредбата на просечните вредности на измерените серумски концентрации на ванкомицин пред четвртата доза – Van 0 и концентрација на ванкомицин која би била најсоодветна за овој режим на дозирање - Cmin кај испитаниците во целиот примерок е даден на Табела 18 и График 15.

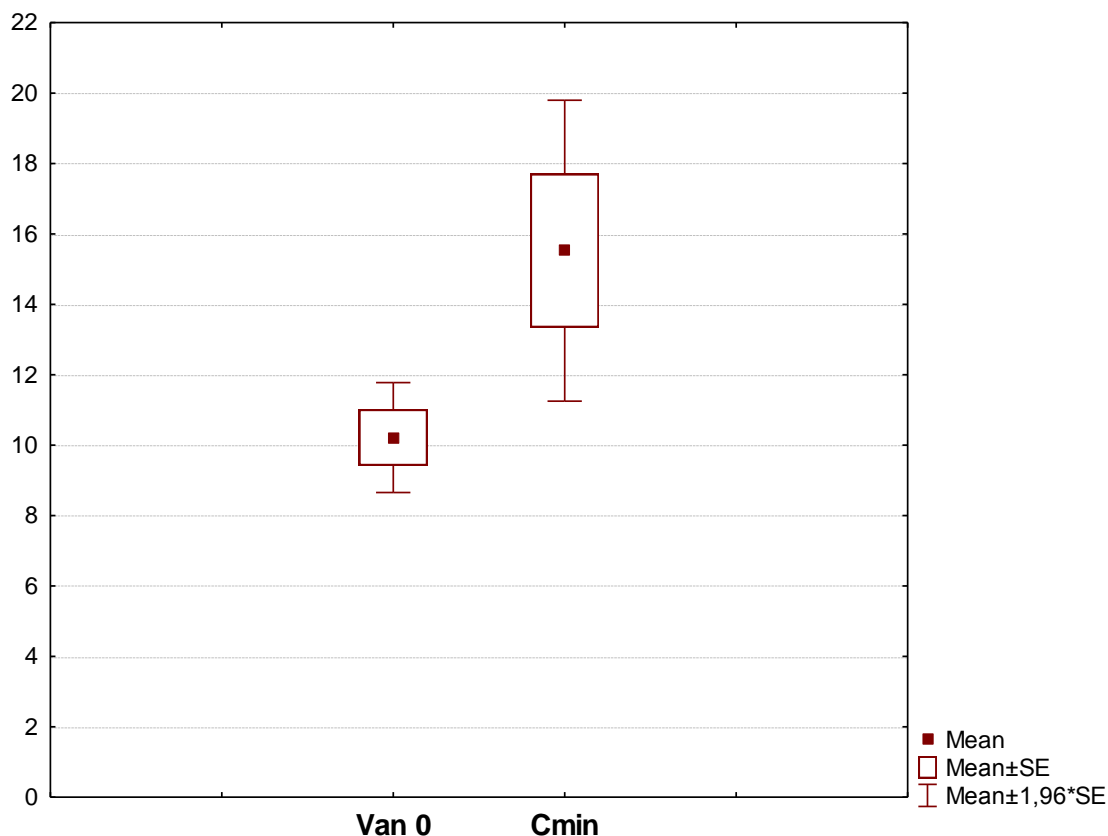


График 15. Споредба на концентрацијата на Van 0 и Cmin

Направената анализата на меѓусебната зависност помеѓу измерената серумска концентрација на ванкомицин пред четвртата доза – Van 0 и пресметаната минимална концентрација на ванкомицин која е идеална за постојниот режим на дозирање - Cmin, укажа на постоење на линеарна позитивна дирекна силна корелација (Spearman Rank Order Corellation: $R=0,6678$, $p<0,05$). Со зголемувањето на концентрацијата на ванкомицин пред четвртата доза – Van 0 сигнификантно се зголемува пресметаната минимална концентрација на ванкомицин која е идеална за постојниот режим на дозирање - Cmin (График 15a).

Spearman Rank Order Correlation: $R=0,6678$

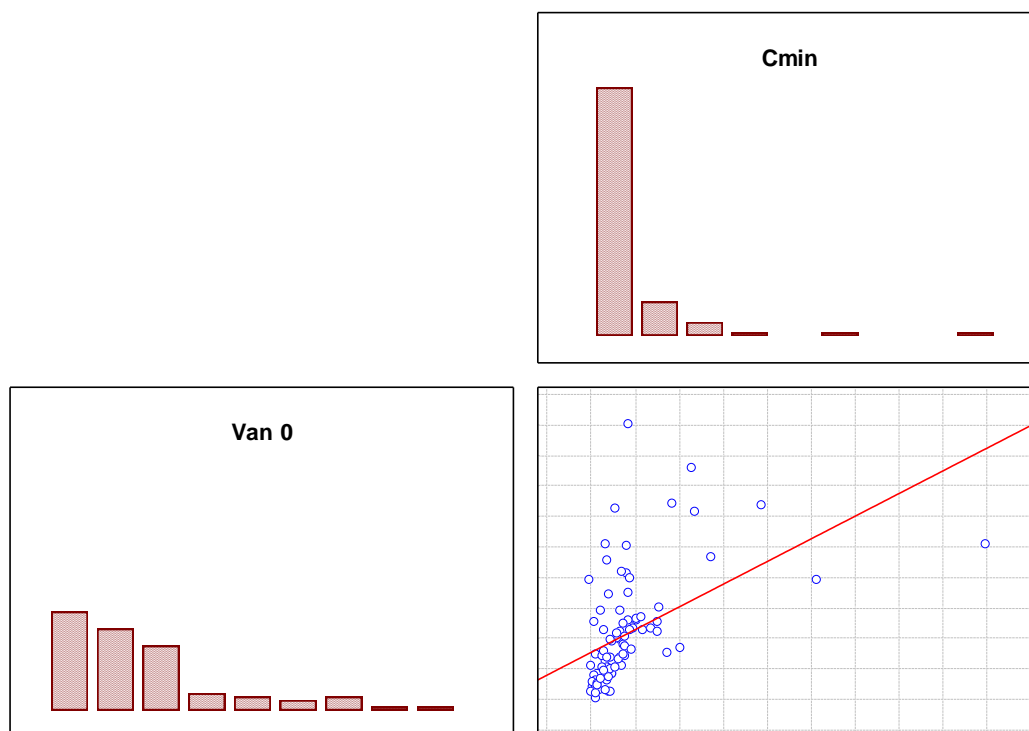


График 15а. Непараметарска корелација помеѓу концентрацијата на Van 0 и Cmin

Во рамките на истражувањето направена е дополнителна споредба на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин за идеално дозирање Cmin, меѓу двете испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти; б) критични хируршки пациенти.

Согласно Табела 18а, просечната вредност на Cmin кај групата на неутропенични хематолошки пациенти изнесува $10,28 \pm 9,98$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,38 и максимална од 42,79 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Cmin се помали од 7,91 mcg/ml. Кај групата на критично болни хируршки пациенти, просечната вредност на Cmin изнесува $17,54 \pm 23,29$ mcg/ml, со минимална вредност од 0,99 и максимална од 158,31 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Cmin се помали од 11,76 mcg/ml.

Табела 18а. Споредба на концентрацијата на Cmin по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	10,28	25	9,98	1,38	42,79	7,91
Критични хируршки пациенти	17,54	65	23,29	0,99	158,31	11,76

Mann-Whitney U Test: Z=12,633 p=0,00001

*сигнификантно за p<0,05

Тестираната разлика на просечната вредност на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин која е идеална за постојниот режим на дозирање – Cmin помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти, за p<0,05, укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test Z=-12,633 p=0,00001) меѓу двете испитувани групи на пациенти во однос на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин за идеално дозирање Cmin. Резултатите од споредбата на концентрациите на Cmin по групи на пациенти се прикажани во Табела 18а и График 15б.

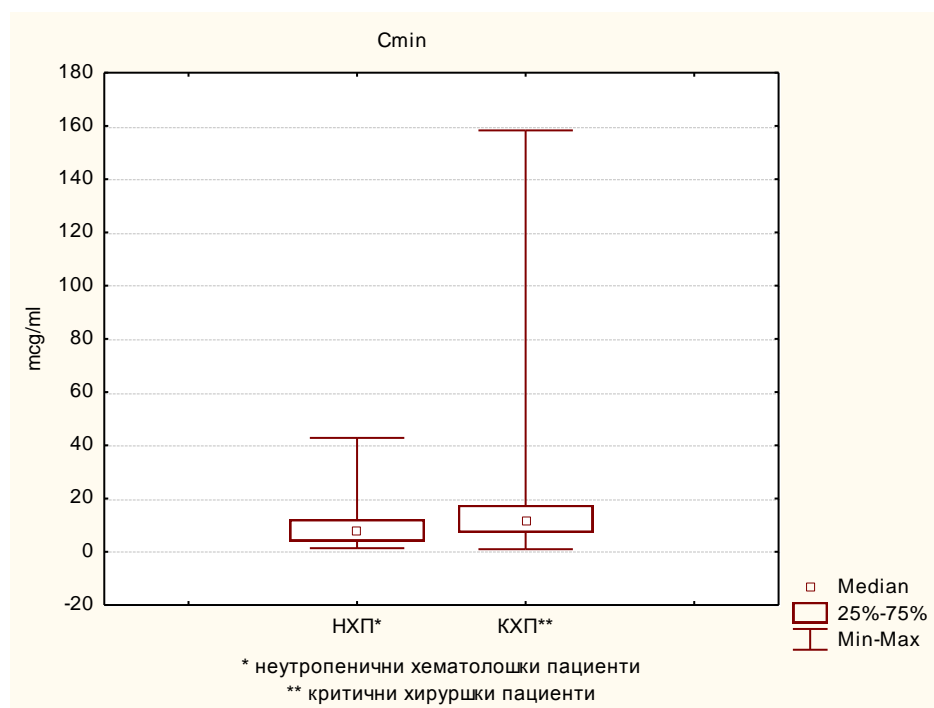


График 15б. Споредба на концентрацијата на Cmin по групи

Табела 186. Споредба на концентрацијата на Cmin по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Пациенти со политраума	20,37	24	34,77	2,04	158,31	9,28
Пациенти со елективна хируршка интервенција	15,88	41	12,85	0,99	69,09	13,29

Mann-Whitney U Test: $Z=0,407$ $p=0,6818$

*сигнификантно за $p<0,05$

Поединечната анализа на критично болните хируршки пациенти укажа дека кај пациентите хоспитализирани заради политраума просечната вредност на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин - Cmin која е идеална за постојниот режим на дозирање изнесува $20,37 \pm 34,77$ mcg/ml, со минимална вредност од 2,04 mcg/ml и максимална од 158,31 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците од оваа група, вредностите на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин - Cmin која е идеална за постојниот режим на дозирање се помали од 9,28 mcg/ml. Просечната вредност на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин - Cmin која е идеална за постојниот режим на дозирање кај пациентите со елективна хируршка интервенција изнесува $15,88 \pm 12,85$ mcg/ml, со минимална вредност од 0,99 mcg/ml и максимална од 69,09 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин - Cmin која е идеална за постојниот режим на дозирање се помали од 13,29 mcg/ml. Тестираната разлика во просечната вредност на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин - Cmin која е идеална за постојниот режим на дозирање помеѓу испитаниците од групи за $p>0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test: $Z=0,407$ $p=0,6818$) во прилог на повисоки вредности на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин - Cmin која е идеална за постојниот режим на дозирање.

Во рамките на истражувањето направена е дополнителна споредба на измерената минимална концентрација на ванкомицин Van0, меѓу двете испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти; б) критични хируршки пациенти.

Согласно Табела 18в, просечната вредност на Van 0 кај групата на неутропенични хематолошки пациенти изнесува $9,12 \pm 5,79$ mcg/ml, со минимална вредност од 2,23 и максимална од 26,88 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Van 0 се помали од 7,88 mcg/ml. Кај групата на критични хируршки пациенти, просечната вредност на Van 0 изнесува $10,2 \pm 7,37$ mcg/ml, со минимална вредност од 1,36 и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Van 0 се помали од 7,81 mcg/ml.

Табела 18в. Споредба на концентрацијата на Van 0 по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	9,12	25	5,79	2,23	26,88	7,88
Критични хируршки пациенти	10,2	65	7,37	1,36	38,96	7,81

Mann-Whitney U Test: $Z=0,20254$ $p=0,84148$

*сигнификантно за $p<0,05$

Тестираната разлика на просечната вредност на измерената минимална концентрација на ванкомицин – Van0 помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти, за $p<0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z=0,20254$ $p=0,84148$) меѓу двете испитувани групи на пациенти во однос на пресметаната минимална концентрација на ванкомицин за идеално дозирање C_{min} . Резултатите од споредбата на концентрациите на Van 0 по групи на пациенти се прикажани во Табела 18б и График 15в.

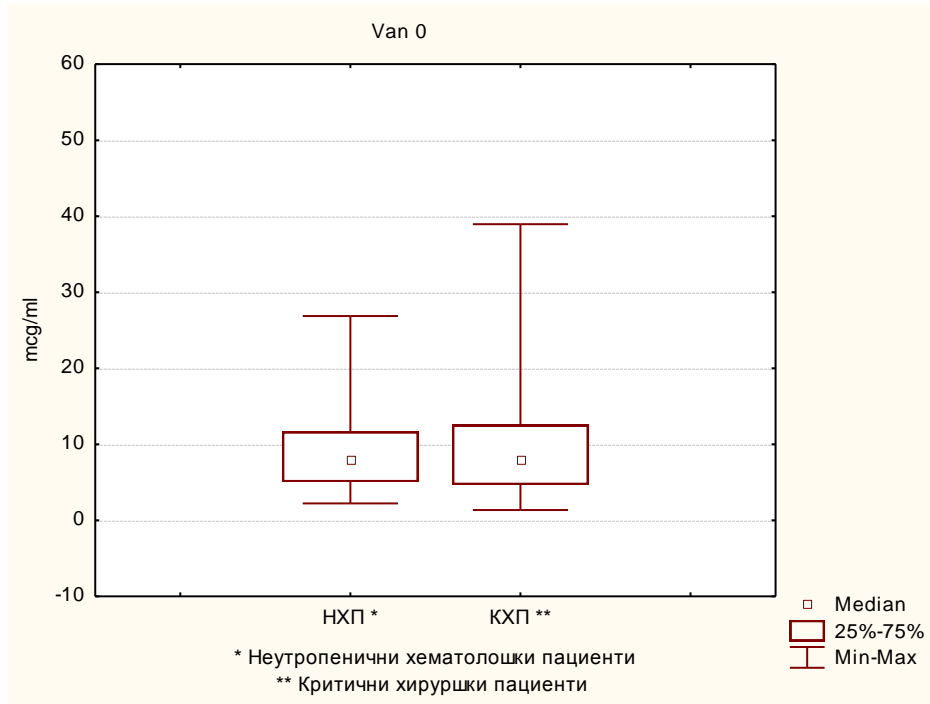


График 15в. Споредба на концентрацијата на Van 0 по групи

Табела 18г. Споредба на концентрацијата на Van 0 по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Пациенти со политраума	12,08	24	10,45	1,94	38,96	8,39
Пациенти со елективна хируршка интервенција	9,79	41	6,41	1,36	28,07	8,03

Mann-Whitney U Test: Z=0,147 p=0,88

*сигнификантно за p<0,05

Поединечната анализа на критично болните хируршки пациенти укажа дека кај пациентите хоспитализирани заради политраума просечната вредност на измерената минимална концентрација на ванкомицин – Van-0 изнесува 12,08±10,45 mcg/ml, со минимална вредност од 1,94 mcg/ml и максимална од 38,96 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците од оваа група, вредностите на измерената минимална концентрација на ванкомицин – Van-0 се помали од 8,39 mcg/ml. Просечната вредност на измерената минимална концентрација на ванкомицин - Van-0 кај пациентите со елективна хируршка интервенција изнесува 9,79±6,41 mcg/ml, со минимална вредност од 1,36

mcg/ml и максимална од 28,07 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на измерената минимална концентрација на ванкомицин – Van-0 се помали од 8,03 mcg/ml. Тестираната разлика во просечната вредност на измерената минимална концентрација на ванкомицин – Van-0 помеѓу испитаниците од деветте групи за $p > 0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test: $Z=0,147$ $p=0,88$).

4.2.7. Споредба на измерена серумска концентрација на ванкомицин 120 минути по Van 0 (Van120) и максимална концентрација на ванкомицин која е идеална при постојниот режим на дозирање – Cmax

Во рамките на истражувањето направена е анализа во однос на измерената серумска концентрација на ванкомицин на 120 минути по Van 0, односно по завршената едночасовна инфузија (означена како Van120) и пресметаната максимална концентрација на ванкомицин која се смета за идеална при постојниот режим на дозирање - Cmax (Табела 19).

Просечната вредност на Van120 кај испитаниците во целиот примерок изнесува $21,46 \pm 9,93$ mcg/ml, со минимална вредност од 5,81 и максимална од 53,73 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во целиот примерок, вредностите на концентрацијата на ванкомицин 120 минути по Van 0 - Van120 се помали од 19,44 mcg/ml (Табела 19).

Согласно Табела 19, просечната вредност на Cmax изнесува $32,75 \pm 29,64$ mcg/ml, со минимална вредност од 5,36 и максимална од 167,52 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во целиот примерок, вредностите на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин која се смета за идеална при постојниот режим на дозирање - Cmax се помали од 29,24 mcg/ml.

Табела 19. Споредба на концентрацијата на Van 120 и Cmax

Категорија	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијан а (Median)
Van120	21,46	90	9,93	5,81	53,73	19,44
Cmax	32,75	90	20,64	5,36	167,52	29,24

Табеларниот и графичкиот приказ на споредбата на просечните вредности на концентрацијата на ванкомицин 120 минути по Van 0 - Van120 и пресметаната максимална концентрација на ванкомицин која се смета за идеална при постојниот режим на дозирање - Cmax кај испитаниците во целиот примерок е даден на Табела 19 и График 16.

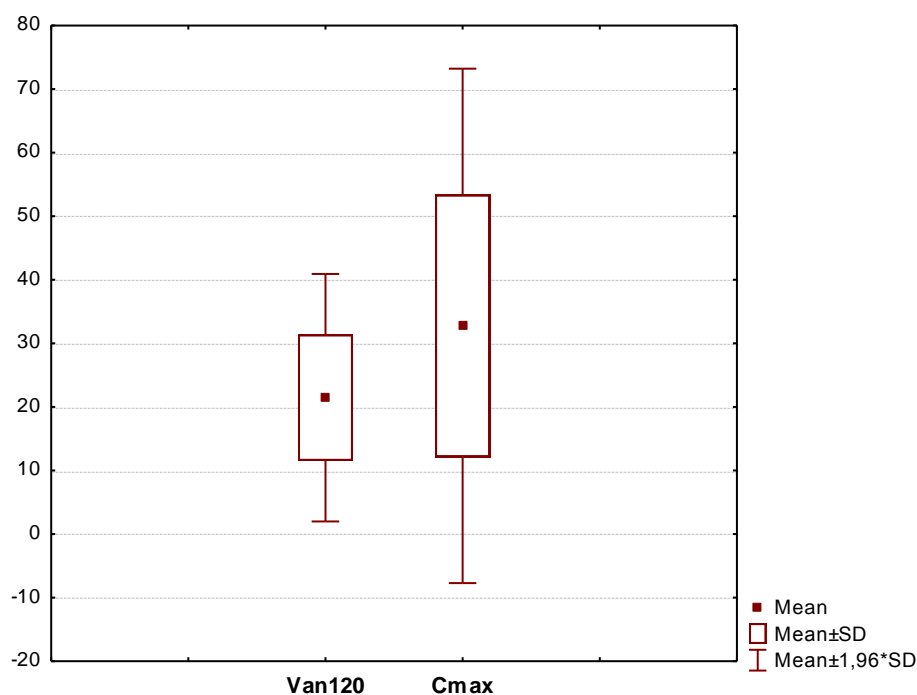


График 16. Споредба на концентрацијата на Van120 и Cmax

Направената анализата на меѓусебната зависност помеѓу концентрацијата на ванкомицин 120 минути по Van 0 - Van120 и пресметаната максимална концентрација на ванкомицин која се смета за идеална при постојниот режим на дозирање - Cmax, укажа на постоење на линеарна позитивна силна корелација (Spearman Rank Order Correlation: $R=0,6167$, $p<0,05$). Со зголемувањето на концентрацијата на ванкомицин 120 минути по Van 0 - Van120 сигнификантно се зголемува пресметаната максимална концентрација на ванкомицин која се смета за идеална при постојниот режим на дозирање - Cmax (График 16a).

Spearman Rank Order Corellation: R=0,6167

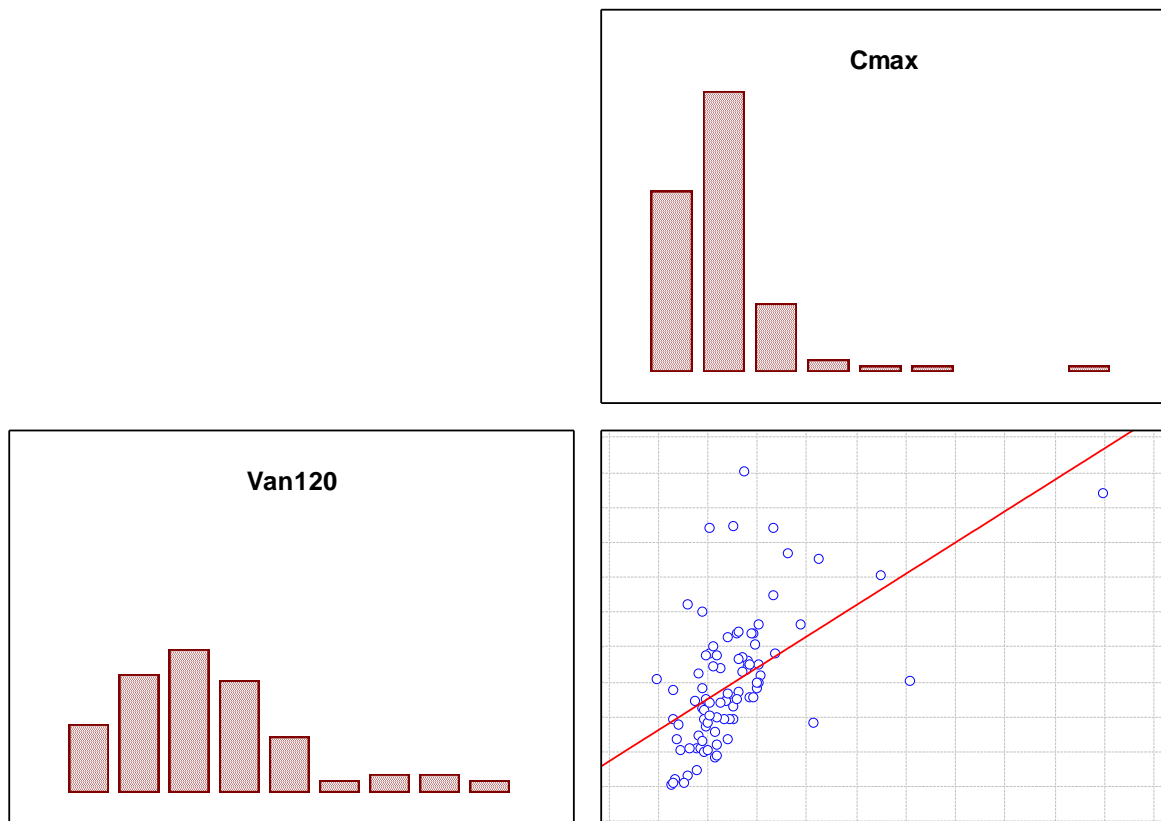


График 16а. Непараметарска корелација помеѓу концентрацијата на Van 120 и Cmax

Во рамките на истражувањето направена е дополнителна споредба на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин која се смета за идеална при постојниот режим на дозирање - Cmax, во двете испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти и б) критични хируршки пациенти. Согласно Табела 19а, просечната вредност на Cmax кај групата на пациенти со неутропенични хематолошки болести изнесува $32,65 \pm 9,46$ mcg/ml, со минимална вредност од 20,11 и максимална од 57,49 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Cmax се помали од 31,61 mcg/ml. Кај групата на критични хируршки пациенти, просечната вредност на Cmax изнесува $32,79 \pm 23,64$ mcg/ml, со минимална вредност од 5,36 и максимална од 167,52 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Cmax се помали од 27,36 mcg/ml.

Табела 19а. Споредба на концентрацијата на Стах по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	32,65	25	9,46	20,11	57,49	31,61
Критични хируршки пациенти	32,79	65	23,64	5,36	167,52	27,36

Mann-Whitney U Test: Z=0,03673 p=0,9681

*сигнификантно за p<0,05

Тестираната разлика на просечната вредност на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин која е идеална за постојниот режим на дозирање – Стах помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти, за p<0,05, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test Z=0,03673 p=0,9681) меѓу двете испитувани групи на пациенти во однос на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин за идеално дозирање Стах. Резултатите од споредбата на концентрациите на Стах по групи на пациенти се прикажани во Табела 19а и График 166.

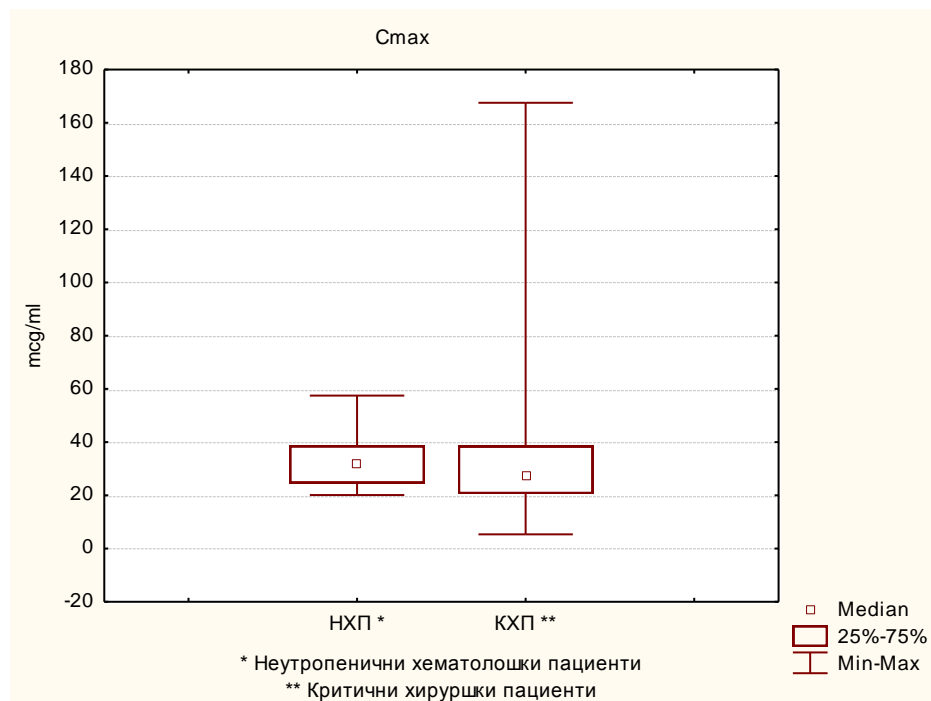


График 166. Споредба на концентрацијата на Стах по групи

Табела 196. Споредба на концентрацијата на Стах по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Пациенти со политраума	31,77	24	34,43	10,86	167,52	20,52
Пациенти со елективна хируршка интервенција	33,39	41	14,55	5,36	87,02	30,67

Mann-Whitney U Test: $Z=0,75$ $p=0,452$

*сигнификантно за $p<0,05$

Поединечната анализа на критично болните хируршки пациенти укажа дека кај пациентите хоспитализирани заради политраума просечната вредност на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин – Van-0 која се смета за соодветна за постојниот режим на дозирање изнесува $31,77 \pm 34,43$ mcg/ml, со минимална вредност од 10,86 mcg/ml и максимална од 167,52 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците од оваа група, вредностите на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин – Van-0 која се смета за соодветна за постојниот режим на дозирање се помали од 20,52 mcg/ml. Просечната вредност на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин - Van-0 која се смета за соодветна за постојниот режим на дозирање кај пациентите со елективна хируршка интервенција изнесува $33,59 \pm 14,55$ mcg/ml, со минимална вредност од 5,36 mcg/ml и максимална од 87,02 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин – Van-0 која се смета за соодветна за постојниот режим на дозирање се помали од 30,67 mcg/ml. Тестираната разлика во просечната вредност на пресметаната максимална концентрација на ванкомицин – Van-0 која се смета за соодветна за постојниот режим на дозирање помеѓу испитаниците од деветте групи за $p>0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test: $Z=0,75$ $p=0,452$).

Во рамките на истражувањето направена е и дополнителна споредба на вредностите на Van120, во двете испитувани групи на пациенти, и тоа: а) Неутропенични хематолошки пациенти и б) и Критични хируршки пациенти.

Согласно Табела 19в, просечната вредност на Van 120 кај неутропеничните хематолошки пациенти изнесува $24,15 \pm 8,30$ mcg/ml, со минимална вредност од 11,45 и максимална од 44,88 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Van 120 се помали од 24,22 mcg/ml. Кај критичните хируршки пациенти, просечната вредност на Van 120 изнесува $20,35 \pm 10,43$ mcg/ml, со минимална вредност од 5,81 и максимална од 53,73 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Van120 се помали од 18,71 mcg/ml.

Табела 19в. Споредба на концентрацијата на Van 120 по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	24,15	25	8,30	11,45	44,88	24,22
Критични хируршки пациенти	20,35	65	10,43	5,81	53,73	18,71

Mann-Whitney U Test: $Z = -1,84056$ $p = 0,06576$

*сигнификантно за $p < 0,05$

Тестираната разлика на просечната вредност на измерената максимална концентрација на ванкомицин – Van120 помеѓу испитаниците од двете групи на пациенти, за $p < 0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z = -1,84056$ $p = 0,06576$) меѓу двете испитувани групи на пациенти во однос на измерената максимална концентрација Van120. Резултатите од споредбата на концентрациите на Van 120 по групи на пациенти се прикажани во Табела 19б и График 16в.

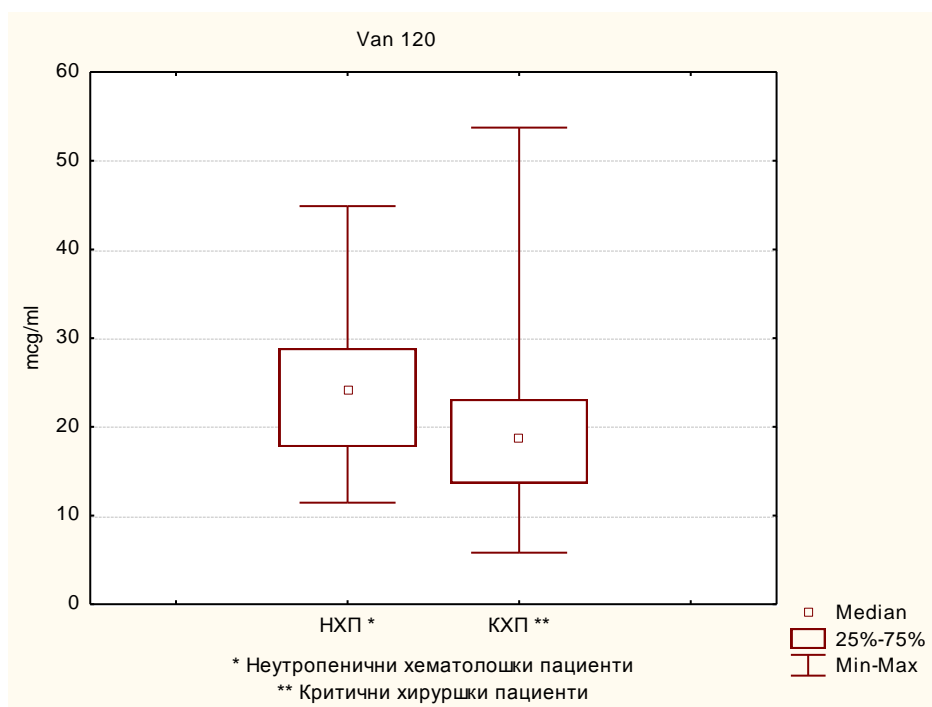


График 16в. Споредба на концентрацијата на Van 120 по групи

Табела 19г. Споредба на концентрацијата на Van 120 по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Пациенти со политраума	20,39	24	11,72	5,81	50,30	19,05
Пациенти со елективна хируршка интервенција	20,44	41	9,64	7,95	53,73	18,57

Mann-Whitney U Test: $Z=-0,16$ $p=0,873$

*сигнификантно за $p<0,05$

Поединечната анализа на критично болните хируршки пациенти укажа дека кај пациентите хоспитализирани заради политраума просечната вредност на измерената максимална концентрација на ванкомицин – Van-120 изнесува $20,39 \pm 11,72$ mcg/ml, со минимална вредност од 5,81 mcg/ml и максимална од 50,30 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците од оваа група, вредностите на измерената максимална концентрација на ванкомицин – Van-120 се помали од 19,05 mcg/ml. Просечната вредност на измерената максимална концентрација на ванкомицин - Van-120 кај пациентите со елективна хируршка интервенција изнесува $20,44 \pm 9,64$ mcg/ml, со минимална вредност од 7,95 mcg/ml и максимална од 53,73 mcg/ml. Кај 50% од испитаниците на оваа група, вредностите на измерената максимална концентрација на ванкомицин – Van-120 се помали од 18,57 mcg/ml. Тестираната разлика во просечната вредност на измерената максимална концентрација на ванкомицин – Van-120 помеѓу испитаниците од двете групи за $p>0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test: $Z=-0,16$ $p=0,873$).

4.2.8. Изолирани микроорганизми во примероците добиени од пациентите вклучени во студијата

Кај вклучените пациенти во студијата беа користени микробиолошки прегледи за да биде одреден најсоодветниот режим на дозирање со ванкомицин. Од вкупно 90 пациенти кај 28 пациенти беа изолирани микроорганизми во испратениот примерок за микробиолошка обработка, додека кај останатите 62 не беше испратен примерок или микробиолошкиот наод беше негативен.

Во однос на основна болест, кај пациентите хоспитализирани заради неутропенични хематолошки болести позитивен наод е утврден кај 7 (28%) од пациентите. Кај пациентите со политраума позитивен наод е добиен кај 16 (66,7%) додека кај пациентите со елективна хируршка интервенција позитивен наод е утврден кај 5 (12,2%), Од вкупниот примерок на пациенти, позитивен наод е добиен кај 28 (31,11%) од пациентите. Анализата укажа дека, за $p < 0,05$, постои статистички сигнификантна разлика меѓу трите групи во однос на негативен т.е. позитивен наод (Pearson Chi-square=21,1146, df=2, $p=0,000026$). Подеталната анализа укажа дека, за $p < 0,05$, постои статистички сигнификантна разлика помеѓу неутропеничните хематолошки пациенти и пациентите со политраума (Pearson Chi-square=7,35, df=1, $p=0,0067$). Согласно направената анализа, неутропеничните хематолошки пациенти имаат за 5,14 пати поголема веројатност за негативен наод споредено со пациентите со политраума [OR=5,14 (1,51 – 21,26) 99%CI]. За $p > 0,05$, статистички сигнификантна разлика не е согледана при анализата на неутропеничните хематолошки пациенти и пациентите со елективна хирургија (Pearson Chi-square=2,61, df=1, $p=0,1063$) како ни помеѓу пациентите со политраума и пациентите со елективна хируршка интервенција (Pearson Chi-square=2,61, df=1, $p=0,1063$)

Табела 20. Дескриптивна анализа на примерокот според мерена/претпоставена телесна тежина и основна болест

Пациенти		Микробиолошки наод		Вкупно
		негативен	Позитивен	
Неутропенични хематолошки пациенти	Број	18	7	25
	%	72%	28%	
Пациенти со политраума	Број	8	16	24
	%	33,33%	66,67%	
Пациенти со елективна хируршка интервенција	Број	36	5	41
	%	87,80%	12,20%	
Вкупно	Број	62	28	90
	%	68,89%	31,11%	100%

Pearson Chi-square=21,1146, df=2, p=0,000026*

*сигнификантно за p<0,05

Pearson Chi-square=7,35, df=1, p=0,0067*

неутропенични хематолошки/пациенти со политраума

Pearson Chi-square=2,61, df=1, p=0,1063

неутропенични хематолошки/елективна хирургија

Pearson Chi-square=2,61, df=1, p=0,1063*

пациенти со политраума/ елективна хирургија

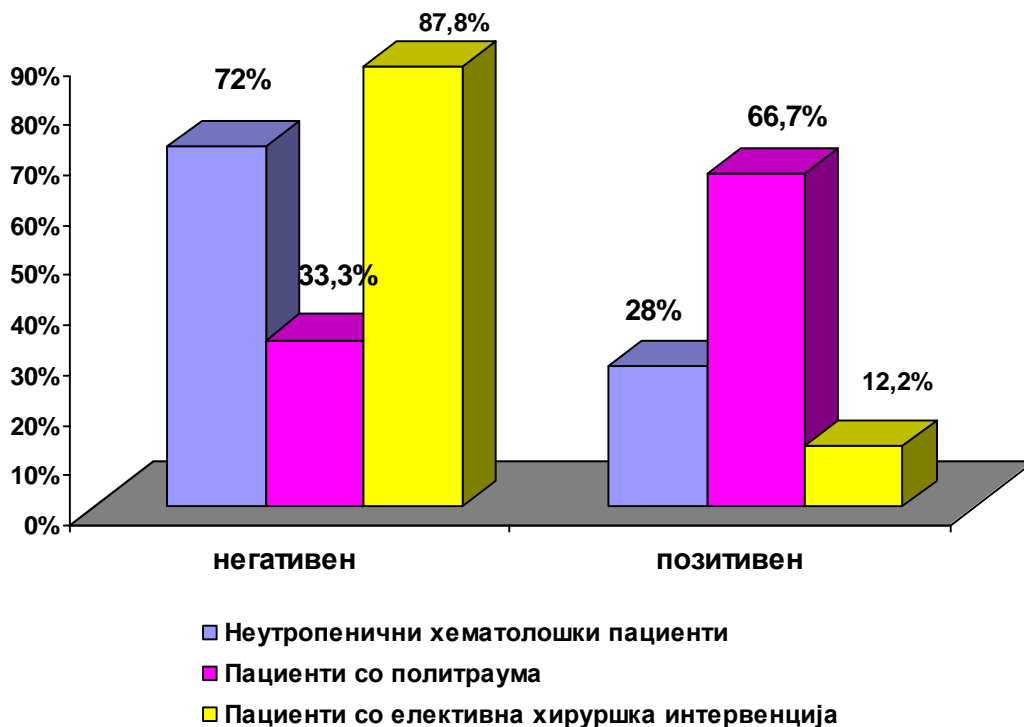


График 17. Микробиолошки наод според основна болест на пациентите

Изолираните микроорганизми понатаму беа поделени на четири групи според добиениот наод. Во првата група беа вклучени изолираните микроорганизми од групата на стафилококи, меѓу кои коагулаза негативен стафилокок, стафилококус ауреус и метицилин резистентен стафилококус ауреус (MRSA), со вкупно изолирани 13 микроорганизми. Во втората група беа вклучени изолирани микроорганизми од групата на стрептококи, односно ентерококите, со 12 изолирани наоди. Во третата група беа ентеробактериите со 1 изолат и четвртата беше составена од не-ентеробактерии, односно *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter sp.* со 4 изолати.

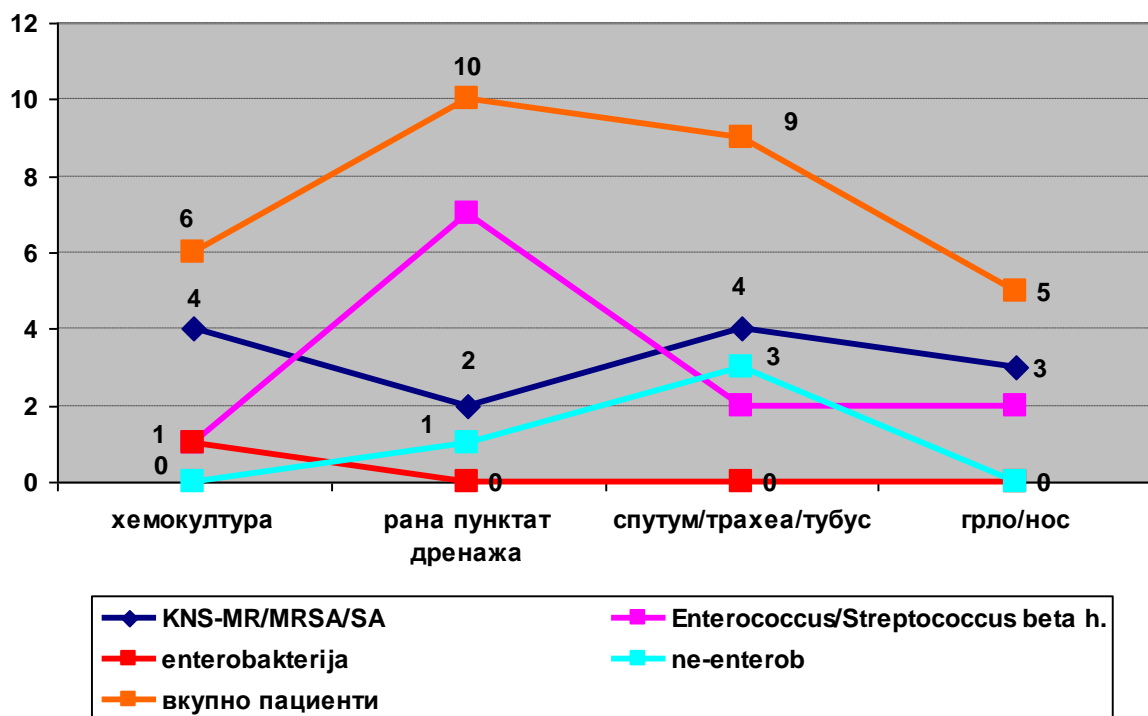


График 18. Микробиолошки наод според примерок и изолиран микроорганизам

4.2.9. Волумен на дистрибуција - Vd

Волуменот на дистрибуција (Vd) на ванкомицин е значаен фармакокинетски параметар за пресметување на другите фармакокинетски параметри, како C_{min}, C_{max}, AUC и константата на елиминација, кои се меѓучекори во овие пресметувања.

Во рамките на истражувањето направена е споредба на вредностите на волуменот на дистрибуцијата - Vd, во три испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти; б) пациенти со политраума и в) пациенти со елективна

хируршка интервенција. Табеларниот приказ на анализа на примерокот според волуменот на дистрибуцијата - Vd и основната болест е даден на Табела 21.

Табела 21. Споредба на волумен на дистрибуција - Vd по три групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијан а (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	42,75	25	11,95	34,20	87,98	39,90
Пациенти со политраума	51,34	24	11,62	31,92	74,70	50,44
Пациенти со елективна хируршка интервенција	49,51	41	11,70	27,36	78,85	46,17

Analysis of variance – ANOVA: F=3,7996; df=87; p=0,02618*

*сигнификантно за p<0,05

Согласно Табела 21, просечната вредност на волуменот на дистрибуцијата - Vd кај групата на неутропенични хематолошки пациенти изнесува 42,75±11,95 L, со минимална вредност од 34,20 и максимална од 87,98 L. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на волуменот на дистрибуцијата - Vd се помали од 39,90 L. Кај групата на пациенти со политраума, просечната вредност на волуменот на дистрибуцијата - Vd изнесува 51,34±11,62 L, со минимална вредност од 31,92 и максимална од 74,70 L. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на волуменот на дистрибуцијата - Vd се помали од 50,44 L. Кај групата на пациенти со елективна хируршка интервенција, просечната вредност на волуменот на дистрибуцијата - Vd изнесува 49,51±11,70 L, со минимална вредност од 27,36 и максимална од 78,85 L. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Vd се помали од 46,17 L.

Анализата на варијанса - ANOVA, за p<0,05 (F=3,7996 и p=0,0262) укажува на статистички сигнификантна разлика во волуменот на дистрибуцијата - Vd меѓу трите испитувани групи на пациенти. Резултатите од споредбата на волуменот на дистрибуцијата - Vd по групи на пациенти се прикажани во Табела 21 и График 19.

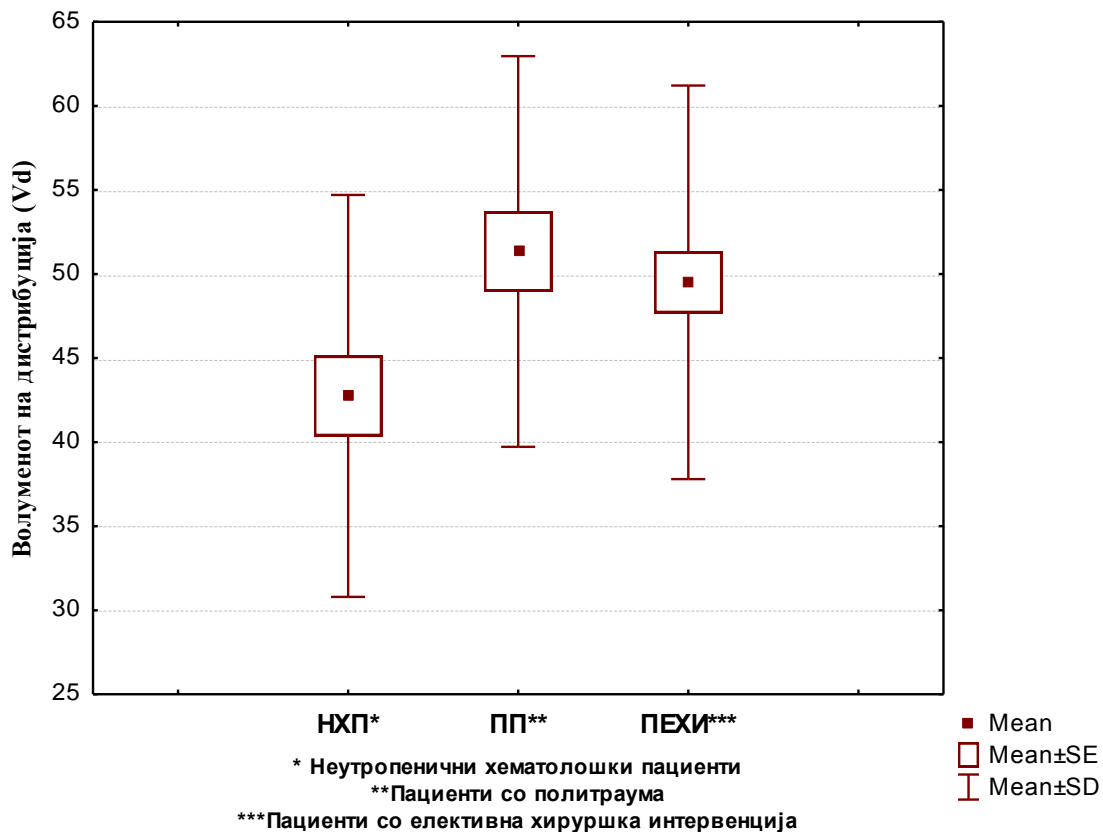


График 19. Споредба на волуменот на дистрибуцијата - Vd по групи

За согледување на причината за добиената сигнификантна разлика, волуменот на дистрибуцијата - Vd за секоја група на пациенти е анализирана во однос на останатите групи со примена на Post hoc - Tukey significant difference (HSD) тест и истата е прикажано во Табела 21a дадена подолу во текстот. Согласно Post hoc - Tukey significant difference тест (HSD), за $p < 0,05$, постои статистички сигнификантна разлика во однос на волуменот на дистрибуцијата - Vd само помеѓу групата на пациенти со неутропенични хематолошки болести и групата на пациенти со политраума ($p = 0,0325$). За $p > 0,05$, не е утврдена статистички сигнификантна разлика во однос на волуменот на дистрибуцијата - Vd помеѓу: а) неутропеничните хематолошки пациенти и пациентите со елективна хируршка интервенција ($p = 0,409416$) и б) пациентите со елективна хируршка интервенција и пациентите со политраума ($p = 0,8163$).

Табела 21а. Post hoc - Tukey significant difference (HSD) тест за Vd по групи на пациенти

Пациенти	Неутропенични хематолошки пациенти R:42,748	Пациенти со политраума R:51,342	Пациенти со елективна хируршка интервенција R:49,506
Неутропенични хематолошки пациенти		0,032529	0,066120
Пациенти со политраума	0,032529		0,816309
Пациенти со елективна хируршка интервенција	0,066120	0,816309	

Во рамките на истражувањето направена е анализа на споредба на вредностите на волуменот на дистрибуцијата - Vd, во две испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти и б) критични хируршки пациенти (Табела 22)..

Табела 22. Споредба на волумен на дистрибуција - Vd по две групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијан а (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	42,75	25	11,95	34,20	87,98	39,90
Критични хируршки пациенти	50,18	65	11,62	27,36	78,85	48,14

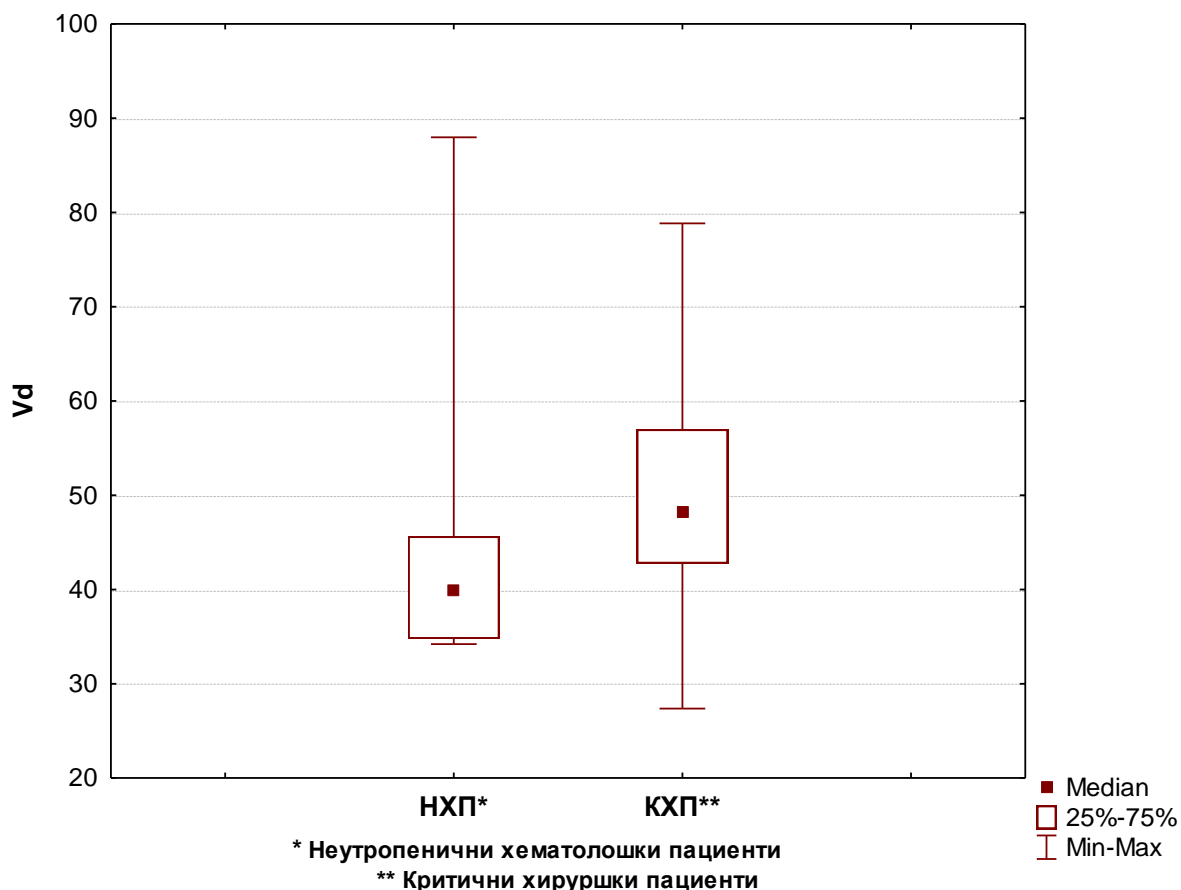
Mann-Whitney U Test: Z=-3,333 p=0,0008

*сигнификантно за p<0,05

Согласно Табела 22, просечната вредност на волуменот на дистрибуцијата - Vd кај групата на неутропенични хематолошки пациенти изнесува 42,75±11,95 L, со минимална вредност од 34,20 и максимална од 87,98 L. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на волуменот на дистрибуцијата - Vd се помали од 39,90 L. Кај групата на критични хируршки пациенти, просечната вредност на волуменот на дистрибуцијата - Vd изнесува 50,18±11,61 L, со минимална вредност од 27,36 и

максимална од 78,85 L. Кај За $p < 0,05$, анализата укажа на статистички сигнификантна разлика во однос на волуменот на дистрибуцијата – V_d (Mann-Whitney U Test: $Z = -3,333$ $p = 0,0008$) во прилог на пациентите од групата на критични хируршки пациенти.

График 19а. Споредба на волумен на дистрибуција - V_d по две групи



4.2.10. Полуживот на елиминација на ванкомицин – $T/2$

Полуживотот на елиминација ($T/2$) на ванкомицин е значаен фармакокинетски параметар за пресметување на другите фармакокинетски параметри, како C_{min} , C_{max} , AUC и константата на елиминација, кои се меѓучекори во овие пресметувања.

Во рамките на истражувањето направена е споредба на вредностите на полуживотот на елиминација на ванкомицин – $T/2$, во трите испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти; б) пациенти со политраума и в) пациенти со

елективна хируршка интервенција. Табеларниот приказ на анализа на примерокот според полуживотот на ванкомицин – T/2 и основната болест е даден на Табела 23.

Табела 23. Споредба на полуживотот на ванкомицин – T/2 по три групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	7,69	25	6,51	2,72	32,09	5,67
Пациенти со политраума	14,73	24	20,98	3,67	92,90	7,47
Пациенти со елективна хируршка интервенција	12,09	41	9,32	3,22	53,18	8,65

Analysis of variance – ANOVA: F=1,8687; df=87; p=0,1605

*сигнификантно за p<0,05

Согласно Табела 23, просечната вредност на полуживотот на ванкомицин – T/2 кај неутропеничните хематолошки пациенти изнесува 7,69±14,73 часови, со минимална вредност од 2,72 и максимална од 32,09 часа. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на полуживотот на ванкомицин – T/2 се помали од 5,67 часа. Кај пациентите со политраума, просечната вредност на полуживотот на ванкомицин – T/2 изнесува 14,73±20,98 часови, со минимална вредност од 3,67 и максимална од 92,90 часа. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на полуживотот на ванкомицин – T/2 се помали од 7,47 часа. Кај пациентите со елективна хируршка интервенција, просечната вредност на полуживотот на ванкомицин – T/2 изнесува 12,09±9,32 часови, со минимална вредност од 3,22 и максимална од 53,18 часа. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на Tmax се помали од 8,65 часа.

Анализата на варијанса, за p>0,05 (F=1,8687 и p=0,1605) не укажа на статистички сигнификантна разлика во полуживотот на ванкомицин – T/2 меѓу трите испитувани групи на пациенти. Резултатите од споредбата на полуживотот на ванкомицин – T/2 по групи на пациенти се прикажани во Табела 23 и График 20 .

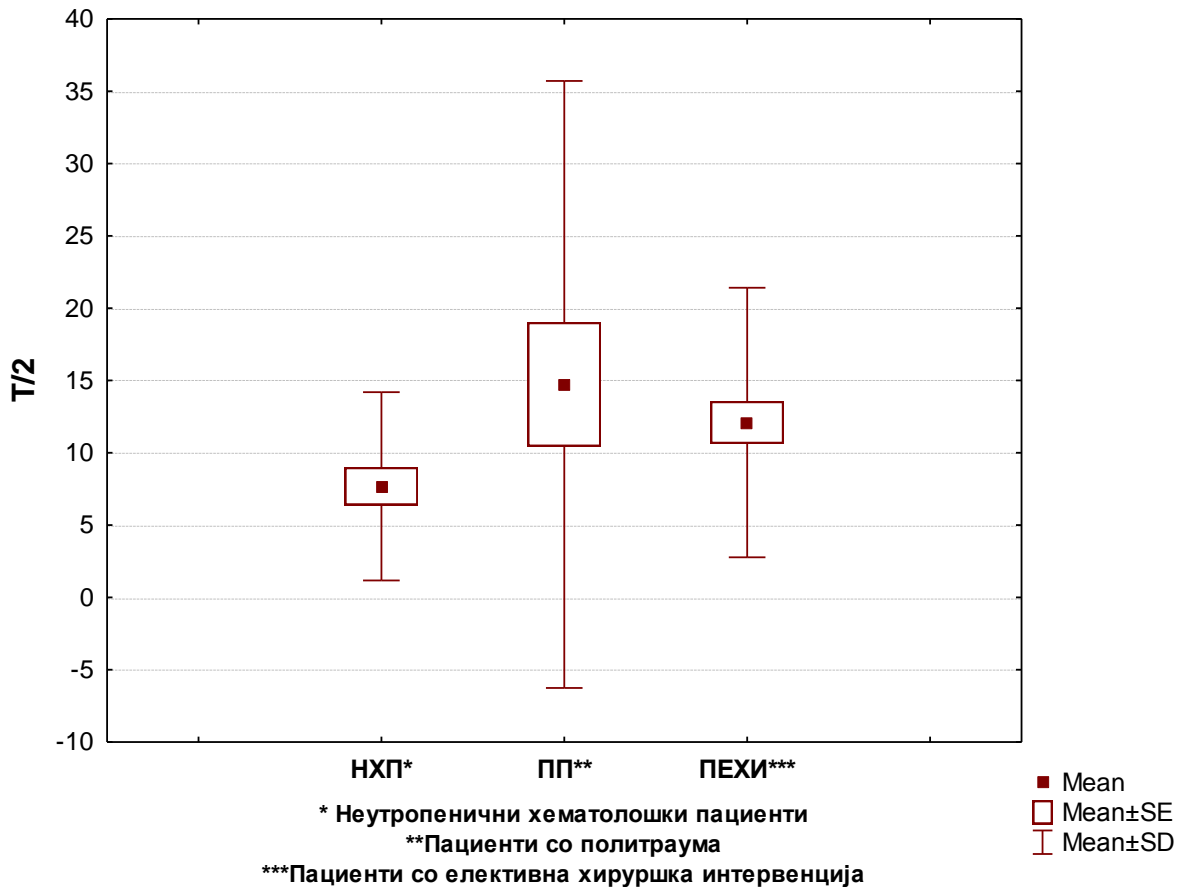


График 20. Споредба на полуживотот на елиминација на ванкомицин – T/2 по три групи

Во рамките на истражувањето направена е споредба на вредностите на полуживотот на елиминација на ванкомицин – T/2, во две испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти и б) критични хируршки пациенти (Табела 23а)..

Согласно Табела 23а, просечната вредност на полуживотот на елиминација на ванкомицин – T/2, изнесува $7,69 \pm 6,5$ часови, со минимална вредност од 2,72 и максимална од 32,09 часа. Кај групата на критични хируршки пациенти, просечната вредност на полуживотот на елиминација на ванкомицин – T/2 изнесува $13,07 \pm 14,63$ часа, со минимална вредност од 3,22 и максимална од 92,90 часа. Кај 50% од испитаниците од двете групи, вредностите на полуживотот на елиминација на ванкомицин – T/2 се консеквентно помали од 5,67 v.s. 8,32 часа. За $p < 0,05$, анализата

укажа на статистички сигнификантна разлика во однос на полуживотот на ванкомицин – T/2 (Mann-Whitney U Test: $Z=-3,2384$ $p=0,0012$) во прилог на пациентите од групата на критични хируршки пациенти.

Табела 23а. Споредба на полуживотот на ванкомицин – T/2 по две групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	7,69	25	6,501	2,72	32,09	5,67
Критични хируршки пациенти	13,07	65	14,63	3,22	92,90	8,32

Mann-Whitney U Test: $Z=-3,2384$ $p=0,0012$

*сигнификантно за $p<0,05$

Графичкиот приказ на вредностите на полуживотот на ванкомицин – T/2 по две групи е даден на График 20а.

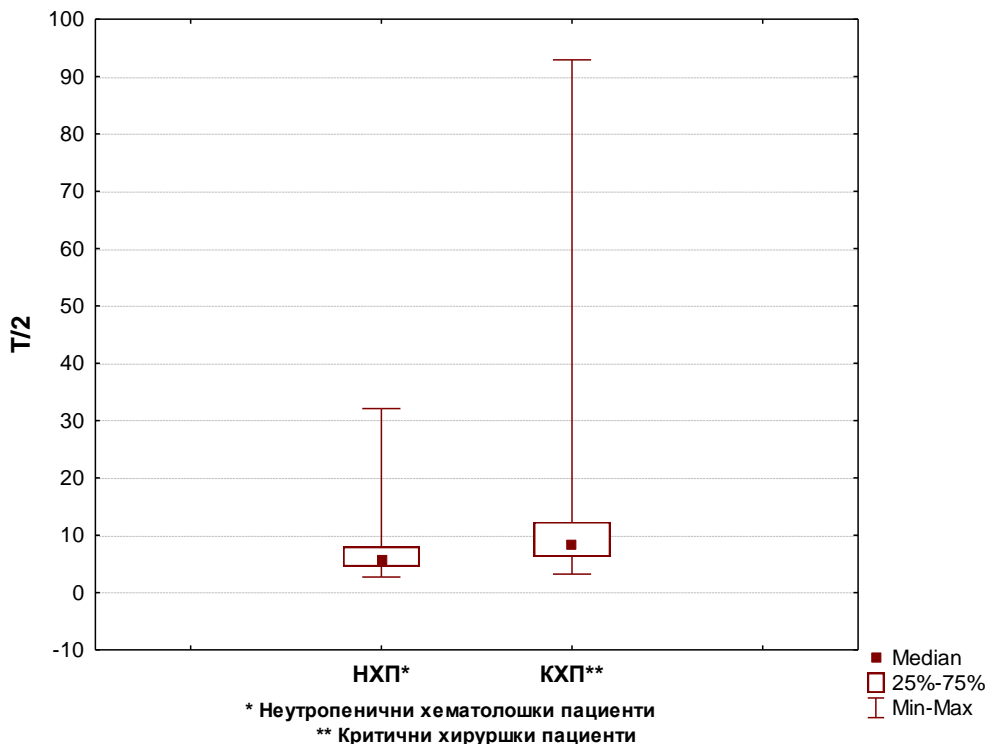


График20а. Споредба на полуживотот на елиминација на ванкомицин – T/2 по две групи

4.2.11. Концентрација на ванкомицин во однос на референтна вредност за микробиолошки изолат

Во рамките на истражувањето направена е анализа на измерената серумска концентрација на ванкомицин во однос на референтната вредност за концентрација на ванкомицин, според докажан микробиолошки изолат во примерок кај пациентите, како можен причинител на лекуваната инфекција. Литературните податоци препорачуваат серумска концентрација на ванкомицин од 10-15 mcg/ml ако е микробиолошки докажан соодветен микроорганизам за лекување со ванкомицин, а серумска концентрација на ванкомицин од 5-10 mcg/ml ако не е докажан микроорганизам, но постои клиничка индикација за вклучување на терапија со ванкомицин. Согласно Табела 24, направена е поделба во три групи и тоа: а) нормална односно соодветна серумска концентрација на ванкомицин во однос на претходно појаснетите референтни вредности; б) серумска концентрација под нормалната референтна вредност на ванкомицин и в) серумска концентрација над нормалната референтна вредност. Анализата укажа дека во целиот примерок, согласно референтните вредности, само кај 38 (42,22%) од случаите има нормална референтна концентрација на ванкомицин. Вредности на концентрацијата на ванкомицин под нормалната референтна вредност е согледана кај 27 (30%) пациенти, додека вредности на концентрацијата над нормалната референтна вредност е најдена кај 25 (27,78%) пациенти (табела 20). Кај пациентите со неутропенични хематолошки болести концентрација која е нормална, под нормална и над нормална референтна вредност имало кај консеквентно 11 (44%) v.s. 8 (32%) v.s.6 (24%) пациенти. Кај пациентите со критични хируршки интервенции овие вредности изнесувале за нормала, под нормала и над нормала консеквентно 27 (41,54%) v.s.19 (29,23%) v.s.19 (29,23%). За $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двата оддели во однос на концентрацијата на ванкомицин според референтни вредности за постоење на микробиолошки изолат (Pearson Chi-square:0,249911, df=2, p=0,882).

Табела 24. Концентрација на ванкомицин во однос на референтна вредност за микробиолошки изолат според основна болест

Концентрација на ванкомицин според референтна вредност		Пациенти		Вкупно
		Неутропенични хематолошки пациенти	Критични хируршки пациенти	
нормална	Број	11	27	38
	%	44%	41,54%	42,22%
под нормала	Број	8	19	27
	%	32%	29,23%	30%
над нормала	Број	6	19	25
	%	24%	29,23%	27,78%
Вкупно	Број	25	65	90
	%	27,78%	72,22%	100%

Pearson Chi-square=0,249911, df=2, p=0,8825

*сигнификантно за p<0,05

Табеларниот и графичкиот приказ на пациентите од двете групи во однос на концентрацијата на ванкомицин според референтните вредности за микробиолошки изолат е даден во Табела 24 и График 21.

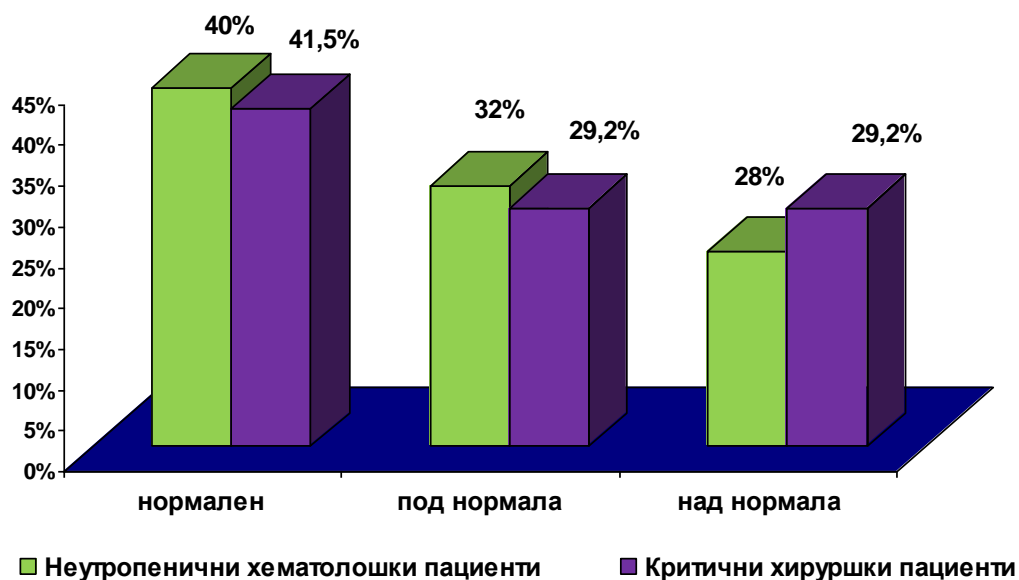


График 21. Концентрација на ванкомицин во однос на референтна вредност за микробиолошки изолат според основна болест

Табела 24а. Концентрација на ванкомицин во однос на референтна вредност за микробиолошки изолат кај критично болни хируршки пациенти

Концентрација на ванкомицин според референтна вредност		Критични хируршки Пациенти		Вкупно
		Пациенти со политраума	Пациенти со елективна хируршка интервенција	
нормална	Број	6	21	27
	%	25%	51,2%	41,54%
под нормала	Број	10	9	19
	%	41,7%	22%	29,23%
над нормала	Број	8	11	19
	%	33,3%	27%	29,23%
Вкупно	Број	24	41	65
	%	37%	63%	100%

4.2.12. Нормална/токсична концентрација на ванкомицин при Van 0

Направена е анализа на примерокот според во литературата препорачаните вредности за нормална/можна токсична концентрацијата на ванкомицин при Van 0. Литературните препораки предвидуваат можна токсична реакција кај пациентите кај кои се евидентираат измерени серумски концентрации ≥ 15 mcg/ml додека вредностите < 15 mcg/ml се сметаа за потенцијално нетоксични, овде означени како нормални. Во целиот примерок, нормална концентрација на ванкомицин е согледана кај 70 (80%) од пациентите, додека можна токсична концентрација е најдена кај 18 (20%) од пациентите. Кај неутропеничните хематолошки пациенти нормална v.s. можна токсична концентрација на ванкомицин при Van0 имало кај консеквентно 21 (84%) v.s. 4 (16%) пациенти. Кај критично болните хируршки пациенти овој однос изнесувал консеквентно 51 (78,46%) v.s. 14 (21,54%) пациенти. За $p>0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи во однос на нормална/можна токсична концентрацијата на ванкомицин при Van 0 (Fisher Exact two tailed: $p=0,769$).

Табела 25. Анализа на примерокот според нормална/можна токсична концентрација на ванкомицин при Van 0 и основна болест

Пациенти		Концентрација на ванкомицин при Van 0		Вкупно
		< 15 нормална	≥ 15 токсична	
Неутропенични хематолошки пациенти	Број	21	4	25
	%	84%	16%	27,78%
Критични хируршки пациенти	Број	51	14	65
	%	78,46%	21,54%	72,22%
Вкупно	Број	72	18	90
	%	80%	20%	100%

Fisher Exact two tailed: p=0,7686

*сигнификантно за p<0,05

Табеларниот и графичкиот приказ на пациентите од двете групи во однос на нормална/можна токсична концентрацијата на ванкомицин при Van 0 е даден во Табела 25 и График 22.

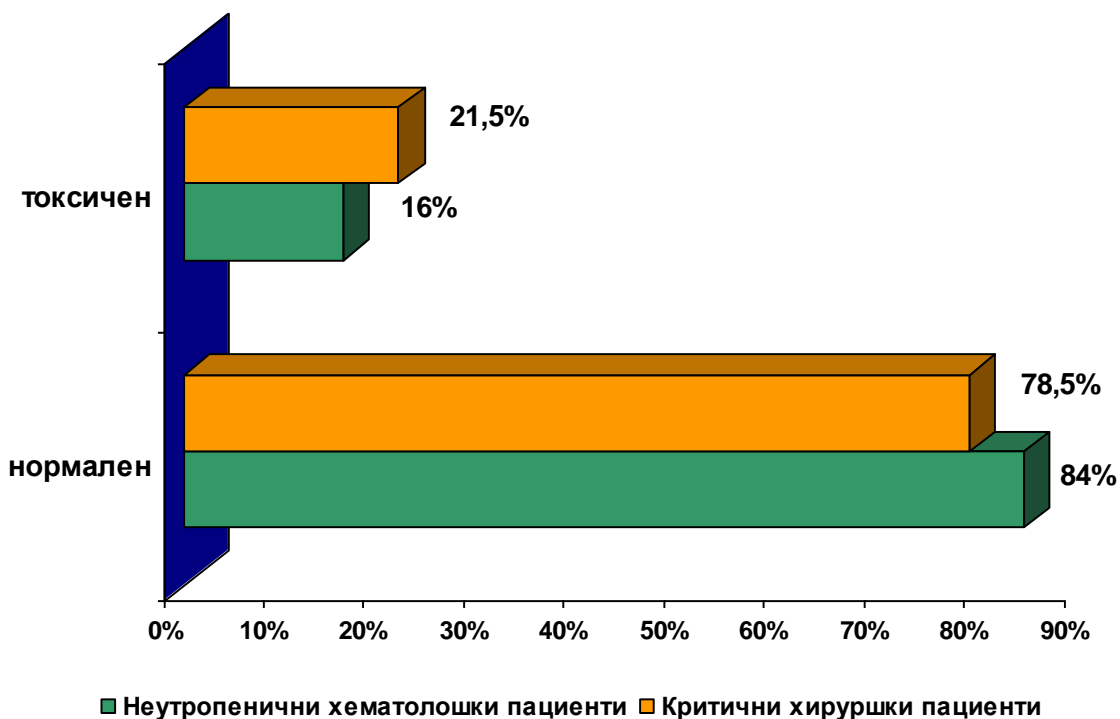


График 22. Анализа на примерокот според нормални/токсична концентрација на ванкомицин при Van 0 и основна болест

Направена е дополнителна анализа на групата на пациенти со политраума и групата на пациенти со елективна хируршка интервенција во однос на нормална т.е. тиксична вредност на Van 0. Согласно Табела 25а, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос нормална т.е. тиксична вредност на Van 0 (Pearson Chi-square=3,13, df=1, p=0,0767).

Табела 25а. Вредности на нормална/можна токсична концентрација на ванкомицин при Van 0 кај критично болни хируршки пациенти

Критични хируршки пациенти		Концентрација на ванкомицин при Van 0		Вкупно
		< 15 нормална	≥ 15 токсична	
Пациенти со политраума	Број	16	8	25
	%	66,7%	33,3%	37%
Пациенти со елективна хируршка интервенција	Број	35	6	41
	%	85,7%	14,6%	63%
Вкупно	Број	51	14	65
	%	78,46%	21,54%	100%

Pearson Chi-square=3,13, df=1, p=0,0767

*сигнификантно за p<0,05

4.2.13. AUC₀₋₂₄

Како еден од главните параметри за одредување на терапија со ванкомицин во согласност со референтните вредности од литературата се појавува параметарот AUC/MIC. Тој означува изложеност на предизвикувачот на инфекцијата на одредена антибиотска концентрација во однос на осетливоста на микроорганизмот кон тој антибиотик. Заради тоа беше направена анализа на вредностите за AUC во однос на местото на хоспитализација.

Вредностите на AUC₀₋₂₄ се пресметувани според формулите наведени во Материјал и методи. Најзначаен фармакокинетски/фармакодинамски параметар во ова испитување беше AUC/MIC, кој се препорачува да биде поголем од 400, за да се очекува успешна терапија со ванкомицин. Затоа пресметувани се AUC/MIC вредностите за различни минимални инхибиторни концентрации на бактериите кај кои се применува

ванкомицинот. Гранични MIC вредностите за стафилококите се 1 mcg/ml и 2 mcg/ml. Вредностите на AUC/MIC за MIC = 1 се идентични со AUC₀₋₂₄.

Во рамките на истражувањето направена е споредба на вредностите на AUC/ MIC₁, кој се препорачува да биде поголем од 400, за да се очекува успешна терапија со ванкомицин. Затоа пресметувани се AUC/MIC вредностите за различни минимални инхибиторни концентрации на бактериите кај кои се применува ванкомицинот. Гранични MIC вредностите за стафилококите се 1 mcg/ml и 2 mcg/ml. Вредностите на AUC/MIC за MIC = 1 се идентични со AUC₀₋₂₄.

Во рамките на истражувањето направена е споредба на вредностите на AUC/ MIC₁, во три испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти; б) пациенти со политраума и в) пациенти со елективна хируршка интервенција. Табеларниот приказ на анализа на примерокот според AUC при MIC=1 и основната болест е даден на Табела 26.

Табела 26. Споредба на AUC односно AUC/MIC при MIC = 1 по групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијан а (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	473,58	25	246,99	189,57	1234,57	450,45
Пациенти со политраума	619,12	24	856,92	150,83	4166,67	349,21
Пациенти со елективна хируршка интервенција	571,48	41	279,93	184,16	1428,57	480,08

Analysis of variance – ANOVA: F=0,5572; df=87; p=0,5748

*сигнификантно за p<0,05

Согласно Табела 26, просечната вредност на AUC кај неутропеничните хематолошки пациенти изнесува 473,58±246,99 mcg*h/ml, со минимална вредност од 189,57 и максимална од 1234,57 mcg*h/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на AUC/MIC₁ се помали од 450,45 mcg*h/ml. Кај пациентите со политраума, просечната вредност на AUC изнесува 619,12±856,92 mcg*h/ml, со минимална

вредност од 150,83 и максимална од 4166,67 mcg*h/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на AUC/MIC₁ се помали од 349,21 mcg*h/ml. Кај пациентите со елективна хируршка интервенција, просечната вредност на AUC изнесува 571,48±279,93 mcg*h/ml, со минимална вредност од 184,16 и максимална од 1428,57 mcg*h/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на AUC/MIC₁ се помали од 480,08 mcg*h/ml.

Анализата на варијанса - ANOVA, за p>0,05 (F=0,5572 и p=0,5748) не укажува на статистички сигнификантна разлика во вредностите на AUC/MIC₁ меѓу трите испитувани групи на пациенти. Резултатите од споредбата на вредностите на AUC односно AUC/MIC₁ по групи на пациенти се прикажани во Табела 22а и График 23.

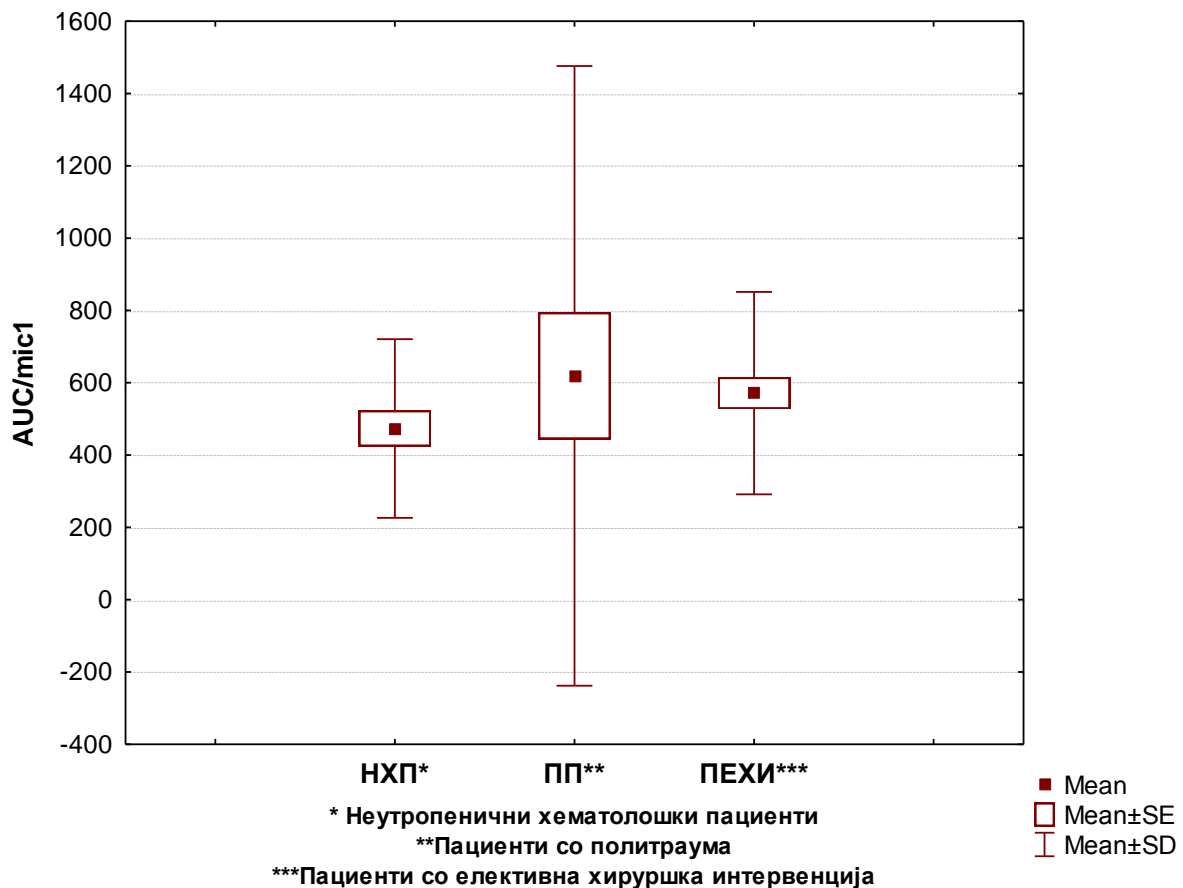


График 23. Споредба на AUC односно AUC/MIC₁ по три групи

Во рамките на истражувањето направена е споредба на вредностите на AUC/ MIC₁, во две испитувани групи на пациенти, и тоа: а) неутропенични хематолошки пациенти и б) критични хируршки пациенти (Табела 26а)..

Согласно Табела 26а, просечната вредност на AUC/ MIC₁, кај неутропеничните хематолошки пациенти изнесува 473,58±246,99 mcg*h/ml, со минимална вредност од 189,57 и максимална од 1234,57 mcg*h/ml. Кај 50% од испитаниците во оваа група, вредностите на AUC/MIC₁ се помали од 450,45 mcg*h/ml. Кај групата на критични хируршки пациенти, просечната вредност на AUC/ MIC₁ изнесува 589,07±559,83, со минимална вредност од 150,83 и максимална од 4166,67. Кај 50% од испитаниците од двете групи, вредностите на AUC/ MIC₁ се консеквентно помали од 450,45 v.s 446,43. За p<0,05, анализата не укажа на статистички сигнификантна разлика во однос на полуживотот на AUC/ MIC₁, (Mann-Whitney U Test: Z=-3,2384 p=0,0012) во прилог на пациентите од групата на критични хируршки пациенти.

Табела 26а. Споредба на AUC/ MIC₁ по две групи

Пациенти	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијан а (Median)
Неутропенични хематолошки пациенти	473,58	25	246,99	189,57	1234,57	450,45
Критични хируршки пациенти	589,07	65	559,83	150,83	4166,67	446,43

Mann-Whitney U Test: Z=-0,621573 p=0,534223

*сигнификантно за p<0,05

4.2.14. AUC /MIC₁

Направена е анализа на примерокот во истражувањето во однос на AUC/ MIC₁ со поделба на овие вредности на референтните: а) < 400 mcg x h/ml и б) ≥ 400 mcg x h/ml. Табеларниот приказ на анализа на примерокот според AUC/MIC₁ >/< 400 mcg x h/ml и основна болест е даден на Табела 27.

Табела 27. Анализа на примерокот според AUC/MIC₁ под / над 400 mcg x h/ml и основна болест

Пациенти		AUC/MIC ₁		Вкупно
		< 400	≥ 400	
Неутропенични хематолошки пациенти	Број	10	15	25
	%	40%	60%	27,78%
Критични хируршки пациенти	Број	27	38	65
	%	41,54%	58,46%	72,22%
Вкупно	Број	37	53	90
	%	41,11%	58,89%	100%

Pearson Chi-square=0,01765, df=1, p=0,8943

*сигнификантно за p<0,05

Во целиот примерок AUC/MIC₁ вредности < 400 mcg*h/ml имало кај 37 (41,11%) од пациентите, а вредности ≥ 400 имало кај 53 (58,89%) пациенти. Кај неутропеничните хематолошки пациенти вредностите на AUC/MIC₁ < односно > 400 mcg*h/ml се консеквентно 10 (40%) v.s. 15 (60%) пациенти, а кај критичните хируршки пациенти тие изнесуваат 27 (41,54%) v.s. 38 (58,89%) пациенти. За p>0,05, не е утврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи во однос на AUC/MIC₁ под/над 400 (Pearson Chi-square=0,018, df=1, p=0,8943). Графичкиот приказ на анализа на примерокот според AUC/MIC₁ и основна болест е даден на График 24 подолу во текстот.

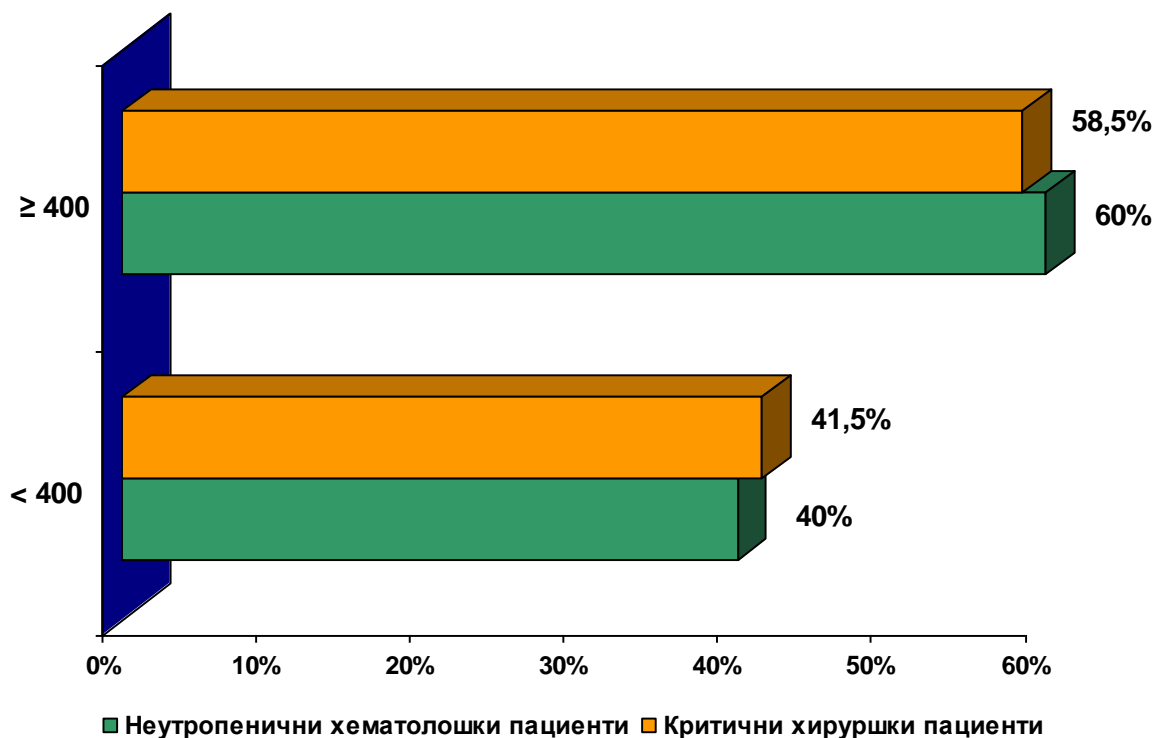


График 24. Анализа на примерокот според AUC/MIC_1 и основна болест

Направена е дополнителна анализа на групата на пациенти со политраума и групата на пациенти со елективна хируршка интервенција во однос на вредностите на AUC/MIC_1 под/над 400 (Табела 27а). Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос вредностите на AUC/MIC_1 под/над 400 (Pearson Chi-square=3,13, df=1, p=0,0767).

Табела 27а. Анализа на примерокот според AUC/MIC_1 под / над 400 mcg x h/ml и основна болест по две групи

Критични хируршки пациенти	AUC/MIC_1		Вкупно	
	< 400	< 400		
Пациенти со политраума	Број	13	11	24
	%	54,17%	45,83%	
Пациенти со елективна хируршка интервенција	Број	14	27	41
	%	34,15%	65,85%	
Вкупно	Број	27	38	65
	%	41,54%	58,46%	100%

Pearson Chi-square=2,49864, df=1, p=0,113948

*сигнификантно за $p < 0,05$

4.2.15. AUC/MIC₂

Направена е анализа на примерокот во истражувањето во однос на AUC/MIC₂ при што е направена поделба на овие вредности на: а) < 400 и б) ≥ 400. Табеларниот приказ на анализа на примерокот според AUC/MIC₂ и основна болест е даден на Табела 28.

Табела 28. Анализа на примерокот според AUC/MIC₂ под / над 400 mcg*h/ml и основна болест

Пациенти		AUC/MIC ₂		Вкупно
		< 400	≥ 400	
Неутропенични хематолошки пациенти	Број	23	2	25
	%	92%	8%	27,78%
Критични хируршки пациенти	Број	55	10	65
	%	84,62%	15,38%	72,22%
Вкупно	Број	78	12	90
	%	86,67%	13,33%	100%

Fisher exact two tailed test: p=0,4985

*сигнификантно за p<0,05

Во целиот примерок AUC/MIC₂ со вредности < 400 mcg*h/ml имало кај 78 (86,67%) од пациентите, а вредности ≥ 400 mcg*h/ml имало кај 12 (13,33%) пациенти. Кај неутропеничните хематолошки пациенти вредностите на AUC/MIC₂ < односно > 400 mcg*h/ml се консеквентно 23 (92%) v.s. 2 (8%) пациенти, а кај критичните хируршки пациенти тие изнесуваат 55 (84,62%) v.s. 10 (15,38%) пациенти. За p>0,05, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи во однос на AUC/MIC₂ под/над 400 mcg*h/ml (Fisher exact two tailed test p=0,4985).

Графичкиот приказ на анализа на примерокот според AUC/MIC₂ и основна болест е даден на График 25 подолу во текстот.

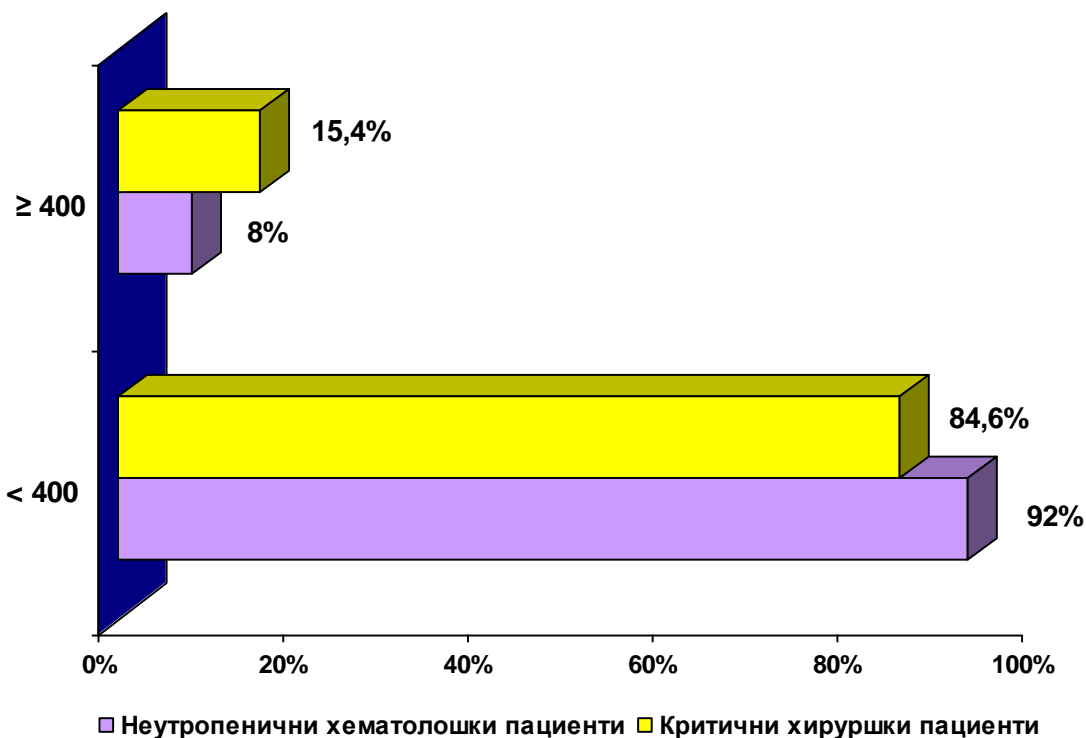


График 25. Анализа на примерокот според AUC/MIC₂ и основна болест

- Направена е дополнителна анализа на групата на пациенти со политраума и групата на пациенти со елективна хируршка интервенција во однос на вредностите на AUC/MIC₂ под/над 400 (Табела 28а). Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос вредностите на AUC/MIC₂ под/над 400 (Pearson Chi-square= Pearson Chi-square=0,048041, df=1, p=0,8265).

Табела 28а. Анализа на примерокот според AUC/MIC₁ под / над 400 mcg x h/ml и основна болест по две групи

Критични хируршки пациенти		AUC/MIC ₂		Вкупно
		< 400	> 400	
Пациенти со политраума	Број	20	4	24
	%	83,33%	16,67%	
Пациенти со елективна хируршка интервенција	Број	35	6	41
	%	85,37%	14,63%	
Вкупно	Број	55	10	65
	%	84,62%	15,38%	100%

Pearson Chi-square=0,048041, df=1, p=0,826508

*сигнификантно за p<0,05

5. Дискусија

Ванкомицин е лек кој припаѓа во групата гликопептидни антибиотици. Се администрира како интравенска инфузија за лекување на инфекции предизвикани од Грам-позитивни микроорганизми. При одредувањето на оптимална терапија со ванкомицин важно е во крвта на пациентот да се постигнат концентрации на антибиотикот кои ќе бидат во интервалот на меѓународно прифатените референтни вредности (1, 11).

Еден од главните фактори кој влијае при одредувањето терапијата со ванкомицин и нејзината натамошна евалуација е калкулирањето на клиренсот на креатинин, а преку него и на функцијата на бубрезите кај пациентот. Тој се пресметува преку Cockcroft-Gault-ова формула која е објаснета понатаму во текстот. За оваа формула е важно дека во себе ги вклучува и претставува врска меѓу возраста на пациентот, полот на пациентот, телесната тежина и висина на пациентот, односно неговата телесна маса (BMI) и измерената концентрација на серумски креатинин (70, 138, 142).

На почетокот важно беше да се направи анализа на вклучената група на пациенти, а потоа тие беа анализирани врз основа на нивните индивидуални карактеристики (особини) и параметрите важни за процена на дозирањето со ванкомицин. Прво, кај вклучените пациенти беше направена дескриптивна анализа на нивните демографски карактеристики (пол, возраст, висина, тежина), а потоа беше направена анализа на клиничките карактеристики (клиренс на креатинин, клиренс на ванкомицин, анализа на измереното ниво на ванкомицин во однос на клиничката состојба и изолираниот микроорганизам), на фармакокинетските параметри (волумен на дистрибуција, полуживот на елиминација) и на факторите кои влијаат врз проценката на соодветноста на аплицираната доза на ванкомицин (AUC, AUC/MIC, најниска и највисока измерена и пресметана концентрација на ванкомицин).

5.1. Дескриптивна анализа на примерокот според пол и возраст на пациентите

Полот на пациентите е еден фактор кој има влијание врз одредувањето на терапијата со ванкомицин. Тоа се должи на физиолошките разлики кои што постојат меѓу мажите и жените. При одредувањето на клиренсот на креатинин, се употребуваат различни коефициенти за секој пол во рамките на истата математичка формула. На крајот, при анализата на финалните резултати, за машкиот и за женскиот пол постојат различни

референтни вредности како за клиренсот на креатинин, така и за концентрациите на креатинин кои се мерат во серумот на пациентите и според кои се одредува клиничката состојба на секоја индивидуа.

Полот на пациентите има улога во одредувањето на функцијата на бубрезите, која се калкулира преку анализа на клиренс на креатининот и примена на Cockcroft-Gault-овата формула. **(Анализа на клиренс на креатинин)**

Во однос на полот, забележано е дека речиси двојно поголем број на пациенти во вклучениот примерок се од машки пол за разлика од жените (1,9 : 1). Кај пациентите од групата на хируршките пациенти овој сооднос е уште повисок 2,8 : 1, за разлика од групата на неутропенични хематолошки пациенти каде што вклучените пациенти биле рамноправно застапени од двата пола.

5.2. Дескриптивна анализа на примерокот во однос на возраста на пациентите

Во однос на возраста на пациентите, по спроведената статистичка анализа не е забележана сигнификантна разлика меѓу двете групи пациенти (Табела2).

Врз основа на меѓународно прифатени препораки и критериуми од страна на СЗО (143), за стари лица се сметаат оние личности (од машки и од женски пол) кои имаат наполнето 60 години. Според истите критериуми, за полнолетни личности се сметаат оние лица кои се постари од 18 години (143).

Овие прифатени критериуми не се без основа. Тие се базираат врз промените кои се појавуваат за време на физиолошкиот раст и развој на човековиот организам.

Во студијата беа вклучени само пациенти постари од 18 години, бидејќи кај децата и кај новородените, терапијата со ванкомицин се одредува на друг начин. Тоа се врши главно по принципот на дозирање по килограм телесна тежина. Дозите за новородени и деца се изразуваат како милиграми на килограм телесна тежина, со дози кои изнесуваат 60 mg/kg на ден на 6 часа за инфекции на ЦНС, 40-60 mg/kg на ден на 6 часа за тешки инфекции и 40 mg/kg на ден кои се аплицираат на 6 до 8 часа за останатите инфекции (1).

Кај новородените и кај децата бубрезите не се доволно развиени и ја немаат способноста да ја филтрираат крвта како кај возрасните така што кај оваа популација гломеруларната филтрација и клиренсот на ванкомицин се намалени (77, 80, 103, 144). Во исто време, кај новородените постои повисока количина на екстраклеточна течност. Понискиот клиренс на ванкомициноот заедно со еднаквата вредност на волуменот на

дистрибуција како кај возрасните лица, води кон подолг просечен полуживот на елиминација на антибиотикот кај прематурните новородени. Со растот и развојот на бубрезите клиренсот на ванкомицинот лека се приближува до оној на возрасните лица и тоа се постигнува околу пубертетот (103, 145).

Исто така, според литературните податоци, забележано е дека кај деца многу тешко може да се постигне параметарот кој покажува веројатност за постигнување на оптимално ефикасна терапија $AUC/MIC \geq 400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$ (50, 143, 144, 145).

Иако и кај популацијата постара од 60 години почнуваат да се појавуваат разлики во однос на фармакокинетиката на ванкомицинот, тие, сепак, беа вклучени во студијата (143). Во студијата беше направена анализа меѓу групата на вклучени стари лица (постари од 60 години) во однос на остатокот од испитаниците (со возраст од 18 до 59 години). Возрасната граница од 60 години беше земена од одредбите на СЗО за тоа која возраст ќе се смета за гранична меѓу популацијата на стари лица и популацијата на возрасни лица (1, 11, 143).

Кај оваа популациска група, општо земено, се појавува промена на функцијата на целиот организам. Метаболизмот се намалува, исто како и функцијата на бубрезите, а на тој начин се предизвикува продолжување на полуживотот на елиминација на лековите. Токму затоа, при дозирањето на лекови кај овие лица, потребен е посебен осврт врз состојбата со функцијата на бубрезите (35, 36, 39).

Од спроведената статистичка анализа може да се забележи дека 54 лица од вкупниот примерок на пациенти се постари од 60 години (54%), додека останатите 36 се вклучени во групата помлади од 60 години (40%). Најголем број од пациентите постари од 60 години се вклучени во групата на критични хируршки пациенти (42 пациенти, односно 77,78%), а останатите 12 пациенти (22,22%) се вклучени во групата на неутропенични хематолошки пациенти. Тоа покажува дека не постои статистички сигнификантна разлика на вклучувањето на лица постари од 60 години според основната болест.

5.3. Дескриптивна анализа на примерокот според висина и основна болест

Висината на пациентите е важен параметар во одредувањето на дозирањето кај пациентите. Таа е вклучена во одредувањето на индексот на телесна маса (BMI), кој покажува дали пациентот припаѓа во групата на нормално ухранети пациенти,

потхранети или во групата на обезни пациенти. Тоа понатаму влијае врз изборот на доза за секој индивидуален пациент.

Формулата според која се пресметува ВМІ гласи:

$$\text{ВМІ} = \frac{\text{измерена телесна тежина (kg)}}{(\text{висината на пациентот})^2}$$

Според СЗО, пациенти со прекумерна телесна тежина се оние кои имаат ВМІ со вредност повисока од 25 (143).

По спроведената статистичка анализа на примерокот според висината на пациентите забележана е сигнификантна разлика меѓу двете групи на пациенти.

Висината и тежината на пациентите имаат улога и во одредувањето на односот меѓу измерената и идеалната телесна тежина. Овој однос е важен за одредувањето на клиренсот на креатинин, односно преку него и на функцијата на бубрезите. Доколку се покаже дека отстапувањето на идеалната од измерената телесна тежина е поголемо од 20%, во тој случај пациентот влегува во групата на обезни или прекумерно ухранети лица и во тој случај за одредување на функцијата на бубрезите се користи тежината која се пресметува со помош на прилагодената Девинова формула.

$$\text{DW (p)} = \text{IBW} + 0.4(\text{ABW} - \text{IBW}) \quad (137)$$

Идеалната телесна тежина се пресметува по формулата

$$\text{IBW} = 50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg за секој инч над 5 стапки (за мажи)}$$

$$\text{IBW} = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg за секој инч на 5 стапки (за жени)} \quad (137)$$

5.4. Дескриптивна анализа на примерокот според телесна тежина и основна болест

Мерењето на телесната тежина кај пациентите исто така е важен параметар во одредувањето на оптималното дозирање со ванкомицин. Како што беше посочено во претходниот параграф, мерењето на телесната тежина изразена е потребно за да се одреди индексот на телесна маса (ВМІ). Според него се врши класификација на пациентите според нивната ухранетост, и тоа на лица со нормална телесна тежина, потхранети и лица со премногу голема телесна тежина (11, 142, 144, 145). Според препораките на СЗО, лица со нормална телесна маса имаат ВМІ од 18,5 до 25,

потхранетите имаат ВМІ понизок од 18,5, додека прекумерна телесна тежина имаат лицата со ВМІ повисок од 25. За оние лица кои имаат ВМІ повисок од 30 се вели дека спаѓаат во групата на обезни (дебели) лица (143).

При анализирањето на примерокот на вклучени пациенти според измерената телесна тежина во однос на основната болест забележана е сигнификантна статистичка разлика во прилог на критично болните хируршки пациенти. Бидејќи кај критично болните хируршки пациенти беше измерена повисока телесна тежина во однос на групата на неутропенични хематолошки пациенти, може да се заклучи дека и индексот на телесна маса (ВМІ) ќе биде поголем кај оваа група пациенти.

Кај пациентите со прекумерна телесна тежина, според литературата, се очекува и вредноста на волуменот на дистрибуција на ванкомицинот да биде поголем. (38, 79, 97, 144).

Земајќи ги во предвид физиолошките карактеристики на обезните лица и разликите во однос на лицата со нормална телесна тежина и индекс на телесна маса (ВМІ) понизок од 25 (според СЗО), би се очекувало, кај лицата со нормална функција на бубрезите да бидат постигнати пониски концентрации на ванкомицин во крвта. Кај ухранетите лица со нарушена функција на бубрезите, се очекува да бидат постигнати повисоки серумски концентрации на ванкомицин. Затоа, при потежок степен на бубрежна инсуфициенција, потребно е внимание при дозирањето исто како кај лицата со нормална телесна тежина (1, 61, 129).

Кај обезните лица постигнувањето на пониски концентрации во крв би биле поврзани со навлегувањето и акумулирањето на лекот во масното ткиво на пациентот. Токму затоа, за да бидат постигнати посакуваните концентрации на антибиотикот во крвта, кај овие лица потребна е апликација на повисоки дневни дози. Кај обезни пациенти со нарушена функција на бубрезите, потребно е внимание при одредувањето на дозите кои треба да бидат аплицирани. Тоа е последица на тоа што ванкомицинот се елиминира во најголема мера преку бубрезите, а исто така познато е дека тој поседува нефротоксични својства доколку бубрезите се изложени на премногу високи концентрации од овој лек (11, 141, 146).

Заради сите овие карактеристики, при одредувањето на инцијалната терапија со ванкомицин во предвид се зема измерената телесна тежина, при што за секој килограм телесна тежина се аплицира по 15mg од антибиотикот (97). Подоцна, кога пациентот ќе влезе во рамнотежна steady-state состојба (пред 4-та аплицирана доза ванкомицин од

терапијата), се преминува кон прилагодување на дозата на ванкомицин во однос на измерената серумска концентрација на ванкомицин и пресметаната функција на бубрезите (преку клиренсот на креатинин) (138, 147, 148, 149).

За да се анализира влијанието на важноста на мерењето на телесната тежина пред да биде одреден режимот на дозирање со ванкомицин, спроведена е дополнителна статистичка анализа на вклучените пациенти во студијата во однос на влијанието на мерењето на телесната тежина на пациентите. Вклучените пациенти во двете групи поделени според основната болест, понатаму беа поделени уште на по две групи врз основа на тоа на кој начин е добиен податокот за телесната тежина на овие пациенти: група на пациенти на кои им беше мерена телесната тежина при приемот на клиниката и група на пациенти кај кои вредноста на телесната тежина беше добиена анамнестички или од медицинската екипа одговорна за лекување на пациентот.

По спроведената статистичка анализа не беше забележана сигнификантна разлика меѓу четирите групи на пациенти. Од тука може да се заклучи дека при одредувањето на терапијата со ванкомицин, може да се користи телесната тежина добиена при едно мерење кај секој индивидуален пациент. Иако телесната тежина кај еден пациент се менува со тек на времето, тоа не влијае сигнификантно врз одредувањето на тераписката доза.

Без разлика на видот на болест од која е лекуван пациентот (хематолошка болест или хируршка интервенција), доволно е да се спроведе само едно мерење на почетокот од терапијата, односно при приемот во болницата, бидејќи телесната тежина не е толку варијабилен фактор како што е на пример клиренсот на креатинин кај тешко болните пациенти.

Исто така, не беше забележана сигнификантна статистичка разлика и при анализирањето на четирите групи според полот на вклучените пациенти.

5.5. Дескриптивна анализа на примерокот според ВМІ и основна болест

При одредување на дозата на ванкомицинот која треба да се аплицира со цел постигнување на оптимална антибиотска терапија, важно е да се земе во предвид индексот на телесна маса (ВМІ) на пациентот. Според Светската Здравствена Организација (СЗО) за лица со прекумерна телесна тежина се сметаат оние индивидуи кои имаат индекс поголем од 25 (142). Важноста на ВМІ е поврзан со класификацијата

на пациентите во групата на дебели лица, лица со нормална телесна тежина или во групата на потхранети лица.

При статистичката анализа на примерокот на вклучени пациенти, забележана е статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи пациенти поделени според основната болест. Пациентите вклучени во групата на критични хируршки пациенти имаа поголем индекс на телесна маса во однос на неутропеничните хематолошки пациенти.

При анализата на пациентите според граничната вредност од 25, забележано е дека нема статистички сигнификантна разлика во однос на застапеноста на пациентите во двете групи според основната болест.

5.6. Други фармакокинетски параметри во оптимизација на терапија со ванкомицин

При одредувањето на оптимална терапија со ванкомицин, од интерес е да бидат пресметани и другите фармакокинетски параметри кои се важни за таа цел. Тоа се:

- Волумен на дистрибуција (V_d) и
- Полуживот на елиминација на лекот ($T_{1/2}$)

5.6.1. Волумен на дистрибуција на ванкомицин (V_d)

Волумен на дистрибуција на еден лек (V_d) претставува имагинарен волумен кој е потребен за вкупната количина на лекот кој е администриран да биде растворена до серумското ниво кое е детектирано при спроведеното лабораториско мерење. Лековите кои имаат способност да навлегуваат во другите ткива надвор од циркулацијата и крвта (липосолубилни лекови) имаат повисок волумен на дистрибуција од лековите кои не можат да се дистрибуираат надвор од крвотокот (аминогликозиди) (85).

Овој параметар е важен за одредување на големината на дозата од лекот која треба да се администрира (еднократна и дневна) со цел да се одржи идентична концентрација на лекот во крвта.

Кај лицата со прекумерна телесна тежина, кои имаат поголема количина на масно ткиво кое претставува дополнително место за акумулирање на лековите, потребно е аплицирање на поголеми дози од лековите кои имаат голем волумен на дистрибуција.

Бидејќи кај ванкомициниот, како и кај другите лекови, овој параметар тешко може директно да се измери, во меѓународни рамки е постигната согласност, просечниот волумен на дистрибуција на ванкомициниот да се смета дека изнесува 0,7 L/kg.

Земајќи го во предвид номограмот на Matzke (6, 85) и клиренсот на креатинин во оптимизацијата на дозирањето со ванкомицин, овој параметар може да се примени на следниот начин. Врз основа на пресметаниот клиренс на креатинин, волуменот на дистрибуција може да ги има следните вредности: 0,57 L/kg множено со измерената телесна тежина во килограми (кај клиренс на креатинин повисок од 60 ml/min) или 0,83 L/kg множено со измерената телесна тежина во килограми (кај клиренс на креатинин понизок од 60 ml/min) (85).

Според тоа, функцијата на бубрезите, односно клиренсот на креатининот и волуменот на дистрибуција се поврзани при одредувањето на терапијата со ванкомицин.

Во нашата студија, вклучените пациенти беа поделени на три групи според основната болест. Првата група беше составена од неутропенични хематолошки пациенти, втората група од критично болни хируршки пациенти и третата од пациенти со спроведена елективна хируршка интервенција. По спроведената статистичка анализа, забележано е присуство на статистички сигнификантна разлика при споредувањето на трите групи на пациенти.

При споредувањето на секоја група во однос на другите две групи забележана е статистички сигнификантна разлика само меѓу групата на критично болни хируршки пациенти и групата на неутропенични хематолошки пациенти. Меѓу другите групи на пациенти не е забележана појава на статистички сигнификантна разлика.

5.6.2. Полуживот на елиминација на ванкомицин (T_{1/2})

Полуживот на еден лек го означува времето кое е потребно почетната концентрација на лекот која е администрирана да се намали за една половина. Овој параметар се пресметува по математичка формула која гласи:

$$T_{1/2} = 0,693/k$$

Каде што k претставува константа на елиминација која е објаснета на друго место во текстот. **(Анализа на измерената и пресметаната оптимална серумска концентрација на ванкомицин пред 4-та доза)(85)**

Овој параметар е поврзан со елиминацијата на лекот преку бубрезите, односно функцијата на самите бубрези. Поголем, односно подолг полуживот на елиминација значи дека лекот побавно се елиминира од организмот на пациентот. Подолг полуживот на елиминација имаат лицата со нарушена функција на бубрезите, и кај нив можат да бидат измерени повисоки концентрации на лекот во серумот. Кај овие лица лекот ќе се акумулира во организмот во случај ако тој лек се дава на ист начин како кај пациентите со нормална бубрежна функција.

Спротивно, пократок полуживот на елиминација ќе имаат лица со прекумерна функција на бубрезите и концентрацијата на лекот во серум кај нив ќе биде пониска.

Преку параметарот полуживот на елиминација на лек ($t_{1/2}$) може да се пресмета и временскиот период кој е потребен да помине од почетокот на апликација на терапијата за да се постигне рамнотежна steady-state состојба. Таа е важна за одредување на висината на дозата од антибиотикот која ќе се администрира и интервалот на кој ќе бидат администрирани следните дози.

За спроведување на статистичка анализа на испитуваниот примерок, пациентите беа поделени во три групи, на ист начин како за претходната анализа (волумен на дистрибуција). Првата група беше составена од неутропенични хематолошки пациенти, втората со критично болни хируршки пациенти, додека третата група беше составена од пациенти со спроведена елективна хируршка интервенција.

По спроведената статистичка анализа не беше забележано постоење на статистички сигнификантна разлика меѓу трите групи на испитаници.

5.7. Карактеристики на пациенти кои се поставени на дијализа

Ванкомицинот е антибиотик кој се елиминира преку бубрезите. Тој се врзува за протеините од плазмата во значаен обем (околу 50%). По апликацијата, ванкомицинот покажува период на дистрибуција од циркулацијата во ткивата од организмот од околу половина до еден час. Ефект можат да дадат само оние молекули од аплицираната доза кои не се врзани за протеините од плазмата. Од друга страна, само тие молекули ќе бидат цел на елиминација од организмот при спроведување на дијализа.

Гликопептидот ванкомицин има релативно голема молекула со средно голем волумен на дистрибуција (0,7 L/kg) и врзување за протеините од плазмата (околу 50%). Тоа води кон лошо отстранување на ванкомицинот од организмот на пациентот со помош

на дијализа и постигнување на варијабилни концентрации на ванкомицинот во серум (1, 105, 106, 131, 151, 159).

Во студијата не беа вклучени пациенти кои се поставени на хемодијализа. Тоа е направено бидејќи кај пациентите на дијализа одредувањето на терапијата со ванкомицин зависи од дополнителни фактори како што се видот на дијализа, видот на филтер кој се користи при дијализата, траењето на еден курс на дијализа, интервалот меѓу две дијализи кај пациентот и сл. (1, 96). Со примена на традиционален филтер со ,низок флукс, се отстранува незначителен процент од ванкомицинот во организмот (<10%) во тек на период на дијализирање од 3 до 4 часа (1, 9, 128). При употреба на филтер со ,висок флукс, серумската концентрација на ванкомицин се намалува за околу 1/3 за време на периодот на дијализирање, меѓутоа во тек на следните 10 до 12 часа концентрацијата бавно се зголемува и се враќа на концентрација од 90% од почетното ниво (1, 105). Затоа при употреба на овој филтер серумската концентрација на ванкомицин се мери кога ќе поминат овие 10 до 12 часа на зголемување на концентрацијата на ванкомицин. Перитонеална дијализа отстранува незначителна концентрација од ванкомицинот (1, 106, 107, 108). При појава на перитонитис, ванкомицинот се раствора во дијализатната течност.

Заради овие проблеми при дијализирањето, и бидејќи оваа група пациенти се лица со нарушена функција на бубрезите, оваа група на пациенти беше исклучена од изборот во оваа студија.

5.8. Терапија кај пациенти со изгореници

Врзувањето на ванкомицинот за плазматските протеини има улога и при одредувањето на терапијата кај пациенти со тешки изгореници. Тешките изгореници (30-40% од телесната површина) предизвикуваат големи промени кај фармакокинетиката на ванкомицинот. Кај овој вид на изгореници се намалува концентрацијата на плазматски протеини во крвта со што слободната фракција на ванкомицинот се зголемува. Меѓутоа, заради тешката состојба во која се наоѓа организмот, во исто време се зголемува базалниот метаболизам кој предизвикува побрзо обновување на оштетеното ткиво. Зголемувањето на базалниот метаболизам предизвикува и зголемување на гломеруларната филтрација, а со тоа и на клиренсот на ванкомицинот. Просечниот полуживот на елиминација на ванкомицинот кај пациентите со тешки изгореници се намалува на 4 часа од нормалните вредности од околу 6 часа (1, 100, 101, 102). Заради

овие изменети физиолошки услови и овие пациенти не беа земени во предвид при вклучувањето на испитаници во студијата.

5.9. Статистичка анализа според клиренс на креатинин и основна болест

Во пресметувањето на клиренсот на креатинин важно место има концентрацијата на креатинин во серум. Клиренсот на креатинин претставува вредност за процена на функцијата на бубрезите. Тој се пресметува со примена на претходно опишаната Cockcroft-Gault-ова математичка формула (1, 11).

Кај лица со нормален метаболизам клиренсот на креатинин се движи во референтен интервал од 97 до 137 ml/min. кај мажи и од 88 до 128 ml/min. кај жени (70, 138,139,140).

Клиренсот на креатинин е поврзан со концентрацијата на креатинин која се постигнува во серумот на пациентот. При висок клиренс на креатинин, односно при хиперфункција на бубрезите, концентрацијата на креатинин која се акумулира во крвта ќе биде ниска, додека при низок клиренс на креатинин концентрацијата на креатинин ќе биде висока.

При статистичка анализа на пациентите од оваа студија според клиренсот на креатинин забележано е дека не постои статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи на пациенти.

Земајќи ги во предвид вредностите на клиренс на креатинин кај секој индивидуален пациент во однос на референтните вредности за овој параметар, пациентите беа поделени во 3 групи, и тоа: пациенти кои имаат нормална вредност на клиренсот на креатинин, односно пациенти со нормална бубрежна функција, група на пациенти со понизок клиренс на креатинин од нормалните вредности, односно пациенти со инсуфициенција на функцијата на бубрезите и група на пациенти со зголемена вредност на клиренсот на креатинин (пациенти со поинтензивна бубрежна функција од нормалната). Поделбата беше направена според претходно споменатите референтни вредности.

Од вклучените пациенти, најголем број беа вклучени во групата на пациенти со инсуфициенција на бубрежна функција (43 пациенти, односно 47,78%). При анализирање на секоја клиника одвоено, забележано е дека најголем број неутропенични хематолошки пациенти се вклучени во групата на пациенти со нормална функција на бубрезите (10 пациенти, односно 40%), додека од критично

болните хируршки пациенти најголем број се вклучени во групата со инсуфициенција на бубрежната функција односно намален клиренс на креатинин (35 пациенти, односно 53,85%).

При спроведената статистичка анализа не беше забележана статистички сигнификантна разлика меѓу било која од овие групи на пациенти според клиренсот на креатининот.

При анализата на клиренсот на креатинин според возраста на пациентите (над и под 60 години), вклучените пациенти беа поделени исто така според претходно опишаните групи (со нормален, помал и поголем клиренс на креатинин).

При анализата на примерокот во однос на возраста на вклучените пациенти, забележана е статистички сигнификантна разлика кај пациентите постари од 60 години со пониска вредност на клиренс на креатинин од нормалната.

Тоа значи дека кај пациентите постари од 60 години поголема е веројатноста од вршење на корекција на иницијалната администрирана доза на ванкомицин. Причината е тоа што кај пациентите постари од 60 години функцијата на бубрезите се намалува, со што последично и дозата на лекот треба да биде намалена.

5.10. Клинички особености на испитуваните пациенти

Одредувањето на терапијата со ванкомицин е поврзана со клиничката состојба на пациентот, која во голема мера може да се процени преку одредувањето на функцијата на бубрезите. Иницијалното дозирање со ванкомицин почнува со аплицирање на доза од 15 mg ванкомицин на секој килограм според измерената тежина на пациентот.

По ова следи одредување на функцијата на бубрезите, која почнува со пресметување на индексот на телесна маса (BMI) на индивидуата која е под терапија. Тоа се постигнува преку количникот на измерената телесна тежина на пациентот (ABW) изразена во килограми со квадратот од неговата висина изразена (H) во метри.

$$BMI = ABW / H^2$$

(136)

Истовремено, се врши пресметување на количникот меѓу телесната тежина на пациентот која е измерена при неговиот прием во клиниката (ABW) и идеалната телесна тежина (IBW).

Идеалната телесна тежина (IBW) се пресметува според договорена математичка формула, наречена Девинаова формула, која гласи:

$$DW = 50\text{kg} + 2.3 (\text{инчи над } 5 \text{ стапки}) - \text{за мажи и}$$

$$45.5\text{kg} + 2.3 (\text{инчи над } 5 \text{ стапки}) - \text{за жени}$$

(<http://www.calculator.net/ideal-weight-calculator.html>)

Во случај кога количникот меѓу ABW и IBW е поголем од 1,2 односно помал од 0,8 (што значи дека меѓу измерената и пресметаната идеална телесна тежина постои разлика од најмалку 20%), испитуваната индивидуа се смета дека има прекумерна телесна тежина.

Одредувањето дали пациентот има нормална или прекумерно голема тежина е важно заради следниот чекор, односно евалуацијата на функцијата на бубрезите кај тоа лице.

Тоа се врши со помош на Cockcroft-Gault-овата формула која гласи:

$$\text{Клиренс на креатинин (ClCr) (ml/min)} = (140 - \text{возраст (години)}) * \text{телесна тежина} / 72 * \text{серумска концентрација на креатинин (CrCr, mcg/ml)} * 85 (\text{за жени}) \quad (139)$$

Функцијата на бубрезите се одредува со помош на клиренсот на креатининот, кој се зема како референтна мерка за оваа функција. Нормална функција на бубрезите има лице со клиренс на креатинин меѓу 97-137 мл/мин за мажите, и меѓу 88-128 мл/мин за жени (139, 140).

Кај лицата кои имаат прекумерна телесна тежина во Cockcroft-Gault-ова формула се применува коригирана телесна тежина, која се пресметува со помош на Прилагодена Девинаова формула. Кај лицата со нормална телесна тежина се пресметува со помош на измерената телесна тежина (ABW) (139).

Оваа разлика во пресметувањето се должи на способноста на лековите да преминуваат во масното ткиво на пациентите во концентрација која не е за занемарување кај лицата со прекумерна телесна тежина.

Одредувањето на функцијата кај пациенти кои примаат терапија со ванкомицин е важно бидејќи ванкомицинот се елиминира во најголема мера преку бубрезите, а тој поседува потенцијал да предизвикува нефротоксичност кај пациенти со нарушена бубрежна функција.

По аплицирањето на иницијалната доза која беше пресметана на почетокот од анализата на клиничката состојба на пациентот следи мониторирање на нивото на

постигнатата концентрација на ванкомицин во серум и прилагодување на претходно ординираната терапија (зголемување или намалување на дозата или скратување или продолжување на временскиот интервал меѓу две дози). Тоа може да се направи на три начини.

5.11. Мониторирање на пациентите со терапија со ванкомицин

Терапијата со ванкомицин може да се мониторира на три начини:

1. Според најниската концентрација на ванкомицин во серум постигната во рамнотежна steady-state состојба, која се мери непосредно пред 4-та последователна доза од почетокот на терапијата.
2. Според постигнатиот AUC (површина под крива на изложеност на антибиотикот ванкомицин), која исто така според препораките се мери по постигната рамнотежна steady-state состојба.
3. Според номограми од литературата

Третиот начин на мониторирање на терапијата со ванкомицин не е од интерес за нашата студија. Затоа подетално ќе бидат разгледани првите два начини на кои може да се мониторира аплицираната терапија со ванкомицин и принципите за нејзино прилагодување.

Мониторирањето на аплицираната терапија со ванкомицин според постигната најниска концентрација на ванкомицин е поедноставно од мониторирањето преку одредување на параметарот AUC/MIC, бидејќи за оваа цел потребно е само едно мерење на серумската концентрација од антибиотикот. Меѓутоа, вториот начин за мониторирање на терапијата со ванкомицин се препорачува интензивно во последните години од низа на автори. Особено, мониторирањето преку одредување на параметарот AUC/MIC е важно кај потешките инфекции предизвикани од порезистентни микроорганизми (1, 11).

5.12. Мониторирање според минималната постигната концентрација на ванкомицин

Во случај кога антибиотската терапија со ванкомицин се мониторира во однос на најниската постигната концентрација на антибиотикот пред апликација на 4-та доза од терапијата, за соодветен се смета оној терапевски режим при кој концентрацијата на ванкомицин изнесува меѓу 5 и 15 mcg/ml (1, 11).

Не е пожелно да се постигнат повисоки концентрации, бидејќи докажано е дека серумските концентрации на ванкомицин повисоки од 15 mcg/ml се поврзани со зголемена веројатност од појава на несакани дејства кај пациентот (нефротоксичност) (11).

Најголемата концентрација од антибиотикот која се постигнува во рамниотезна steady-state состојба се препорачува да изнесува меѓу 20 и 40 mcg/ml, што е поврзано со зголемена веројатност од појавување на ототоксичност кај пациентите кои го примаат овој лек. Постигнувањето на максимална концентрација на ванкомицин во серум ќе биде подетално анализирано подолу во дискусијата (1, 11).

Кај пациентите кои имаат докажан микробиолошки наод на местото од инфекцијата и присуство на микроорганизам кој е цел на терапијата со ванкомицин, потребно е да се тежнее кон постигнување на серумски концентрации на ванкомицин во интервал меѓу 10 и 15 mcg/ml, додека кај пациентите кои примаат ванкомицин како дел од препораките за лекување на инфекција, без микробиолошки докажан наод на микроорганизам, серумската концентрација на ванкомицин треба да биде меѓу 5 и 10 mcg/ml. Оваа анализа исто така подетално ќе биде образложена понатаму во дискусијата (1, 11, 120, 122, 150, 155).

При анализирањето на постигната концентрација на ванкомицин пред апликацијата на 4-та доза од терапијата кај вклучените пациенти во однос на основната болест, не беше забележана статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи на пациенти.

Потоа, пациентите беа поделени на три групи во однос на пресметаниот клиренс на креатинин кај испитуваните пациенти. Првата група беше составена од пациенти кај кои клиренсот на креатинин се наоѓаше во референтниот интервал за овој параметар, односно пациенти со нормална функција на бубрезите. Втората група беше составена од пациенти со понизок клиренс на креатинин од нормалните вредности, а третата група од пациенти со клиренс на креатинин со повисок клиренс на креатинин.

Кај двете групи на пациенти кои имаат нормален и намален клиренс пресметани се просечни вредности на серумски ванкомицин пред 4-та доза од 7,95 односно 13,62 mcg/ml, што може да се смета за концентрација која се наоѓа во референтниот интервал за дозирање со ванкомицин. Кај групата составена од пациенти со зголемен клиренс на креатинин просечната вредност за концентрација на серумски ванкомицин изнесува 5,47 mcg/ml, за која може да се каже дека е премногу ниска.

Просечната вредност на измерената концентрација на серумски ванкомицин изнесува 10,22 mcg/ml, која се наоѓа во посакуваниот референтен интервал за овој параметар.

При спроведената статистичка анализа на овие три групи на пациенти, забележана е статистички сигнификантна разлика меѓу сите три групи при нивното меѓусебно споредување. Од тука може да се заклучи дека пресметувањето на клиренсот на креатинин е важен параметар за одредување на оптималната терапија на ванкомицин и понатамошното нејзино прилагодување.

5.13. Анализа на концентрација на ванкомицин пред 4-та доза во однос на возраста на пациентите (под/над 60 години)

При анализирањето на вклучените пациенти во студијата во однос на измерената серумска концентрација на ванкомицин и возраста на пациентите, забележана е статистички сигнификантна разлика меѓу групата на пациенти постари од 60 години и групата на пациенти помлади од 60 години. Кај групата постара од 60 години, забележана е просечна концентрација на серумски ванкомицин од 12,3 mcg/ml, додека кај пациентите помлади од 60 години, таа вредност изнесува 7,09 mcg/ml. Од тука, може да се извлече заклучок дека возраста на пациентите игра важна улога во постигнувањето на посакуваната серумска концентрација од антибиотикот. При одредување на терапијата, потребно е особена внимателност кај постарите лица, заради намалената бубрежна функција која предизвикува бавна елиминацијата на ванкомицинот и зголемен потенцијал од појава на несакани дејства(.

Функцијата на бубрезите значајно се менува кај старите лица што води кон нејзино важно влијание во одредувањето на дозирањето со ванкомицин кај стари лица.

5.14. Анализа на концентрација на ванкомицин пред 4-та доза во однос на ВМІ (над/под 25)

При статистичката анализа на примерокот во однос на постигнатата серумска концентрација на ванкомицин пред 4-тата доза и индексот на телесна маса (ВМІ) на пациентите, не е забележана статистички сигнификантна разлика меѓу групата на пациенти со ВМІ поголем од 25, и групата на пациенти со ВМІ понизок од 25. Просечните вредности на серумската концентрација на ванкомицин изнесуваа 10,62, односно 9,41 mcg/ml.

5.15. Анализа на измерената и пресметаната оптимална серумска концентрација на ванкомицин пред 4-та доза

Направена беше статистичка анализа меѓу концентрациите во серум на ванкомицин кои беа измерени пред 4-тата доза (C_{Van0}) и концентрациите кои беа пресметани со помош на математички пресметки за истиот параметар (C_{min}). Во литературата беа најдени математички пресметки според кои може да се одреди посакуваната серумска концентрација на ванкомицин која ќе даде оптимален исход на антибиотската терапија, при што се земаат во предвид индивидуалните параметри на лекуваниот пациент (85).

Математичкото калкулирање на концентрациите (највисоки и најниски) кои би се очекувало да бидат постигнати при почната терапија со ванкомицин е важно за да се има некаква референтна вредност според која би можело да се изврши менување, односно прилагодување на дозирањето со антибиотикот. Тоа се врши со цел да се постигне подобар ефект на терапијата, побрзо излекување на инфекцијата без појава на несакани дејства (1, 85).

Математичката формула за одредување на оптималната најниска серумска концентрација на ванкомицин во рамнотежна steady-state состојба гласи:

$$C_{\text{min}} = C_{\text{max}} \times e^{-k(\tau_{\text{au}} - \tau)}$$

Каде што

C_{max} претставува максималната серумска концентрација на ванкомицин која е пресметана според математичките пресметки од литературата.

k претставува константа на елиминација на ванкомицин

τ_{au} го означува интервалот на дозирање, односно времето меѓу две соседни аплицирани дози и

τ , претставува времето на апликација на инфузијата на ванкомицин. Во нашата студија за сите пациенти траењето на инфузијата се смета дека е 1 час, според податоците добиени од медицинскиот персонал вклучен во непосредното лекување на вклучените испитаници.

Начинот на кој беше пресметан C_{max} ќе биде објаснет подоцна во текстот.

Константата на елиминација на ванкомицинонот беше пресметана според математички пресметки од литературата (1, 85), односно

$$k = \text{Cl}_v / V_d \quad (85)$$

Clv претставува клиренс на ванкомицин, пресметан како 75% од клиренсот на креатининот, и

Vd кој претставува волумен на дистрибуција на ванкомицинот.

По направената статистичка анализа, забележана е линеарна позитивна директна силна корелација меѓу најниските вредности на ванкомицин добиени со негово мерење во примерок на серум непосредно пред 4-тата доза од терапијата и вредностите добиени по математички пат кои укажуваат на оптималната вредност на концентрацијата на ванкомицин која ќе се постигне со постојниот режим на апликација на лекот. Оваа анализа укажува на тоа дека со зголемувањето на концентрацијата на ванкомицин пред 4-тата доза од терапијата сигнификантно се зголемува концентрацијата на ванкомицин добиена преку математички пресметки.

Просечните најниски вредности на ванкомицин во серум кои беа измерени кај вклучените пациенти (Van0) беа за една третина пониски од вредностите добиени преку математичко пресметување (Cmin). Просечната вредност за Van0 изнесуваше $10,22 \pm 7,56 \text{ mcg/ml}$, во однос на $15,52 \pm 20,68 \text{ mcg/ml}$ за Cmin.

Екстремните вредности кај Cmin од $158,31 \text{ mcg/ml}$ посочуваат на тоа дека веројатно кај тие испитаници е потребно намалување на администрираната доза од лекот. Исто така, ваквите пациенти можно е да се лица со нарушена функција на бубрезите кај кои е потребно посебно внимание при одредувањето на дозата.

Дополнително, вклучените пациенти беа поделени во три групи според основната болест. Во првата група беа вклучени неутропенични хематолошки пациенти, во втората критично болни хируршки пациенти и во третата пациенти со спроведена елективна хируршка интервенција.

Тоа беше направено според различните карактеристики на пациентите. Неутропеничните хематолошки пациенти се лица со намален имунитет поставени на имуносупресивна терапија заради карактерот на заболувањата кои ги имаат. Критично болните хируршки пациенти се пациенти со акутни трауматски болести, додека пациентите врз кои е извршена елективна хируршка интервенција се пациенти кои

примаат терапија со ванкомицин како дел од меѓународно прифатениот протокол при хируршки интервенции од тој вид.

Кај сите три групи поединечно, вредностите на C_{min} беа повисоки од вредностите за Van0. Кај групата на неутропенични хематолошки пациенти вредностите изнесуваа $10,28 \pm 9,98$ mcg/ml за C_{min} , во однос на $9,12 \pm 5,79$ mcg/ml за Van0. Кај критично болните хируршки пациенти беа добиени следните вредности: $20,37 \pm 34,77$ mcg/ml за C_{min} , во однос на $12,08 \pm 10,45$ mcg/ml за Van0. Кај пациентите со елективна хируршка интервенција беа забележани следните вредности: $15,88 \pm 12,85$ mcg/ml за C_{min} , односно $9,79 \pm 6,41$ mcg/ml за Van0.

Може да се заклучи дека општо гледано кај сите три групи пациенти терапијата има дадено вредности на серумски ванкомицин во рамките на референтните вредности од меѓународните препораки.

При статистичката анализа, не беше забележана сигнификантна статистичка разлика меѓу трите групи при анализата на двата параметра (C_{min} и Van0).

5.16. Анализа на измерената и пресметаната оптимална серумска концентрација на ванкомицин по 4-та аплицирана доза од терапијата

На истиот начин, како што беше случај кај најниската серумска концентрација на ванкомицин, статистичка анализа беше спроведена и за највисоката серумска концентрација постигната во рамнотежна steady-state состојба при терапија со ванкомицин. Според литературата, најсоодветна временска точка за мерење на највисока (максимална) концентрација по аплицираната доза од антибиотикот претставува временскиот период по 2 часа од почетокот на апликацијата на инфузијата со ванкомицин. Тоа е бидејќи по престанувањето на апликацијата на инфузијата, кај ванкомициниот постои период од околу 1 час во кој постигнатата серумска концентрација на лекот се дистрибуира во ткивата од организмот до постигнувањето на финалната динамичка рамнотежа.

Математичкото пресметување на највисоката серумска концентрација за која се смета дека е соодветна за постигнување оптимален терапевски исход се врши на следниот начин: (85)

$$C_{\max} = ((D/t) \times (1 - e^{-kt})) / (V_d \times k \times (1 - e^{-k \times \tau}))$$

Каде што

D -претставува вкупната доза од антибиотикот ванкомицин која е администрирана во една доза

t, -претставува временски период во кој се администрира инфузијата со антибиотикот

K -претставува константа на елиминација на ванкомициноот

V_d -претставува волумен на дистрибуција на ванкомицин

Т_{ау} -претставува интервал на дозирање меѓу двете соседни дози

При оптимално дозирање со ванкомицин максималната концентрација на антибиотикот во серум треба да биде во референтниот интервал меѓу 20 и 40 mcg/ml.

Направена е статистичка анализа меѓу измерената концентрација на ванкомицин во серум во примероците од испитаниците во рамнотежна steady-state состојба во временската точка 120 минути по почетокот на инфузијата со лекот. Со оглед на тоа што инфузијата со ванкомицин кај сите пациенти е администрирана во временски период со траење од 1 час, моментот на мерење на концентрацијата 120 минути (2 часа) по почетокот на инфузијата е соодветно на времето на постигнување на највисоката концентрација на ванкомицин во серум кај пациентот во рамнотежна steady-state состојба по администрацијата на лекот.

При анализата беа споредувани концентрациите на ванкомицин измерени во серум на пациентите во оваа временска точка (Van120) со математички пресметаните концентрации (C_{max}) кои би требало да бидат постигнати при администрација на овој режим на дозирање.

По направената статистичка анализа забележано е постоење на линеарна позитивна силна корелација меѓу двете споредувани вредности. Тоа значи дека со зголемување на вредноста на Van120 сигнификантно се зголемува вредноста за C_{max}.

Понатаму, направена е споредба меѓу добиените вредности за Van120 и C_{max} кај трите претходно опишани групи (анализа на најниската концентрација на ванкомицин). При спроведената статистичка анализа забележано е дека не постои статистички сигнификантна разлика меѓу овие три групи на испитаници.

Просечната вредност за Van120 и за C_{max} изнесуваше 24,15±8,3 mcg/ml, во споредба со 32,65±9,46 mcg/ml кај групата на неутропенични хематолошки пациенти, 20,39±

11,72 mcg/ml, во споредба со 31,77+-34,43 mcg/ml кај критично болните хируршки пациенти и 20,44+-9,64 mcg/ml во споредба со 33,39+-14,55 mcg/ml кај пациентите со елективна хируршка интервенција.

Од добиените резултати може да се заклучи дека вредностите за највисоката вредност на ванкомицин во серум се наоѓаат во рамките на референтните вредности од меѓународните препораки.

5.17. Анализа на серумска концентрација на ванкомицин во однос на микробиолошкиот наод.

Во студијата, вклучените пациенти беа поделени во три групи според измерената серумска концентрација на ванкомицин пред 4-тата доза, земајќи го во предвид микробиолошкиот наод кај секој индивидуален пациент. Според литературата, референтниот интервал на серумската концентрација на ванкомицин (5-15 mcg/ml), може да биде поделен уште на три подгрупи, во зависност од докажаниот микробиолошки наод.

Кај пациентите кои примаат терапија со ванкомицин како дел од востановената терапија (елективна хирургија) без да биде докажан микробиолошки причинител, се препорачува постигнување на серумска концентрација меѓу 5 и 10 mcg/ml (11).

Пациентите кои имаат инфекција со осетлив микроорганизам кон ванкомицин и тој причинител е микробиолошки докажан, потребно е да примат терапија со ванкомицин со која ќе се постигне серумска концентрација меѓу 10 и 15 mcg/ml. Концентрација повисока од 10 mcg/ml е потребна за да се избегне појава на резистенција кај микроорганизмите кон ванкомициноот. Според литературни податоци, доколку микроорганизмите осетливи кон ванкомицин подолго време се изложуваат на концентрации од ванкомицин пониски од 10 mcg/ml, се зголемува веројатноста од појава на резистенција кај тие соеви од предизвикувачот на инфекцијата. Инфекции чии причинители спаѓаат во оваа група се: сепса, инфекции на крв, меки ткива и слично (1, 11).

Кај пациенти кај кои се развиваат тешки инфекции со микроорганизми осетливи кон ванкомицин (пневмонија, остеомиелитис и др.) потребно е постигнување на серумска концентрација на ванкомицин меѓу 15 и 20 mcg/ml. Серумската концентрација на ванкомицин треба да биде повисока од 15 mcg/ml заради природата на самата инфекција, односно пониската способност на ванкомициноот да навлегува во тие ткива.

Истовремено, бидејќи токсичноста на ванкомицинот сигнификантно се зголемува при концентрации повисоки од 15 mcg/ml, кај овие пациенти се препорачува почесто мониторирање на серумските концентрации за време на апликацијата на терапијата (1, 11).

На овој начин, пациентите беа поделени на три групи. Првата група беше составена од пациентите кај кои серумската концентрација на ванкомицин се наоѓа во рамките на потребниот референтен интервал. Втората група беше составена од пациенти со пониски вредности на серумски ванкомицин, и трета група на пациенти со повисоки вредности на ванкомицин од тоа што е нормално за нивната инфекција.

По спроведената анализа, заклучено е дека 42,22% од испитаниците имале нормална концентрација на ванкомицин за својата состојба, додека останатите имале повисока (27,78%), односно пониска концентрација (30%) на ванкомицин.

Гледано според основната болест на вклучените пациенти, кај двете групи на пациенти беа добиени слични резултати. Нормални серумски вредности кај 44% од пациентите во групата на неутропеници хематолошки пациенти, односно 41,35% кај критично болните хируршки пациенти. Кај втората и третата група добиените резултати беа: 32%, односно 29,23% во групата со пониски вредности, и 24%, односно 29,23% во групата со повисоки вредности.

Од овде, може да се заклучи дека добиените резултати се во нормални рамки. Меѓутоа, бидејќи сепак помалку од 50% од вклучените испитаници беа вклучени во групата со нормални серумски вредности на ванкомицин, потребно е вклучување на микробиолошките наоди и на видот на инфекциите кај пациентите во одредувањето на антибиотската терапија.

5.18. Анализа на серумските концентрации на ванкомицин во однос на нивото асоцирано со појава на токсични и несакани дејства (15 mcg/ml)

Според Ryback (11) постигната концентрација на ванкомицин во серум повисока од 15 mcg/ml предизвикува повисока способност кај лекуваната индивидуа да се појават несакани токсични дејства кај тоа лице.

При анализа на примерокот меѓу двете клиници каде што се хоспитализирани испитаниците во однос на граничната вредност од 15 mcg/ml, забележано е дека нема статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи. Најголем број од испитаните примероци се наоѓале под нивото на појава на токсични дејства (72 пациенти, односно

80%), меѓу кои 21 пациент, односно 84% од групата на неутропенични хематолошки пациенти и 51 пациент, односно 78,46% од групата на критично болни хируршки пациенти.

Од тука може да се заклучи дека кај најголем број од пациентите дозирањето со ванкомицин било соодветно во однос на постигнување на токсични концентрации од антибиотикот во серум.

5.19. Мониторирање според вредноста на постигната AUC кај пациенти лекувани со ванкомицин

5.19.1. Анализа на примерокот за одредување на оптимално дозирање со ванкомицин со примена на параметарот $AUC/MIC \geq 400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$

Според прифатените меѓународни препораки за дозирање со ванкомицин, соодветно ординираната терапија со ванкомицин потребно е да го има исполнето условот, односно параметарот AUC/MIC да биде поголем или еднаков на 400 кај секое лекувано лице со оваа терапија (1, 11, 14, 75, 76, 77, 112).

Овој параметар е составен од две компоненти. AUC означува површина под кривата добиена со двете минимални концентрации пред две соседни последователни дози од лекот и максималната концентрација одредена во тој испитуван период. AUC се однесува за еден период од 24 часа, освен ако не е поинаку наведено. За овозможување на релевантност на анализата, потребно е да се земе во предвид временскиот интервал по постигнувањето на рамнотежна steady-state состојба, односно во нашата студија периодот меѓу 4-тата и 5-тата доза. AUC претставува фармакокинетскиот дел од параметарот AUC/MIC.

За поедноставно пресметување на AUC во праксата се користи математичката равенка:

$AUC_{24} = \text{вкупна доза ванкомицин аплицирана во период од 24 часа во mg} / Vcl$

Каде што Vcl претставува клиренс на ванкомицин (85)

Од друга страна, MIC на микроорганизмот кој ја предизвикал лекуваната инфекција претставува минимална концентрација на антибиотикот при која микроорганизмот ја

губи способноста да расте и да се размножува. MIC на микроорганизмот претставува фармакодинамска компонента од анализираниот параметар AUC/MIC.

Врз основа на податоците кои постојат за резистенцијата и осетливоста на различни видови на микроорганизми кон антибиотиците, во светот се воведени препораки од страна на Организации кои се бават со тие проблеми (Европски Комитет за Тестирање на Антимикробна Осетливост- EUCAST). Во светот постојат две главни здруженија за оваа цел. Тоа се EUCAST и CLSI. Во Европа претежно се применуваат препораките донесени од здружението EUCAST. Според EUCAST, за секој микроорганизам осетлив на одреден микроорганизам, одредени се гранични вредности според кои се одредува дали микроорганизмот е осетлив или резистентен кон тој антибиотик. При подготовка на препораките наменети за секојдневната рутинска работа, осетливоста на микроорганизмите е поделена на 3 групи, поделени меѓу себе со гранични break-point вредности кои се разликуваат за секој испитуван микроорганизам. Тие групи се: S- осетливи, I- интермедиерно осетливи и R- резистентни односно отпорни микроорганизми кон испитуваниот антибиотик при одредена концентрација (2).

За микроорганизмите за кои се применува терапија со ванкомицин (метицилин-резистентен стафилококус ауреус, коагулаза негативни стафилококи и др.) граничната вредност најчесто е 2 mcg/ml (2, 3).

Во студијата, направивме анализа на добиените резултати добиени при рутински аплицираната терапија со ванкомицин според клиника на хоспитализација на испитаниците и според вредноста на параметарот AUC/MIC поголем или понизок од 400.

Бидејќи, најчесто граничната break-point вредност на микроорганизмите предизвикувачи на инфекции кои се лекуваат со ванкомицин, односно микроорганизми осетливи на ванкомицин изнесува 2 mcg/ml, беа направени две статистички анализи. За случај кога MIC изнесува 1, и за случај кога MIC изнесува 2 mcg/ml.

Оваа анализа всушност претставува симулација на состојба при MIC на предизвикувачот на инфекција со вредност 1 или со вредност 2.

При MIC =1, спроведената статистичка анализа не покажа појава на статистички сигнификантна разлика меѓу двете анализирани групи (неутропенични хематолошки пациенти, критично болни хируршки пациенти).

Поголем број од пациентите имаа AUC/MIC при MIC=1, повисок од 400 (53 испитаници, односно 58,89% од вкупниот број). Во однос на основната болест, 15 испитаници (60%), односно 38 испитаници (58,46%) од неутропеничните хематолошки пациенти, односно од критично болните хируршки пациенти имаа вредност на AUC/MIC при MIC=1 повисок од 400.

При MIC=2, спроведената статистичка анализа исто така не покажа сигнификантна статистичка разлика меѓу испитаниците од двете клиници за претходно анализираниот параметар.

Во овој случај, кај само 12 испитаници (13,33%) беше постигната вредност на параметарот AUC/MIC повисока од 400. Во групата на неутропенични хематолошки пациенти таа вредност беше постигната кај 2 лица (8%), односно кај 10 лица (15,38%) во групата на критично болни хируршки пациенти.

Може да се заклучи дека кога лекуваниот пациент со ванкомицин има инфекција предизвикана од микроорганизам кој може да биде подложен на терапија со ванкомицин и кој има MIC=2, многу потешко може да се постигне посакуваната вредност на параметарот AUC/MIC од 400, при идентична терапија.

При спроведената анализа забележано е дека повеќе од 3 пати помал број испитаници имаат постигната вредност од 400 при MIC на микроорганизмот од 2, за разлика од случајот кога MIC на микроорганизмот е 1 mcg/ml.

Резултатите кои се добиени се во согласност со прифатените меѓународни препораки, кои препорачуваат инфекциите кај кои постои наод на микроорганизам со MIC понизок или еднаков на 2 на начинот на кој се дозирани пациентите во двете вклучени клиници. Во случај кога е присутна инфекција со предизвикувач кој има MIC повисок од 2 mcg/ml, се препорачува примена на повисока односно ударна доза на почетокот од терапијата (1). Тоа е така бидејќи при присуство на микроорганизми со повисок MIC од 2 mcg/ml, многу тешко може да биде постигнат AUC/MIC повисок од 400mcg*h/ml.

6. ЗАКЛУЧОЦИ

6.1. Генерален заклучок

- Рутинското дозирање на ванкомицинот во испитуваните болници во висок процент од 59% го задоволува фармакокинетскиот / фармакодинамскиот параметар $AUC/MIC \geq 400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$

6.2. Заклучок 1

Во проценката на серумското ниво на ванкомицин при рутински користените дозни апликации покажа дека

- Постигнатите серумски концентрации на ванкомицин во рамнотежна steady-state состојба генерално се во рамките на референтните вредности (5 – 15 mcg/ml)
- Просечната вредност на вкупниот примерок изнесуваше $10,22 \pm 7,56 \text{mcg/ml}$.
 - Кај хематолошките неутропенични пациенти просечните вредности се движеа од $9,12 \pm 5,79 \text{mcg/ml}$,
 - Кај критично болните хируршки пациенти вредностите се движеа од $10,64 \pm 8,13 \text{mcg/ml}$
- Можни токсични најниски концентрации се постигнати кај околу 1/5 од пациентите

6.3. Заклучок 2

Споредбата на серумското ниво на ванкомицин кај критично болни хируршки пациенти и неутропенични хематолошки пациенти покажа не сигнификантни разлики

- Докажани се поголеми варијации на најниската измерена серумска концентрација кај
 - Критично болни хируршки пациенти
 - Пациенти со индекс на телесна маса поголем од 25
 - Најниските и највисоките постигнати концентрации на ванкомицин во серум (Van-0 и Van-120) силно корелираат со математички пресметаните вредности (C_{max} и C_{min}).

6.4. Заклучок 3

Параметри (карактеристики) на пациенти кои најмногу влијаат врз постигнување на референтните вредности за проценка на ефикасноста на терапијата ($AUC/MIC \geq 400 \text{mcg} \cdot \text{h/ml}$) се:

- Функцијата на бубрезите (мерена преку пресметаниот клиренс на креатининот)
 - Клиренс на креатинин над референтните вредности води до пониски серумски концентрации
- Возраста на пациентите
 - Постари од 60 години имаат клиренс на креатинин под референтните вредности и повисоки серумски вредности на ванкомицин
- Височина и телесна тежина односно индекс на телесна маса (BMI)
- Пресметувањето на индивидуалната почетна доза според фармакокинетските параметри и клучните индивидуални карактеристики на секој поединечен пациент може значајно да помогне во рутинската пракса, бидејќи се докажа силна директна позитивна корелација на измерените серумски концентрации и пресметаните очекувани концентрации на ванкомицин

6.5. Заклучок 4

Мониторирањето на серумските концентрации на ванкомицин особено е значајно кај:

- Постари пациенти од 60 години
- Пациенти со телесна маса поголема од 25 BMI
- Многу високи пациенти
- Хемодинамски нестабилни пациенти
- Критично болните хируршки пациенти со политраума имаат повисок клиренс на креатинин, поголеми варијации во измерените серумски концентрации и другите фармакокинетски параметри, што укажува на очекувана хемодинамска нестабилност

7. ЛИТЕРАТУРА

- 1 Bauer LA. Applied clinical Pharmacokinetics. McGraw Hill Medical. 2008;207-210.
- 2 EUCAST http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ pdf file for printing (2014-01-01) (пристапено на 5.5.2014)
- 3 http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Vancomycin_rationale_2.1.pdf, Vancomycin. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 2.1. 17 June 2010 (пристапено на 12.10.2013)
- 4 Cunha BA. Vancomycin Antimicrobial Therapy II. Medical Clinics of North America. 1995;79:817-831.
- 5 Cooper GL, Given DB. Vancomycin: a comprehensive review of 30 years clinical experience. Pharmacokinetics of vancomycin San Diego: Park Row Publishers. 1986; 23-38.
- 6 SmPC Michael Arthur Stockham. Vitra Pharmaceuticals Ltd Uk. 1996.
- 7 Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007; 30(5): 398–408.
- 8 Lake KD, Peterson CD. A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. *Pharmacotherapy*. 1985; 5(6):340-344.
- 9 Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25(4):433- 437.
- 10 Cantú TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis*. 1994;18(4):533-543.
- 11 Rybak JM, Lomaestro BM, Rotscahfer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR and Levine DP. Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases society of America, the American society of health-system pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Clin Infect Dis*. 2009; 49 (3): 325-327.
- 12 National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004; 32(8):470-485.
- 13 Petrosillo N, Drapeau MC, Agrafiotis M, Falagas EM. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76(7):509-24.
- 14 Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, González FM, Fernández de Gatta Mdel M.. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(2):201-12.
- 15 Zhao W, Zhang D et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Children with Malignant Hematological Disease *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014; 58:3191-3199.
- 16 Zhao W, Lopez E, Biran V et al. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child*. 2013; 98(6):449-53.
- 17 Moffett BS, Edwards MS. Analysis of vancomycin therapeutic drug monitoring trends at pediatric hospitals. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(1):32-5.
- 18 Avent ML, Vaska VL, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Intern Med J*. 2013; 43(2):110-9.
- 19 Nunn OM, Corallo EC, Aubron C, Poole S, Dooley JM, Cheng C A. Vancomycin Dosing: Assessment of Time to Therapeutic Concentration and Predictive Accuracy of Pharmacokinetic Modeling Software. *Ann Pharmacother* June 2011; 45(6): 757-763.
- 20 Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(12):1536-1542.
- 21 Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(9):1208-1215.
- 22 Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006; 166(19):2138-2144.
- 23 Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant Staphylococcus aureus is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12):1700-1705.

- 24 Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/ static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(suppl 1):S13-S24.
- 25 Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *AmJRespirCritCareMed*. 2005; 171(4):388-416
- 26 Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36(8):1766-1769.
- 27 Louria DB, Kaminski T, Buchman J. Vancomycin in severe staphylococcal infections. *Arch Intern Med*. 1961; 107:225-240.
- 28 American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(4):388-416.
- 29 Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(9):1267-1284.
- 30 Ohnishi A, Yano Y, Shimamura K, Oguma T. Evaluation of Bayesian predictability of vancomycin concentration in patients with various degrees of renal function. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2001; 24(12):1446-1450.
- 31 Boss SM, Gries SL et al. Use of vancomycin hydrochloride for treatment of *Clostridium difficile* enteritis in Syrian hamsters, *Laboratory Animal Science* 1994; 44:31-37.
- 32 Brown RA, Fekerty R, Silva J et al. The protective effect of vancomycin on clindamycin induced colitis in hamsters. *John Hopkins Med J*. 1977; 141:183-192.
- 33 Wold JS and Turnipseed SA. Toxicology on vancomycin in laboratory animals. *Review of Infectious Diseases*. 1981; 3:S224-S229.
- 34 Tedesco F, Markham R, Gurwith M, et al. Oral Vancomycin for antibiotic associated pseudo membranous colitis, *Lancet* 1978; 2:226-228.
- 35 Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32:848-52.
- 36 Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, Mead K, Sawchuk RJ, Solem LD. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982; 22:391-4.
- 37 Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:257-82.
- 38 Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982; 21:575-80.
- 39 Golper TA, Noonan HM, Elzinga L, et al. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1988; 43:565-70.
- 40 Ackerman BH, Taylor EH, Olsen KM, Abdel-Malak W, Pappas AA. Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988; 22:300-3.
- 41 Bailey EM, Rybak MJ, Kaatz GW. Comparative effect of protein binding on the killing activities of teicoplanin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35:1089-92.
- 42 Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1356-8.
- 43 Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:865-9.
- 44 Rodvold K, Gotfried MH, Loutit JS, Porter SB. Program and abstracts of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Prague). Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Plasma and intrapulmonary concentrations of oritavancin and vancomycin in normal healthy adults 2004; [abstract O254]; p. 44.
- 45 Lamer C, de Beco V, Soler P, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37:281-6.
- 46 Craig WA, Andes DR. Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC). Washington, DC: American Society for Microbiology. Activity of oritavancin versus vancomycin in the neutropenic murine thigh-and lung-infection models 2004; [abstract A-1863]; p. 37.
- 47 LaPlante KL, Rybak MJ. 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*. 2004; 48:4665-72.

- 48 Stanley D, McGrath BJ, Lamp KC, Rybak MJ. Effect of human serum on killing activity of vancomycin and teicoplanin against *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy* 1994; 14:35-9.
- 49 Lamp KC, Rybak MJ, Bailey EM, Kaatz GW. In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36:2709-14.
- 50 Ross GH, Wright DH, Rotschafer JC, Ibrahim KH. Glycopeptide pharmacodynamics. In: Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, eds. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. New York: Marcel Dekker.2002; 1: 177-204.
- 51 Larsson AJ, Walker KJ, Raddatz JK, Rotschafer JC. The concentration-independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 38:589-97.
- 52 Ebert S, Leggett J, Vogelmann B. In vivo cidal activity and pharmacokinetic parameters for vancomycin against methicillin-susceptible and -resistant *S. aureus*. In: *Program and Abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New York)*. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1987; [abstract 439]:173.
- 53 Rybak MJ, Cappelletty DM, Ruffing MJ, et al. Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology. Influence of vancomycin serum concentrations on the outcome of patients being treated for gram-positive infections [abstract A-46]; 1997; 9.
- 54 Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(13):925-942.
- 55 Drew RH, Lu I, Joyce M, Benjamin DK Jr, Fowler VG Jr. Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC). Washington, DC: American Society for Microbiology. Lack of relationship between predicted area under the time-concentration curve/minimum inhibitory concentration and outcome in vancomycin-treated patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia [abstract A-1493]; 2004:36.
- 56 Rybak MJ, Akins RL. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. *Drugs*. 2001; 61:1-7.
- 57 Carey RB, Patel JB, McAllister S, et al. Failure of automated systems to detect vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* [abstract D-66]. In: *Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC)*. Washington, DC: American Society for Microbiology. 2004:142.
- 58 Moore MR, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:1262-6.
- 59 Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:521-8.
- 60 Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:3040-5.
- 61 Wood CA, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Houghton DC, Gilbert DN. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986; 30:20-4.
- 62 Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother*. 1990; 25:679-87.
- 63 Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Med*. 1987; 83:1091-7.
- 64 Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983; 23:138-41.
- 65 Pestotnik SL. Adverse effects of intravenous vancomycin in hospitalized patients: attributable costs and excess length of stay [abstract 376]. In: *Program and abstracts of the 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (San Francisco)*. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America. 1997:424.
- 66 Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1985; 16:235-41.
- 67 Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, et al. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer*. 1998; 83:2597-607.

- 68 Несакани дејства на ванкомицин
<http://www.drugs.com/sfx/vancomycin-side-effects.html> (пристапено на 10.11.2014)
- 69 Martin JH et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Guidance Review. Clin Biochem Rev.* 2010 Feb; (31): 21-24.
- 70 Botev R, Mallie J P, Couchoud C, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease Formulas Compared to Renal Inulin Clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(5): 899–906.
- 71 Jordan DC and Innis WE. Mode of action of vancomycin on *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1961; 218-225.
- 72 Centers for Disease Control USA. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United States. 1993; 1989-1993.
- 73 Прилагодување на дозирањето врз основа на бубрежната функција
http://www.drugs.com/dosage/vancomycin.html#Renal_Dose_Adjustments (пристапено на 10.11.2014)
- 74 Kullar R, Davis LS, Levine PD, Rybak JM. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 (8):975-981.
- 75 LaPlante KL, Leonard SN, Andes DR, Craig WA, Rybak MJ. Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in-vitro pharmacodynamic models. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52:2156–2162.
- 76 Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004;38:1700–1705.
- 77 Seixas G, Araujo OR, Silva DCB, Arduini RG, Petrilli AS. Vancomycin Therapeutic Targets and Nephrotoxicity in Critically Ill Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2016; 38(2):56-62.
- 78 del Mar Fernández de Gatta M, Buelga DS, Sánchez Navarro A, Dominguez-Gil A, García MJ. Vancomycin dosage optimization in patients with malignant hematological disease by PK/PD analysis. *Clinical Pharmacokinetics.* 2009; 48(4): 273-280.
- 79 Rodvold AK. Pharmacodynamics of anti-infective therapy: Taking What we know to the patients bedside. *Pharmacotherapy.* 2001 Nov; 21(11 Pt 2):319S-330S.
- 80 Fogarty KA, McClain WJ, et al. Vancomycin: Current perspectives and guidelines for use in the NICU. *Neonatal Network.* 1989; 7:31-35.
- 81 Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clinical Infectious Diseases.* 1998; 26:1-12.
- 82 Tripathi, KD. *Essentials of Medical Pharmacology* (7th ed.). New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2013; 696,697.
- 83 Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Dec; 63(23):2365-70.
- 84 Karam CM, McKinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome assessment of minimizing vancomycin monitoring and dosing adjustments. *Pharmacotherapy.* 1999 Mar; 19(3):257-66.
- 85 DeRyke CA, Alexander DP. Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration. *Hospital Pharmacy,* 2009; 44(9):751-765.
- 86 Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 1998; 54(8):621–625.
- 87 Kirby WMM, Perry DM, Bauer AW. Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin. *N Engl J Med.* 1960; 262:49-55.
- 88 Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR et al. Some laboratory and clinical experience with a new antibiotic vancomycin. *Antibiot Annu.* 1956-1957:90-106.
- 89 Young EJ, Ratner RE, Claridge JE. Staphylococcal ventriculitis treated with vancomycin. *South Med J.* 1981; 74(8):1014-1015.
- 90 Gump DW. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis.* 1981; 3:S289-292.

- 91 Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Esp.* 1988; 3(5):376-386.
- 92 Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(6):2398-2402.
- 93 Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest.* 2006; 130(4):947-955.
- 94 Georges H, Leroy O, Alfandari S, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997; 16(5):385-388.
- 95 Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother.* 1994; 28(12):1335-1339.
- 96 Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(1):S35-9.
- 97 Green B, Duffull BS. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Aug; 58(2):119-133.
- 98 Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4):388-416.
- 99 Zimmerman AE, Katona BG, Plaisance KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy.* 1995; 15(1):85-91.
- 100 Dolton M, Xu H, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, Buono E, McLachlan AJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns.* 2010;34(4):469-76
- 101 Silva JM, Oliveira AM, Campos EV, Gomez DS, Ferreira MC et al. Vancomycin dose adjustment in severe burn patients based on trough level for drug effectiveness against pathogens at 1 mg/l minimum inhibitory concentration *Crit Care.* 2013;17(3):29
- 102 Silva JM, Oliveira AM, Campos EV, Gomez DS, Ferreira MC, et al. Vancomycin dose adjustment in severe burn patients based on trough level for drug effectiveness against pathogens at 1 mg/l minimum inhibitory concentration. *Crit Care.* 2013; 17(Suppl 3): P29.
- 103 Schaad UB, McCracken GH Jr, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr.* 1980 Jan; 96(1):119-26.
- 104 Tan CC, Lee HS, Ti TY, Lee EJ. Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. *Ther Drug Monit.* 1990 Jan; 12(1):29-34.
- 105 Pollard TA, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks MA, Mullins RE, Maroni BJ. Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int.* 1994 Jan;45(1):232-7.
- 106 Pancorbo S, Comty C. Peritoneal transport of vancomycin in 4 patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron.* 1982;31(1):37-9.
- 107 Bunke CM, Aronoff GR, Brier ME, Sloan RS, Luft FC. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1983 Nov;34(5):631-7.
- 108 Morse GD, Nairn DK, Walshe JJ. Once weekly intraperitoneal therapy for gram-positive peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 1987 Oct;10(4):300-5.
- 109 Launay-Vacher V, Izzedine H, Merchadal L, Deray G. Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care.* 2002; 6(4): 313–316.
- 110 Taylor ME, Allon M. Practical Vancomycin Dosing in Hemodialysis Patients in the Era of Emerging Vancomycin Resistance: A Single-Center Experience *Am J Kidney Dis.* 2010 Jun; 55(6):1163-1165.
- 111 de Gatta F, Fruns I et al. Individualizing Vancomycin dosing regimens: An Evaluation of two Pharmacokinetic Dosing Programs in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 1994; 14(2):196-201.
- 112 del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients.. *Intensive Care Med.* 2007 Feb;33(2):279-85.

- 113 Jarkowski A., Forrest A., Sweeny RP., Tan W., et al. Characterisation of vancomycin pharmacokinetics in the adult acute myeloid leukemia population. *J Onkol Pharm Pract* 2012;18(1):91-6
- 114 Chang D., Liem L., Malogolowkin M A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients.. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(11):969-74
- 115 Haeseker MB, Croes S, Neef C, Bruggeman CA, Stolk LML, and Verbon A. Vancomycin Dosing in Neutropenic Patients. *PLoS One.* 2014; 9(11):
- 116 Silva DC, Seixas GT, Araujo OR, Arduini RG, Carlesse FA, Petrilli AS.
Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. *Braz J Infect Dis.* 2012 Jul-Aug;16(4):361-5.
- 117 Buelga DS, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera EV, Dominguez-Gil A, García MJ. Population Pharmacokinetic Analysis of Vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Dec; 49(12):4934-41.
- 118 Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery
Am J Health-Syst Pharm. 2013; 70:195–283
- 119 Salkind AR and Rao KC. Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections *Am Fam Physician.* 2011 Mar 1;83(5):585-590.
- 120 Robert A. Weinstein, Tonya Crawford¹, Keith A. Rodvold, Joseph S. Solomkin
Vancomycin for Surgical Prophylaxis? *Clin Infect Dis.* 2012
- 121 Antimicrobial prophylaxis for surgery. Treatment Guidelines from The Medical Letter. *The Medical Letter.* 2009;7:47-52.
- 122 Engelman R, Shahian D, Shemin R, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. Part II: antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1569-76.
- 123 Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*2004;38:1706-15.
- 124 Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. Quality standard for antibiotics prophylaxis in surgical procedures. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1994;18:422-47.
- 125 Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg*1993;128:79-88.
- 126 Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. *JAMA* 1993;269:598-602.
- 127 van Hal JS, Paterson LD, Lodise PT. 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.* 2013; 57(2):734-44.
- 128 Matzke GR, Kovarik JM, Rybak MJ, Boike SC. Evaluation of the vancomycin-clearance: creatinine-clearance relationship for predicting vancomycin dosage. *Clinical Pharmacy.* 1985; 4(3):311–315.
- 129 Moellering RC, Jr., Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Annals of Internal Medicine.* 1981; 94(3):343–346.
- 130 Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Ant Agents and Chemotherapy.* 2009; 53(5):1863-7.
- 131 Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, et al. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antim Agent and Chemoter.* 2011; 55(12):5804-12.
- 132 Sander Croes et al. Comment: Outcomes associated with AUC₂₄/MIC Nomogram dosing of vancomycin. *Letters. The Annals of Pharmacotherapy* 2011; 45:1313-5.
- 133 Purwonugroho AT, Chulavatnatol S, Preechagoon Y, Chindavijak B, Malathum K, Bunuparadah P. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Thai Patients. *Scientific World Journal.* 2012; 2012: 762649.
- 134 The Research Advisors (2006) <http://www.research-advisors.com/tools/SampleSize.htm> (пристапено на 10.5.2014)
- 135 Krejcie & Morgan. Determining Sample Size for Research Activities. *Educational and Psychological Measurement.* 1970; 30:607-610.
- 136 World Health Organisation. BMI classification http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (пристапено на 3.5.2015)
- 137 Интернет калкулатор за телесна тежина на пациентите <http://www.calculator.net/ideal-weight-calculator.html> (пристапено на 1.4.2015)

- 138 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31–41.
- 139 Калкулатор за пресметување на бубрежна функција <http://www.clinicalcalculator.com/english/nephrology/cockroft/cca.htm> (пристапено на 10.2.2015)
- 140 Grace E. Vancomycin Review. Power Point present. <http://pharmacy.presby.edu/wp-content/uploads/2011/09/Vancomycin-Review.pdf> (пристапено на
- 141 Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Oct; 54(8):621-5.
- 142 Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit*. 1994 Oct; 16(5):513-8.
- 143 Светска Здравствена Организација. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/> (пристапено на 5.5.2016)
- 144 Lutsar I, Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(3):201–7.
- 145 Pacifici GM and Allegraert K. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review *Clinics (Sao Paulo)*. 2012 Jul; 67(7): 831–837.
- 146 Bosso AJ, Nappi J, Mauldin DP. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(12):5475-9.
- 147 Референтни вредности за ниво на креатинин во крв http://www.medicinenet.com/creatinine_blood_test/article.htm (пристапено на 5.5.2016)
- 148 Healy DP, Polk RE, Garson ML. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1987;31(3):393–397.
- 149 Pai MP, Paloucek FP. The origin of the “ideal” body weight equations. *Ann Pharmacother*. 2000; 34(9):1066-1069.
- 150 Angaran DM, Dias VC, Arom KV, Northrup WF, Kersten TG, Lindsay WG, Nicoloff DM. The comparative influence of prophylactic antibiotics on the prothrombin response to warfarin in the postoperative prosthetic cardiac valve patient. Cefamandole, cefazolin, vancomycin. *Ann Surg*. 1987 Aug; 206(2):155-61.
- 151 Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Critical Care*. 2002; 6(4):313–316.
- 152 Hall GR, Hazlewood AK, Alvarez AC. Empiric guidelines-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin resistant *S.aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2013; 14:12.
- 153 Cunha BA and Ristuccia AM. Clinical usefulness of Vancomycin. *ClinPharm*. 1983;2:417-424
- 154 Sanford JP, Gilbert DN, Gerbeding JL. Guide to Antimicrobial Therapy. Dallas Antimicrobial Therapy. 1994.
- 155 MacDonald AJ, Staatz EC. Evaluation and comparison of simple multiple model, richer data multiple model, and sequential interacting multiple model (IMM) Bayesian analyses of Gentamicin and Vancomycin data collected from patients undergoing cardiothoracic surgery. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(1):67-74.
- 156 Grace E, Goodbar HN, Foushee AJ. Optimizing vancomycin dosing in obese and morbidly obese patients with MRSA infections. *Adv Pharmacoepidem Drug Safety*. 2012; S1-003.
- 157 Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS, Rodvold KA, Rotschafer JC. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Mar; 37(3):436-40.
- 158 Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):398–402
- 159 Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Semin Dial*. 2011 Jan-Feb;24(1):50-5.