



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Радица С. Живковић Зарић

ПОПУЛАЦИОНА ФАРМАКОКИНЕТИКА ВАНКОМИЦИНА КОД
ОДРАСЛИХ ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА

Докторска дисертација

ментор: др сци. мед. Јасмина Миловановић, ванредни професор

Крагујевац, 2019. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Радица Живковић Зарић
Датум и место рођења: 27.06.1987. године, Приштина
Садашње запослење: Факултет Медицинских Наука Универзитета у Крагујевцу, истраживач приправник за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената
Број страница: 109
Број слика: 8
Број библиографских података: 146
Установа и место где је рад израђен: Клинички центар, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина, Клиничка и експериментална фармакологија
Ментор: проф. др Јасмина Миловановић
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 27.02.2017.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-584/18, 07.06.2017.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Слободан Јанковић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник 2. Проф. др Наташа Ђорђевић , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан 3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић , ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Проф. др Слободан Јанковић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник 2. Проф. др Наташа Ђорђевић , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан 3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић , ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан
Датум одбране дисертације:

САЖЕТАК

Увод: Ванкомицин јесте гликопептидни антибиотик који делује бактерицидно на већину грам позитивних бактерија. У пракси се најчешће користи код инфекција метицилин резистентним стафилококом, као и код инфекција пеницилин резистентног *Streptococcus-a pneumonia-e*. Уколико се примењује орално, не апсорбује се из гастроинестиналног тракта те се користи за лечење псеудомембранозног колитиса. Популациона фармакокинетика врши процену и одређивање средњих вредности фармакокинетичких параметара у одређеној популацији.

Циљ ове докторске дисертације је да се утврди који фактори утичу на клиренс ванкомицина како код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, тако и код пацијената са благом до умереном бубрежном инсуфицијенцијом.

Материјал и метод: Истраживање је спроведено на 156 пацијената Клиничког центра Крагујевац. Учествовало је 78 пацијената са нормалном бубрежном функцијом, као и 78 пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Узимана је крв од пацијената након најмање три дана терапије ванкомицином и мерена је концентрација лека у Централној лабораторији. Такође из крви одређивани су остали лабораторијски параметри. Узимани су демографски подаци од пацијената као и подаци о комедикацији и пратећим болестима уз помоћ посебно смишљеног упитника. Сви параметри су на крају обрађивани у НОНМЕМ-у.

Резултати: Добили смо да ниво фибриногена утиче на клиренс ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом. Такође, наши резултати су показали

да на клиренс ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом утичу дневна доза ванкомицина као и ниво аспартат аминотрансферазе. Креатинин у серуму као и клиренс креатинина нису утицали на клиренс ванкомицина ни код једне група пацијента.

Закључак: Код пацијената са нормалном бубрежном функцијом ниво фибриногена утиче на клиренс ванкомицина, док код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом утицај имају дневна доза ванкомицина и ниво аспартат аминотрансферазе. То су резултати које клиничари могу користити код дозирања ванкомицина, те стога избећи субдозирани као и предозирани пацијенте.

Кључне речи: ванкомицин, популациона фармакокинетика, бубрежна инсуфицијенција.

ABSTRACT

Introduction: Vancomycin is a glycopeptide antibiotic that acts bactericidally on most gram-positive bacteria. In practice, it is most commonly used in methicillin-resistant staphylococcal infections, as well as in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. If vancomycin was administered orally, it is not absorbed from the gastrointestinal tract and it is used to treat pseudomembranous colitis. Population pharmacokinetics performs assessment and determination of mean pharmacokinetic parameters in a particular population.

The goal of this doctoral dissertation is to determine which factors influence the clearance of vancomycin in patients with normal renal function, as well as in patients with mild to moderate renal insufficiency.

Material and methods: The research was conducted on 156 patients of the Clinical Center Kragujevac. In the study participated 78 patients with normal renal function and 78 patients with renal insufficiency. Blood from patients was taken after at least three days of vancomycin therapy and the concentration of the drug was measured in the Central Laboratory. Other laboratory parameters were also determined from the blood. Demographic data from patients, as well as data on comedications and accompanying diseases were taken with the help of a specially designed questionnaire. All parameters were finally processed in NONMEM.

Results: We have found that the level of fibrinogen affects the clearance of vancomycin in patients with normal renal function. Also, our results have shown that the clearance of vancomycin in patients with renal insufficiency affects the daily dose of vancomycin as well

as the level of aspartate aminotransferase. Serum creatinine as well as creatinine clearance did not affect the clearance of vancomycin in any patient group.

Conclusion: In patients with normal renal function, fibrinogen levels affect the clearance of vancomycin, while in patients with renal insufficiency, the daily dose of vancomycin and the level of aspartate aminotransferase are affected. These are the results that clinicians can use in dosing vancomycin, and therefore avoid subdosage as well as overdose patients.

Key words: vancomycin, population pharmacokinetics, renal insufficiency.

Докторску дисертацију посвећујем мом тати

ЗАХВАЉУЈЕМ СЕ

Ментору ове дисертације, **проф. др Јасмини Миловановић**, на саветима и помоћи у изради докторске дисертације,

проф. др Слободану Јанковићу, на бескрајном стрпљењу у раду са мојом маленкошћу,

др Николи Росићу, проф. др Драгану Миловановићу, доц. др Дејани Ружић Зечевић и проф. др Марку Фолићу на несебичној помоћи у сакупљању података за израду докторске дисертације,

Медицинским сестрама Клиничке фармакологије и Ургентног центра Клиничког центра Крагујевац, за помоћ у изради практичног дела докторске дисертације.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1 Историја ванкомицина.....	1
1.2. Хемијска структура ванкомицина	3
1.3 Фармакодинамика ванкомицина	4
1.4. Фармакокинетика ванкомицина	10
1.5. Дозирање и начин примене ванкомицина	13
1.6. Интеракције ванкомицина са другим лековима.....	20
1.7. Нежељена дејства ванкомицина	21
1.8 Ванкомицин у трудноћи и лактацији	28
1.9. Ванкомицин и старија популација	29
1.10. Ванкомицин и бубрежна инсуфицијенција	30
1.11 Ванкомицин и инсуфицијенција јетре	33
1.12. Популациона фармакокинетика	33
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	39
2.1. Циљеви истраживања	39
2.2. Хипотезе истраживања	40
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	42
3.1. Врста студије	42
3.2. Испитаници.....	42
3.3. Узоковање	43
3.4. Анализа крви	44
3.4. Биохемијске анализе	45
3.5. Фармакокинетичка анализа.....	46

4. РЕЗУЛТАТИ	54
4.1. Израда базног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	54
4.2. Изградња пуног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	55
4.3. Изградња коначног модела ПФК ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	57
4.4. Валидација добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.....	60
4.5. Основне карактеристике пацијената са нормалном бубрежном функцијом	61
4.6. Израда базног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	63
4.7. Изградња пуног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	63
4.8. Изградња коначног модела ПФК ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	66
4.9. Валидација добијеног ПФК модела ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.....	68
4.10. Основне карактеристике пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом	69
5. ДИСКУСИЈА	74
6. ЗАКЉУЧАК	89
7. ЛИТЕРАТУРА.....	91

1. УВОД

1.1 Историја ванкомицина

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

Међутим, са открићем метицилина 1958. године, а затим и цефалотина 1964. године, као и због своје токсичности, ванкомицин је постао резервисан за пацијенте код којих

су се јављале озбиљне алергије на бета лактаме или за инфекције бактеријама резистентним на нове лекове. Метицилин резистентни стафилокок (MRSA) настао је као резултат претеране употребе бета лактама и постао је велики проблем деведесетих година прошлог века. То је довело поново до шире употребе ванкомицина. Са годинама је откривена друга генерација липогликопептидних антибиотика, а осамдесетих година прошлог века дефинисана је хемијска структура ових антибиотика. Касних осамдесетих година клиничари у Европи почели су да користе теикопланин као алтернативу ванкомицину. Данас су синтетисани и гликопептиди друге генерације далбаванцин, оритавацин и телаванцин. Ристоцетин је убрзо повучен из употребе због своје токсичности на ћелије крви. Авопарцин и актапланин се користе у ветерини. Крајем деведесетих година документован је слаб одговор на ванкомицин код пацијената са *Staphylococcus aureus*, да би се 2002. године изоловао први сој резистентан на ванкомицин (VRSA). Резистенција грам позитивних бактерија, поготову ентерокока је настала због појаве *D-Ala-D-Lac* или *D-Ala-D-Ser* фенотипа. Замена *D-Ala* са *D-Lac* узроковала је нестанак водоничних веза у интеракцији антибиотика са бактеријским зидом. Последишно, ванкомицин, теикопланин и далбаванцин су изгубили свију активност и као последица јавила се резистенција. Резистенција *S. Aureus-a* на ванкомицин градира се на хетерогени ванкомицин интермедијални (средње осетљив) (хВИСА), ванкомицин интермедијални (ВИСА) и ванкомицин резистентни (VRSA) стафилокок. Високо резистентни сојеви су још увек ретки.

Данас око 800 000 пацијената прима ванкомицин сваке године, што износи око 14 000 кг лека широм света (Nightingale et al. 2001). Гликопептидни антибиотици су активни

против стафилокока, стрептокока, *Granulicatela spp.* и *Abiotrophia defectiva*, *Listeria spp.*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Rhodococcusequi*, *Lactobacillus acidophilus*, већине *Clostridium spp.*, и већине грам позитивних анаероба (Butler 2014; Levine 2006; Nailor 2009; Bruniera 2015). У пракси се ванкомицин користи орално за терапију псеудомембранозног колитиса, а парентерално за МРСА инфекције, као и инфекције пеницилин резистентног *Streptococcus-a pneumonia* (Levine, 2006).

1.2. Хемијска структура ванкомицина

Ванкомицин је изолован из актиномицете *Streptomyces orientalis*. Молекул се састоји из: хептапептидног језгра састављеног из два хлоринирана тирозина, три система фенил-глицина, аспартичне киселина и *N*-метил-леуцина. Молекул је цикличан због две етарне везе и угљеник-угљеник везе у различитим деловима хептапептидне основе. Дисахарид је састављен из ванкозамина и глукозе и није део цикличне структуре. Механизам дејства ванкомицина је инхибиција биосинтезе ћелијског зида бактерија, или боље речено, инхибиција синтезе пептидогликана. Према томе, ванкомицин делује бактерицидно на бактерије које се деле. Ћелијски зид бактерија садржи пептидогликан који окружује целу бактерију. То је посебно изражено код грам позитивних бактерија, где се формирају слојеви пептидогликана са спољашње стране мембране, и то 40 слојева који се састоје из аминокиселина *N*-ацетил-гликозамина и *N*-ацетил-мураминске киселине. Други део се састоји из кратких пептидних резидуа. Ванкомицин инхибира синтезу ћелијског зида, формирајући стабилни нековалентни комплекс са мономерима муреина. Овај комплекс се држи са пет водоничних веза, улази у ћелијску мембрану и

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

ПМК/МИК \geq 400 повезан са бољим процентом излечених пацијената који су боловали од пнеумоније. Ово је постало основа за препоруку ПМК/МИК \geq 400 за достизање максималног ефекта лека. Ретроспективна анализа код пацијената са МРСА инфекцијом је показала неповољан исход код 53% пацијената. Неповољан исход повезан је са ПМК/МИК испод 421. Ипак, да би се установила ПМК потребно је више узорака серума што анализу чини неподобном за ширу употребу (Moise-Broder et al. 2004). Због тога се препоручује ТДМ (*therapeutic drug monitoring*-терапијско праћење концентрације лека у серуму пацијента) на крају дозног интервала. Користећи Монте Карло симулацију, *Patel* са сарадницима је рачунао вероватноћу достизања ПМК/МИК \geq 400 за МИК од 0,5 до 2 *mg/l*. За МИК од 2 *mg/l*, најагресивнији дозни режим (2 g интравенски. на 12 h) водио је излечењу у 57%, а вероватноћа за оштећењем бубрежне функције била је 34% за пацијенте у јединици интензивне неге и 14% за пацијенте ван ње. За МИК 1 *mg/ml*, 3 грама дневно водило је излечењу у 79% случајева, а ризик од оштећења бубрега био је 25% и 9% за пацијенте у јединици интензивне неге и ван ње (Patel et al. 2011). Неке студије су пронашле да не постоји веза између *K_{min}*/МИК са исходом лечења (Holmes et al. 2013).

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

имају МИК микродилуцијом 1 mg/ml, и циљне вредности ПИК 550–650 mgh/l, што одговара адекватној заштићености пацијента.

Следеће вредности минималне инхибиторне концентрације су утврђене од стране Европског комитета за тестирање осетљивости на антибиотике (EUCAST):

МИКРООРГАНИЗАМ	ОСЕТЉИВОСТ	РЕЗИСТЕНЦИЈА
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Coagulase negative staphylococci</i>	≤ 4 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus sp</i>	≤ 2 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Viridans streptococci</i>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Gram-positive anaerobes</i>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Enterococcus sp</i>	≤ 4 mg/l	>4 mg/l

Највећи проблем у пракси претставља хетерогени ванкомицин интермедијално сензитивни стафилокок. Инокулат је често веома мали, и ништа се не може уочити стандардним тестовима. Скоријег датума се појавио медијум *LBJMR (Lucie Bardet-Jean-Marc Rolain)* којим се могу детектовати колистин-резистене Грам негативне бактерије као и ванкомицин-резистентне грам позитивне бактерије, укључујући ентерококе. Уочавају се као жуте колоније на љубичастом агару. Инкубација је на 37°C, 24 часа, и даље се колоније могу идентификовати МАЛТИ-ТОФ тестом, као и *PCR*-ом (Bardet et al. 2017).

Enterococcus species јесте микроорганизам који насељава гастроинтестинални тракт, али може изазвати озбиљне инфекције као што је бактеријемија, септикемија или

ендокардитис. Инфекције крви изазване ванкомицин резистентним ентерококом често су праћене високом стопом морбидитета и морталитета, као и продужењем хоспитализације. Када се дијагностикује касније од 48 часова, значајно се повећава стопа морталитета. Отежавајући фактор је то што се хемокултуре инкубирају од 48 до 72 сата. Публикована је студија која указује на то да је откривен хемокултура есеј (БЦГП), квалитативни дијагностички есеј који користи микрочип технологију да детектује бактеријску *DNK*. За 2,5 часова може да детектује 12 познатих врста Грам позитивних бактерија. Доказано је да се овим тестом значајно брже детектују инфекције крви, раније се могу дати антибиотици, те се самим тим смањује се стопа морталитета (Nakagawa et al. 2018). Последњих година јавља се ентерокок резистентан на ванкомицин. Још је студија из 1999. у Индији указала на опасност настанка ванкомицин резистентног ентерокока. Постоје разне хипотезе које расправљају о разлозима резистенције. Један од разлога је и честа употреба цефалоспорина са широким спектром дејства као и ванкомицина у болницама широм света. Постоје теорије да је резистенцију на ванкомицин узроковала употреба ацопарцина код животиња. Међутим, ово се доводи у сумњу јер је деведесетих година већа резистенција била у САД-у него у Европи. Тада у САД-у није био регистрован авопарцин (Kirst et al. 1998). Још већи проблем је што су неке студије показале да ентерокок постаје резистентан на тигециклин и линезолид. Сматра се да је примарно место инфекције ентерококом гастроинтестинални тракт, одакле се инфекција даље преноси по целом организму, а затим у болницама и на друге пацијенте. Оно што суштински представља опасност јесте да се резистенција може проширити на друге Грам позитивне бактерије пре свега на стафилокок (Purohit et al. 2017). Што се тиче

метицилин резистентног стафилокока, аутори у Кини радили су метаанализу где су поредили ефикасност линезолида са ванкомицином и закључили да линезолид често има предност у оваквим ситуацијама (Linnet et al. 2017). Водичи са друге стране, препоручују да је потребно достићи концентрацију ванкомицина у крви од 15–20 mg/l, код одраслих пацијената са инфекцијом *S. Aureus-om*, да би се избегла шанса за стварањем резистенције (Jeffres et al. 2017).

Достизање одговарајуће концентрације ванкомицина у крви пацијената је повезано са већом активности против МРСА. Међутим, концентрације ванкомицина веће од 15 mg/ml у корелацији су са већим процентом оштећења бубрежне функције (Rybak et al. 2006) те је препоручљив терапијски мониторинг лека. Постоји неколико ограничења у вођењу мерењем концентрација одржавања за даље дозирање ванкомицина. Измерена концентрација представља мерење на крају дозног интервала, и претенциозно је понекад само на основу ње предвидети концентрацију ванкомицина за време терапије (Patel et al. 2011).

Серија симулација која рачуна вероватноћу достизања циљане површине испод концентрација време криве (ПИК) до минималне инхибиторне концентрације (МИК), односа (ПИК/МИК) од Ц400, и развијање нефротоксичности налази висок степен интраиндивидуалне варијабилности када се узме у обзир доза ванкомицина, јединица интензивне неге, и клиренс креатинина (Patel et al. 2011). Како су концентрације одржавања ванкомицина у серуму 15–20 mg/l повезане са оштећењем бубрежне функције, у овим симулацијама нису резултирале оптималним ПИК/МИК односом, поготову када је МИК за заражени организам износио 2 mg/l. Фокус на оптимални ПИК/МИК однос је код МРСА, док код других бактерија фармакодинамски циљеви

нису тако добро дефинисани (Parrillo et al. 2014). Иако је корелација између концентрација ванкомицина и нефротоксичности пронађена, корелација између концентрација и исхода лечења по неким ауторима није јака (van Hal et al. 2013).

1.4. Фармакокинетика ванкомицина

Ванкомицин је доступан у парентералној форми, као капсула и као суспензија. Слабо се апсорбује из гастроинтестиналног тракта, те се користи за лечење колитиса изазваног *C. difficile*. Интрамускуларна инјекција није индикована због великог локалног бола (Lode et al. 1990). Ванкомицин је велики гликопептид, молекуларне тежине ~1450 Da (Рубак, 2006). Не апсорбује се унутар организма оралним путем и елиминира се путем бубрега неизмењен 80 - 90 % за 24 сата након једне дозе (Matzke et al. 1986). Фармакокинетски профил ванкомицина је комплексан и карактерише се са 2 или 3 фармакокинетска одељка (Matzke et al. 1984). Примењује се интравенски са трајањем инфузије најмање сат времена, да би се смањила вероватноћа за нежељеним ефектима везаним за брзину администрације. Полуживот иницијалне фазе ($t_{1/2 \text{ } \rho i}$) је око 7 минута, друге фазе ($t_{1/2 \text{ } \alpha}$) јесте око 0,5 до 1 сат, док терминално време полуелиминације ($t_{1/2 \text{ } \beta}$) износи од 3 до 9 сати код пацијената са нормалном бубрежном функцијом. Главни пут елиминације јесте гломеруларна филтрација, мада се у неким студијама наводи хепатична елиминација, поготову код пацијената са највећим степеном бубрежне инсуфицијенције. Централни волумен дистрибуције јесте 0,15 l/kg док је волумен дистрибуције у равнотежном стању од 0,39 до 0,97 l/kg (Matzke et al. 1986). Везивање ванкомицина за протеине плазме је од 10 % до 50 %

(Askerman et al. 1988). Фактори који утичу на активност ванкомицина укључују његову дистрибуцију у ткиву, величину инокулума, и везивање за протеине плазме.

Ванкомицин улази у многе компартменте у телу, а концентрација зависи и од степена запаљења у ткиву. Продирање ванкомицина у ЦНС код пацијената са здравим можданим овојницама је ниско (0–3,45 mg/l). Очекивано, инфламиране овојнице побољшавају пенетрацију у ЦНС са концентрацијом од 6,4–11,1 mg/l (Albanese et al. 2000). Пенетрација ванкомицина у плућа је варијабилна. *Cruciani* је истраживао пенетрацију ванкомицина у плућа код 36 пацијената са парцијалном лобектомијом плућног ткива. После интравенске примене 1 g ванкомицина концентрација је варијала од 0 до 12,2 mg/l, са средњом концентрацијом од 2,8 mg/l и пенетрацијом 41% (Crucianiet al. 1996). Код здравих волонтера је пенетрација у ткиво износила 2,4 mg/l, односно 52 % (Rodvold et al. 2011). Повећану стопу пенетрације у плућа од 19% открили су Ламер и сарадници који су проценили концентрације ванкомицина у течности епителних ћелија плућа код критично оболелих пацијената (Lamer et al. 1993). Бронхоалвеоларна лаважа (БАЛ) је обављена после најмање 5 дана терапије ванкомицином у исто време када је добијено равнотежно стање. Средња концентрација ванкомицина у серуму износила је 24,5 µg/ml, а средња концентрација у плућима била је 4,5 µg/ml. Анализирана је подгрупа да би се утврдио ефекат који је запаљење имало на концентрације ванкомицина у плућима. Пацијенти са већом стопом запаљења, на основу концентрације БАЛ албумин од 3,4 mg/ml или више, имали су повећан проценат пенетрације ванкомицина у поређењу са онима са концентрацијама БАЛ албумин испод 3,4 mg/ml (24,6% наспрам 14%). Овај резултат указује на то да процес болести и имунолошки одговор могу такође имати важну улогу у варијанси

фармакокинетики. Код ендокардитиса вегетације можда нису у потпуности изложене васкуларном приступу јер се МРСА може придржавати тромбоцита и фибрина (Fernandez Guerrero et al. 2009). Ови фактори могу отежати успешност лечења јер смањују пенетрацију ванкомицина до срчаних валвула. Већина испитивања пенетрације ендокардитиса спроведена је код животиња јер је тешко преузимање ткива из срчаних валвулаили ендокарда код пацијената (Fernandez Guerrero et al. 2009).

Доза ванкомицина од 15 mg/kg дата је 33 пацијената који су били на операцијама отвореног срца (Daschner et al. 1987). Доза ванкомицина је дата између 9 часова и непосредно пре операције. Средње концентрације ванкомицина у плазми пале су са 28,9 $\mu\text{g/ml}$ на 3 $\mu\text{g/ml}$ током девог сата након примене ванкомицина. Концентрације ванкомицина након примене су биле највише у ткиву срчаних залистака (2,3-4,2 $\mu\text{g/ml}$), са сличним концентрацијама у субкутаном (1,3-3,4 $\mu\text{g/ml}$) и мишићном ткиву срца (1,2-3,2 $\mu\text{g/ml}$). Craig и Andes (Craig et al. 2010), су поредили ефикасност ванкомицина са оритавацином у бутној кости и плућима код мишева. Оритавацин је био подједнако ефикасан у оба ткива, а ванкомицин је био мање ефикасан у плућном ткиву. Ниво ванкомицина изнад 75% се уочава у асциту, перикардној и синовијалној течности, изнад 50% у плеуралној течности, изнад 30-50% у жучи, а изнад 1-37% у цереброспиналној течности.

Утицај инокулума је био испитиван у *in vitro* фармакодинамском моделу (La Plante et al. 2004). Активност ванкомицина, нафцилина, даптомицина и линезолида је био испитиван у унапређеном инокулуму од $10^6 \log_{10} \text{cfu/g}$ и високом инокулуму од $\log_{10} \text{cfu/g}$ током 72 часа. У мањем инокулуму су сви лекови осим линезолида показали

сличну активност, а у већем инокулуму нафцилин и ванкомицин нису имали ефекта, даптомицин мало. Линезолид је бактериостатик, па не зависи од величине инокулума. Иако је доста студија показало да је везивање ванкомицина за протеине плазме умерено, постоје бројне *in vitro* студије које показују повећану МИК као резултат присутности албумина док је присуство серума давало варијабилне резултате (La Plante et al. 2004).

1.5. Дозирање и начин примене ванкомицина

Ванкомицин хидрохлорид се даје интравенски пацијентима у болницама, и доступан је у облику стерилног прашка спремног за растварање. У Србији је регистрован као *Vancomycin Riemsler, Edicin, Adimicin*. Регистроване су и капсуле *Vancomycin Enterocaps*. Регистрован је прашак од 1000 mg и од 500 mg. Дозирање ванкомицина је углавном следеће: (1) пацијенти са нормалном бубрежном функцијом добијају интермитентном инфузијом 15–20 mg/kg (базирано на тренутној телесној тежини) на сваких 8–12 h; (2) однос површине испод криве за укупну дневну дозу (ПИК 24) до минималне инхибиторне концентрације (МИК) од Ц 400 треба достићи за клиничке ефекте; (3) концентрација одржавања од 15–20 mg/l у серуму је препоручена за озбиљне МРСА инфекције као што је бактеријемија и пнеумонија; и (4) ударна доза од 25–30 mg/kg (базирано на тренутној телесној тежини) треба бити разматрана да би се брзо достигла концентрација ванкомицина у равнотежном стању (Elbarbry, 2018).

Rosini са сарадницима је проучавао ефекат ударне дозе ванкомицина код 99 пацијента у Ургентном центру. Једна група пацијената је добијала ударну дозу од 30 mg/kg а

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

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

Што се тиче начина администрације ванкомицина он се може дати као интермитентна, продужена или континуирана инфузија. Генерално, у САД-у се чешће користи интермитентна, а у Европи континуирана инфузија. Рађене су студије у Белгији, и они су закључили да је континуирана инфузија ванкомицина препоручљива како за пацијенте у интензивној неги тако и ван ње (Buyle et al. 2013). *Elbarbry* је објавио прегледни чланак у коме дискутује да ли је боље користити интермитентну или континуирану инфузију. Закључак је да континуирана инфузија има већих предности. Предност је да је концентрација одржавања константна за разлику од интермитентне инфузије. Код интермитентне инфузије, уколико се даје већа доза у мање дозних интервала, имаћемо већу максималну концентрацију а нижу концентрацију одржавања. Уколико се пак ординира нижа доза у више дозних интервала имаћемо

нижу максималну концентрацију а већу концентрацију одржавања. Ове флукуације код интермитентне инфузије могу чешће узроковати оштећење бубрега, на пример. Константна концентрација ванкомицина која се јавља након континуиране инфузије узрокује да се ређе јављају сојеви бактерија резистентни на ванкомицин. Континуирана инфузија је повољнија и са економске тачке гледишта. Разлози за то су: а) брже достизање жељене концентрације ванкомицина у крви пацијента, б) мање узорака крви за мониторинг лека, в) самим тим и мање рада око узорака крви. Главни проблеми везани за администрацију ванкомицина континуираном инфузијом је његова стабилност у раствору на дужи период, као и на компатибилност са другим супстанцама у инфузионм паковању. Студије су показале да је ванкомицин стабилан у 5% декстрози и 0,9% раствору натријум хлорида, 48 сати на собној температури, и дневној светлости. Доказано је да постоје лекови који су физички инкопатибилни са ванкомицином а то су амобарбитал, азтреонам, бивалирудин, даптомицин, дексаметазон, фуросемид, хепарин и фенобарбитал као и хумани албумин. Ове лекове никада не треба давати заједно са ванкомицином. Уколико је то заиста неопходно потребно је: 1) користити одвојене венске линије, 2) Фолијев катетер, 3) коришћење алтернативне терапије као што су аминогликозиди, 4) тренутно прекинути администрацију ванкомицина (Elbarbry, 2018). Постоје подаци који указују да је континуирана инфузија пожељна и код неурохируршких пацијената. Достижу се раније више концентрације у плазми, побољшава се фармакодинамика, а без значајнијег уочавања нежељених ефеката (Hong et al. 2015).

Упркос водичима за дозирање ванкомицина, клиничари се боре са изазовом да дозирају ванкомицин код тешко болесних и гојазних пацијената, због разлике у

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

Интересантна је појава ванкомицина у облику праха у хирургији (Adogwa et al. 2017). Користи се за ране након хируршке интервенције као профилакса и може у великом проценту смањити шансе за развој инфекције. Нарочито је нашао примену у неурохирургији, на интервенцијама на кичменом стубу. Ванкомицин прах омогућава широки спектар дејства, мале трошкове, а и пошто се апликује локално смањује шансу за нежељена дејства. Sweet са сарадницима уочио је смањење инфекције ране постоперативно са 2,6% на 0,2 % (Sweet et al. 2011). Обзиром да се у хирургији цефалоспорини ординирани интравенски дају профилактички, сматра се да је ванкомицин у облику прашка ефикаснији од њих. Разлог томе је што ванкомицин боље делује на два најчешћа изолата MRSA и *S. Epidermidis*. Главни недостатак коришћења ванкомицина у овом облику је тај што повећава проценат инфекције ране грам негативним микроорганизмима као што је *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsella spp.* (Heu et al. 2017). Поставља се питање да ли се може користити неограничена количина ванкомицина локално, а да при том не делује штетно ни на једну групу ћелија у околном ткиву. Када се 1 g ванкомицина апликује у кост, а 1 g у рану, локална концентрација ванкомицина износи 260-2900 $\mu\text{g/ml}$ непосредно након интервенције, а

следећег дана 50-730 $\mu\text{g/ml}$. Аутори у Калифорнији су претпоставили да велике дозе ванкомицина локално, могу деловати токсично на мезенхимале стем ћелије (МСЋ). У резултатима су описали да постоји повезаност процента смрти МСЋ и примењене концентрације ванкомицина локално, и то 9,43% са 400 $\mu\text{g/ml}$, 13,79% са 1600 $\mu\text{g/ml}$, 19,35% са 3200 $\mu\text{g/ml}$, 24,82% са 6400 $\mu\text{g/ml}$ и 51,83% са 12800 $\mu\text{g/ml}$. Тако да не треба користити реченицу “што више ванкомицина то боље”, већ треба користити тачно прописане дозе (Chu et al. 2017).

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

У ортопедији се такође ванкомицин може користити локално. Наиме, облаже се кост ванкомицином у току операције да би се смањила шанса за настанак инфекције, као и за системским нежељеним ефектима. *Florian Amerstorfer* и сарадници су утврдили да је након такве интервенције локално измерена концентрација ванкомицина висока, док је у системској циркулацији ниска и нема пораста креатинина у серуму, као последица употребе ванкомицина (Amerstorfer et al. 2017). *Wahl* са сарадницима је радио студију на 87 пацијената којима је имплантиран CaSO_4 са ванкомицином. Закључено је да таква апликација има много предности, локално се постижу високе концентрације

ванкомицина, а системски не прелазе 10 mg/ml. Локална апликација, до 6 g ванкомицина је безбедна чак и код пацијената који након операције имају проблем са бубрезима (Wahl et al. 2017).

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

У последње време забележен је пораст резистенције *S. epidermidis* на ванкомицин стварањем биофилма. Уочено је да се у овим случајевима може појачати дејство ванкомицина истовременим коришћењем ултразвука, што се назива биоакустичним ефектом. Студија је показала да се истовременом применом ултразвука, ванкомицина и микрочестица може знатно повећати број убијених бактерија. То је пре свега доказано у *in vitro* студијама на зечевима. Доказано је да ултразвук, ванкомицин и микрочестице делују синергистички (Dong et al. 2018). Интересантно је да је рађена студија која је показала да комплекси цинка заједно са ванкомицином потенцирају његово дејство, односно да је већа активност ванкомицина против ванкомицин резистентног стафилокока (Zarkan et al. 2017).

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

У принципу, подаци из литературе указују да се орално ординира ванкомицин не апсорбује, односно да је његова биорасположивост мала. Али, постоје изузеци као у случају бубрежне инсуфицијенције, или оштећене слузокоже црева, када је забележена висока концентрација ванкомицина у серуму. Скорије је наведен приказ случаја 54 године старог Јапанца са колоректалним карциномом и бубрежном инсуфицијенцијом, коме је након орално датог ванкомицина седмог дана измерена концентрација од 25,8 $\mu\text{g/ml}$ (Yamazaki et al. 2017).

Доста студија последњих година је показало позитиван утицај ванкомицина на примарни склерозирајући холангитис (ПСХ). То је хронична инфламаторна болест жучних путева која погађа 5% пацијената са улцерозним колитисом и води појачаном ризику од карцинома жучних путева и колоректалног карцинома. Студија у Француској је имала резултате на три пацијента која су добијала 500 мг ванкомицина орално два пута дневно уђу у ремисију. Поправили су се и резултати јетре такође (de Chambrun et al. 2018). Аутори из Аустралије су публиковали приказ случаја 33 године старог пацијента са примарним склерозирјућим холангитисом који је повољно одговорио на терапију ванкомицином *per os*. Пацијент је имао холангитис од

детињства, патио је и од улцерозног колитиса. Урађена је трансплантација јетре, али је пацијент и даље имао присутан холангитис. Пошто се орално дат ванкомицин најчешће слабо апсорбује, он је делујући на бактерије у цревима највероватније утицао на излечење примарног склерозирајућег холангитиса (Heu et al. 2017).

1.6. Интеракције ванкомицина са другим лековима

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

инсуфицијенције (АБИ) није најјаснији. Постоје подаци о акутном нефритису и АБИ код дугих бета лактама али у мањем броју у односу на ПТ. Постоји студија која наводи да је најмањи проценат опоравка бубрежне функције након ПТ, што указује на могуће оштећење бубрега. Некада се није сматрало да ПТ може изазвати АБИ али је данас то оповргнуто, поготову уколико је у комбинацији са ванкомицином. Оба лека могу изазвати нефритис а ванкомицин и акутну тубуларну некрозу, па је јасно да у комбинацији могу бити нефротоксични. Иако није јасно шта се дешава у крви са овим лековима, сматра се да преципитација ових лекова води оштећењу бубрега (Luther et al. 2018).

1.7. Нежељена дејства ванкомицина

За најпознатије нежељено дејство ванкомицина сматра се нефротоксичност. Сматра се да се нефротоксичност може јавити у 10-20 % случајева, као и код 30-40 % пацијената након стандардних као и високих доза ванкомицина након 5 до 7 дана терапије, мада може да се јави и након 14 дана терапије (Elyasi et al. 2012). Заправо се јавља вишак слободних радикала и оксидативни стрес у ћелијама проксималних реналних тубула што на крају резултира исхемијом. Запажено је да нефротоксичност зависи од транспортних процеса из крви до тубуларних ћелија кроз базолатералну мембрану. Бројни фактори утичу на оштећење бубрега узроковано ванкомицином. *Elyasi* и сарадници, наводе да су веће дозе ванкомицина (>4 g/дневно) повезане са оштећењем бубрега. Пацијенти који примају већу дозу такође имају шансу да оштећење бубрега развију брже. Већа концентрација одржавања ванкомицина у серуму (>15–20 mg/l,

посебно $>20 \text{ mg/l}$), веће концентрације непосредно након администрације, као и ПИК су ризични фактори. Трајање терапије такође утиче на оштећење бубрега (van Hal et al. 2013). Трајање терапије ванкомицином дуже од једне недеље повећава ризик од 6 до 21%; трајање терапије дуже од две недеље утиче да проценат расте на 30%. Континуирана инфузија показује мању нефротоксичност од интермитентне инфузије. Кoadминистрација нефротоксичних лекова повећава процента оштећења бубрега на 35%. Често се спомиње као проблематична коадминистрација са аминогликозидима. Карактеристике самих пацијената такође утичу на нефротоксичност. Болести као сепса, траума, панкреатитис, велике хируршке интервенције, опекотине могу повећати шансу за оштећењем бубрега. Декубитални улкус, малигне болести, неутропенија, перитонитис такође повећавају шансу за обољење бубрега.

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

Испитиван је утицај циластатина на ванкомицином узроковано оштећење бубрега. Циластатин је молекул који инхибира пептид дехидрогеназу. Он се даје са имипенемом да спречи његову хидролизу дехидрогеназом. Публиковани су радови где се уочава циластатин може деловати протективно на бубреге када се даје са лековима који су нефротоксични али није било утврђено на који начин се то дешава. Аутори су уочили у *in vivo* моделу да циластатин смањује оксидативни стрес у ћелијама и да смањује концентрацију ванкомицина у ћелијама бубрега. Сматра се да

долази до јачања ефекта П-гликопротеина, чија је улога да избацује стране супстанце из ћелија. Потребно је урадити још студија на пацијентима али ова чињенице би могла утицати да се и ванкомицин даје са циластатином (Im et al. 2017).

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

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

Синдром црвеног човека (СЦЧ) је најчешће нежељено дејство на ванкомицин, јавља се у 5-50 % пацијената и код 90 % здравих добровољаца (Myers et al. 2012.) Он обухвата читав спектар симптома од црвенила преко уртикарије до генерализованог еритема, чак и до пада артеријског притиска. Патофизиолошки укључује ванкомицин индуковану дегранулацију мастоцота и ослобађање хистамина без имунолошког процеса у суштини. Повезан је са коришћењем опиоидних аналгетика, као нестереоидних антиинфламаторних лекова. Може се лако спречити споријом инфузијом или

премедикацијом дифенилхидраминол и ранитидином (Rubinstein et al. 2014). Мултицентрична ретроспективна студија од 546 хоспитализованих пацијената указује да пацијенти старости 21 године и млађи, Азијати, са историјом СЦЧ, који су добијали дозу ванкомицина већу од 10 mg/kg, и измерена им је концентрација ванкомицина већа до 5 mg/ml, имају повећан ризик за развој СЦЧ. У прегледном чланку (Svetitsky et al. 2009), аутори су нашли 5% стопу СЦЧ међу одраслима и ниједан случај код пацијената који примају теикопланин. Код примене теикопланина много су мање шансе за синдромом црвеног човека (Cavalcanti et al. 2010). Забележен је случај, где је употреба ванкомицина повезана са крварењем из утеруса. Радило се о 34 године старој жени која је лечена од инфекције нокта. Дат је ванкомицин интравенски. У току давања она је почела да осећа свраб и уочавало се црвенило лица. Након тога се жалила на бол у доњем делу стомака, и затим се наводи да се јавило крварење из вагине. Ово је објашњено ослобађањем хистамина који може да узрокује и контракције материце (Bader et al. 2010).

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

IgA булозни дерматитис је ретка реакција на ванкомицин али је ипак забележена његова појава. То је обољење коже које карактерише депозите IgA антитела дуж базалне мембране. Може бити идиопатско или индуковано лековима, где су ређе

захваћене мукозе. Скорије је, између осталих, забележен случај 88 година старог мушкарца који је развио ово обољење након употебе ванкомицина. Симптоми почињу до месец дана од увођења лека и могу трајати пар недеља по његовом укидању. Неретко је потребна и системска терапија кортикостероидима (Vinnakota et al. 2018).

Уртикарија, ексфолијативни дерматитис, макуларна оспа, еозинофилија, васкулитис, анафилакса, као и васкуларни колапс се понекад могу повезати са ванкомицином. Међутим најчешће манифестације су макуларна кожна оспа и анафилакса, укључујући хипотензију, диспнеју, уртикарију, и свраб. Кожна оспа се карактерише променама које могу да сврбе по телу најчешће, и горњим екстремитетима. Такав осип најчешће нестане за 7 до 10 дана, после престанка узимања лека. Уртикарија се најчешће појављује око 7-14 дана након излагања леку, и карактерише се краткотрајним еритематозним променама. Анафилакса која је узрокована лековима се јавља у око 13-20 % случајева. То је потенцијално тежак облик алергије, повезан са IgE. Стање где су рад срца као и крвни притисак поремећени. То је реакција при којој се ослобађају медијатори запаљења, хистамин и други, узрокујући вазодилатацију, бронхоконстрикцију, повећавајући пермеабилност крвних судова, активирајући аутономни нервни систем, и мукозну хиперсекрецију (McAuley, 2012).

Ванкомицином индукована неутропенија дефинише се као апсолутни број неутрофила мањи од 1000/ml, а јавља се код 2-12 % пацијената (Black et al. 2011). Некада се сматрало да је неутропенија последица примеса ванкомицина, а данас се зна да она постоји упркос чистоћи данашњих формулација. Не зна се порекло неутропеније али се сматра да је она повезана са имунским одговором. Костна срж код ових пацијената указује на гранулоцитну хипоплазију, нормалне мијелоидне прекурсорне ћелије са

благом хипоцелуларношћу, као и гранулоцитну хиперплазију са нормалним сазревањем (Smith et al. 1999). Неки аутори наводе да ванкомицином индукована неутропенија не мора бити повезана са дневном дозом, кумулативном дозом и супратерапеутским концентрацијама, али је повезана са дужином трајања терапије (Black et al. 2011). Већина случајева се јавља након двадестог дана терапије, па се препоручује недељно мерење концентрације белих крвних зрнаца за пацијенте који дуже примају лек. Углавном се број белих крвних зрнаца и неутрофила враћа на нормалу након 2-5 дана од престанка терапије.

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

У литератури се може наћи и приказ случаја седамдесетдвогодишње жене са изненадном, по живот опасном тромбоцитопенијом узроковану ванкомицином. Дошло је до формирања ванкомицин зависних антитела, што је утврђено проточном цитометријом. То је редак случај али је због акутног крварења из гастроинтестиналног тракта могао бити завршен фатално (Yamanouchi et al. 2016).

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

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

Неки изоловани случајеви су примећени у смислу нежељених ефеката ванкомицина и теикопланина. *Benoit* и сарадници су уочили случај тешког тремора код 69-тогодишње пацијенткиње са историјом есенцијалног тремора (Benoit et al. 2012). У литератури је описано неколико случајева тремора који би могли бити узроковани ванкомицином. Године старости тих пацијената биле су 73, и за две се сматра да су озбиљна реакција. Генерално, већа је инциденца тремора индукованог ванкомицином код пацијената око 80 година старости. Неки су захтевали и хоспитализацију. Патофизиологија тремора није до краја разјашњена. Теикопланин може такође изазвати тремор али у много блажој форми (Stille et al. 1988). У литератури се за теикопланин спомиње, у пар случајева, комплетан срчани застој (Sharif-Yakan et al. 2013). У новијој литератури је

описан случај акутног коронарног синдрома као алергијске реакције на ванкомицин. Други назив овакве алергијске реакције јесте Кунис синдром. Постоје три варијанте овог синдрома, а код пацијенткиње старе 83 године описан је тип 1. Након администрације ванкомицина, пацијенткиња није реаговала на дражи, а ЕКГ је показао промене у смислу инфаркта миокарда. Када је алерген отклоњен ЕКГ се нормализовао. Убрзо је пацијенткиња отпуштена кући (Martinez et al. 2018).

1.8 Ванкомицин у трудноћи и лактацији

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

Ванкомицин је гликопептид који спада у Б категорију, тако да је безбедан за примену у трудноћи код озбиљних инфекција грам позитивним бактеријама, и то у другом и трећем триместру трудноће. Ванкомицин се широко дистрибуира у организму, примарно се елиминише преко бубрега, и везује се за протеине плазме, што може утицати на варирање његове концентрације у трудноћи. Пролази крв-плаценталну баријеру, и може се наћи у умбиликалној вени. Никакве абнормалности на фетусима нису нађене након употебе ванкомицина, као што је оштећење бубрега или губитак слуха. Нема довољно података везаних за употребу ванкомицина у првом триместру трудноће, па га у овом периоду треба користити са опрезом (Bookstaver et al. 2015).

Препоручена доза ванкомицина у трудноћи је 20 mg/kg на 8 сати, и она ће у 90 % случајева бити довољна за достизање терапијске концентрације у серуму труднице (Towers et al. 2018).

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

Сви лекови у некој мери продиру у млеко мајке. У којој мери ће то бити случај, зависи од самог молекула (што је већи, мање продира у млеко), од поларности (јако поларни лекови слабије продиру). Липосолубилни лекови се чак у млеку могу концентрисати, као и лекови који су слабе базе. Због свега наведеног, најбоље је избегавати подој непосредно након узимања лека.

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

1.9. Ванкомицин и старија популација

Процент старијих особа у популацији константно расте. Физиолошке промене које карактерише старење могу узроковати промене у фармакокинетици лекова.

Коморбидитети, полифармација отежавају лечење. Код старијих особа постоје неке фармакокинетске карактеристике:

- а) смањење биорасположивости лекова где је укључен активни транспорт,
- б) повећање биорасположивости лекова који се метаболишу са првим проласком кроз јетру,
- в) повећање волумена дистрибуције липосолубилних лекова,
- г) некад клиренс јетре може бити снижен за 20%,
- д) бубрежни клиренс је мање промењен него што се раније мислило (Mangoni et al. 2004).

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

1.10. Ванкомицин и бубрежна инсуфицијенција

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

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

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

функцију захтевају већу дозу ванкомицина од оних који уопште немају бубрежну функцију.

Што се тиче саме дијализе мора се обратити пажња на ултрафилтрацију и дијализни проток, врсту филтера, и трајања дијализе. У упутству за лек стоји да се да је ударна доза од 15 mg/ml , а доза одржавања је $1,9 \text{ mg/kg}$. Може се применити и ударна доза 1 g и доза одржавања на сваких седам до десет дана. Концентрација ванкомицина након дијализе је водиља за даље дозирање, што може водити одлагању терапије, поређено са мерењем концентрације пре хемодијализе. Веома је битно установити колико је тачно трајала дијализа због даљег дозирања.

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

1.11 Ванкомицин и инсуфицијенција јетре

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

1.12. Популациона фармакокинетика

Почетак популационе фармакокинетике (ПФК) индукован је употребом лекова у клиничкој пракси који су показали велику варијабилност у терапијском одговору након примене препоручених доза и који се карактеришу уском терапијском ширином, као што су антиепилептици, антидепесиви, кардиотонички гликозиди, поједини антибиотици, имуносупресиви и други (Миловановић и Јанковић, 2009). Иако се појам популациона фармакокинетика спомиње у седамдесетим годинама XX века, након тог периода су уследила усавршавања ове методе али и и званично признање популационе фармакокинетике од стране стручне јавности. Улога популационе фармакокинетике у процесу развоја и терапијске примене неког лека је након вишегодишњих разматрања од стране државних регулаторних институција уследила 1999. год. од стране Америчке

управе за лекове и храну (ФДА) након објављивања „Водича за индустрију: популациона фармакокинетика“ (Williams и Ette, 2000). Последњих година се популациона фармакокинетика често користи у фармацеутској индустрији и то како у процесима клиничког испитивања лекова тако и њиховој клиничкој примени (Миловановић и Јанковић, 2005).

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

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

При свакој популационој фармакокинетичкој анализи тежи се да се открије и квантификује што већи број поменутих фактора који доводе до промене терапијског одговора примењене дозе лека како би се смањила величина интериндивидуалне и интраиндивидуалне варијабилности. Интериндивидуална варијабилност подразумева варијабилност фармакокинетичких параметара међу испитаницима у популационој групи тј. разлика у односу на средњу вредност и важан је индикатор безбедности одређене супстанце а интраиндивидуална варијабилност, која се другачије назива и резидуална грешка, представља варијабилност унутар самог испитаника и представља скуп неколико фактора попут грешака приликом одређивања концентрације лека,

поузданости података добијених од испитаника, одабир адекватног модела за детерминисање фармакокинетике супстанце и део резидуалне необјашњиве варијабилности.

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

Популациона фармакокинетика врши процену и одређивање средњих вредности фармакокинетичких параметара у одређеној популацији. Од фармакокинетичких параметара најчешће се у овој врсти анализе одређују клиренс и волумен дистрибуције. Генерално узимање узорака непосредно након дозе лека омогућава више информација о волумену дистрибуције лека, док узимање узорака непосредно пред следећу дозу омогућава више информација о клиренсу самог лека (Samara и Granneman, 1997). Оно што популациону фармакокинетику издваја од осталих метода јесте што се подаци који су ретки могу прикупити током рутинског клиничког рада са испитаницима, један узорак по испитанику, и уз употребу одговарајућих софтверских програма могу се добити клинички релевантне информације (Yukawa, 1999). Једним узорковањем је знатно олакшано вршење фармакокинетичких испитивања у посебним популацијама као што су геријатријска, педијатријска, неонатолошка и друге, где је

вишеструко узимање узорка због специфичности наведених популација често онемогућавало спровођење анализа до краја (Миловановић, 2006).

Узимање само једног узорка од испитаника за ову фармакокинетичку анализу није експлицитни захтев и постојање могућности да се уради вишеструко узорковање од пацијента ће допринети порасту квалитета анализе, јер би тада интраиндивидуална варијабилност била реалније процењена и смањена услед прецизнијег и поузданијег прикупљања података и анализирања серумске концентрације испитиваног лека (Shiner и Beal, 1983). Репрезентативност популације испитаника је још једна предност популационе фармакокинетике (Миловановић и Јанковић, 2007). Генерално предности популационе фармакокинетике јесу:

- а) узорци се скупљају док пацијент узима лек,
- б) могу да се примене флексибилне студије дизајна које се јављају током лечења,
- в) довољно је пар узорака крви а може и један узорак,
- г) опортунистичко узорковање има потенцијал да буде исплативо,
- д) прави разлику између интериндивидуалне и интраиндивидуалне варијабилности.

Мане популационе фармакокинетике јесу:

- а) велики број пацијената (више од 40),
- б) комплексна анализа резултата,
- в) захтева прикупљање и обраду великог броја података,
- г) формирање модела може бити компликовано,
- д) тешкоће са неким недостајућим подацима (Charles, 2014) .

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

Популациони фармакокинетички модел се добија употребом различитих софтверских пакета, при чему се најчешће користи НОНМЕМ софтвер (NON linear Mixed-Effects Modelling, NONMEM) тј. приступом нелинеарног моделовања комбинованих ефекта који су креирали *Beal* и *Sheiner*, 1998. године (Aarons, 1999; Lindbom, 2004; Ette & Williams, 2004). Неке од суштинских карактеристика програмског пакета НОНМЕМ је да је написан у програмском језику Фортран и да је због тога употребљив на рачунарским системима који подржавају овај програмски језик као и да овај програм садржи сет субрутина које су у вези са субрутином која дефинише извршни фајл (Schoemaker & Cohen, 1996). Овај програмски пакет је специфичан и по томе што садржи велику библиотеку субрутина ПРЕДПП (PRED Population Pharmacokinetics) за одређивање модела за фармакокинетичку примену. Субрутина ПРЕД квантификује вредности опсервација на основу математичког модела и услед тога је добила назив од израза „prediction for observation”. У случају да постојећи модели не задовољавају потребе корисника, могу се изменити или могу бити дефинисани од стране корисника (Миловановић и Јанковић, 2005).

Иако гледајући наведене информације о популационој фармакокинетичкој анализи она надмашује друге фармакокинетичке анализе у поузданости и ефикасности, ова метода има одређене недостатке, као што су велики број испитаника који је неопходан да би се постигла репрезентативност циљне популације а самим тим и одређени временски период како би се прикупили потребни подаци од испитаника. Још једна негативна страна ове методе јесте везана за сам софтверски пакет НОНМЕМ, а то су цена пакета и сложен процес коришћења овог софтверског програма (Миловановић, 2014). Постоје и други софтвери намењени популационој фармакокинезици као што су П-Фарм, НПЕМ, НПМЛ, и Гибс „смплер”, али се они ређе користе (Samara и Granneman, 1997). Данас се сматра да приступ популационом фармакокинетичком моделирању статистички може бити двојак, односно параметарски или непараметарски. Сваки се може поделити на максималну вероватноћу и Бајезијански приступ. Параметарски приступ максималне вероватноће јесте најстарији и ту спада НОНМЕМ софтвер. Такође, ту спадају Моноликс и АДАПТ. Непараметарски приступ максималне вероватноће иницијално је развијен од стране *Lindsay* и *Mallet*. Бајезијански приступ је новији. Параметарски Бајезијански приступ јесте Монте Карло Марковљев модел (Tatarinova et al. 2013).

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

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Циљеви истраживања су:

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

2.2. Хипотезе истраживања су:

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

7. Комедикација са нефротоксичним лековима ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.

8. Комедикација са нефротоксичним лековима ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Истраживање је спроведено као проспективна студија типа „серије случајева“ у периоду од септембра 2016. до октобра 2017. године у Клиничком центру Крагујевац. За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Клиничког центра у Крагујевцу (број одлуке 01-1267 од 01.02.2016. године).

3.2. Испитаници

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

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

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

Табела1. Демографски подаци пацијената са нормалном бубрежном функцијом.

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

Табела2. Демографски подаци пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

3.3. Узоковање

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

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

Протокол истраживања:

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

- одређивање серумске концентрације ванкомицина,
- одређивање серумског креатинина, албумина, укупног билирубина, аспарат аминотрансферазе (АСТ-а), аланин аминотрансферазе (АЛТ-а), Ц реактивног протеина, фибриногена и проБНП-а.

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

3.4. Анализа крви

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

полипропиленску епрувету за имуноесеј анализу. Остатак узорка крви је коришћен за биохемијску анализу.

Мерење концентрације ванкомицина у серуму вршено је имуноесеј анализом на *Cobas® e601* апарату (*Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*), према препорукама произвођача у Централној лабораторији Клиничког центра Крагујевац.

3.4. Биохемијске анализе

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

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

Табела 3. Референтне вредности посматраних биохемијских параметара.

3.5. Фармакокинетичка анализа

Популациона фармакокинетичка анализа се састоји из три дела. У првом делу ПФК анализе, врши се анализа података која започиње прикупљањем великог броја података од испитаника, тј. пацијената Клиничког центра у Крагујевцу. Након прикупљања података анализа истих података, подељених у две студијске групе је вршена коришћењем ПФК програма НОНМЕМ (верзија 7.3.0) (Beal и Sheiner, 1998). У развоју структурног фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина испитивана су два структурална модела (једнокомпонентни и двокомпонентни) у складу са литературним подацима везаним за његову фармакокинетику. Коначни избор базног модела заснован је на вредностима минималне објективне функције добијених употребом софтвера за ФК модел са једним и два одељка, као и на основу добијених графикона на којима је представљен однос између измерене и процењене концентрације ванкомицина. Субрутине АДВАНЗ и ТРАНС4 који описују двокомпоненти модел су употребљене у развоју базног модела клиренса ванкомицина у овом истраживању. У овој фази студије, такође смо испитивали различите моделе грешке за интериндивидуалну и за резидуалну варијабилност. Интериндивидуална варијабилност је тестирана помоћу адитивних и експоненцијалних модела грешака, док је резидуална варијабилност тестирана помоћу адитивног, експоненцијалног, константног коефицијента варијације (ККВ) и комбинованих (адитивних и ККВ) модела грешака.

Модел грешака који описују интериндивидуалну варијабилност су описани следећим једначинама (Chan et al. 2001):

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

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

Значење скраћеница:

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

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

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

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

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

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

Значење скраћеница:

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

C_{ij} – одговарајућа предвиђена концентрација,

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

У спроведеном истраживању испитивани су бројни фактори који могу утицати на фармакокинетичке параметре ванкомицина у обе испитиване популације. Фактори који

су тестирани у овој ПФК анализи за пацијенте са нормалном бубрежном функцијом су били:

- **ПОЛ** - Пол испитаника,
- **ГОД** - Старост испитаника,
- **ТЕЖ** - Телесна тежина испитаника,
- **ДД** - Дневна доза ванкомицина,
- **ДП** - Дужина примене ванкомицина код испитаника,
- **КС**- Серумски ниво креатинина код испитаника,
- **ЦКДепи** - Клиренс креатинина по ЦКДепи формули (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) ($GFR = 141 * \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha * \max(Scr/\kappa, 1) - 1.209 * 0.993 \text{ године} * 1.018 \text{ [ако је женски пол]} * 1.159 \text{ [ако је црна раса]}$),
- **МДРД** - Клиренс креатинина по МДРД формули (*Modification of Diet in Renal Disease*) ($GFR = 186 \times \text{серум Cr} - 1.154 \times \text{године} - 0.203 \times 1.212 \text{ (ако је пацијент црне расе)} \times 0.742 \text{ (ако је женски пол)}$),
- **КГ** - Клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули ($((140 - \text{године}) \times (\text{тежина, kg}) \times (0.85 \text{ ако је женски пол}) / (72 \times \text{Cr}))$),
- **АЛ** - Серумски ниво албумина код испитаника,
- **БИЛ** - Серумска вредност укупног билирубина код испитаника,
- **АСТ** - Серумска вредност аспартат аминотрансферазе код испитаника,
- **АЛТ** - Серумска вредност аланин аминотрансферазе код испитаника,
- **ЦРП** - Серумска вредност Ц реактивног протеина код испитаника,
- **ФИБ** - Серумска вредност фибриногена код испитаника,
- **проБНП** - Серумска вредност проБНП-а код испитаника,

- **К** - присуство колистина као комедикамента код испитаника,
- **Ф** - присуство фуросемида као комедикамента код испитаника,
- **Т** - присуство пиперацилин тазобактама као комедикамента код испитаника,
- **НСАИЛ** - присуство нестереоидних антиинфламаторних лекова као комедикамената код испитаника,
- **А** - присуство аминогликозида као комедикамената код испитаника,
- **Х** - присуство нискомолекуларног хепарина као комедикамента код испитаника,
- **АЦЕ** - присуство АЦЕ инхибитора као комедикамената код испитаника,
- **С** - присуство сепсе код испитаника,
- **П** - присуство трауме код испитаника.

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

- **ПОЛ** - Пол испитаника,
- **ГОД** - Старост испитаника,
- **ТЕЖ** - Телесна тежина испитаника,
- **ДД** - Дневна доза ванкомицина,
- **ДП** - Дужина примене ванкомицина код испитаника,
- **КС** - Серумски ниво креатинина код испитаника,
- **ЦКДепи** - Клиренс креатинина по ЦКДепи формули,
- **МДРД** - Клиренс креатинина по МДРД формули,
- **КГ** - Клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули,
- **АЛ** - Серумски ниво албумина код испитаника,

- **БИЛ** - Серумска вредност укупног билирубина код испитаника,
- **АСТ** - Серумска вредност аспартат аминотрансферазе код испитаника,
- **АЛТ**- Серумска вредност аланин аминотрансферазе код испитаника,
- **ЦРП** - Серумска вредност Ц реактивног протеина код испитаника,
- **ФИБ** - Серумска вредност фибриногена код испитаника,
- **проБНП** - Серумска вредност проБНП-а код испитаника,
- **К** - присуство колистина као комедикамента код испитаника,
- **Ф** - присуство фуросемида као комедикамента код испитаника,
- **Т** - присуство пиперацилин тазобактама као комедикамента код испитаника,
- **НСАИЛ** - присуство нестереоидних антиинфламаторних лекова као комедикамената код испитаника,
- **А** - присуство аминогликозида као комедикамената код испитаника,
- **Х** - присуство нискомолекуларног хепарина као комедикамента код испитаника,
- **АЦЕ** - присуство АЦЕ инхибитора као комедикамената код испитаника,
- **С** - присуство сепсе код испитаника.

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

Следећи корак у изградњи популационог фармакокинетичког модела представља изградња пуног модела. И овај корак има неколико фаза које су међусобно повезане.

Коваријанте које су испитиване, пол, старост, телесна маса, укупна дневна доза ванкомицина, дужина примене ванкомицина, креатинин у серуму, клиренс креатинина по ЦКД-епи формули, клиренс креатинина по МДРД формули, клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули, албумини, укупни билирубин, АСТ, АЛТ, ЦРП, фибриноген, про-БНП, колистин, фуросемид, пиперацилин-тазобактам, НСАИЛ, аминогликозиди, нискомолекуларни хепарин, АЦЕ инхибитори, сепса и политраума укључиване су појединачно у базни модел и то на линеаран и нелинеаран начин, на тај начин је вршена униваријантна селекција. Исход униваријантне селекције је добијање већег броја униваријантних модела. Минимална вредност објективне функције (МОФ) се дефинише као негативни двоструки логаритам вероватноће података ($-2 \log\text{likelihood}$, $-2LL$) при чему је њена редукција од најмање 3,84 ($p < 0,05$, $d.f.=1$) била неопходна између базног и појединачних, униваријантних модела да би се утицај испитиване коваријанте сматрао статистички значајним (Sheiner и Beal, 1981). Само коваријанте које су испуниле ове захтеве су сматране статистички значајним, односно да могу имати утицај на испитиване фармакокинетичке параметре ванкомицина.

Потом следи процес формирања пуног модела који се састоји од истовременог укључивања свих потенцијално значајних коваријанти из претходног испитивања. Употребом примењеног софтвера добија се квантитативна процена утицаја сваке од ових коваријанти. Последњи корак изградње популационог фармакокинетичког модела представља изградња коначног модела. Ова фаза је праћена одвијањем тзв. уназадне делесије током које је свака добијена коваријанта избацивана из пуног модела и при томе је поново процењивана статистичка значајност за сваку коваријанту. У односу на претходну фазу статистички захтеви су били ригорознији и тражена редукција

МОФ-а за сваку посебну коваријанту је била више од 6,64 ($p < 0,01$, $d.f. = 1$). Само коваријанте које су задовољиле наведене услове у оба процеса (формирања пуног и коначног модела) су део коначног фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина у испитиваној популацији.

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

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

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

Да би се валидирао модел фармакокинетичке популације и процениле њене предиктивне перформансе, применили смо интерну валидацију односно "*bootstrap*" анализу. Дакле, поред екстерне валидације коначног ПФК модела, у нашем истраживању је спроведена и интерна валидација употребом "*bootstrap*" анализе којим се процењује стабилност и предвидљивост коначног ПФК модела. Ова

непараметријска метода валидације подразумева насумично и поновно узимање узорака из основног сета података на којима је модел развијен, од неколико стотина до неколико хиљада појединачних процењивања фармакокинетских параметара и фактора коначног модела. На тај начин, добијају се процене фармакокинетских параметара и њихове варијабилности коначног модела уз добијање вредности стандардне девијације, стандардне грешке и 95%-ог интервала поверења. Ове вредности се пореде са вредностима развијеног коначног ПФК модела уз употребу НОНМЕМ софтвера, и уколико су вредности добијене на ова два начина сличне, то указује на добру стабилност и прецизност развијеног, коначног ПФК модела за клиренс ванкомицина.

4. РЕЗУЛТАТИ

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

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

Израда базног модела, тј. модела без испитивања утицаја појединих фактора на клиренс ванкомицина у испитиваној популацији вршена је одабиром субрутина АДВАН3 и ТРАНС4 из НОНМЕМ софтверског програма тј. употребом двопросторног модела. Резултати испитиваних варијанси за модел су показали да експоненцијални модел грешке који описује интериндивидуалну варијабилност клиренса ванкомицина и резидуалну варијабилност је знатно бољи у односу на адитивни модел грешке у циљној популацији.

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

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

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

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

Модели клиренса	МОФ	Разлике у МОФ-у	П вредност **	Закључак
Базни модел Cl=θ1*EXP(ETA((1)))	294,371			
Униваријантни модели				
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+θ2*ПОЛ	292,230	2,141	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ3*ГОД	294,282	0,082	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ4*ТЕЖ	294,283	0,088	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ5*ДД	292,283	0,088	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ6*ДП	294,205	0,166	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ7*КС	294,200	0,171	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ8*ЦКДепи	289,777	4,594	<0,05	ДА
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ9*МДРД	287,825	6,546	<0,05	ДА
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ10*КГ	293,647	0,724	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ11*АЛ	294,300	0,071	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ12*БИЛ	294,199	0,172	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ13*АСТ	294,147	0,224	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ14*АЛТ	292,941	1,43	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ15*ЦРП	294,162	0,209	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ16*ФИБ	284,490	9,881	<0,05	ДА
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ17*пробНП	294,100	0,271	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ18*К	294,340	0,031	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ19*Ф	294,300	0,071	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ20*Т	294,300	0,071	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ21*НСАИЛ	293,222	1,141	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ22*А	294,122	0,249	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ23*Х	294,371	0	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ24*АЦЕ	294,222	0,149	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ25*С	294,122	0,249	>0,05	НЕ
Cl=θ1*EXP(ETA((1))+ θ26*П	282,750	11,621	<0,05	ДА
Пун модел Cl=θ1*EXP(ETA((1))+θ8*ЦКДепи+θ9*МДРД+θ16*ФИБ+θ26*П		283,624		

Табела 4. Вредности МОФ-а у базном моделу, униваријантним моделима и пуном моделу за ванкомицин. CL клиренс ($l\text{h}^{-1}$); θ1 типична вредност CL; ETA (1) интериндивидуална варијабилност CL; θ2 до θ26 параметри коваријантних ефеката; ПОЛ - Пол испитаника; ГОД - Старост испитаника; ТЕЖ - Телесна тежина испитаника; ДД - Дневна доза ванкомицина; ДП - Дужина примене ванкомицина код испитаника; КС - Серумски ниво креатинина код испитаника; ЦКДепи - Клиренс креатинина по

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

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

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

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

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

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

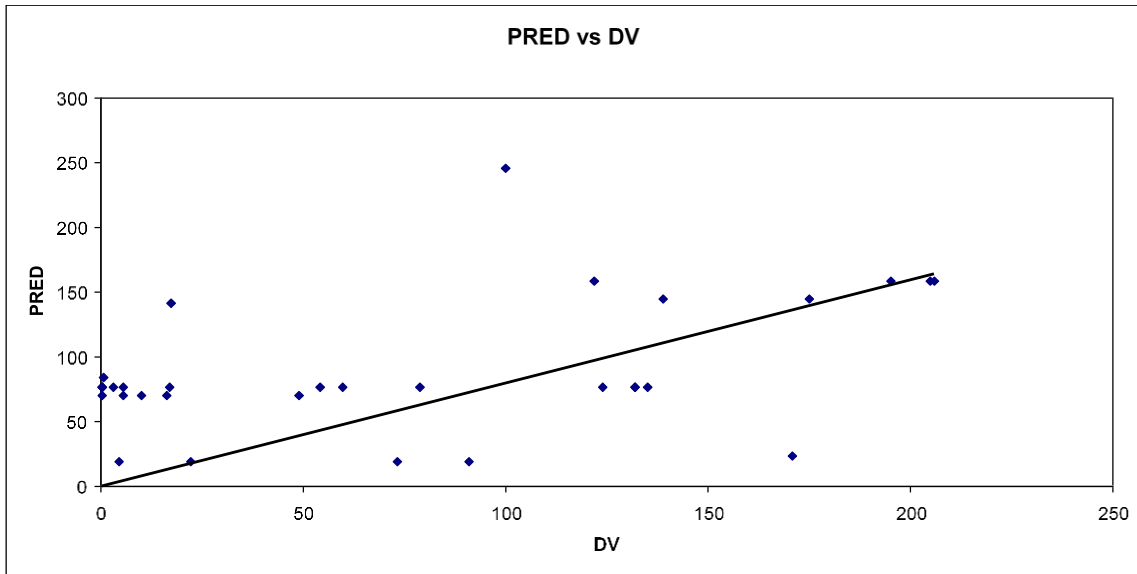
$$\text{КЛИРЕНС (l/h)} = 0,0727 + 0,205 \times \text{ФИБ}$$

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

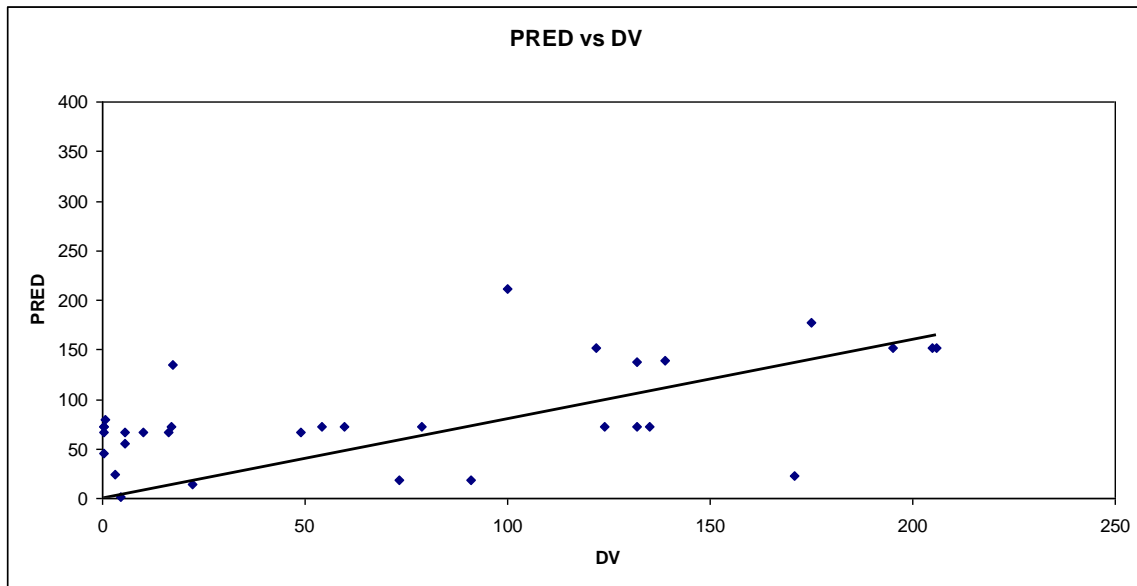
- Интериндивидуална варијабилност је износи 24,65 %
- Интраиндивидуална варијабилност износи 22,64 %
- Сви популациони фармакокинетички параметри добијени за ванкомицин у финалном моделу су приказани у **табели 5**.
- Однос измерених и предвиђених серумских концентрација ванкомицина коначним моделом приказан је на **графикону 2**.

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

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



Графикон 1. Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина у базном моделу код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.



Графикон 2. Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина коначним моделом код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.

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

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

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

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

4.5. Основне карактеристике пацијената са нормалном бубрежном функцијом

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

Варијабле	Испитивани сет (средња вредност ± стандардна девијација)	Распон за испитивани сет
број пацијената	32	
број опсервација	32	
пол (мушки /женски)	21/11	
телесна тежина испитаника (<i>kg</i>)	81,37±10,11	60-103
старост (године)	59,15±14,46	27-86
доза ванкомицина (<i>g/дану</i>)	1,93±0,43	1-3
дужина примене ванкомицина (дани)	5,78±2,76	3-15
концентрација ванкомицина (<i>mg/l</i>)	73,37±12,43	0,5-206,47
креатинин у серуму (<i>mmol/l</i>)	61,59±17,12	32-99
клиренс креатинина ЦКДепи (<i>ml/min</i>)	99,84±12,58	90-120

клиренс креатинина МДРД (<i>ml/min</i>)	108,53±15,62	72-120.0
клиренс креатинина Кокрофт Голт (<i>ml/min</i>)	112,90±10,94	90-120
албумин у серуму (<i>g/l</i>)	34,70±7,68	19-46
укупни билирубин у серуму (<i>μg/l</i>)	33,35±94,59	4,5-493,5
АСТ у серуму (<i>IU/l</i>)	26,68±17,64	13-99
АЛТ у серуму (<i>IU/l</i>)	24,96±16,47	4-89
Ц-реактивни протеин (<i>mg/l</i>)	104,91±85,88	5-292
фибриноген (<i>g/l</i>)	3,21±0,89	1,81-6,77
проБНП (<i>pg/ml</i>)	307,90±63,40	209-644
присуство сепсе (да/не)	2/30	
присуство политрауме (да/не)	2/30	
ванкомицин + комедикација са: колистин фуросемид пиперацилин/тазобактам НСАИЛ аминогликозиди нискомолекуларни хепарин АЦЕ инхибитори	5 (15%) 7 (21%) 1 (3%) 12 (37%) 1 (3%) 16 (50%) 7 (21%)	

Табела 7. Демографске карактеристике пацијената са нормалном бубрежном функцијом.

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

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

- Процењена средња вредност клиренса ванкомицина је $1,31 \text{ l/h}$
- Вредност минимума објективне функције је 709,780
- Интериндивидуална варијабилност је 57,65%
- Интраиндивидуална варијабилност је 22,64%
- Однос измерених и предвиђених серумских концентрација ванкомицина базним моделом представљен је на **графикону 3**.

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

Након добијања базног модела, 24 коваријанте су појединачно додаване у базни модел (на линеаран и нелинеаран начин) у циљу испитивања њеног утицаја на клиренс ванкомицина. Током ове анализе добијени су многобројни, појединачни регресиони

модели чије су вредности као и значајност утицаја сваке коваријанте представљене у **табели 8**.

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

Модел клиренса	МОФ	Разлике у МОФ-у	П вредност**	Закључак
Базни модел $Cl=01*EXP(ETA((1)))$	709,780			
Униваријантни модели				
$Cl=01*EXP(ETA((1))+02*ПОЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+03*ГОД$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+04*ТЕЖ$	709,410	0,410	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+05*ДД$	673,795	35,985	<0,05	ДА
$Cl=01*EXP(ETA((1))+06*ДП$	708,794	0,986	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+07*КС$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+08*ЦКДепи$	707,040	2,740	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+09*МДРД$	708,156	1,740	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+010*КГ$	706,446	3,334	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+011*АЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+012*БИЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+013*АСТ$	700,416	9,364	<0,05	ДА
$Cl=01*EXP(ETA((1))+014*АЛТ$	709,364	0,416	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+015*ЦРП$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+016*ФИБ$	706,799	2,981	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+017*проБНП$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+018*К$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+019*Ф$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+020*Т$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+021*НСАИЛ$	709,780	0	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+022*А$	706,140	3,640	<0,05	ДА
$Cl=01*EXP(ETA((1))+023*Х$	709,140	0,640	>0,05	НЕ
$Cl=01*EXP(ETA((1))+024*АЦЕ$	709,780	0	>0,05	НЕ

$CI=\theta_1*EXP(ETA((1))+\theta_{25}*C$	709,780	0	>0.05	НЕ
Пун модел $CI=\theta_1*EXP(ETA((1))+\theta_5*ДД+\theta_{13}*АСТ+\theta_{22}*А$	666,474			

Табела 8. Вредности МОФ-а у базном моделу, униваријантним моделима и пуном моделу за ванкомицин. CL клиренс (lh-1); θ_1 типична вредност CL; ETA (1) интериндивидуална варијабилност CL; θ_2 до θ_{26} параметри коваријантних ефеката; ПОЛ - Пол испитаника; ГОД - Старост испитаника; ТЕЖ - Телесна тежина испитаника; ДД - Дневна доза ванкомицина; ДП - Дужина примене ванкомицина код испитаника; КС - Серумски ниво креатинина код испитаника; ЦКДепи - Клиренс креатинина по ЦКДепи формули; МДРД - Клиренс креатинина по МДРД формули; КГ - Клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули; АЛ - Серумски ниво албумина код испитаника; БИЛ - Серумска вредност укупног билирубина код испитаника; АСТ - Серумска вредност аспартат аминотрансферазе код испитаника; АЛТ - Серумска вредност аланин аминотрансферазе код испитаника; ЦРП - Серумска вредност Ц реактивног протеина код испитаника; ФИБ - Серумска вредност фибриногена код испитаника; проБНП - Серумска вредност проБНП-а код испитаника; К - присуство колистина као комедикамента код испитаника; Ф - присуство фуросемида као комедикамента код испитаника; Т - присуство пиперацилин тазобактама као комедикамента код испитаника; НСАИЛ - присуство нестереоидних антиинфламаторних лекова као комедикамената код испитаника; А - присуство аминокликозида као комедикамената код испитаника; Х - присуство нискомолекуларног хепарина као комедикамента код испитаника; АЦЕ - присуство АЦЕ инхибитора као комедикамената код испитаника; С - присуство сепсе код испитаника

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

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

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

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

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

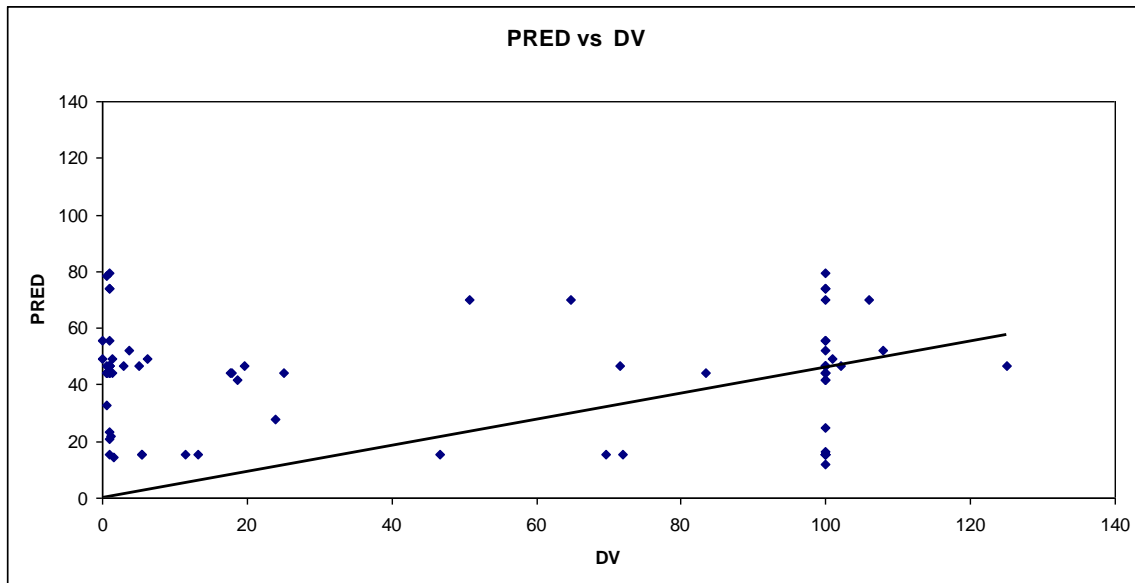
$$\text{КЛИРЕНС (l/h)} = 0,284 + 0,000596 \times \text{ДД} + 0,00194 \times \text{АСТ}$$

Вредност минимума објективне функције добијеног коначног модела је 666,533

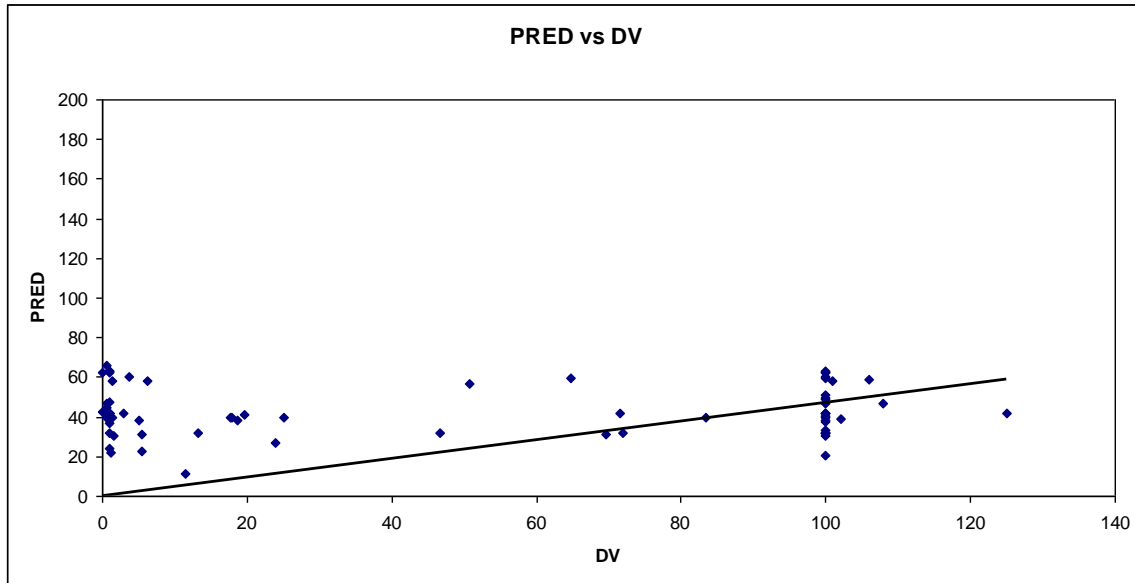
- Интериндивидуална варијабилност је износи 38,02%
- Интраиндивидуална варијабилност износи 21,54%
- Сви популациони фармакокинетички параметри добијени за ванкомицин у финалном моделу су приказани у **табели 9**.
- Однос измерених и предвиђених серумских концентрација ванкомицина коначним моделом приказан је на **графикону 4**.

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

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



Графикон 3. Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина у базном моделу код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.



Графикон 4. Однос предвиђених (PRED) и измерених концентрација (DV) ванкомицина коначним моделом код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

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

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

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

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

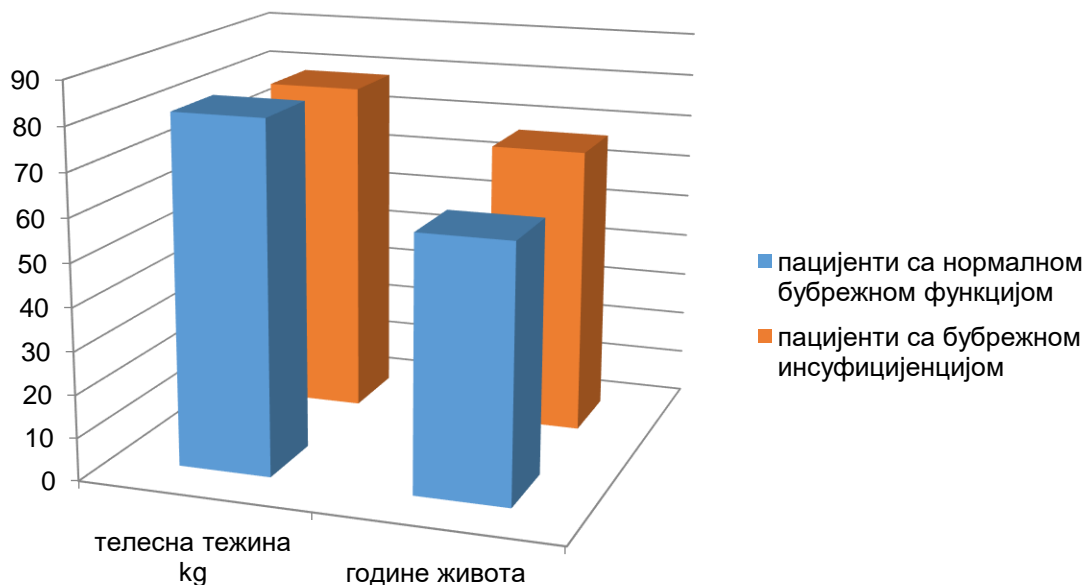
4.10. Основне карактеристике пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

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

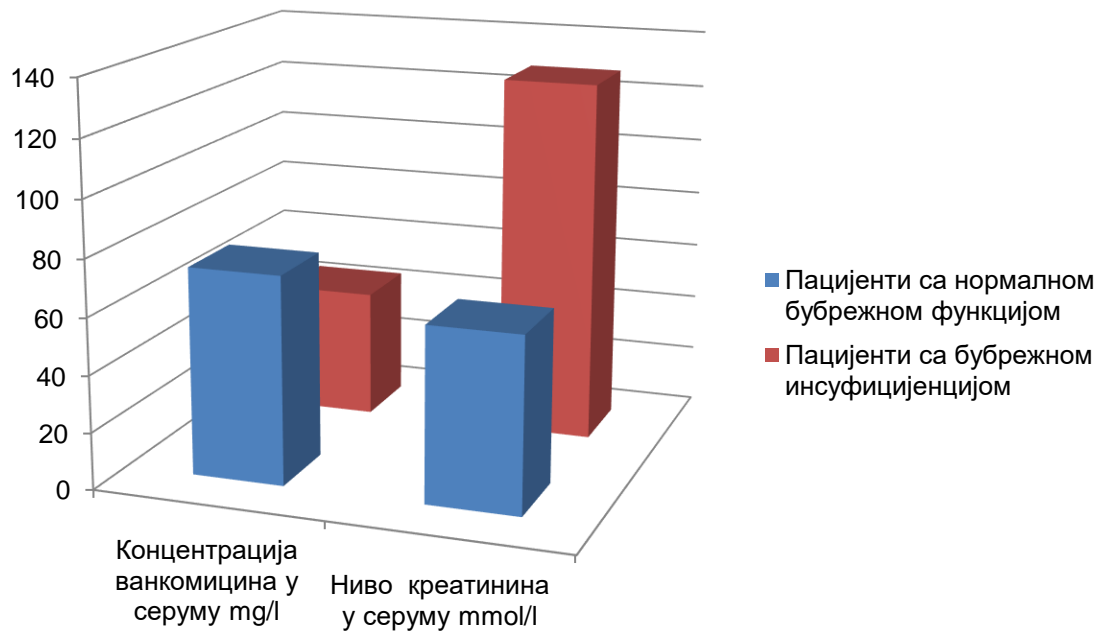
Варијабле	Испитивани сет (средња вредност ± стандардна девијација)	Распон за испитивани сет
број пацијената	78	
број опсервација	78	
пол (мушки /женски)	46/32	
телесна тежина испитаника (kg)	78,52±16,64	60-180
старост (године)	67,00±10,74	33-86
доза ванкомицина (g/дану)	1,65±0,54	0,5-3
дужина примене ванкомицина (дани)	6,23±3,27	3-23
концентрација ванкомицина (mg/l)	45,31±8,37	0,5-108,21
креатинин у серуму mmol/l	128,24±47,21	57-250
клиренс креатинина ЦКДепи (ml/min)	50,00±19,35	21,9-89,5
клиренс креатинина МДРД (ml/min)	53,07±20,59	23,9-121,2
клиренс креатинина Кокрофт Голт (ml/min)	54,38±17,70	30-87
албумин у серуму (g/l)	32,16.±7,68	13-45
укупни билирубин у серуму (μg/l)	12,09±8,49	4,4-69,0
АСТ у серуму (IU/l)	95,91±543,49	9-4810
АЛТ у серуму (IU/l)	68,55±317,00	5-2790

Ц-реактивни протеин (mg/l)	94,36±81,22	1,04-423,5
фибриноген (g/l)	3,68±1,55	1,59-9,4
проБНП (pg/ml)	1593,44±5575,45	300-35000
присуство сепсе (да/не)	9/69	
ванкомицин + комедикација са:		
колистин	5 (6%)	
фуросемид	29 (37%)	
пиперацилин/тазобактам	7 (8,9%)	
НСАИЛ	15 (19%)	
аминогликозиди	4 (5,1%)	
нискомолекуларни		
хепарин	49 (62%)	
АЦЕ инхибитори	16 (20%)	

Табела 11. Демографске карактеристике пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.



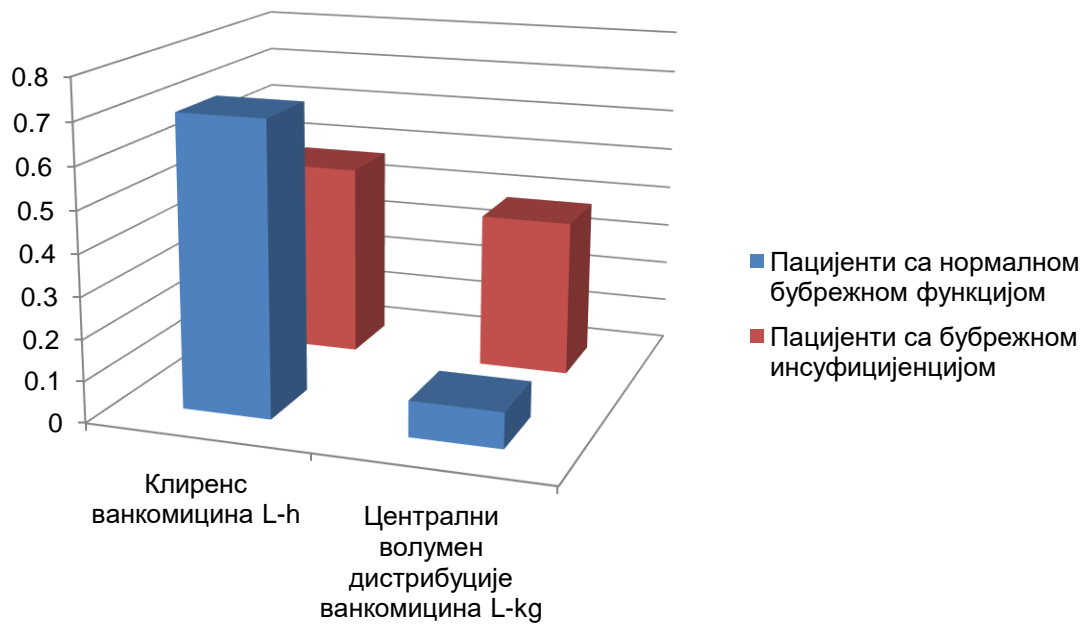
Графикон 5. Графички приказ демографских података, телесне тежине и старости пацијената са нормалном бубрежном функцијом и бубрежном инсуфицијенцијом.



Графикон 6. Графички приказ вредности концентрације ванкомицина у серуму, као и нивоа креатинина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом и бубрежном инсуфицијенцијом.

	клиренс ванкомицина- (l/h)	централни волумен дистрибуције ванкомицина- l (l/kg)	интериндивидуална варијабилност - %	интраиндивидуална варијабилност - %
пацијенти са нормалном бубрежном функцијом	0,703	7,12 (0,087)	24,65%	22,64%
пацијенти са бубрежном инсуфицијенцијом	0,470	29,9 (0,380)	38,02%	21,45%

Табела 12. Карактеристике ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом као и пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.



Графикон 7. Графички приказ клиренса ванкомицина и централног волумена дистрибуције ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом као и код пацијентата са бубрежном инсуфицијенцијом.

5. ДИСКУСИЈА

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

Основни циљ спроведене ПФК анализе је био да идентификује варијабилност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, као и код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, анализом различитих фактора, као и да процени средњу, популациону вредност клиренса у поменутих популацијама у нашој земљи. Подаци добијени из ове анализе могу представљати темељ за формирање рационалних водича за дозирање ванкомицина како код пацијента са нормалном

бубрежном функцијом тако и код пацијаната са бубрежном инсуфицијенцијом, чиме се могу превенирати одређена стања која могу настати услед субдозирања или предозирања ванкомицином, што може у мањој или већој мери угрозити здравље, па и живот болесника.

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

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

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

Постојање линеарног односа клиренса ванкомицина са просечном вредношћу фибриногена код пацијента са нормалном бубрежном функцијом може се видети из

формуле коначног модела клиренса испитиваног антибиотика у циљној популацији. Утицај просечног нивоа фибриногена на клиренс доказује и смањење вредности МОФ за 9,517 јединица. Као што се из табеле 7 може видети, просечан ниво фибриногена је варирао код испитаника и кретао се у опсегу од 1,81 до 6,77 g/l, при чему је просечан ниво фибриногена у испитиваној популацији износио $3,21 \pm 0,89$ g/l. Фибриноген, познат и као фактор I коагулационог пута, је гликопротеин велике молекулске тежине, који се синтетише у јетри и игра важну улогу у хемостази. Тромбин дели фибринопептиде А и Б из фибриногена и формира мономере фибрина. Снижен ниво фибриногена уочава се код дисеминоване интраваскуларне коагулације. Ниво фибриногена је пак повишен у инфламацији, те се сматра да указује на акутну фазу инфламације (Schulz 1990; Mitra 2017).

У физиолошким условима ниво фибриногена у плазми варира од 2 до 4 g/l, а његов полуживот је око 4 дана (Davalos et al. 2012). У патолошким стањима, нпр. после повреде или болести повезане са оштећењем крвних судова, инфекције, или инфламације, расте ниво фибриногена. Све је јаснија улога фибриногена и његових продуката у инфламацији. Повишен фибриноген у крви је индикатор за проинфламаторно стање и маркер за инфламаторне болести као што су хипертензија и атеросклероза. Слично, повишен ниво продукта фибрина као што је Д-димер користи се као индикатор инфламације. Фибринопептид Б се такође понаша као модулатор инфламаторног одговора.

Нема пуно литературе која је показала сличне резултате као наша студија. Постоје научни радови који указују на то да постоји повећан клиренс хидрофилних антибиотика као што је ванкомицин код пацијената са сепсом (Roberts et al. 2009).

Доказано је да код критично оболелих пацијената долази до промена у количини течности у телу, нивоу албумина и у раду бубрега. Све ово може утицати на промену нивоа ванкомицина у серуму пацијента (Giacheto et al. 2011). Повећан рад срца повећава перфузију бубрега, повећава гломеруларну филтрацију и доводи до већег броја молекула лека у лумену тубула. Ово може бити израженије код пацијената у јединицама интензивне неге где се често пацијентима ординирају допамин, добутамин и фуросемид (Pea et al. 2000). Уколико је лек хидрофилан, неће се реапсорбовати и остаће у урину. Према томе није изненађујућа чињеница да је ниво фибриногена, који је повећан у инфекцији (Moore et al. 2016) повезан са клиренсом ванкомицина (повећан ниво фибриногена узрокује повећање клиренса ванкомицина).

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

ванкомицина показао се од значаја у великом броју научних радова. Аутори са Тајланда и из Јапана су пронашли везу између клиренса креатинина и клиренса ванкомицина, тј што је већи клиренс креатинина већи је и клиренс ванкомицина (Purwonugroho, 2012; Yashuara, 1998). Оно што је интересантно је су две студије у Јапану показала да клиренс креатинина утиче на клиренс ванкомицина уколико је мањи од 85 ml/min , а уколико је клиренс креатинина већи тј. бубрежна функција нормална, клиренс креатинина нема утицаја на клиренс ванкомицина (Yamamoto 2009; Yashuara 1998). Аутори у САД-у и Шпанији су такође имали сличне резултате (Jarkowski 2012; Medellín-Garibay 2016). Наша судија то није показала. Постоје студије које имају резултате сличне нашој студији. Између осталих, студија у Француској није показала јасан утицај клиренса креатинина на клиренс ванкомицина. Хидратација и хемодинамска нестабилност код пацијената са сепсом (која је једна од најчешћих индикација за ординирање ванкомицина) може узроковати оштећење тубула (Garaud et al. 1984). Nivoche и сарадници су на моделу зеца проучавали фармакокинетику ванкомицина рачунајући уринарну екскрецију коришћењем серумске концентрације слободног лека. Фракционисана уринарна екскреција ванкомицина износила је $177 \pm 44 \%$ код зеца, указујући на тубуларну секрецију лека (Nivoche et al. 1982). Оно што је интересантно јесте да су у овој студији проучавали утицај фуросемида на кинетику ванкомицина и закључили су да фуросемид не утиче на кинетику ванкомицина за разлику од неких других аутора који су закључили да, пак, има утицаја. У нашој студији солидан број пацијената (21 % пацијената са нормалном бубрежном функцијом и 37% пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом) је добијао фуросемид, диуретик Хенлеове петље, али није се показао његов утицај у групи пацијената са

нормалном бубрежном функцијом као ни у групи пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Постојање другог пута елиминације ванкомицина осим реналног, може објаснити да клиренс креатинина и функција бубрега не морају увек утицати на клиренс ванкомицина. Елиминација путем јетре и жучи би могла бити објашњење. Неки аутори су описали да је након администрације, ванкомицин мерљив у жучи, што подржава теорију екстрареналне елиминације ванкомицина (Currie et al. 2004).

Друге студије које су се бавиле популационом фармакокинетиком ванкомицина су углавном добиле различите резултате. Слично популацији у Србији, проучавана је популациона фармакокинетика ванкомицина у Јапану, Тајланду, Јордану, Саудијској Арабији, Тунису (Purwonugroho 2012; Yashuara 1998; Zalloum 2018; AlSalom 2018; Jebabli 2017). Осим студија овог типа, рађене су студије на специфичној групи популације као што су пацијенти у јединицама интензивне неге, геријатријска популација, пацијенти са опекотинама, пацијенти са хематолошким малигнитетима, пацијенти са карциномима, пацијенти са операцијом на отвореном срцу итд. Углавном је, као у нашој студији, коришћен двопросторни модел, мада постоје и студије које су користиле једнопросторни модел. Најчешће су резултати студија показали да клиренс креатинина, као и ниво креатинина у серуму утичу на клиренс ванкомицина. Од осталих коваријанти, старост пацијената, као и телесна тежина су фактори који најчешће утичу на клиренс ванкомицина. Студија у САД-у је испитивала популациону фармакокинетичку код екстремно гојазних пацијената и добила резултате да клиренс креатинина и телесна тежина пацијената утичу на клиренс ванкомицина као и на волумен дистрибуције ванкомицина (Adane et al. 2015). Рађено је истраживање у Саудијској Арабији на пацијентима са различитим типом карцинома и утврђено је да је

клиренс ванкомицина као и волумен дистрибуције значајно већи код пацијената са карциномом него код пацијената без карцинома (Al-Kofide et al. 2010). Комедикација је коришћена као коваријанта за изградњу модела, али се на крају није показала као значајан фактор, код одраслих особа. У педијатријској популацији је другачија ситуација. Заправо, постоје студије које су показале да амоксицилин са клавуланском киселином, спиронолактон, као и допамин могу утицати на клиренс ванкомицина (Marques-Minnana 2010; Seay 1994).

У нашем моделу, код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, добили смо да је клиренс ванкомицина $0,703 \text{ l/h}$ а централни волумен дистрибуције јесте $7,47 \text{ l}$ односно $0,092 \text{ l/kg}$. Наши резултати су показали да је интериндивидуална варијабилност код пацијената са нормалном бубрежном функцијом $24,65 \%$, а интраиндивидуална варијабилност $22,64 \%$. Треба напоменути да је популација у студији у Јапану била мешовита, тј. пацијенти са нормалном бубрежном функцијом, као и са бубрежном инсуфицијенцијом посматрани су као једна група пацијената. У Јапану су истраживачи добили у резултатима да је волумен дистрибуције ванкомицина $60,71 \text{ l}$, интериндивидуална варијабилност $38,5\%$, док је интраиндивидуална варијабилност $23,7 \%$ (Yashuara et al. 1998). Код екстремно гојазних пацијената са нормалном бубрежном функцијом клиренс ванкомицина је био $6,54 \text{ l/h}$ а волумен дистрибуције $0,51 \text{ l/kg}$ (Adane et al. 2015). Уочавамо да је су и клиренс ванкомицина и волумен дистрибуције већи него у нашим резултатима, што се може објаснити чињеницом да је просечна тежина ових пацијената била $147,9 \text{ kg}$, а у нашој популацији она је износила $81,37 \text{ kg}$, као и да је просечна доза ванкомицина била 4 g/дневно за

разлику од наших 1,93 g/дневно. Код пацијената са већом телесном тежином, углавном је већи и волумен дистрибуције лека (Adane et al. 2015).

Истраживачи у Саудијској Арабији који су проучавали фармакокинетiku ванкомицина код пацијената оболелих од карцинома и пацијената без дијагнозе карцинома дошли су до следећих резултата: клиренс ванкомицина и волумен дистрибуције код пацијената са карциномом износили су 110,1 *ml/min* (6,6 *l/h*) и 70 *l*, исти подаци за пацијенте без карцинома били су 71,2 *ml/min* (4,26 *l/h*) као и 31,1 *l* (Al-Kofide et al. 2010). Када поредимо са нашим резултатима, уочавамо да су и у једној и у другој групи пацијената клиренс и волумен дистрибуције већи. Код здраве групе пацијената би то могли објаснити тиме што постоји мања разлика у бубрежној функцији, тј. код наших пацијената клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули износи 112,9 *ml/min* док је у њиховој популацији 87,2 *ml/min*.

Научници у Кини анализирали су фармакокинетски модел код пацијената са неурохируршким интервенцијама. Користили су тропросторни модел. Њихови резултати су показали да је централни волумен дистрибуције ванкомицина 15,16 *l* а клиренс ванкомицина 7,98 *l/h* (Li et al. 2015). Код пацијената са менингитисом, такође у Кини уочено је да је клиренс ванкомицина 5,96 *l/h*. У свим наведеним студијама пацијенти су углавном имали нормалну бубрежну функцију (Lin et al. 2016). Овако велики клиренс ванкомицина у односу на нашу популацију може се објаснити већим степеном инфекције, а самим тим и већим волуменом дистрибуције и већим клиренсом лека.

У Саудијској Арабији је рађена студија на пацијентима са операцијом на отвореном срцу и показала да је код таквих пацијената клиренс ванкомицина 6,13 *l/h*, а волумен

дистрибуције 40 l. Међутим оно што је карактеристично за ову студију је да су укључени пацијенти са различитим степеном бубрежне функције (Alquahtani et al. 2018). То би опет могао бити разлог разлике у дистрибуцији и клиренсу лека. Скорије је рађена студија у Јапану на пацијентима са трансплантацијом костне сржи. Они су у резултатима добили да је централни волумен дистрибуције 39,2 l, а клиренс ванкомицина је 4,25 l/h. Показали су да је интериндивидуална варијабилност клиренса ванкомицина 25,2%, а интраиндивидуална варијабилност 17,2% (Okada et al. 2018).

Истраживачи у Тунису закључили су да је клиренс ванкомицина 4,09 l/h, а волумен дистрибуције износи 50,10 l. Интериндивидуална варијабилност клиренса ванкомицина јесте 59,3% (Jebabli et al. 2017). Уочавамо, када упоредимо наше резултате у Србији са резултатима других студија да је волумен дистрибуције ванкомицина значајно мањи у Србији у односу на популације у другим државама, као и да је клиренс ванкомицина значајно нижи. Резултати везани за интериндивидуалну варијабилност клиренса као и за интраиндивидуалну варијабилност више су слични нашим резултатима. Уочавамо да је једино код пацијента у Тунису интериндивидуална варијабилност значајно већа. Рађена је студија у САД-у са пацијентима у јединици интензивне неге, међу којима је већина имала нормалну бубрежну функцију. Истраживачи су у резултатима добили клиренс ванкомицина 4,8 l/h, и волумен дистрибуције 0,61 l/kg (Turner et al. 2018). Све ове разлике можемо објаснити чињеницом да остале карактеристике пацијента нису биле исте, а утицале су у некој мери на клиренс и волумен дистрибуције ванкомицина. Код неких пацијената је степен инфламације био већи, већи број пацијената је имао дијагнозу сепсе, разликовала се у некој мери бубрежна функција пацијената, или је већи број пацијената био гојазан.

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

Постојање линеарног односа клиренса ванкомицина са просечном дневном дозом ванкомицина, као и са просечном вредношћу аспартат аминотрансферазе код пацијента са бубрежном инсуфицијенцијом може се видети из формуле коначног модела клиренса испитиваног антибиотика у циљној популацији. Утицај просечне дневне дозе ванкомицина као и просечне вредности АСТ-а на клиренс доказује и смањење вредности МОФ за 43,347 јединица. Из табеле 11 може се видети да се дневна доза ванкомицина била у опсегу $0,5\text{-}3 \text{ g/дану}$, при чему је просечна дневна доза у испитиваној популацији износила $1,65 \pm 0,54 \text{ g/дану}$. Ово је мало већа просечна доза ванкомицина од, на пример просечне дневне дозе ванкомицина у Јапану, која износи $1,25 \pm 0,44 \text{ g/дану}$ (Yamamoto et al. 2009). Просечна дневна доза ванкомицина код пацијената са акутном мијелоидном леукемијом у САД-у износи $1,97 \pm 0,65 \text{ g/дану}$ (Jarkowski et al. 2012).

Уобичајно дозирање ванкомицина јесте 1 g на 12 сати. Мања доза се ординира у случају бубрежне инсуфицијенције, тј. када је клиренс креатинина мањи од 50 ml/min . Веће дозе, тј. доза од 3 g/дану ординира се у случају да пацијент има повећану телесну тежину, или када се ради о лечењу теже инфекције нпр. бактеријског ендокардитиса

(АЛИМС). Интересантно је да је дневна доза ванкомицина у Тунису знатно већа, тј. варира између 0,04 до 6 g/дану (Jebabli et al. 2017).

Дакле, наша студија је показала да су веће дозе ванкомицина повезане са већим клиренсом ванкомицина, и сходно томе нижим концентрацијама ванкомицина у серуму. Постоје студије које су показале сличне резултате, *Bakke* и сарадници су добили сличне резултате, где код 70-80 % пацијената и поред високих доза ванкомицина није достигнута жељена концентрација лека која је већа или једнака 15 mg/l (*Bakke et al. 2017*). *Campassi* и сарадници показали су да пацијенти са оштећеном бубрежном функцијом имају нижу концентрацију ванкомицина током првог дана терапије упркос већим дозама, тако да ниједан пацијент није досегао терапијске концентрације првог дана терапије (*Campassi et al. 2014*). Неки аутори предлажу већу ударну дозу, као и континуирану инфузију да би се добиле жељене концентрације (*Rybak et al. 2009*). Са друге стране, концентрација ванкомицина у серуму током првог дана терапије такође зависи од клиренса креатинина и нижи клиренс креатинина може резултирати већим концентрацијама ванкомицина (*Saugel et al. 2014*). Један од могућих објашњења везе између већих доза ванкомицина и његовог већег клиренса може бити слабија реапсорпција ванкомицина из ултрафилтрата урина због токсичности лека. Заиста, некроза тубуларних ћелија је потврђена биопсијом бубрега код пацијената који су патили од оштећења бубрега узрокованог ванкомицином (*Bamgbola 2016; Nakamura 1998*).

Аспартат аминотрансфераза у серуму пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом била је у опсегу 9-4810 IU/l, при чему је просечна вредност АСТ-а износила 95,91 ± 543,49 IU/l. AST и ALT су ензими који се углавном налазе у јетри, али се могу наћи и у

црвеним крвним зрнцима, срчаним ћелијама, мишићном ткиву и другим органима, као што су панкреас или бубрези. Иако нису специфични за болести јетре, могу се користити у комбинацији са вредностима других ензима и допринети дијагностици обољења јетре. Нормална концентрација у серуму јесте 5 до 40 IU/l за АСТ и од 5 до 35 IU/l за АЛТ. Када дође до оштећења јетре или срца, додатна количина АСТ-а и АЛТ-а се ослободи у циркулацију, узрокујући скок ензима. Према томе, вредности ових ензима су у директној пропорцији са степеном оштећења ткива. После тешких оштећења ниво АСТ-а порасте 10 до 20 пута, а ниво АЛТ-а и до 50 пута више од физиолошких вредности (Huang et al. 2006). Како се код нас уочава значајан пораст АСТ-а у серуму болесника, он може, између осталог, указати на степен оштећења бубрега. Сходно томе, а како смо већ навели, ванкомицин се може појачано излучивати путем тубуларне екскреције.

У нашој студији на популацији пацијената са благом до умереном бубрежном инсуфицијенцијом добили смо да је клиренс ванкомицина 0,470 l/h, а централни волумен дистрибуције јесте 29,9 l, односно 0,383 l/kg. Интериндивидуална варијабилност клиренса ванкомицина износила је 38,02%, а интраиндивидуална варијабилност износила је 21,45%. Како смо податке за ову групу пацијената најчешће узимали из Ургентног центра или из Јединице интензивне неге, најрелевантније је поређење са сличним студијама. Најновија студија са Тајланда у групи пацијената у Јединици интензивне неге, где је највећи број пацијената имао благу до умерену бубрежну инсуфицијенцију, показала је да су утицај на клиренс ванкомицина имали клиренс креатинина, присуство дијабетес мелитуса и присуство сепсе. Клиренс ванкомицина износио је 3.63 l/h, а волумен дистрибуције 118 l односно 1,96 l/kg.

Интериндивидуална варијабилност износила је 32,9%, а интраиндивидуална варијабилност 3,97 % (Gawmahani et al. 2018). Уочавамо да је и волумен дистрибуције и клиренс ванкомицина значајно већи код пацијената са Тајланада. Чињеница је да је у нашој популацији 9 пацијената имало сепсу, а у њиховој 42 пацијента, што је процентуално више по броју пацијената, па се ово може објаснити чињеницом да је у инфекцији већи волумен дистрибуције и клиренс лекова (Gawmahani et al. 2018). Код пацијената у Јединици интензивне неге у Шпанији, популациона анализа је показала да клиренс ванкомицина износи 3,42 *l/h*, а волумен дистрибуције 0,41 *l/kg*. На клиренс ванкомицина утичу клиренс креатинина и телесна тежина пацијената. Ови подаци се односе на пацијенте са просечним клиренсом креатинина 70 *ml/min* (Llopis-Salvia et al. 2006). Рађена је студија у Великој Британији на пацијентима са кардиохирургије са нестабилном реналном функцијом. Волумен дистрибуције ванкомицина износио је 90 *l* а клиренс ванкомицина је износио 1,2 *ml/min*, односно 0,72 *l/h*. Уочава се да је код ових пацијената волумен дистрибуције био већи, а клиренс ванкомицина нижи него код наше групе пацијената (Staatz et al. 2005). У Француској је рађена студија на пацијентима старијим од 80 година. Просечан клиренс креатинина код ових пацијената био је 45,31 *ml/min*. Просечан клиренс ванкомицина био је 2,025 *l/h*, а волумен дистрибуције 36,28 *l*. Просечна старост пацијената у нашој популацији јесте 67 година а просечан клиренс креатинина по Кокрофт-Голт формули јесте 54,38 *ml/min*. Резултати ове студије су слични нашим резултатима, што се може објаснити тиме да је студија рађена на истој раси људи, са прилично сличним карактеристикама (клиренс креатинина) (Bourgignon et al. 2016).

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

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

Када упредимо резултате које смо ми добили у Србији између две групе пацијената, односно групу пацијената са нормалном бубрежном функцијом са групом пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, уочавамо да је клиренс ванкомицина већи код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, док је волумен дистрибуције значајно већи код пацијента са оштећењем бубрега. Уочавамо и да је интериндивидуална варијабилност већа код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, што је логично, јер су ти пацијенти са различитим степеном бубрежне функције и различитим коморбидитетима. Интраиндивидуална варијабилност је слична код обе групе пацијената, али обзиром да смо узимали један узорак крви по пацијенту, не можемо очекивати апсолутну тачност ових података.

Наши резултати подржавају теорију да елиминација ванкомицина из организма зависи од различитих фактора како код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, тако и код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. На клиренс ванкомицина у Србији код пацијената са нормалном бубрежном функцијом утиче ниво фибриногена у крви пацијената, док на клиренс ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом утичу дневна доза лека и ниво АСТ-а. Уколико наша хипотеза буде потврђена у будућности на већим групама пацијената, лекари би требало да обратe пажњу на ове факторе приликом третмана ванкомицином.

6. ЗАКЉУЧАК

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

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

- Добијени модел се може користити за кориговање дозе ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом,
- Дневна доза примењеног ванкомицина јесте значајно утицала на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом,
- Клиренс креатинина није значајно утицао на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом,
- Године старости пацијента нису значајно утицале на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом,
- Комедикација са нефротоксичним лековима није значајно утицала на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

7. ЛИТЕРАТУРА

Aarons L (1991). Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol.* 32:669-70.

Aarons L (1999). Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 36(4): 255-64.

Ackerman BH, Taylor EH, Olsen KM, Abdel-Malak W, Pappas AA (1988). Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration. *Drug Intell Clin Pharm.* 22(4):300-3.

Adane ED, Herald M, Koura F (2015). Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 35(2):127-39.

Adogwa O, Elsamadicy AA, Sergesketter A, Vuong VD, Mehta AI, Vasquez RA, Cheng J, Bagley CA, Karikari IO (2017). Prophylactic use of intraoperative vancomycin powder and postoperative infection: an analysis of microbiological patterns in 1200 consecutive surgical cases. *J Neurosurg Spine.* 27(3):328-334.

Al Salom MH, Zentou H, Omar MS (2018). Population pharmacokinetics of vancomycin in Saudi patients. *IJBPAS.* 7(3): 391-405.

Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C (2000). Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by

continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 44(5):1356-8.

Al-Kofide H, Zaghoul I, Al-Naim L (2010). Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 16(4):245-50.

Alqahtani SA, Alsultan AS, Alqattan HM, Eldemerdash A, Albacker TB (2018). Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin Used in Open Heart Surgery: Model-Based Evaluation of Standard Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 62 (7): pii: e00088-18.

Amerstorfer F, Fischerauer S, Sadoghi P, Schwantzer G, Kuehn KD, Leithner A, Glehr M (2017). Superficial Vancomycin Coating of Bone Cement in Orthopedic Revision Surgery: A Safe Technique to Enhance Local Antibiotic Concentrations. *J Arthroplasty.* 32(5):1618-1624.

Bader MS, Brooks A (2010). Vancomycin-associated uterine contractions and bleeding. *Ann Pharmacother.* 44(3):594-5.

Bakke V, Sporseem H, Von der Lippe E, Nordøy I, Lao Y, Nyrrerød HC, Sandvik L, Hårvig KR, Bugge JF, Helset E (2017). Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 61(6): 627-635.

Bamgbola O (2016). Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 7(3): 136-147.

Bardet L, Le Page S, Leangapichart T, Rolain JM (2017). LBJMR medium: a new polyvalent culture medium for isolating and selecting vancomycin and colistin-resistant bacteria. *BMC Microbiol.* 17(1):220.

Benoit L, Gray MH, Sligl WI (2012). Severe tremor due to vancomycin therapy: a case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 16(8): e636-7.

Black E, Lau TT, Ensom MH (2011). Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related? *Ann Pharmacother.* 45(5):629-38.

Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M (2015). A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 35(11):1052-62.

Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S (2016). Pharmacokinetics of Vancomycin in Elderly Patients Aged over 80 Years. *Antimicrob Agents Chemother.* 60(8):4563-7.

Brown N, Ho DH, Fong KL, Bogerd L, Maksymiuk A, Bolivar R, Fainstein V, Bodey GP (1983). Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. *Antimicrob Agents Chemother.* 23(4):603-9.

Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FL (2015). The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Feb;19(4):694-700.

Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MA, Halai R, Cooper MA (2014). Glycopeptide antibiotics: back to the future. *J Antibiot (Tokyo).* 67(9):631-44.

Buyle FM, Decruyenaere J, De Waele J, Tulkens PM, Van Audenrode T, Depuydt P, Claeys G, Robays H, Vogelaers D (2013). A survey of beta-lactam antibiotics and vancomycin dosing strategies in intensive care units and general wards in Belgian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis,* 32(6):763-8.

Cadle RM, Mansouri MD, Darouiche RO (2006). Vancomycin-induced elevation of liver enzyme levels. *Ann Pharmacother.* 40(6):1186-9.

Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M, Navarro NC, Previgliano L, Rubatto NP, Benites MH, Estenssoro E, Dubin A (2014). Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiva.* 26(1): 13-20.

Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E (2010). Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 16;(6):CD007022.

Chan E, Lee HS, Hue SS (2001). Population pharmacokinetics of carbamazepine in Singapore epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol.* 51: 567-76.

Charles B (2014). Population pharmacokinetics: an overview. *Aust Prescr.* 37:210–3.

Chen K, Wu Y, Wang Q, Wang J, Li X, Zhao Z, Zhou J (2015). The methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration of vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy. *J Crit Care.* 30(1):218.e1-5.

Chu S, Chen N, Dang ABC, Kuo AC, Dang ABC (2017). The Effects of Topical Vancomycin on Mesenchymal Stem Cells: More May Not Be Better. *Int J Spine Surg* 11:12.

Craig WA, Andes DR, Stamstad T (2010). In Vivo Pharmacodynamics of New Lipopeptide MX-2401. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 54: 5092–5098.

Crew P, Heintz SJ, Heintz BH (2015). Vancomycin dosing and monitoring for patients with end-stage renal disease receiving intermittent hemodialysis. *Am J Health Syst Pharm.* 72(21):1856-64.

Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E (1996). Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother.* 38(5):865-9.

Currie BP, Lemos-Filho L (2004). Evidence for biliary excretion of vancomycin into stool during intravenous therapy: potential implications for rectal colonisation with vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 4427– 9.

Daschner FD, Frank U, Kummel A, Schmidt-Eisenlohr E, Schlosser V, Spillner H, Schuster B, Schindler M (1987). Pharmacokinetics of vancomycin in serum and tissue of patients undergoing open-heart surgery. *J Antimicrob Chemother.* 19(3):359–362.

Davalos D, Akassoglou K (2012). Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 34(1):43-62.

de Chambrun GP, Nachury M, Funakoshi N, Gerard R, Bismuth M, Valats JC, Panaro F, Navarro F, Desreumaux P, Pariente B, Blanc P (2018). Oral vancomycin induces sustained deep remission in adult patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 30(10):1247-1252.

Dong Y, Li J, Li P, Yu J (2018). Ultrasound Microbubbles Enhance the Activity of Vancomycin Against *Staphylococcus epidermidis* Biofilms In Vivo. *J Ultrasound Med.* 37(6):1379-1387.

Durand C, Bylo M, Howard B, Belliveau P (2018). Vancomycin Dosing in Obese Patients: Special Considerations and Novel Dosing Strategies. *Ann Pharmacother.* 52(6):580-590.

Economou CJP, Kielstein JT, Czock D, Xie J, Field J, Richards B, Tallott M, Visser A, Koenig C, Hafer C, Schmidt JJ, Lipman J, Roberts JA (2018). Population pharmacokinetics

of vancomycin in critically ill patients receiving prolonged intermittent renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 52(2):151-157.

Elbarbry F (2018). Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 43(3):259-268.

Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A (2012). Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 68(9):1243-55.

Fernandez Guerrero ML, Gonzalez Lopez JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Gorgolas M (2009). Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)*, 88(1):1–22.

Fernando SL (2014). Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol*. 55(1):15-23.

Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G (2009). Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 53(2):483-6.

Garaud JJ, Regnier B, Inglebert F, Faurisson F, Bauchet J and Vachon F(1984). Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 14: 53-57.

Gawmahanil P, Chatharit P, Bunupuradah P, Sra-ium S, Lekpittaya N, Treyaprasert W (2018). Population pharmacokinetics analysis of vancomycin in critically ill patients. *TJPS*, 42(2): 102-109.

Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W (2015). Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol*. 16:158.

Ghafur A, Gohel S, Devarajan V, Raja T, Easow J, Raja MA, Sreenivas S, Ramakrishnan B, Ramakrishnan T, Raman SG, Devaprasad D, Venkatachalam B, Nimmagadda R (2017). Colistin Nephrotoxicity in Adults: Single Centre Large Series from India. *Indian J Crit Care Med.* 21(6):350-354.

Giachetto GA, Telechea HM, Speranza N, Oyarzun M, Nanni L, Menchaca A (2011). Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 12(6):e250-4.

Glatard A, Bourguignon L, Jelliffe RW, Maire P, Neely MN, Goutelle S (2015). Influence of renal function estimation on pharmacokinetic modeling of vancomycin in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(6):2986-94.

Goetz MB, Sayers J (1993). Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother.* 32(2):325-34.

Henson KE, Levine MT, Wong EA, Levine DP (2015). Glycopeptide antibiotics: evolving resistance, pharmacology and adverse event profile. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 13(10):1265-78.

Hey HW, Thiam DW, Koh ZS, Thambiah JS, Kumar N, Lau LL, Liu KG, Wong HK (2017). Is Intraoperative Local Vancomycin Powder the Answer to Surgical Site Infections in Spine Surgery? *Spine* 42(4):267-274.

Hey P, Lokan J, Johnson P, Gow P (2017). Efficacy of oral vancomycin in recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *BMJ Case Rep.* pii: bcr-2017-221165.

Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden BP, Johnson PD (2013).

Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(4):1654-63.

Hong LT, Goolsby TA, Sherman DS, Mueller SW, Reynolds P, Cava L, Neumann R, Kiser TH (2015). Continuous infusion vs intermittent vancomycin in neurosurgical intensive care unit patients. *J Crit Care.* 30(5):1153.e1-6.

Huang XJ, Choi YK, Im HS, Yarimaga O, Yoon E, and Kim HS (2006). Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. *Sensors (Basel).* 6(7): 756–782.

Im DS, Shin HJ, Yang KJ, Jung SY, Song HY, Hwang HS, Gil HW (2017). Cilastatin attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity via P-glycoprotein. *Toxicol Lett.* 5;277:9-17.

Jarkowski A, Forrest A, Sweeney RP, Tan W, Segal BH, Almyroudou N, Wang ES, Wetzler M (2012). Characterization of vancomycin pharmacokinetics in the adult acute myeloid leukemia population. *J Oncol Pharm Pract.* 18(1):91-6.

Jebabli N, El jebari H, Gaïes E, Salouage I, Trabelsi S, Lakhali M, Klouz A (2018). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Tunisian Patients. *Page journal,* 4714.

Jeffres MN (2017). The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs.* 77(11):1143-1154.

Khalili H, Bairami S, Kargar M (2013). Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran.* 51(12):871-8.

Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI (1998). Historical Yearly Usage of Vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 42(5):1303-4.

Lam BD, Miller MM, Sutton AV, Peng D, Crew AB (2017). Vancomycin and DRESS: A retrospective chart review of 32 cases in Los Angeles, California. *J Am Acad Dermatol.* 77(5):973-975.

Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, Farinotti R, Chastre J, Gibert C (1993). Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 37(2):281–286.

LaPlante KL, Rybak MJ (2004). Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 48(12):4665-72.

LaPlante KL, Rybak MJ (2004). Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 48(12):4665-72.

Lazar HL (2018). Vancomycin paste and deep sternal wound infections-Déjà vu all over again. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 156(3):1126-1128.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 150:604 –612.

Levine DP (2006). Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis.* 1:42 Suppl 1:S5-12.

Li J, Zhao QH, Huang KC, Li ZQ, Zhang LY, Qin DY, Pan F, Huang WX (2017). Linezolid vs. vancomycin in treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 21(17):3974-3979.

Li X, Wu Y, Sun S, Mei S, Wang J, Wang Q, Zhao Z (2015). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Postoperative Neurosurgical Patients. *J Pharm Sci.* 104(11):3960-7.

Lin WW, Wu W, Jiao Z, Lin RF, Jiang CZ, Huang PF, Liu YW, Wang CL (2016). Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens. *Eur J Clin Pharmacol.* 72(1):29-37.

Lindbom L, Ribbing J, Jonson EN (2004). Perl-speaks-NONMEM (PsN)-A Perl module forNONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed.* 75: 85-94.

Liu N, Zhang B, Liu Y, Tang J, Dong D, Gu Q (2018). Clinical study of vancomycin for appropriate dosing in severe infective patients with augmented renal clearance. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 30(7):646-651.

Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV (2006). Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 31(5):447-54.

Lode H, Boeckh M, Höffken G, Kühn M, Gaffal H, Borner K, Koeppe P (1990). Comparative pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics, and the influence of teicoplanin on granulocyte function. *Scand J Infect Dis. Suppl* 72:9-13.

Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL (2018). Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 46(1):12-20.

Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, Lynfield R, Nadle J, Neuhauser MM, Ray SM, Richards K, Rodriguez R, Thompson DL, Fridkin SK (2014). Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals. *JAMA* 312(14):1438-46.

Mangoni AA and Jackson SHD (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 57(1): 6–14.

Marques-Minana MR, Saadeddin A, Peris JE (2010). Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates: a new proposal of initial dosage guideline. *Br J Clin Pharmacol.* 70: 713-20.

Martinez E, Sahni S, Cheema MA, Iftikhar A (2018). Vancomycin-induced coronary artery spasm: a case of Kounis syndrome. *BMJ Case Rep.* 17: pii: bcr-2017-222846.

Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF (1984). Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 25(4):433-7.

Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR (1986). Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* 11(4):257-82.

McAuley MA (2012). Allergic reaction or adverse drug effect: correctly classifying vancomycin-induced hypersensitivity reactions. *J Emerg Nurs.* 38(1):60-62.

Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martín B, Rueda-Naharro A, García B, Romano-Moreno S, Barcia E (2016). Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *J Antimicrob Chemother.* 71(2):471-9.

Milovanovic JR, Jankovic SM (2005). Populaciona farmakokinetika. Vojnosanitetski pregled 11: 847-850.

Milovanovic JR, Jankovic SM (2006). Nasa iskustva u terapijskom monitoringu lekova. Med časopis 1-2: 19-23.

Milovanovic JR, Jankovic SM (2009). Uloga i značaj populacione farmakokinetike. Med časopis 43(1) Suppl. 1: 21-22.

Milovanovic O (2014). Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената. Докторска дисертација. Факултет медицинских наука у Крагујевцу.

Mitra P, Guha D, Nag SS, Mondal BC, Dasgupta S (2017). Role of Plasma Fibrinogen in Diagnosis and Prediction of Short Term Outcome in Neonatal Sepsis. Indian J Hematol Blood Transfus. 33(2):195-199.

Mitrano JA, Spooner LM, Belliveau P (2009). Excretion of antimicrobials used to treat methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections during lactation: safety in breastfeeding infants. Pharmacotherapy 29(9):1103-9.

Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ (2004). Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet. 43(13):925-42.

Moore JX, Zakai NA, Mahalingam M, Griffin RL, Irvin MR, Safford MM, Baddley JW, Wang HE (2016). Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the REGARDS cohort. J Thromb Haemost. 14(11):2169-2176.

Myers AL, Gaedigk A, Dai H, James LP, Jones BL, Neville KA (2012). Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. Pediatr Infect Dis J. 31(5):464-8.

Nailor MD, Sobel JD (2009). Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, dalbavancin, and telavancin. *Infect Dis Clin North Am.* 23(4):965-82.

Nakagawa R, Jain R, Bryan AB, Chan JD (2018). Optimization of antimicrobial therapy in vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia using a rapid detection Gram-positive blood culture assay. *J Hosp Infect.* 99(2):153-157.

Nakamura T, Hashimoto Y, Kokuryo T, Inui KI (1998). Effects of fosfomicin and imipenem/cilastatin on nephrotoxicity and renal excretion of vancomycin in rats. *Pharmaceutical research* 15(5): 734-738.

Nightingale C, Murakawa T, Ambrose P (2001). *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice.* Marcel Dekker, Inc. New York.

Okada A, Kariya M, Irie K, Okada Y, Hiramoto N, Hashimoto H, Kajioka R, Maruyama C, Kasai H, Hamori M, Nishimura A, Shibata N, Fukushima K, Sugioka N (2018). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Pharmacol.* 58(9):1140-1149.

Parrillo JE, Dellinger PR (2014). *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult.* 4th Edition. Elsevier Saunders.

Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP (2011). Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis.* 52(8):969-74.

Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M (2000). High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother.* 45(3):329-35.

Pfeiffer RR (1981). Structural features of vancomycin. *Rev Infect Dis.* 3: suppl.S205-9.

Purohit G, Gaiind R, Dawar R, Verma PK, Aggarwal KC, Sardana R, Deb M (2017). Characterization of Vancomycin Resistant Enterococci in Hospitalized Patients and Role of Gut Colonization. *Clin Diagn Res.* 11(9):DC01-DC05.

Purwonugroho TA, Chulavatnatol S, Preechagoon Y, Chindavijak B, Kumthorn Malathum K, and Bunuparadah P (2012). Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Thai Patients. *The Scientific World Journal* 2012: 762649.

Reardon J, Lau TT, Ensom MH (2015). Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 49(5):557-65.

Reveles KR, Backo JL, Corvino FA, Zivkovic M, Broderick KC (2017). Fidaxomicin versus Vancomycin as a First-Line Treatment for Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Specific Patient Populations: A Pharmacoeconomic Evaluation. *Pharmacotherapy* 37(12):1489-1497.

Roberts JA, Lipman J (2009). Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 37(3):840-51.

Robertson, AD, Li C, Hammond D, Dickey TA (2018). Incidence of acute kidney injury among patients receiving the combination of vancomycin with piperacillin-tazobactam or meropenem. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*; doi: 10.1002/phar.2179.

Rodvold KA, George JM, Yoo L (2011). Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet.* 50(10):637-64.

Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB (2015). A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother.* 49(1):6-13.

Rubinstein E, Keynan Y (2014). Vancomycin revisited - 60 years later. *Front Public Health*. 31;2:217.

Rybak MJ (2006). Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control*. 34(5 Suppl 1):S38-45.

Rybak MJ (2006). The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 1;42 Suppl 1:S35-9.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP (2009). Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 49(3): 325-327.

Rybak MJ, Vidaillac C, Sader HS, Rhomberg PR, Salimnia H, Briski LE, Wanger A, Jones RN (2013). Evaluation of vancomycin susceptibility testing for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of Etest and three automated testing methods. *J Clin Microbiol*. 51(7):2077-81.

Samara E and Granneman R (1997). Role of Population Pharmacokinetics in Drug Development A Pharmaceutical Industry Perspective. *Clin. Pharmacokinet*. 32 (4): 294-312.

Saugel B, Gramm C, Wagner JY, Messer M, Lahmer T, Meidert AS, Schmid RM, Huber W (2014). Evaluation of a dosing regimen for continuous vancomycin infusion in critically ill patients: an observational study in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 29(3): 351-355.

Schoemaker RC, Cohen AF (1996). Estimation impossible curves using NONMEM. *Br J Clin Pharmacol*. 42: 283-90.

Schultz DR, Arnold PI (1990). Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum.* 20(3):129-47.

Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE (1994). Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 56: 169-75.

Sharif-Yakan A, Arabi M, Musharrafieh UM, Bitar FF, Saab R, Abboud MR, Muwakkit S (2013). Complete heart block in a patient with acute lymphoblastic leukaemia: teicoplanin as a possible cause and review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 38(2):156-8.

Sheiner BL and Beal LS (1983). Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters. III. Monoexponential Model: Routine Clinical Pharmacokinetic Data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 11(3):303-19.

Smith PF, Taylor CT (1999). Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions. *Pharmacotherapy* 19(2):240-4.

Staatz C, Byrne C, Thomson A (2005). Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 61(2): 164–176.

Stille W, Sietzen W, Dieterich HA, Fell JJ (1988). Clinical efficacy and safety of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother.* Suppl A:69-79.

Svetitsky S, Leibovici L, Paul M (2009). Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(10):4069-79.

Sweet FA, Roh M, Sliva C (2011). Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)* 36(24):2084-8.

Tatarinova T, Neely M, Bartroff J, van Guilder M, Yamada W, Bayard D, Jelliffe R, Leary R, Chubatiuk A, Schumitzky A (2013). Two General Methods for Population Pharmacokinetic Modeling: Non-Parametric Adaptive Grid and Non-Parametric Bayesian. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 40(2):189-99.

Texakalidis P, Lu VM, Yolcu Y, Kerezoudis P, Alvi MA, Parney IF, Fogelson JL, Bydon M (2018). Impact of Powdered Vancomycin on Preventing Surgical Site Infections in Neurosurgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurosurgery*; doi: 10.1093/neuros/nyy288.

Towers CV, Weitz B (2018). Transplacental passage of vancomycin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 31(8):1021-1024.

Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA (2012). Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J.* 42(1):23-9.

Turner RB, Kojiro K, Won R, Chang E, Chan D, Elbarbry F (2018). Prospective evaluation of vancomycin pharmacokinetics in a heterogeneous critically ill population. *Diagn Microbiol Infect Dis.* pii: S0732-8893(18)30221-9.

van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP (2013). Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(2):734-44.

Vinnakota S, Salonen BR (2018). Linear IgA bullous dermatosis: A rare manifestation of vancomycin hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 120(1):101-102.

Wahl P, Guidi M, Benninger E, Rönn K, Gautier E, Buclin T, Magnin JL, Livio F (2017). The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibiotic-loaded calcium sulphate as carrier material. *Bone Joint J.* 99-B(11):1537-1544.

Williams PJ, Ette EI (2000). The role of population pharmacokinetics in drug development in light of the Food and Drug Administration's 'Guidance for Industry: population pharmacokinetics'. *Clin Pharmacokinet.* 39(6): 385-95.

Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T (2009). Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther.* 34(4):473-83.

Yamanouchi J, Hato T, Shiraiishi S, Takeuchi K, Yakushijin Y, Yasukawa M (2016). Vancomycin-induced Immune Thrombocytopenia Proven by the Detection of Vancomycin-dependent Anti-platelet Antibody with Flow Cytometry. *Intern Med.* 55(20):3035-3038.

Yamazaki S, Suzuki T, Suzuki T, Takatsuka H, Ishikawa M, Hattori N, Fujishiro T, Miyauchi H, Oami T, Ariyoshi N, Oda S, Matsubara H, Ishii I (2017). An extremely high bioavailability of orally administered vancomycin in a patient with severe colitis and renal insufficiency. *J Infect Chemother.* 23(12):848-851.

Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R (1998). Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* 20(2):139-48.

Yukawa E (1999). Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modeling from information generated during the routine clinical care of patients. *J Clin Pharm Ther.* 24: 103-113.

Zalloum N, Saleh M, Al Haj M, Balbisi M, Al-Ghazawi M (2018). Population pharmacokinetics of vancomycin in Jordanian patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 17 (2): 351-358.

Zarkan A, Macklyne HR, Chirgadze DY, Bond AD, Hesketh AR, Hong HJ (2017). Zn(II) mediates vancomycin polymerization and potentiates its antibiotic activity against resistant bacteria. *Sci Rep.* 7(1):4893.

Биографија

Радица Живковић Зарић, доктор медицине, рођена је 27.06.1987. године у Приштини. Гимназију, природно-математички смер је завршила у Јагодини са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписала школске 2005/2006. године, а дипломирала је марта 2012. године са просечном оценом 8,97. Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторски испит положила је децембра 2015. године.

Од 2012. до 2014. године волонтирала је у Центру за пластичну хирургију, КЦ Крагујевац.

Од 2015. до 2017. године радила је као сарадник у настави на предмету Судска медицина на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Тренутно је запослена на катедри за Фармакологију и токсикологију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу у звању истраживача-приправника. На специјализацији је из Клиничке фармакологије у Клиничком центру Крагујевац.

Говори енглески, француски и немачки језик.

Објавила је више радова у домаћим и страним часописима из области Фармакологије.

Библиографија

1. Živković-Zarić R, Zarić M, Janković S. Management of clinically cured tonsillopharyngitis in patients with group a streptococcus isolated from a pharyngeal swab. *Acta Medica Medianae* 2015; 54(4): 46-51.
2. Matejic S, Miletić M, Milošević M, Jakšić V, Todorović M, Vitošević K, Zarić R. Perspektiva ekshumacije i identifikacije osoba koje se i danas vode kao nestale u oružanom sukobu na Kosovu i Metohiji 1998/99 godine. *Praxis medica*. 2015; 44(3): 39-42.
3. Jankovic SM, Andjelkovic M, Zarić RZ, Vasić M, Csépany É, Gyüre T, Ertsey C. The psychometric properties of the Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ) translated to Serbian. *Springerplus*. 2016; 5(1):1416. doi: 10.1186/s40064-016-3109-1.
4. Jankovic SM, Dajic M, Jacovic S, Markovic S, Papic T, Petrusic T, Radojkovic M, Rankovic A, Tanaskovic M, Vasić M, Vukicevic D, Zarić RZ, Kostic M. Measuring Patients' Knowledge About Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Patient Saf*. 2016; doi: 10.1097/PTS.0000000000000244.
5. Vitosevic K, Todorovic D, Slovic Z, Zivkovic Zarić R, Todorovic M. Forensic genetics and genotyping. *Ser J Exp Clin Res*. doi: 10.1515/SJECR-2016-0074.
6. Slovic Z, Vitosevic K, Zivkovic Zarić R, Mladjenovic N, Todorovic M. Combined Homicide. *Racionalna terapija*, 2016; doi:10.5937/racter9-11810.
7. Zivkovic Zarić R, Jankovic S, Csépany E, Gyüre T, Ertsey C, Andjelkovic M. Psychometric properties of the headache under-response to treatment (HURT) questionnaire and the migraine disability assessment test (MIDAS) translated to Serbian. *Vojnosanitetski pregled* 2018; doi.org/10.2298/VSP171002022Z.
8. Zivkovic Zarić R, Milovanovic J, Rosic N, Milovanovic D, Ruzic Zecevic D, Folic M, Jankovic S. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with different renal function levels. *Open Med*. 2018; 13: 512-519.

9. Zivkovic Zaric R, Pejicic A, Jankovic S, Kostic M, Milosavljevic M, Milosavljevic M, Opancina V. Antimicrobial treatment of *Kocuria kristinae* invasive infections: systematic review. *Journal of Chemotherapy* 2018; doi 10.1080/1120009X.2018.1542551.
10. Uzelac S, Zivkovic Zaric R, Radovanovic M, Ranković G, Jankovic S. Efficiency and safety of triazoles versus echinocandins in the treatment of invasive asperillosis: meta-analysis. *Vojnosanitetski pregled* 2018; doi.org/10.2298/VSP180528168U.
11. Djokovic J, Tomic Lucic A, Milovanovic O, Bazic D, Veselinovic M, Djukic A, Matovic S, Zivkovic Zaric R, Velickovic Radovanovic R, Jankovic S, Milovanovic J. Population pharmacokinetics of 25 hidroxy vitamin D in non-elderly postmenopausal women. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* 2019; 76 (1); doi: 10.32383/appdr.76.00247.2018.03.
12. Milan Zaric, Radica Zivkovic Zaric, Marina Mitrovic, Ivana Nikolic, Petar Canovic, Zoran Milosavljevic, Danijela Jovanovic, Marija Sekulic, Ivanka Zelen. Teucrium polium induces apoptosis in peripheral blood lymphocytes isolated from human chronic lymphocytic leucemia. *Vojnosanitetski pregled* (2019); OnlineFirst January, 2019.DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP181010005Z>.

ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број - РБ:

Идентификациони број - ИБР:

Тип документације - ТД: Монографска публикација

Тип записа - ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР: Докторска дисертација

Аутор - АУ: Радица Живковић Зарић

Ментор/коментор - МН: проф. др Јасмина Миловановић

Наслов рада - НР: Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената

Језик публикације - ЈП: Српски/ћирилица

Језик извода - ЈИ: Српски/Енглески

Земља публикавања - ЗП: Република Србија

Уже географско подручје - УГП: Централна Србија

Година - ГО: 2019

Издавач - ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса - МС: 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69, Република Србија

Физички опис рада - ФО: 109 страна, 1 слика, 7 графика, 12 табела

Научна област - УДК: Медицина

Научна дисциплина - ДИ: Клиничка и експериментална фармакологија

Предметна одредница/ кључне речи - ПО: ванкомицин, популациона фармакокинетика, бубрежна инсуфицијенција

Чува се - ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена- МН:

Извод - ИД: Ванкомицин јесте гликопептидни антибиотик који делује бактерицидно на већину грам позитивних бактерија. У пракси се најчешће користи код инфекција метицилин резистентним стафилококом, као и код инфекција пеницилин резистентног

Streptococcus-a pneumonia-e. Уколико се примењује орално, не апсорбује се из гастроинтестиналног тракта те се користи за лечење псеудомембранозног колитиса. Популациона фармакокинетика врши процену и одређивање средњих вредности фармакокинетичких параметара у одређеној популацији.

Циљ ове докторске дисертације је да се утврди који фактори утичу на клиренс ванкомицина како код пацијената са нормалном бубрежном функцијом, тако и код пацијената са благом до умереном бубрежном инсуфицијенцијом.

Материјал и метод: Истраживање је спроведено на 156 пацијената Клиничког центра Крагујевац. Учествовало је 78 пацијената са нормалном бубрежном функцијом, као и 78 пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Узимана је крв од пацијената након најмање три дана терапије ванкомицином и мерена је концентрација лека у Централној лабораторији. Такође из крви одређивани су остали лабораторијски параметри. Узимани су демографски подаци од пацијената као и подаци о комедикацији и пратећим болестима уз помоћ посебно смишљеног упитника. Сви параметри су на крају обрађивани у НОНМЕМ-у.

Резултати: Добили смо да ниво фибриногена утиче на клиренс ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом. Такође, наши резултати су показали да на клиренс ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом утичу дневна доза ванкомицина као и ниво аспартат аминотрансферазе. Креатинин у серуму као и клиренс креатинина нису утицали на клиренс ванкомицина ни код једне група пацијента.

Закључак: Код пацијената са нормалном бубрежном функцијом ниво фибриногена утиче на клиренс ванкомицина, док код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

утицај имају дневна доза ванкомицина и ниво аспартат аминотрансферазе. То су резултати које клиничари могу користити код дозирања ванкомицина, те стога избећи субдозирани као и предозирани пацијенте.

Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП: 31.05.2017.

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник

2. Проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT: Monographic publication

Type of record - TR: Textual printed material

Contents code - CC:

Author - AU: Radica Živković Zarić

Menthor/co-mentor - MN: prof. dr Jasmina Milovanović

Title - TI: Population pharmacokinetics of vancomycin in adult hospitalized patients

Language of text - LT: Serbian / Cyrillic

Language of abstract: Serbian/English

Country of publication - CP: Republic of Serbia

Locality of publication - LP: Central Serbia

Publication year - PY: 2019

Publisher - PU: Author reprint

Publication place - PP: 34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69, Republic of Serbia

Physical description - PD: 109 pages, 1 picture, 7 figurs, 12 tables

Scientific field - SF: Medicine

Scientific discipline - SD: Pharmacology

Subject/key words - SKW: vancomycin, population pharmacokinetics, renal insufficiency

UDC

Holding data: Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

Note - N:

ABSTRACT

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic that acts bactericidally on most gram-positive bacteria. In practice, it is most commonly used in methicillin-resistant staphylococcal infections, as well as in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. If vancomycin was administered orally, it is not absorbed from the gastrointestinal tract and it is used to treat pseudomembranous colitis. Population pharmacokinetics performs assessment and determination of mean pharmacokinetic parameters in a particular population.

The goal of this doctoral dissertation is to determine which factors influence the clearance of vancomycin in patients with normal renal function, as well as in patients with mild to moderate renal insufficiency.

Material and methods: The research was conducted on 156 patients of the Clinical Center Kragujevac. In the study participated 78 patients with normal renal function and 78 patients with renal insufficiency. Blood from patients was taken after at least three days of vancomycin therapy and the concentration of the drug was measured in the Central Laboratory. Other laboratory parameters were also determined from the blood. Demographic data from patients, as well as data on comedications and accompanying diseases were taken with the help of a specially designed questionnaire. All parameters were finally processed in NONMEM.

Results: We have found that the level of fibrinogen affects the clearance of vancomycin in patients with normal renal function. Also, our results have shown that the clearance of vancomycin in patients with renal insufficiency affects the daily dose of vancomycin as well as the level of aspartate aminotransferase. Serum creatinine as well as creatinine clearance did not affect the clearance of vancomycin in any patient group.

Conclusion: In patients with normal renal function, fibrinogen levels affect the clearance of vancomycin, while in patients with renal insufficiency, the daily dose of vancomycin and the level of aspartate aminotransferase are affected. These are the results that clinicians can use in dosing vancomycin, and therefore avoid subdosage as well as overdose patients.

Accepted by the Scientific Board on - ASB: 31.05.2017.

Defended on - DE:

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) - DB:

- 1. Prof. dr Slobodan Janković**, full professor of Faculty of Medical Sciences
University of Kragujevac, department of Pharmacology and toxicology and Clinical
pharmacy, president
- 2. Prof. dr Natasa Djordjević**, associated professor of Faculty of Medical Sciences
University of Kragujevac, department of Pharmacology and toxicology, member
- 3. Prof. dr Radmila Veličković Radovanović**, associated professor of Medical
faculty, University of Nis, department of Pharmacy-Pharmacokinetics, member

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, _____, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

која је одбрањена на _____
Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У _____, _____ године,

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, _____,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

која је одбрањена на _____

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У _____, _____ године,

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

Research Article

Radica Zivkovic Zaric*, Jasmina Milovanovic, Nikola Rosic, Dragan Milovanovic, Dejana Ruzic Zecevic, Marko Folic, Slobodan Jankovic

Pharmacokinetics of vancomycin in patients with different renal function levels

<https://doi.org/10.1515/med-2018-0068>

received June 26, 2018; accepted July 25, 2018

Abstract: There are many determinants of vancomycin clearance, but these have not been analyzed separately in populations with different levels of renal function, which could be why some important factors have been missed. The aim of our study was to compare the pharmacokinetic parameters and factors that may affect vancomycin pharmacokinetics in groups of patients with normal renal function and in those with chronic kidney failure. The study used a population pharmacokinetic modeling approach, based on plasma vancomycin concentrations and other data from 78 patients with chronic kidney failure and 32 patients with normal renal function. The model was developed using NONMEM software and validated by bootstrapping. The final model for patients with impaired kidney function was described by the following equation: $CL (L/h) = 0.284 + 0.000596 \times DD + 0.00194 \times AST$, and that for the patients with normal kidney function by: $CL (L/h) = 0.0727 + 0.205 \times FIB$. If our results are confirmed by new studies on two similar populations, these factors could be considered when dosing vancomycin in patients with chronically damaged kidneys, as well as in patients with normal kidneys who frequently require high doses of vancomycin.

Keywords: Vancomycin; Population pharmacokinetics; Renal insufficiency; Non-linear mixed effects model (NONMEM)

*Corresponding author: Radica Zivkovic Zaric, University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Svetozara Markovica 69, 34000 Kragujevac, Serbia, e-mail: radica_zivkovic@yahoo.com

Jasmina Milovanovic, Dragan Milovanovic, Dejana Ruzic Zecevic, Slobodan Jankovic, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia, Department of Pharmacology and Toxicology

Marko Folic, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia, Department of Clinical Pharmacy

Nikola Rosic, Clinical Center Kragujevac, Serbia

1 Introduction

Vancomycin is a hydrophilic antibiotic of the glycopeptide class that cannot pass cell membranes by simple diffusion [1]; therefore, it has to be administered intravenously to achieve systemic action. After intravenous administration it is distributed in extracellular space with an apparent volume of distribution of 0.4–1 L/kg. Approximately 10% to 50% of the drug in plasma is bound to albumin [1,2]. Inflammation increases penetration of vancomycin to the central nervous system, resulting in increased interstitial fluid concentrations (e.g., from 0–3.45 mg/L in brain tissue of healthy adults to 6.4–11.1 mg/L in the brain of patients with meningitis) [3]. About 80%–90% of a vancomycin dose is excreted in urine as the unchanged drug; its clearance is about 2.64 l/h [4].

A number of studies describe the pharmacokinetics (PK) of vancomycin and factors that influence its pharmacokinetics. The study conducted in Spain suggested that clearance of creatinine and mechanical ventilation are related to vancomycin clearance [5]. Another study by Chinese authors discovered that serum creatinine and albumin infusion were significant covariates of vancomycin clearance [6]. Interestingly, patients with hemorrhagic stroke had higher values of vancomycin clearance [7]. Renal function was identified as an important determinant of vancomycin clearance in several other studies, but only in some studies it was observed that declining creatinine clearance with old age contributed to decreased vancomycin clearance [8]. However, determinants of vancomycin clearance were not analyzed separately in populations with different levels of renal function, which could be why some important factors could have been missed. The aim of our study was to compare the pharmacokinetic parameters and factors that may affect vancomycin pharmacokinetics in groups of patients with normal and those with mild/moderately impaired renal function.

2 Methods

2.1 Patients and data

The study took place at Clinical Center Kragujevac, Serbia, a tertiary care health facility with 1,200 beds, and was conducted from March 1st, 2016 until October 31st, 2017. The two groups of study patients comprised those with normal renal function ($n = 32$) and those with mild to moderate chronic renal failure ($n = 78$). Demographic and other characteristics in the study groups are shown in Table 1. The inclusion criteria were: age over 18 years, normal kidney function ($\text{Clcr} > 90 \text{ ml/min}$) or mild to moderate kidney failure (Clcr from 30 to 89 ml/min); and intravenous administration of vancomycin for at least 3 days without changes in the daily dose. Patients excluded were those with severe kidney failure ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, those on dialysis; those younger than 18 years; those who received vancomycin for fewer than 3 days, and those who received vancomycin orally. All patients were prescribed intravenous infusion of vancomycin by their physicians independently from the study investigators, including determination of dose. Vancomycin was measured in serum samples taken from the patients at various time points during the dosing interval, but always after five dose intervals, i.e., after a steady-state was established. Serum concentrations of vancomycin were measured by immunoassay on Cobas® e601 analyzers (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), according to the manufacturer's instructions. In the group of patients with normal kidney function, 27 serum concentrations were recorded and 5 blood samples were taken 1h to 3h after administration. In the group of patients with kidney failure, 57 blood samples were taken before the drug administration and 21 blood samples were taken 1h to 3 h after administration. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center Kragujevac (N° 01-1267); informed written consent was obtained from all participants before the study procedures were undertaken. Principles of the Helsinki Declaration concerning protection of human subjects in clinical trials were strictly followed during the study.

The patients' data were collected from their histories; these data included records related to patient demographic characteristics (body weight, age, and sex); values of laboratory tests (creatinine clearance, serum albumin, total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), C-reactive protein (CRP), fibrinogen (FB), pro-brain natriuretic peptide (proBNP)); and

clinical data (length of vancomycin administration, presence of sepsis, and concomitant medication).

2.2 Population pharmacokinetics analysis

The data were analyzed separately for the two study groups, using NONMEM software version 7.3.0 (Icon Development Solution, MD,) with the FOCE (first-order conditional estimation) approach with interaction between parameters integrated in our population pharmacokinetics (PPK) modeling [9]. We evaluated two structural models (one-compartment and two-compartment) in accordance with the literature data related to vancomycin pharmacokinetics. The base model was selected based on the range of the minimum objective function (defined as -2 multiplied by the log-likelihood - MOF) and by visual inspection of diagnostic plots. Subroutines ADVAN3 and TRANS4 were used in a two-compartment model to describe pharmacokinetics of vancomycin and its clearance from the central compartment. Our model assumed normal distribution of the individual pharmacokinetic parameters. At this phase of the study, we also investigated different models of error to report for both inter-individual and residual variability. The inter-individual variability was tested using additive and exponential error models, whereas residual variability was tested using an additive, exponential, constant coefficient of variation (CCV) and combined (additive and CCV) error models.

The following demographic, clinical, and laboratory test data were collected for evaluation as potential covariates: total body weight (TBW), age and sex of patients, length of vancomycin administration, presence of sepsis, polytrauma, total daily dose of vancomycin, creatinine clearance, serum albumin, total bilirubin, AST, ALT, CRP, fibrinogen, proBNP and co-medication with colistin (COL), furosemide (FUR), piperacillin /tazobactam (PT), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), heparin (HEP) and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. All continuous variables examined in the study were not parameterized. The covariate model was built in stepwise manner where each covariate was added one at a time in a linear or nonlinear manner. To estimate whether a covariate had significant influence on vancomycin clearance, we used change in the MOF values and visual inspection of plots in comparison to the base model. The decrease in the MOF produced by inclusion of a covariate for at least 3.84 ($p < 0.05$, $d.f. = 1$) and also improvements of the plots were main criteria for inclusion of a covariate in the full model. The full model was created by placing all significant covariates at the same time. This model

was further tested by the backward deletion process for each covariate, one at a time, to obtain the final model. An increase in the MOF of at least 6.64 ($p < 0.01$, $d.f. = 1$) was used as the main criterion for retaining a significant covariate in the final model.

To validate the derived population pharmacokinetics (PPK) model and estimate its predictive performance, we applied a bootstrapping analysis. This non-parametric method is a re-sampling technique that includes large number of data replications (several hundreds or thousands) with replacement from the index set using individual patients as the sampling unit. Each of the bootstrap data sets was fitted to the final model to obtain the bootstrap estimated values of pharmacokinetic parameters, and their variability was tested using NONMEM software. The mean values of estimated PK parameters and 2.5th–97.5th percentile of the bootstrap data set were compared to the final pharmacokinetic parameter estimates.

2.3 Statistics

Primary data were described by measures of central tendency (mean) and dispersion (standard deviation and range). Estimates of the model coefficients were calculated and presented as means with 95% confidence intervals ($\pm 1.96 \times$ standard error of the estimate). For estimates obtained by bootstrap analysis, 2.5% and 97.5% percentiles were also calculated and presented. All calculations were performed by SPSS for Windows, version 18. Differences between groups were measured by nonparametric tests.

3 Results

The baseline demographic, laboratory, and clinical data of the study groups are shown in Table 1. Mean values of total body weight were similar (78.52kg and 81.37kg) for patients in both groups (Mann-Whitney U Test, $p > 0.05$), whereas the mean value for age was higher in the group with impaired renal function (67.00 versus 59.15years) (Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$). Vancomycin was administered intravenously to all patients, but the length of drug administration and its mean daily dose were different between the groups. Patients with impaired renal function were receiving lower daily doses of vancomycin (1.65 ± 0.54 g/day) for longer time periods (up to 23 days) compared to patients with normal renal function (Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$). A two-compartment model best described

serum vancomycin concentration-time data in the base data set. Analysis of various types of error showed that an exponential model best described the inter-individual variability, whereas an additive error type was more appropriate for residual error in both base models. The estimated typical population clearance of vancomycin was lower in the patients with normal renal function (0.655 L/h) compared to the patients with impaired renal function (1.31 L/h). In the base models, the central volume of distribution was 3-times larger in the group with renal impairment (22.7L vs. 7.12L). Inter-individual variability and residual variability were expressed as the coefficient of variation (%). The group with normal renal function had values of 37.41% and 22.64% for inter-individual and residual variability of vancomycin clearance, respectively. Inter-individual and residual variability of the drug clearance were 57.65% and 22.64% in the patients with impaired renal function, respectively.

The effects of in total twenty-four covariates on PK parameters were explored in the base models of both groups, with one covariate more (presence of polytrauma) in patients with normal renal function (Table 1). The full PPK model of vancomycin clearance had four significant covariates (fibrinogen, presence of polytrauma, creatinine clearance estimated by CKDepi, MDRD) in the group of patients with normal renal function, and three significant covariates in patients with mild-to-moderate renal failure: a daily dose of vancomycin, aspartate aminotransferase, and co-medication with aminoglycoside antibiotics. However, after backward deletion, only three covariates remained as significant determinants of vancomycin clearance in both groups:

$$CL \text{ (L/h)} = 0.0727 + 0.205 \times \text{FIB (normal renal function)}$$

$$CL \text{ (L/h)} = 0.284 + 0.000596 \times \text{DD} + 0.00194 \times \text{AST (impaired renal function)}$$

The goodness-of-fit plots indicated fair fit of the data from the final regression model. Population-predicted (PRED) values of vancomycin concentrations versus its observed concentrations (DV) in the base model and the final model for patients with normal and impaired renal function are shown in the Figures 1 and 2, respectively.

Estimates of parameters in the final models are shown in the Tables 2 and 3. The final models led to reduction of objective function values for 9.517 and 43.247 units in comparison to the base models of vancomycin clearance in groups with normal and impaired renal functions, respectively. Moreover, decrease of variability was recorded in the final models. Inter-individual and residual variabil-

Table 1: Baseline demographic, laboratory and clinical data from the study groups.

Characteristics	Index set (mean values \pm standard deviation) - patients with impaired kidney function	Range for the index set	Index set (mean values \pm standard deviation) - patients with normal kidney function	Range for the index set
Number of patients	78		32	
Number of observations	78		32	
Gender (male/female)	46/32		21/11	
Total body weight (kg)	78.52 \pm 16.64	60-180	81.37 \pm 10.11	60-103
Age (years)	67.00 \pm 10.74	33-86	59.15 \pm 14.46	27-86
Vancomycin dose (g/day)	1.65 \pm 0.54	0.5-3	1.93 \pm 0.43	1-3
Length of vancomycin administration (day)	6.23 \pm 3.27	3-23	5.78 \pm 2.76	3-15
Creatinine in serum (mmol/l)	128.24 \pm 47.21	57-250	61.59 \pm 17.12	32-99
Creatinine clearance-CKD epi (ml/min)	50.00 \pm 19.35	21.9-89.5	99.84 \pm 12.58	90-120
Creatinine clearance -MDRD (ml/min)	53.07 \pm 20.59	23.9-121.2	108.53 \pm 15.62	72-120.0
Creatinine clearance-Cockcroft-Gault (ml/min)	54.38 \pm 17.70	30-87	112.90 \pm 10.94	90-120
Serum albumin (g/l)	32.16 \pm 7.68	13-45	34.70 \pm 7.68	19-46
Total bilirubin (μ g/l)	12.09 \pm 8.49	4.4-69.0	33.35 \pm 94.59	4.5-493.5
AST concentration (IU/l)	95.91 \pm 543.49	9-4810	26.68 \pm 17.64	13-99
ALT concentration (IU/l)	68.55 \pm 317.00	5-2790	24.96 \pm 16.47	4-89
C-reactive protein (mg/l)	94.36 \pm 81.22	1.04-423.5	104.91 \pm 85.88	5-292
Fibrinogen (g/l)	3.68 \pm 1.55	1.59-9.4	3.21 \pm 0.89	1.81-6.77
proBNP (pg/ml)	1593.44 \pm 5575.45	300-35000	307.90 \pm 63.40	209-644
Presence of sepsis (yes/no)	9/69		2/30	
Presence of polytrauma	-		2/30	
Vancomycin + comedication with:				
Colistin	5 (6%)		5 (15%)	
Furosemide	29 (37%)		7 (21%)	
Piperacillin/tazobactam	7 (8.9%)		1 (3%)	
NSAIDs	15 (19%)		12 (37%)	
Aminoglycosides	4 (5.1%)		1 (3%)	
Heparin	49 (62%)		16 (50%)	
ACE inhibitors	16 (20%)		7 (21%)	

ity were 24.65% and 22.64%, respectively, in the group of patients with normal renal function. Conversely, inter-individual variability was 38.02% and residual variability 21.45% in patients with impaired renal function. Two hundred bootstrap runs were included in the bootstrap analysis for validation purposes. Tables 2 and 3 show summaries of parameter estimates and their 95% confidence intervals for the final PPK models. Mean values of parameter estimates using the bootstrap method were comparable with the values obtained from the original NONMEM analysis, indicating accuracy and stability of the models.

4 Discussion

Our study showed difference in factors affecting clearance of vancomycin among patients both with normal and reduced renal function. Main determinants of vancomycin clearance in patients with normal renal function were levels of fibrinogen in plasma, whereas elimination of the same drug in patients with mild or moderate chronic kidney failure was influenced by daily dose and serum levels of AST.

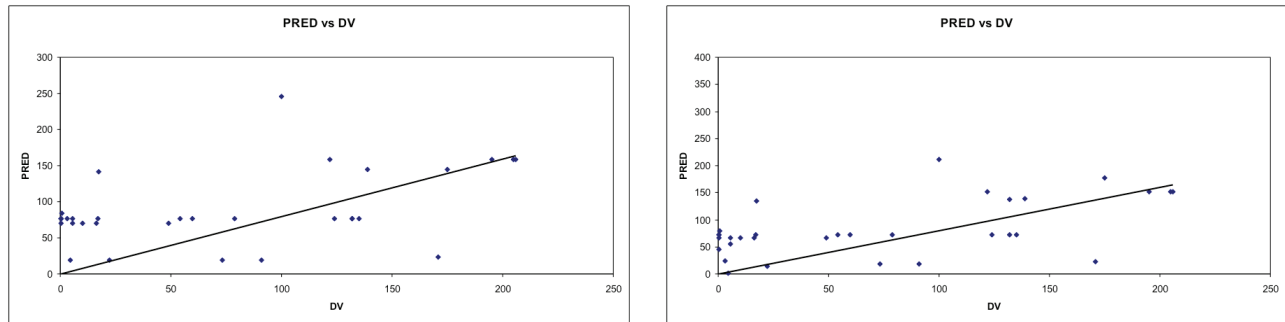


Figure 1: Predicted vancomycin concentrations versus measured concentrations for population with normal kidneys in the base model (A) and the final model (B), respectively.

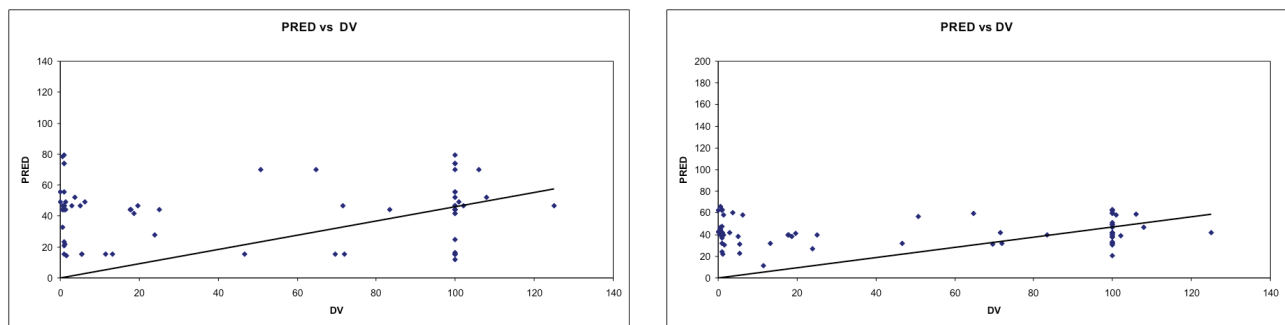


Figure 2: Predicted vancomycin concentrations versus measured concentrations for population with impaired kidney function in the base model (A) and the final model (B), respectively.

Table 2: The final model parameter estimates in population with normal renal function

Parameter	NONMEM		Bootstrap analysis	
	Estimate	95% CI*	Estimate	95% CI**
Clearance of vancomycin – CL (L/h)	0.0727	0.0586–0.0868	0.0754	0.0599–0.0909
Central volume of distribution – V1 (L)	7.47	5.90–9.04	7.55	5.87–9.23
Fibrinogen (g/L)	0.205	0.156–0.254	0.201	0.143–0.259
Interindividual variance of clearance - ω 2CL	0.059	0.042–0.076	0.056	0.032–0.080
Residual variance - σ 2	0.05	0.026–0.074	0.055	0.024–0.086

* (Estimate) \pm 1.96*(standard error of the estimate)

** 2.5th and 97.5th percentile of the ranked bootstrap parameter estimates

Although serum values of AST and ALT in our patients with chronic renal failure were within the normal limits in most cases (mean AST and ALT values were above the upper limit of normal values in only 6.7% of patient), the actual level of AST was linked with extent of vancomycin clearance. It has recently been shown that reduced serum aminotransferase levels (within the normal limits) were proportional to the decrease of the glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients [10], which might explain why the opposite was observed in our study: AST

levels were associated with elevated vancomycin clearance in the final model.

Higher doses of vancomycin were associated with larger clearance of vancomycin and lower trough-serum concentration of vancomycin in our study. This result is not the first one reported, as complex relationship between vancomycin dose and mode of administration on one side, and its plasma concentrations and clearance on the other side has been observed in many studies [11]. Campassi et al. demonstrated that patients with augmented

Table 3: The final model parameter estimates in population with impaired renal function

Parameter	NONMEM		Bootstrap analysis	
	Estimate	95% CI*	Estimate	95% CI**
Clearance of vancomycin – CL (L/h)	0.284	0.216–0.352	0.281	0.216–0.343
Central volume of distribution – V1 (L)	29.9	23.86–35.94	30.7	22.69–38.71
Daily dose (mg/day)	0.000596	0.00045–0.00074	0.000602	0.000444–0.00076
AST (IU/L)	0.00194	0.00122–0.00266	0.00191	0.00121–0.00261
Interindividual variance of clearance - ω^2 CL	0.135	0.092–0.178	0.137	0.082–0.192
Residual variance - σ^2	0.045	0.021–0.069	0.041	0.019–0.062

* (Estimate) \pm 1.96*(standard error of the estimate)

** 2.5th and 97.5th percentile of the ranked bootstrap parameter estimates

renal clearance had lower serum concentrations of vancomycin during the first days of therapy despite higher doses, and none of the patients reached therapeutic levels on the first day of therapy [12]. Some authors have proposed that increased loading doses and higher dose frequencies or continuous infusions are necessary to achieve higher success rates [13]. On the other hand, vancomycin serum concentrations during the first days of therapy will also depend on creatinine clearance, and low creatinine clearance levels can result in supratherapeutic vancomycin concentrations [14]. One of the possible explanations of the relationship between higher doses of vancomycin and its larger clearance could be reduced reabsorption of vancomycin from ultra-filtrate resulting from the tubular toxicity of this drug. Indeed, necrosis of tubular cells has been confirmed in histological studies of kidney biopsies taken from the patients who experienced vancomycin-induced renal toxicity, and vancomycin is both secreted and reabsorbed by renal tubular cells [15,16]. In addition, a correlation between daily doses of vancomycin and renal toxicity was demonstrated when some authors used daily doses up to 4 grams [11].

There are many reports about increased clearance of hydrophilic antibiotics like vancomycin in patients with sepsis, provided that renal function remains unaffected by complications of the infection itself [17]. Increased heart output and hyperkinetic circulation increase perfusion of kidneys, elevating the glomerular filtration rate and bringing a greater number of drug molecules to the tubule lumen; if a molecule of an antibiotic is hydrophilic, it could not be reabsorbed and will be excreted in the urine. Therefore, it is not surprising that plasma levels of fibrinogen, which is elevated in infection [18], are associated with clearance of vancomycin (which is a hydrophilic drug)—i.e., increased fibrinogen levels and increased van-

comycin clearance go together. Indeed, the mean serum level of C-reactive protein, another marker of sepsis, was above 100 mg/l in patients with normal renal function (104.91 \pm 85.88 [SE] mg/l). Although sepsis was present in our patients with renal failure as well (mean CRP 95.4 \pm 9.2 [SE] mg/l), their vancomycin clearance remained unaffected by its extent (fibrinogen did not enter final model), as increased renal perfusion could not result with large enough increase in the glomerular filtration rate.

Authors in Thailand have found a relationship between creatinine and vancomycin clearance [19]. Similar results were also described by authors in other countries [20–22]. We did not observe this relationship in our patients; furthermore, other studies supported our observation [23, 24]. The existence of a nonrenal mechanism for vancomycin elimination may explain the relatively high values of vancomycin clearances observed in patients with compromised renal function. Hepatic conjugation of vancomycin would seem the most possible nonrenal route of excretion. The vancomycin particle has a molecular weight of 1,450 and has structural chemical groups for essential conjugation with other compounds [25]. Some authors have reported measurable vancomycin concentrations in the bile after intravenous administration of vancomycin, which also supports the possibility of an extrarenal path for vancomycin elimination [26].

In some earlier pharmacokinetic studies, it was suggested that patients with malignancy had increased clearance of vancomycin [25]. Conversely, other authors reported that patients with acute myeloid leukemia had lower clearance of vancomycin [26]. It was also noted that body weight may affect clearance of vancomycin, as an increase in weight was related to higher values of both clearance and volume of distribution [27, 28]. Finally, some authors showed that furosemide may influence van-

comycin clearance, whereas others concluded that concomitant drugs had no influence on clearance [29, 21].

The main limitations of our study are the relatively small number of patients, and only one measurement of vancomycin concentration per patient. This could be a reason why so many covariates with significant influence after univariate analyses were eliminated in the backward deletion phase, indicating a wider array of influences on vancomycin clearance than we were unable to demonstrate.

5 Conclusion

In conclusion, our study generates the hypothesis that elimination of vancomycin is dependent on different covariates in patients with normal renal function and mild-to-moderate chronic kidney failure. Clearance of vancomycin in patients with chronically impaired kidney function was positively correlated with the administered daily dose of that drug and significantly increased by serum level of AST. Clearance of vancomycin in patients with normal kidney function was increased in patients with higher levels of fibrinogen. If our hypothesis is confirmed by future studies using two similar but larger populations, when dosing vancomycin, clinicians should account for the differences between the populations in factors that have influence on clearance of this drug.

Acknowledgements: This study was partially financially supported by the Grant N° 175007 given by the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia.

Conflict of interest: The authors state no conflict of interest.

References

- [1] Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*, 2006, 1:42 535-39
- [2] Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*, 2017, 77:1143-1154
- [3] Albanèse J, Léone 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: 1356-1358
- [4] Šíma M, Hartinger J, Cikánková T, Slanař O. Importance of vancomycin loading doses in intermittent infusion regimens. *J Infect Chemother*, 2018, 24:247-250
- [5] Medellín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, Rubio-Álvaro N, Rueda-Naharro A, Blasco-Navalpoto MA et al. Influence of Mechanical Ventilation on the Pharmacokinetics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 22;61. pii: e01249-17
- [6] Yang W, He B, Deng CH. Population pharmacokinetics of vancomycin from severe in patients with lower respiratory tract infection. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2017,12; 40:205-209
- [7] Morbitzer KA, Jordan JD, Sullivan KA, Durr EA, Olm-Shipman CM, Rhoney DH. Vancomycin Pharmacokinetic Parameters in Patients with Hemorrhagic Stroke. *Neurocrit Care*, 2016, 25: 250-257
- [8] Ji XW, Ji SM, He XR, Zhu X, Chen R, Lu W. Influences of renal function descriptors on population pharmacokinetic modeling of vancomycin in Chinese adult patients. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39: 286-293
- [9] Beal SL, Boeckmann AJ, Sheiner LB. NONMEM users guide. Parts I–VIII ICON Development Solutions
- [10] Sette LHBC, Lopes EP de A. The reduction of serum aminotransferase levels is proportional to the decline of the glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70: 346-349
- [11] Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2008, 52:1330-1336
- [12] Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M, Navarro NC et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014, 26:13-20
- [13] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*, 2009, 49: 325-327
- [14] Saugel B, Gramm C, Wagner JY, Messer M, Lahmer T, Meidert AS et al. Evaluation of a dosing regimen for continuous vancomycin infusion in critically ill patients: an observational study in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 2014, 29: 351-355
- [15] Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7: 136-147.
- [16] Nakamura T, Hashimoto Y, Kokuryo T, Inui KI. Effects of fosfomycin and imipenem/cilastatin on nephrotoxicity and renal excretion of vancomycin in rats. *Pharm Res*, 1998,15: 734-738
- [17] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*, 2009, 37: 840-851
- [18] Moore JX, Zakai NA, Mahalingam M, Griffin RL, Irvin MR, Safford MM et al. Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the REGARDS cohort. *J Thromb Haemost*, 2016, 14: 2169-2176
- [19] Purwonugroho TA, Chulavatnatol S, Preechagoon Y, Chindavijak B, Malathum K, Bunuparadah P. Population


- Pharmacokinetics of Vancomycin in Thai Patients. *Scientific World Journal*, 2012, 2012: 762649
- [20] Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of Vancomycin in Extremely Obese Patients with Suspected or Confirmed *Staphylococcus aureus* Infections. *Pharmacotherapy*, 2015, 35: 127-139
- [21] Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martín B, Rueda-Naharro A, García B, Romano-Moreno S, Barcia E. Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 471-479
- [22] Sánchez JL, Dominguez AR, Lane JR, Anderson PO, Capparelli EV, Cornejo-Bravo JM. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: Comparison of eleven approaches. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48: 525-533
- [23] Garaud JJ, Regnier B, Inglebert F, Faurisson F, Bauchet J, Vachon F. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*, 1984, 14, D, 53-55
- [24] Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, Mead K, Sawchuk R, Solem LD. Pharmacokinetics of Vancomycin: Observations in 28 Patients and Dosage Recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982, 22: 391-394
- [25] Al-Kofide H, Zaghoul I, Al-Naim L. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. *J Oncol Pharm Pract*, 2010, 16: 245-250
- [26] Jarkowski A, Forrest A, Sweeney RP, Tan W, Segal BH, Almyroudis N et al. Characterization of vancomycin pharmacokinetics in the adult acute myeloid leukemia population. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18: 91-96
- [27] Moore JN, Healy JR, Thoma BN, Peahota MM, Ahamadi M, Schmidt L et al. A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5: 495-502
- [28] Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy*, 2015, 35: 127-139
- [29] Lin WW, Wu W, Jiao Z, Lin RF, Jiang CZ, Huang PF et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72: 29-37

RESEARCH

Open Access



The psychometric properties of the Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ) translated to Serbian

Slobodan M. Jankovic¹, Marija Andjelkovic¹, Radica Zivkovic Zaric¹, Marko Vasic¹, Éva Csépany², Tamás Gyüre² and Csaba Ertsey^{3*} 

Abstract

Background: The Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ), is a recently developed and validated instrument, intended for measuring quality of life of patients with all headache types. Currently no validated headache-specific quality of life questionnaires are available in Serbian. The aim of this study was to translate the CHQQ from Hungarian to Serbian, to make necessary cultural adaptations and to test its psychometric properties in a sample of outpatients with headache.

Methods: The CHQQ was translated and adapted according to internationally accepted guidelines, and then tested on a sample of 216 Serbian headache patients (171 females and 45 males, mean age 42.3 years/SD 13.35; range 18–75). The majority of patients suffered from episodic tension-type headache (TTH); 27 (12.5 %) had episodic migraine. We calculated the internal consistency (Cronbach's alpha), criterion validity (correlations of individual items, dimensions and whole questionnaire with the clinical characteristics of headache), convergent validity (correlations of the abovementioned scores with results of other instruments measuring headache severity and impact), and discriminative validity (comparison of the scores in the two diagnostic groups) of the CHQQ. We used factor analysis to explore the underlying construct.

Results: The Serbian translation of CHQQ showed excellent internal consistency, both for the whole instrument (Cronbach's alpha 0.937) and its dimensions. The validity of the instrument in all aspects (criterion, convergent and discriminative validity) was also excellent when the whole sample and the subgroup of patients with TTH were analyzed, while the results for patients with migraine were less favorable. Factor analysis suggested the existence of a single dimension in this sample.

Conclusions: The Serbian translation of CHQQ is as reliable and valid specific instrument for measuring headache-related quality of life in patients with TTH and probably in patients with migraine.

Keywords: Headache, Migraine, Quality of life, Questionnaire

Background

Headache is one of the most prevalent disorders in almost all age groups all over the world and is a prominent cause of disability. In the latest edition of the Global Burden of Disease Study, migraine alone was the 6th

highest cause of disability worldwide, and medication overuse headache was the 18th, making headache disorders the third (!) most important cause of worldwide disability (Steiner et al. 2015). This, in part, is explained by the high prevalence of headache disorders: among the adults the 1-year prevalence of migraine is 10–18 %, and that of tension-type headache is 31–90 % (Zebenholzer et al. 2015). Patients suffering from headache lose a lot of workdays and cannot engage in many social, family or leisure activities, all of which have substantial negative

*Correspondence: ertsey.csaba@med.semmelweis-univ.hu

³ Department of Neurology, Faculty of General Medicine, Semmelweis University, Balassa Str. 6, Budapest 1083, Hungary

Full list of author information is available at the end of the article

impact on quality of life. Headaches, especially chronic headaches, also have a significant psychiatric comorbidity with increased risk of anxiety, depression, panic disorder, and suicide attempts, as reviewed in Pompili et al. (2010). The comorbidity with these psychiatric conditions may lead to less favourable outcomes and has a negative influence on the perceived quality of life and disability of the sufferers (Lanteri-Minet et al. 2005; Risal et al. 2016). The treatment of headache is nowadays targeted not only towards absence of pain, but to overall improvement in quality of life (Freitag and Schloemer 2014).

Measuring quality of life (QOL) in patients with headache is important for research purposes and is frequently used as a secondary endpoint in interventional studies. Assessing QOL may also be important because it reports the subjective experience of the patient, giving a unique insight into the way the headache would affect the patient's daily life. In this respect, QOL instruments may complement the information of the patients' conditions given by headache diaries and headache severity scales.

There are several specific instruments for measuring quality of life in patients with headache, but the majority of them were developed for use in patients with migraine, leaving patients with other headache types without a suitable tool. This limitation was recently overcome by development and validation of the Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ) which is intended for use in all headache types (Manhalter et al. 2012). The CHQQ contains 23 items probing various aspects of daily life that had been found important by a panel of headache experts and patients (Manhalter et al. 2012). Based on the 23 items, three dimensions (physical, mental and social) and a total score are calculated and transformed to a 0–100 scale (100 representing the best possible QOL) as is the usual practice in reporting QOL. The original Hungarian CHQQ scale showed adequate reliability, criterion and convergent validity in migraineurs and tension type headache patients (Manhalter et al. 2012), with migraineurs having significantly lower scores (worse QOL) in 16 of the 23 items, all dimensions and total score, as expected. The preliminary results of CHQQ's validation in 60 patients suffering from cluster headache were also encouraging, with excellent reliability and adequate criterion and convergent validity (Ertsey et al. 2015a). The CHQQ was recently found to be responsive to the effect of treatment in a pilot study of patients suffering from medication overuse headache (Gyüre et al. 2014). Taken together, the CHQQ seems to be suitable for every-day use in clinical practice.

The current study reports the first validation effort of CHQQ in a foreign language. At present, there are no cross-culturally validated versions of CHQQ in other

languages: translations in English, Farsi and Urdu are being tested in the USA, India, Iran and Pakistan, respectively (Ertsey et al. 2015b).

Currently, there are no available Serbian translations with trans-cultural adaptations of headache-specific quality of life measurement instruments, so researchers in Serbia use only basic clinical tools when investigating patients with headache (Stojimirovic et al. 2015).

The aim of our study was to translate the Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ) from Hungarian to Serbian, to make necessary cultural adaptations and to test its psychometric properties in a sample of outpatients with headache.

Patients and methods

Patients

The study included outpatients of a primary care Health Center in Kragujevac, Serbia, who consecutively visited their general practitioners from February to June 2015. We only included patients who had previously been diagnosed by a neurologist either with episodic migraine (with or without aura; ICHD-II codes 1.1 and 1.2) or (with episodic tension-type headache; ICHD-II code 2.1) (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004). The patients with the following diagnoses were excluded from the study: rare adult migraine subtypes, probable migraine, probable tension-type headache, analgesic abuse, moderate to severe liver or kidney failure, untreated hypertension, refractive disorders and chronic pain syndromes. Patients with mood or anxiety disorders were not excluded from the study, but psychiatric comorbidities were not formally tested and therefore were not applied as grouping variables.

All patients gave informed consent to participating in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Health Center in Kragujevac, Serbia, where the study took place.

A total of 216 patients completed all the questionnaires and were included in the analysis. There were 171 females (79.2 %) and 45 males (20.8 %), all of Caucasian origin. The mean age was 42.3 years, (SD 13.35; range 18–75). One hundred and sixty-nine patients (78.2 %) were employed, whereas 21 (9.7 %) were unemployed, 15 (6.9 %) were retired and 11 (5.1 %) were students.

The majority of our patients suffered from episodic tension-type headache (189 patients, i.e. 87.5 %), and 27 (12.5 %) were migraineurs. The patients with migraine had a somewhat higher attack frequency (mean 11.9 attacks in 3 months, SD 9.2, vs. 9.8 in 3 months, SD 14.2, $p > 0.05$), significantly higher pain intensity (mean 7.9 points on a scale from 1 to 10, SD 1.7, vs. 5.5 points, SD 2.2, $p < 0.01$) and significantly longer duration of

attack (mean 619.6 min, SD 1002.6 min, vs. 281.7 min, SD 524.3 min, $p < 0.01$) than patients with tension-type headache. The ratio of males to females was not significantly different among the patients with migraine and among those with tension-type headache (2:25 vs. 43:146, Fisher's exact test $p = 0.078$). Only 3 patients reported medically treated depression as concomitant condition, and all of them suffered from tension-type headache.

Methods

Translation and cultural adaptation of the original CHQQ questionnaire

The translation and cultural adaptation of the CHQQ was made according to the guidelines of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Wild et al. 2005). The original scale was first translated from Hungarian to Serbian by two independent Serbian persons, a professional translator and a bilingual university lecturer. They translated the scale independently of each other, and then the translations were harmonized to one Serbian version at the meeting of the study investigators and the translators. The harmonized Serbian version was then translated back to Hungarian by a native Hungarian translator, who was not aware of the original Hungarian version of the CHQQ. The back-translation to Hungarian was then compared with the original Hungarian version by the study investigators, and at new meeting of investigators the final Serbian version of the CHQQ was agreed on. The final translation of CHQQ to Serbian was then tested on 10 headache patients at the Health Center in Kragujevac, Serbia for clarity and comprehension. After the pilot a few minor changes of wording were made, and then final Serbian version of the CHQQ was copied and prepared for psychometric testing.

Data recording

The patients completed the Serbian version of CHQQ, the Serbian version of the Headache Under-Response to Treatment (HURT) Questionnaire (Buse et al. 2012) and the Serbian version of The Migraine Disability Assessment Test (MIDAS) (Stewart et al. 2001) in the Health Center, after their encounter with the general practitioners, who administered the questionnaires. After completing the questionnaires, the patients returned them to the general practitioners. The general practitioners collected the clinical characteristics of the patients during the encounter, using a purpose-built checklist. Headache severity was assessed by the patient, using a visual analogue scale (VAS; 0–100 mm). Headache diagnoses had previously been made by neurologists, and for the purpose of this study were copied from the patients' files. The patients were not formally tested for depression or anxiety.

Statistical analysis

Kolmogorov–Smirnov tests with Lilliefors correction were used to test whether the questionnaires' data were normally distributed. As most of the data were not normally distributed, we used nonparametric tests where applicable.

The reliability of the Serbian version of CHQQ was tested by measuring the internal consistency through calculation of the Cronbach's alpha. The Cronbach's alpha was calculated for both the whole instrument and its dimensions. The criterion validity of the Serbian version of CHQQ was tested by the correlation of the patient's headache characteristics with the individual items, dimensions and total score of the questionnaire. The convergent validity was assessed through investigation of correlation of the individual items, the three dimensions and the total score with the total score of the HURT and MIDAS instruments. We calculating Spearman's rank correlations for all tests of criterion and convergent validity. The discriminative validity was tested by comparing the results of the Serbian version of CHQQ in the two diagnostic groups, the patients with migraine and tension-type headache, by means of the Mann–Whitney test.

As the data were not normally distributed, the factor structure of the Serbian translation of CHQQ was examined by the principal axis factoring method, as recommended by Fabrigar et al. (1999). The factors were extracted with the condition that Eigenvalues had to be greater than 1. Extracted factors were then compared with their respective CHQQ items, and named accordingly.

All calculations in this study were performed by SPSS software, version 18. The level of significance was set to $p < 0.05$.

Results

Completing the questionnaires

The average duration of completing all the questionnaires of the study was less than 25 min, and the patients did not complain about any difficulty. All patients answered to each of the questions in the three questionnaires. Therefore, the answers of all 216 patients were entered to the statistical calculations of reliability and validity.

Reliability

The reliability of the questionnaire when tested on the whole study sample was very good, with the Cronbach's alpha being 0.937; when tested on patients with tension headache only, the Cronbach's alpha was 0.930, and the same parameter was 0.954 in the group of migraineurs. The dimensions of the questionnaire (physical, mental and social) also showed satisfactory reliability in both

the whole study sample and in the diagnostic subgroups (Table 1).

Validity

Criterion validity

When taking the whole sample, all 23 items, total questionnaire score, and scores of physical, mental and social dimensions were significantly and negatively correlated with headache frequency and headache severity. It was similar with mean attack length, with the exception of the item 21 (embarrassment due to headaches) where the correlation was not significant. On the other hand, disease length correlated with the dimensions and the total score, but only with 14 of the 23 the items (items nos. 1–6, 8, 9, 11, 16–19, and 22). The results were similar in the subgroup of patients with tension-type headache. However, in the subgroup of patients with migraine, the dimensions and the total score correlated negatively and significantly only with headache severity (Table 2).

Convergent validity

The CHQQ instrument showed excellent convergent validity for the whole sample and for the subgroup of patients with tension-type headache (Table 3). All items, the total score of CHQQ and the scores of the dimensions correlated negatively and significantly (with high correlation coefficients) with both MIDAS and HURT scores. The results were less favorable for the subgroup of patients with migraine, where only the mental dimension correlated both negatively and significantly with the HURT score, while the total score of CHQQ and the scores of other dimensions correlated negatively, but not significantly with MIDAS and HURT scores (Table 3).

Discriminative validity

Comparing the CHQQ results among the two subgroups (migraine and TTH) we found showed higher scores in the group of TTH patients. The difference was significant for 20 of the 23 items (7/8 items of the physical dimension, 9/10 items of mental dimension and 4/5 items of the social dimension), and also significant for the whole questionnaire and for each of the three dimensions (Table 4).

Table 1 The internal consistency of the questionnaire and its dimensions (Cronbach’s alpha values)

	Whole study sample	Patients with TTH	Patients with migraine
Total score	0.937	0.930	0.954
Physical dimension	0.915	0.914	0.870
Mental dimension	0.835	0.814	0.896
Social dimension	0.722	0.692	0.888

Comparing the patients’ scores with those of the patients of the original validation study, the Serbian TTH patients had numerically higher CHQQ values on 15/23 items, all dimensions and total score than the Hungarians, while Serbian migraineurs had numerically higher CHQQ values on 14/23 items, 2/3 dimensions and total score than the Hungarians; most divergent items were part of the Mental dimension in both diagnostic groups.

Factor structure of the questionnaire

In order to check whether dimensions of the questionnaire defined in the Hungarian version correspond to the dimensions (factors) in Serbian version, we performed exploratory factor analysis with principal axis factoring of the whole sample and on the diagnostic subgroups. When examining the whole sample, a single factor emerged, explaining 56.1 % of the total variance. Nineteen of the 23 items had high (>0.7) loadings on this factor; exceptions were items 13, 19, 20 and 21. As this factor encompasses items with very different facets of quality of life, it could be called ‘ general effects of headache’. In the TTH subgroup, the factor structure was very similar, with a single factor explaining 54.9 % of the total variance: seventeen of the 23 items had high (>0.7) loadings on this factor, with the exception of items 9, 13, 17, 19, 20 and 21. In the group of migraineurs, two factors emerged, explaining 52.2 and 8.5 % of the total variance, respectively. Thirteen items had high (>0.7) loadings on factor 1, including items 1–6, 8, 9, 11, 12, 15, 22 and 23. Two items (20 and 21) had high loadings on factor 2.

Discussion

This study is the first to report the psychometric properties of the headache-specific quality of life CHQQ instrument in a foreign language. The Serbian translation of CHQQ showed excellent internal consistency, both for the whole instrument and its individual dimensions. The validity of the instrument was also excellent in all aspects (criterion, convergent and discriminant validity) when whole sample and subgroup of patients with TTH were analyzed; only two items, i.e. item 20 (financial situation) and item 21 (embarrassment due to headaches) did not perform well. The lack of significant correlations in the case of these two items can probably be explained with cultural and social differences. The attitude towards patients in Serbia is generally sympathetic and respectful (Jocić and Krajnović 2014), so they are rarely embarrassed by their disease, and this may be even more true in case of episodic headaches, which do not cause permanent or readily perceptible hindrances. Besides, the majority of patients in Serbia are paid minimal wages, therefore they do not perceive transient absences from

Table 2 The criterion validity of the questionnaire: the correlations of the items, dimensions and total score of the instrument with the clinical characteristics

Item or score	Group	Frequency of headache attacks (in the last 3 months)	Headache severity (VAS)	Mean attack length (min)	Disease length (years)
1. Work performance	ALL	-0.467	-0.527	-0.242	-0.207
2. Household chores	ALL	-0.487	-0.547	-0.237	-0.168
3. Social life	ALL	-0.502	-0.528	-0.279	-0.217
4. Leisure activities	ALL	-0.491	-0.550	-0.323	-0.247
5. Vacations/awaydays	ALL	-0.496	-0.522	-0.273	-0.167
6. Physical health	ALL	-0.537	-0.520	-0.285	-0.261
7. Appearance	ALL	-0.400	-0.477	-0.208	-0.128
8. Relationship with other family members	ALL	-0.391	-0.440	-0.213	-0.164
9. Sexual life	ALL	-0.379	-0.414	-0.258	-0.223
10. Sleep	ALL	-0.458	-0.461	-0.234	-0.048
11. Energy	ALL	-0.453	-0.552	-0.333	-0.148
12. Mood	ALL	-0.424	-0.526	-0.278	-0.126
13. Memory	ALL	-0.354	-0.304	-0.157	-0.076
14. Concentration	ALL	-0.463	-0.427	-0.235	-0.084
15. Thinking	ALL	-0.470	-0.407	-0.210	-0.065
16. General health perceptions	ALL	-0.382	-0.458	-0.181	-0.137
17. Irritability	ALL	-0.441	-0.486	-0.246	-0.279
18. Frustration	ALL	-0.438	-0.481	-0.327	-0.197
19. Abortive medication use	ALL	-0.397	-0.520	-0.311	-0.258
20. Financial situation	ALL	-0.281	-0.305	-0.144	-0.084
21. Embarrassment due to headaches	ALL	-0.155	-0.143	-0.002	0.036
22. Worries about headache	ALL	-0.530	-0.587	-0.290	-0.142
23. Life enjoyment	ALL	-0.450	-0.565	-0.280	-0.118
Physical score	ALL	-0.558	-0.615	-0.313	-0.221
	TTH	-0.567	-0.575	-0.299	-0.160
	Migraine	-0.138	-0.614	-0.040	-0.143
Mental score	ALL	-0.577	-0.606	-0.337	-0.176
	TTH	-0.569	-0.578	-0.319	-0.112
	Migraine	-0.253	-0.471	-0.111	-0.037
Social score	ALL	-0.542	-0.572	-0.314	-0.193
	TTH	-0.541	-0.555	-0.307	-0.158
	Migraine	-0.197	-0.511	-0.079	-0.059
Total score	ALL	-0.584	-0.628	-0.337	-0.206
	TTH	-0.586	-0.599	-0.324	-0.146
	Migraine	-0.187	-0.577	-0.015	-0.044

* ALL, whole sample, TTH, subgroup of patients with tension-type headache; Migraine, subgroup of patients with migraine; values of Spearman's correlation coefficients given in italic are significant ($p < 0.05$)

work as a major financial loss (Stosić and Karanović 2014). This was probably the reason why these two items did not correlate with severity and headache frequency well, and why their impact on quality of life was small.

The psychometric properties of the CHQQ were less satisfactory in the subgroup of patients with migraine. The correlation coefficients of the scale scores with headache frequency, severity and attack duration were

relatively high and negative, as expected, but significance was not reached. The correlations of migraineurs' CHQQ scores with their respective MIDAS and HURT scores were also in the expected direction, but they were not significant. This is not necessarily the consequence of an inherent weakness of the instrument: in fact, CHQQ's original version had showed significant correlations with the clinical data and SF-36 scores of migraineurs

Table 3 The convergent validity of the questionnaire the correlations of the items, dimensions and total score of the instrument with the total scores of the Headache Under-Response to Treatment (HURT) Questionnaire and The Migraine Disability Assessment Test (MIDAS)

Item or score	Group	MIDAS	HURT
1. Work performance	ALL	-0.609	-0.542
2. Household chores	ALL	-0.623	-0.552
3. Social life	ALL	-0.608	-0.528
4. Leisure activities	ALL	-0.557	-0.474
5. Vacations/awaydays	ALL	-0.562	-0.581
6. Physical health	ALL	-0.606	-0.552
7. Appearance	ALL	-0.507	-0.439
8. Relationship with other family members	ALL	-0.532	-0.433
9. Sexual life	ALL	-0.551	-0.383
10. Sleep	ALL	-0.451	-0.466
11. Energy	ALL	-0.547	-0.492
12. Mood	ALL	-0.556	-0.493
13. Memory	ALL	-0.415	-0.399
14. Concentration	ALL	-0.566	-0.481
15. Thinking	ALL	-0.509	-0.493
16. General health perceptions	ALL	-0.509	-0.480
17. Irritability	ALL	-0.510	-0.463
18. Frustration	ALL	-0.576	-0.537
19. Abortive medication use	ALL	-0.501	-0.406
20. Financial situation	ALL	-0.364	-0.357
21. Embarrassment due to headaches	ALL	-0.176	-0.235
22. Worries about headache	ALL	-0.569	-0.597
23. Life enjoyment	ALL	-0.584	-0.559
Physical score	ALL	-0.682	-0.609
	TTH	-0.691	-0.626
	Migraine	-0.221	-0.193
Mental score	ALL	-0.678	-0.632
	TTH	-0.677	-0.623
	Migraine	-0.207	-0.450
Social score	ALL	-0.629	-0.596
	TTH	-0.629	-0.598
	Migraine	-0.225	-0.366
Total score	ALL	-0.690	-0.632
	TTH	-0.692	-0.634
	Migraine	-0.211	-0.366

* ALL, whole sample; TTH, subgroup of patients with tension-type headache; Migraine, subgroup of patients with migraine; values of Spearman's correlation coefficients given in italic are significant ($p < 0.05$)

(Manhalter et al. 2012). The main reason of not finding significant correlations in the current sample was probably the small number of migraineurs (27 patients). Further investigations, involving a significantly bigger number of Serbian migraine patients are necessary to assess the validity of CHQQ in migraine.

When compared to the original Hungarian version (Manhalter et al. 2012), the Serbian translation of CHQQ is non-inferior, and in some aspects even shows better results. The internal consistency of the Serbian translation was slightly higher, and correlations with the headache characteristics were stronger than in the original Hungarian sample. The convergent validity was especially impressive in the Serbian sample, since most of the negative correlations with HURT and MIDAS were higher than 0.5. The Serbian translation of CHQQ would perform even better if the items 20 and 21 (which are probably not relevant for the patients due to cultural and social differences) were excluded: after elimination of these two items the Cronbach's alpha for the whole Serbian sample would grow from 0.937 to 0.944. However, both with and without the items 20 and 21, the Serbian translation of the CHQQ can be considered as reliable and valid instrument for measurement of headache-related quality of life in patients with TTH and migraine. This finding is especially interesting if one considers the linguistic differences: while the original version of the CHQQ was developed in Hungarian (a Finno-Ugric language), the present study was done in Serbian (a Slavic language), so this study underlines that the results of the original validation study may be replicated in other languages (belonging to different language families), and indicates that the CHQQ may be used in different linguistic or cultural settings, too.

The original validation study of the CHQQ was performed on a group of consecutive patients visiting a headache specialty service. As expected, most of the patients had migraine, but the study also included 34 patients with TTH (Manhalter et al. 2012). Although that study found that the CHQQ was reliable and valid in TTH as well, the criterion and convergent validity in the TTH group were less robust than those in the migraine group. In the present study, most of the patients had tension-type headache, the effect of which on quality of life had less often been studied. The results of the present study confirm that CHQQ can be used for studying quality of life in tension type headache as well.

Similarly to other QOL instruments, the items of the original CHQQ were grouped in three dimensions (physical, mental and social), which was based on the content of the items. Item-dimension correlations supported the hypothesized dimensions, but a factor analysis was not performed on the Hungarian sample of patients (Manhalter et al. 2012; Manhalter et al. 2010). The factor analysis of the current Serbian translation confirmed the existence of a single factor (dimension). Nineteen of the 23 items had high (>0.7) loadings on this factor; exceptions were items 13, 19, 20 and 21. Interestingly, items conceptually belonging to physical,

Table 4 The discriminative validity of the questionnaire: scores for individual items, dimensions and whole CHQQ questionnaire in the tension-type headache group versus the migraine group

Item or score	TTH (mean ± SD)	Migraine (mean ± SD)	p*
1. Work performance	61.77 ± 26.98	43.52 ± 27.38	0.002
2. Household chores	61.77 ± 27.48	38.89 ± 27.15	0.000
3. Social life	61.64 ± 28.54	42.59 ± 24.82	0.001
4. Leisure activities	56.48 ± 60.76	37.04 ± 28.05	0.000
5. Vacations/awaydays	70.77 ± 32.03	46.30 ± 35.15	0.001
6. Physical health	60.32 ± 30.39	37.04 ± 28.90	0.000
7. Appearance	59.13 ± 32.30	32.41 ± 29.27	0.000
8. Relationship with other family members	62.96 ± 29.92	46.30 ± 29.17	0.006
9. Sexual life	68.39 ± 32.35	44.44 ± 30.48	0.000
10. Sleep	60.58 ± 31.16	45.37 ± 34.69	0.019
11. Energy	49.07 ± 46.01	27.78 ± 24.35	0.000
12. Mood	47.49 ± 31.00	24.07 ± 22.45	0.000
13. Memory	68.25 ± 26.12	54.63 ± 34.69	0.046
14. Concentration	54.37 ± 61.97	36.11 ± 29.69	0.001
15. Thinking	61.90 ± 26.99	45.37 ± 31.04	0.009
16. General health perceptions	66.93 ± 29.92	60.19 ± 29.63	0.238
17. Irritability	64.02 ± 29.88	38.89 ± 32.03	0.000
18. Frustration	50.40 ± 28.77	21.30 ± 23.72	0.000
19. Abortive medication use	41.27 ± 30.89	14.81 ± 25.25	0.000
20. Financial situation	70.11 ± 44.13	68.52 ± 37.08	0.909
21. Embarrassment due to headaches	87.96 ± 38.82	84.26 ± 29.54	0.489
22. Worries about headache	60.71 ± 32.22	38.89 ± 28.87	0.001
23. Life enjoyment	64.15 ± 29.31	42.59 ± 24.82	0.000
Physical dimension	60.02 ± 23.87	39.58 ± 21.12	0.000
Mental dimension	60.83 ± 22.42	41.39 ± 20.38	0.000
Social dimension	64.39 ± 27.39	48.15 ± 25.91	0.000
Total score	61.32 ± 22.37	42.23 ± 20.62	0.001

* TTH, subgroup of patients with tension-type headache; Mann–Whitney tests; significant differences ($p < 0.05$) are marked in italic

mental and social aspects of QOL all loaded on this factor, which therefore could be called ‘general effects of headache’. The factor analysis performed on the TTH patients showed a remarkably similar picture, with two more items (9 and 17) not having sufficient loadings on this factor. On the other hand, the factor analysis of the migraine patients showed an additional factor with significant loadings of items 20 and 21. Interestingly, these are the items that may have a smaller effect on Serbian patients’ QOL due to sociocultural reasons, as discussed above. However, due to the small number of migraine patients in our sample, drawing conclusions about the factor structure of CHQQ in migraine would not be legitimate.

Apart from interpretation restrictions due to the sample size (see below), the single-factor solution of the factor analysis of the whole sample and also of the TTH patients is not entirely unexpected. A quite similar result was found in a study about the psychometric properties

of the Stagnation Scale in medication overuse headache patients (Innamorati et al. 2015), where structural equation modeling of the data indicated the presence of a general factor common to all the items of the Stagnation Scale and three specific latent factors underlying groups of its items. Performing structural equation modeling of CHQQ on a larger Serbian dataset could help us understand whether, apart from the common factor, other latent factors are at play.

The main limitation of the present study is the sample size, which calls for the cautious interpretation of our findings in two instances. First, the ratio of the total number of subjects and the items in the CHQQ is 9.4, adding an element of uncertainty about the legitimacy of performing factor analysis. In a paper about the best practices in exploratory factor analysis, the authors cite a frequently used rule of the thumb requiring a 10 or higher subject:item ratio. Interestingly, this requirement was not met by more than 60 % of 303 research articles surveyed

by the authors (Costello and Osborne 2005). As the present study also fails to reach an adequate subject:item ratio (and this ratio is even smaller in the two diagnostic groups), our results about the factor structure of the CHQQ may not reflect the true structure and should be verified on samples of an adequate size.

We therefore suggest that in further studies of the CHQQ, both the original (3-dimension) and the above single-dimension structures should be examined. The agreement about the final number of dimensions of the CHQQ should await further studies in other populations and headache types, with an adequate number of patients in all diagnostic subgroups.

The second limiting aspect of the sample size is the small number of migraineurs, which precluded gathering a complete picture about performance of the Serbian translation in patients with migraine. This limitation was caused by the site where the study was performed: as opposed to most validation studies, which had been carried out in tertiary headache centers, the present study was performed in a primary healthcare facility, involving patients who had been diagnosed with either migraine or tension type headache by a neurologist, but not necessarily presenting because of their headache problem. While further testing of the CHQQ in Serbian migraineurs is necessary to conclude its validation for migraine, and studies in tertiary centres may profit from a higher probability of correct diagnosis, we think the primary care setting is actually an advantage in two regards. First, the proportions of TTH and migraine in the sample reflect the significantly higher prevalence of TTH than that of migraine in general population (Zebenholzer et al. 2015; Vlajinac et al. 2004). Second, the results are probably less affected by the selection bias that one is likely to have when studying patients in a tertiary headache center (where patients with more severe conditions are probably overrepresented), and the CHQQ results are probably closer to those of an 'average' patient suffering from TTH or migraine, respectively. The difference between the settings of the present and the Hungarian validation study may also explain why Serbian patients (both the migraine and TTH groups) had numerically higher CHQQ scores than their Hungarian counterparts.

A further limitation of our study is the fact that we did not formally check depression and anxiety in the sample. Although three patients reported medically treated depression, previous research suggests that the prevalence of underlying psychopathology is much higher in headache sufferers (Pompili et al. 2010), and this is probably true also for our sample. In similar validation studies (Seo and Park 2015a; b) the prevalence of major depressive disorder and generalized anxiety disorder

were found to be 29 and 22 %, respectively. Health and QOL perceptions of headache patients also suffering from depression or anxiety disorder seem to be less favorable than those of patients not harboring any psychopathology (Lanteri-Minet et al. 2005; Risal et al. 2016). In fact, depression emerged as the strongest predictor in a study analyzing the effect of mood disorders, disability, clinical and psychosocial factors on QOL (Kim and Park 2014). This should be taken into account when interpreting our data. On the other hand, the psychological testing of our patients would either have meant face-to-face interviews, or further increasing responder burden by adding validated questionnaires. None of these seemed feasible to us.

In conclusion, with the above discussed limitations, the current study indicates that the Serbian translation of CHQQ is a reliable and valid specific instrument for measuring headache-related quality of life in patients with TTH and may have adequate psychometric properties in patients with migraine. Further studies are necessary to confirm the usefulness of this instrument in Serbian patients suffering from migraine, and to explore its suitability for other types of headache.

Authors' contributions

SMJ participated in the design of the study, drafted and corrected the manuscript, and collected and analyzed the data. MA and RZZ drafted the manuscript and collected and analyzed the data. MV critically commented the draft of the manuscript and participated in the design of the study. EC and TG drafted and corrected the manuscript. CE created the research concept and the study design, drafted and corrected the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia. ² János Szentágotthai Doctoral School of Neurosciences, Semmelweis University, Budapest, Hungary. ³ Department of Neurology, Faculty of General Medicine, Semmelweis University, Balassa Str. 6, Budapest 1083, Hungary.

Acknowledgements

The authors are grateful to Mrs. Helena Šifler Zekic and to Mrs. Anamarija Garabandic for translating the CHQQ questionnaire from Hungarian to Serbian independently, to Mr. Kristóf Maucha for the Serbian-Hungarian back-translation, and to Dr. Natasa Nikolić, Dr. Danica Bacanin, Dr. Biljana Novaković, Dr. Marija Senić and Dr. Olivera Lazarević for their precious help with recruiting and surveying patients participating in this study. This study was partially supported by the Grant No. 175007 from Serbian Ministry of Education and by the Grant No 404 from Montenegrin Ministry of Science.

Competing interests

CE is the principal author and copyright holder of the original CHQQ questionnaire. The other authors declare that they have no competing interests.

Received: 19 July 2016 Accepted: 19 August 2016

Published online: 24 August 2016

References

- Buse DC, Sollars CM, Steiner TJ, Jensen RH, Al Jumah MA, Lipton RB (2012) Why HURT? A review of clinical instruments for headache management. *Curr Pain Headache Rep* 16(3):237–254

- Costello AB, Osborne JW (2005) Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Pract Assess Res Eval* 10(7):1–9
- Ertsey C, Magyar M, Csépanyi É, Kellermann I, Balogh E, Juhász N, Jánoska D, Palásti Á, Gyüre T, Bozsik G (2015a) Validation of the comprehensive headache-related quality of life questionnaire (CHQQ) in cluster headache: preliminary data. *Cephalalgia* 35(6S):85
- Ertsey C, Csépanyi É, Manjunath NK, Vasudha MS, Jankovic S, Pakpour A, Srivastava A (2015b) The comprehensive headache-related quality of life questionnaire: status report. *Cephalalgia* 35(6):181–182
- Fabrigar LR, Wegener DT, MacCallum RC, Strahan EJ (1999) Evaluating the use of exploratory factor analysis in psychological research. *Psychol Methods* 4(1):272–299
- Freitag FG, Schloemer F (2014) Medical management of adult headache. *Otolaryngol Clin North Am* 47(2):221–237
- Gyüre T, Csépanyi É, Hajnal B, Kellermann I, Balogh E, Nagy Z, Manhalter N, Bozsik G, Ertsey C (2014) The Comprehensive Headache-related Quality of Life Questionnaire shows significant improvement after withdrawal treatment in medication overuse headache: a pilot study. *Ideggyogy Sz* 67(5–6):169–176
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24(Suppl 1):9–160
- Innamorati M, Pompili M, Erbuto D, Ricci F, Migliorati M, Lamis DA, Amore M, Girardi P, Martelletti P (2015) Psychometric properties of the stagnation scale in medication overuse headache patients. *J Headache Pain* 16:1052
- Jocić D, Krajnović D (2014) Development and initial validation of a scale to measure attitudes and beliefs of pharmacists toward their work with patients. *Vojnosanit Pregl* 71(4):373–382
- Kim SY, Park SP (2014) The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine: a hospital-based study. *J Headache Pain* 15:68
- Lanteri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C (2005) Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain* 118(3):319–326
- Manhalter N, Palásti A, Bozsik G, Áfra J, Ertsey C (2010) Examining the psychometric properties of a new quality of life questionnaire in migraineurs. *Ideggyogy Sz* 63(9–10):305–313
- Manhalter N, Bozsik G, Palásti A, Csépanyi E, Ertsey C (2012) The validation of a new comprehensive headache-specific quality of life questionnaire. *Cephalalgia* 32(9):668–682
- Pompili M, Pompili M, Serafini G, Di Cosimo D, Dominici G, Innamorati M, Lester D, Forte A, Girardi N, De Filippis S, Tatarelli R, Martelletti P (2010) Psychiatric comorbidity and suicide risk in patients with chronic migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6:81–91
- Risal A, Manandhar K, Holen A, Steiner TJ, Linde M (2016) Comorbidities of psychiatric and headache disorders in Nepal: implications from a nationwide population-based study. *J Headache Pain* 17:45
- Seo JG, Park SP (2015a) Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and PHQ-2 in patients with migraine. *J Headache Pain* 16:65
- Seo JG, Park SP (2015b) Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) and GAD-2 in patients with migraine. *J Headache Pain* 16:97
- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P (2015) Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 16:58
- Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J (2001) Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 56(6 Suppl 1):S20–S28
- Stojimirovic B, Milinkovic M, Zidverc-Trajkovic J, Trbojevic-Stankovic J, Maric I, Milic M, Andric B, Nikic P (2015) Dialysis headache in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ren Fail* 37(2):241–244
- Stosić S, Karanović N (2014) Health care economics in Serbia: current problems and changes. *Vojnosanit Pregl* 71(11):1055–1061
- Vlajinac HD, Dzoljic ED, Sipetic SB, Kostic VS (2004) Hereditary patterns of Belgrade university female students with migraine and nonmigraine primary headache. *J Neurol* 251(8):973–976
- Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P, ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation (2005) Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 8(2):94–104
- Zebenholzer K, Andree C, Lechner A, Broessner G, Lampl C, Luthringshausen G, Wuschitz A, Obmann SM, Berek K, Wöber C (2015) Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches—a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *J Headache Pain* 16:531

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Measuring Patients' Knowledge About Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

Slobodan M. Jankovic, PhD, MD, Milica Dajic, MD, Sasa Jacovic, MD, Sanja Markovic, MD, Tatjana Papic, MD, Tamara Petrusic, MD, Milica Radojkovic, MD, Anica Rankovic, MPharm, Marko Tanaskovic, MPharm, Marko Vasic, MD, Dusan Vukicevic, MPharm, Radica Zivkovic Zaric, MD, and Marina Kostic, MD, PhD

Background: Knowledge about adverse effects of medications is an important part of proper medication use and prerequisite for good treatment adherence.

Objective: The aim of our study was to construct, develop, and test a new questionnaire for the measurement of patients' knowledge about adverse drug reactions of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.

Methods: The 8-item questionnaire was constructed to measure adverse reactions to ACE inhibitors. The questions were closed, with 7 offered answers, in the form of a Likert scale. It was tested for psychometric properties on patients who visited their general practitioners at state-owned health facilities in 5 Serbian cities: Belgrade, Kragujevac, Banja Luka, Gracanica, and Despotovac.

Results: The questionnaire was tested on 259 patients from general practice, taking an ACE inhibitor for more than 3 months. Experience with at least 1 adverse effect of ACE inhibitor was reported in 64 patients (24.7%), only 94 patients (36.3%) previously received any form of information about at least 1 adverse effect of ACE inhibitors from health workers, and only 42% expressed knowledge of any adverse events. The patients who were informed knew about the following adverse events as phrased in the official patient information leaflets: severe dizziness or light-headedness (44%); cough (37%); swelling of the hands, face, lips, or tongue (32%); indigestion (22%); headache (51%); and difficulty in breathing (15%). The questionnaire showed satisfactory internal consistency, with Cronbach α of 0.767, and individual scores correlated with general education of the patients. Factorial analysis revealed 2 domains (subscales): the first one with 5 questions is directed to adverse effects the patients may physically experience directly, whereas the second with 3 questions measures knowledge about adverse effects that could be experienced only indirectly, through conditions caused by the adverse effects.

Conclusions: The questionnaire about knowledge of ACE inhibitors' adverse effects is a reliable and probably valid instrument for measuring patients' knowledge about adverse effects of ACE inhibitors.

Key Words: ACE inhibitors, adverse drug reaction, patient's knowledge, reliability, validity

(*J Patient Saf* 2016;00: 00–00)

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are still among the most prescribed cardiovascular drugs; for example, at least 29% of all hypertensive patients take this group of drugs.¹ One of the most common adverse effects of ACE inhibitors is cough, with an incidence estimated to be between 0% and 44%.^{2,3} Other adverse effects have lower incidence (e.g., angioedema has an incidence between 0.1% and 0.7%).⁴ Taste disturbance is reported

less frequently as an adverse effect,⁵ whereas acute renal failure is reported more common in patients who are volume depleted.⁶

Understanding adverse effects of medications is an important part of proper medication use. Patient's medication knowledge has been defined as understanding of remedy name, function, administration plan, unpleasant effects or adverse effects, or unusual administration instructions.⁷ Several studies showed that patients rarely could give information about adverse effects of drugs they were taking.⁸ One study from Hong Kong found that from 412 interviewed patients, 109 did not know the adverse effects of their medication.⁷ Another study from Egypt showed that from 366 participating patients, 239 read about adverse effects, which was associated with sex (women read more than men) and education level (patients with university degree read the most).⁹ One qualitative study showed that from 37 interviewed patients, only 9 were fully aware of dosing regimens and the adverse effects of their medication.¹⁰ The most frequently quoted adverse effects of ACE inhibitors were cough, dizziness, and rash.¹¹

Self-reported questionnaires are the best way to measure patient experience with adverse effects of the drugs they are using.¹² One of the questionnaires, which allow monitoring of different factors affecting the therapy as well as the adverse effects of anti-hypertensive drugs, is PERSYVE questionnaire. This validated questionnaire is divided into 6 parts: (1) following up of the therapy; (2) feeling certain symptoms and being affected by them; (3) talking with somebody about the symptoms; (4) considering the drugs responsible for the symptoms; (5) changing or withdrawing of the therapy because of poor tolerance; and (6) taking other measures to reduce blood pressure. The patients are offered a list of possible symptoms of adverse drug reactions they could experience, so they could encircle the level of each symptom they felt.¹³ However, this questionnaire is not specific for adverse effects of ACE inhibitors, it measures experience with adverse effects rather than knowledge, and it does not cover the whole spectrum of clinically important adverse reactions to this important group of cardiovascular drugs.

The aim of our study was to construct, develop, and test a new questionnaire for the measurement of patients' knowledge about adverse drug reactions of ACE inhibitors.

MATERIALS AND METHODS

Construction of the Questionnaire

Construction of the questionnaire about knowledge of ACE inhibitors' adverse effects (KACE-AE) started with choosing the 8 clinically most relevant adverse effects of ACE inhibitors as a pharmacological group, in terms of either frequency or severity of the effects: cough, hypotension, angioedema, blurred vision, taste alteration, hyperkalemia, depression, and acute renal failure. The adverse reactions were chosen from the official summaries of product characteristics of all ACE inhibitors with marketing

From the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia. Correspondence: Slobodan M. Jankovic, MD, DSc, MSc, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovica, St 69, 34000 Kragujevac, Serbia (e-mail: slobodan.jankovic@medf.kg.ac.rs).

The authors disclose no conflict of interest.

This study was partially funded by grant no 175007 from the Ministry of Education, Republic of Serbia, and by grant no 404 from the Ministry of Science, Montenegro.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

authorization in Serbia, if they were caused by pharmacological mechanism of action of ACE inhibitors and classified as either “potentially serious” (could cause death, hospitalization, or prolongation of hospitalization—questions 1, 2, 4, and 6) or “very common” (frequency >10% according to the summaries of product characteristics—questions 3, 5, 7, and 8). For each adverse effect, a question was constructed in the form of a positive statement, which connected the ACE inhibitor a patient was taking and the adverse effect. For each question, 7 possible answers were offered, in the form of a Likert scale: “completely disagree,” “disagree,” “partially disagree,” “neither agree nor disagree,” “partially agree,” “agree” and “completely agree”. The answers were rated from 1 (“completely disagree”) to 7 (“completely agree”). After the questionnaire was constructed, it was submitted for validation of the content to a panel of 3 specialists in clinical pharmacology, used at the Clinical Pharmacology Department, Clinical Center, Kragujevac, Serbia. The panel confirmed validity of the content and gave suggestions for changing formulation of several questions; the proposed

changes were adopted by the investigators, and the final form of the questionnaire was prepared for surveying patients (Fig. 1).

Population and the Sample

The final Serbian version of the questionnaire was tested for reliability on patients who visited their general practitioners at state-owned health facilities in 5 cities: Belgrade, Kragujevac, Banja Luka, Gracanica, and Despotovac. The visits took place in the last 2 weeks of May 2015. The inclusion criteria were regular intake of an ACE inhibitor for more than 3 months, literacy, and age greater than 18 years. The exclusion criteria were cognitive disorders, mood disorders, and mental retardation. The sample of the patients was of consecutive nature, that is, all patients who visited their general practitioner on the survey day (and satisfied inclusion and exclusion criteria) were offered the questionnaire. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac. The

Please answer the following questions about adverse effects of the drug you are taking by encircling the number in front of the answer you consider the most appropriate. For each question there is only one correct answer.

- The drug you are taking may cause overly blood pressure drop and loss of consciousness if taken in large doses from the beginning?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree
- The drug you are taking may cause sudden loss of kidneys function in elderly if taken when the patient previously lost a lot of water (was dehydrated)?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree
- The drug you are taking may elevate blood level of potassium, especially if taken together with potassium tablets or powder, or with other drugs that are known to elevate potassium?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree
- In some prone persons the drug you are taking may cause sudden swelling of lips, tongue or mouth, leading to breathing difficulty?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree
- The drug you are taking may cause persistent dry cough in many patients?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree
- The drug you are taking may cause depression in many patients?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree
- The drug you are taking may cause blurring of vision in many patients?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree
- The drug you are taking may cause taste disturbances in many patients?
 - 1.completely disagree
 - 2.disagree
 - 3.partially disagree
 - 4.neither agree nor disagree
 - 5.partially agree
 - 6.agree
 - 7.completely agree

FIGURE 1. The questionnaire about KACE-AE. The answers to each of the 8 questions were rated as follows: 1, “completely disagree”; 2, “disagree”; 3, “partially disagree”; 4, “neither agree nor disagree”; 5, “partially agree”; 6, “agree”; and 7, “completely agree.” The total score for a patient was obtained by summation of the scores for the 8 questions.

patients were treated with due respect and care, according to the principles stated in the Declaration of Helsinki.

Reliability Testing

Reliability of the questionnaire was tested using 3 methods. First, internal consistency was determined through calculation of Cronbach α for the questionnaire as a whole. Second, the questionnaire was divided by split-half method into 2 parts with the same number of questions (questions 1, 2, 3, and 4 were in the first half and questions 5, 6, 7, and 8 in the second half), and Cronbach α for each of the parts was calculated. With the use of the α 's for both parts, the number of questions in each part, and the average correlation between questions in both parts of the original questionnaire, the Spearman-Brown coefficient for the questionnaire as a whole was calculated using the Spearman-Brown "prediction" formula.⁶ Third, for each question, the mean score and its variance were calculated, to check their suitability for the measurement of the whole spectrum of knowledge.

Factorial Analysis

Exploratory factorial analysis of the questionnaire was made to discover principal factors.⁸ First, suitability of the questionnaire and a sample for factorial analysis were tested using the Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy and using the Bartlett test of sphericity. Then, the factors were extracted at first without rotation, with conditions that Eigenvalues had to be greater than 1.5, and using scree plot (the extracted factors were above the "elbow" of the graph). Second, referent axes were rotated orthogonally, using the varimax method, and another extraction of the factors was made, using the same criteria as for the unrotated solution. Extracted factors were then named accordingly.

Validity

As already mentioned, content validity of the questionnaire was tested by the 3 members panel of clinical pharmacologists from the Clinical Pharmacology Department, Clinical Center, Kragujevac. Criterion validity could not have been tested because the criterion standard for the measurement of patients' knowledge about adverse reactions to ACE inhibitors was not available. However, the correlation between scores on the questionnaire and years of education of the patients was calculated. All calculations were performed by SPSS statistical software, version 18.0.

RESULTS

The Study Sample

The study sample was composed of 259 patients from the general practice, taking an ACE inhibitor for more than 3 months. There were 145 females, with a mean (SD) age of 57.7 (11.0) years, and 114 males, with a mean (SD) age of 57.6 (10.9) years. The mean (SD) duration of therapy with ACE inhibitor in the sample was 61.5 (57.7) months (range, 3–288 months). The mean (SD) number of years spent on education in the sample was 12.8 (3.1) years. Thirty patients completed only elementary school (11.6%), 142 completed high school (54.8%), and 87 patients had university education (33.6%). Experience with at least one adverse effect of ACE inhibitor was reported in 64 patients (24.7%), only 94 patients (36.3%) previously received any form of information about adverse effects of ACE inhibitors from health workers, and only 42% expressed knowledge of any adverse events. For the purpose of this study, the patients were considered informed about adverse events of ACE inhibitors if they had been told by a health worker about at least 1 adverse event mentioned in the official patient information leaflets (PILs). The patients who were informed

knew about the following adverse events as phrased in the official PILs: severe dizziness or lightheadedness (44%); cough (37%); swelling of the hands, face, lips, or tongue (32%); indigestion (22%); headache (51%); and difficulty in breathing (15%).

The following adverse effects of ACE inhibitors were experienced by the 64 patients: dry cough (40 patients, 62.5%), blurring of vision (9 patients, 14%), taste alteration (4 patients, 6.3%), headache (6 patients, 9.4%), hypotension (2 patients, 3.1%), angioedema of the lips (1 patient, 1.5%), nausea (1 patient, 1.5%), and hyperkalemia (1 patient, 1.5%).

Reliability

Results of the questionnaire in the study sample showed satisfactory internal consistency, with Cronbach α of 0.767. When the questionnaire was divided by the split-half method into 2 parts with the same number of questions, Cronbach α 's were 0.642 and 0.715 for both parts, respectively; the value of Spearman-Brown coefficient for the questionnaire as a whole calculated from the split-half method by the Spearman-Brown prediction formula was 0.782. Mean score, its variance, kurtosis, and skewness were calculated for each question and are shown in the Table 1.

Factorial Analysis

Kaiser-Meyer-Olkin test confirmed sampling adequacy with its value of 0.752, and the Bartlett test of sphericity was highly significant ($\chi^2 = 543.114$; $df = 28$; $P < 0.001$). After orthogonal rotation, there were 2 factors with similar loadings (2.624 and 1.979), the first of them having 5 items and the second having 3 items. The first factor is composed of questions about cough, angioedema, taste disturbance, blurred vision, and depression, whereas the second factor encompasses the questions about hypotension, hyperkalemia, and acute renal failure. Cronbach α for the first factor was 0.783, and for the second factor, 0.680.

Validity

Content validity of the questionnaire was analyzed and confirmed by the 3-member panel of clinical pharmacologists from the Clinical Pharmacology Department, Clinical Center, Kragujevac. The total score of the questionnaire correlated significantly with duration of education in years (Spearman correlation coefficient, 0.413; $P < 0.001$).

DISCUSSION

The KACE-AE showed good psychometric properties, with satisfactory internal consistency and correlation with general

TABLE 1. The Distribution Characteristics of the Questions After Surveying 259 Patients

Question	Average Score the Patients Achieved for Each Question	SD	Skewness	Kurtosis
Hypotension	4.7915	1.76172	-0.742	-0.426
Acute renal failure	4.0039	1.55393	-0.125	-0.871
Hyperkalemia	4.1467	1.46857	-0.204	-0.252
Angioedema	4.2471	1.84494	-0.282	-1.195
Cough	5.2587	1.72720	-0.979	-0.023
Depression	3.6332	1.80670	0.122	-1.156
Blurred vision	4.1351	1.60458	-0.381	-0.853
Taste alteration	3.4903	1.61956	0.034	-1.202

education of the patients. Factorial analysis revealed 2 domains (subscales): the first one with 5 questions is directed to adverse effects the patients may physically experience directly, whereas the second with 3 questions measures knowledge about adverse effects that could be experienced only indirectly, through conditions caused by the adverse effects. The first domain had better internal consistency, and this is not surprising because it was shown that the patients generally better understand the adverse effects if they had sensed them previously.¹⁴ However, knowledge of adverse drug effects was low in our sample of patients (only 42% of patients had any knowledge); similar findings were reported by others,¹⁵ suggesting the necessity of proper education of patients by health care providers in the first place.

Many studies already directed our attention to insufficient knowledge of patients about drugs they are currently using (recent study in France showed that only 8% of patients who used paracetamol regularly knew that it may cause liver toxicity if maximum recommended dose is overridden)¹⁶ but did not suggest the ways to overcome such situation. The first measure should certainly be giving proper information to the patients, and the second should certainly be measuring how much they really learned about the adverse reactions of the drugs they are taking. The second measure is problematic because reliable questionnaires that were previously tested for internal consistency and validity are lacking for almost all major drug groups. Interestingly, many questionnaires for capturing patient-reported adverse drug effects were developed,¹² but not the questionnaires that would measure patients' knowledge about these adverse effects. Although it was recognized long ago that the optimal effects of a therapy could not be achieved without full cooperation of the patients,¹⁷ it was not appreciated enough that only knowledgeable patients would become cooperative.

Researchers often use self-developed questionnaires for measuring patients' knowledge about adverse drug effects,^{18,19} but they miss to determine the psychometric properties of these questionnaires, leaving the scientific community without proper instruments that could be reused in future research or in practice. The questionnaires have to be drug group-specific because of large differences in types, incidence, and severity of adverse drug reactions, meaning that each of the major drug groups should have its own validated instrument. Although there were some concerns that if patients receive full information about adverse drug effects, they would later increasingly report suspicion of adverse drug reactions even when they are not really happening, this turned out to be untrue. Although general knowledge of medicine risks may increase likelihood of experiencing an adverse drug reaction, the detailed introduction of patients with PIL in a large study with 1218 patients did not lead to an increase in reporting suspected adverse drug reactions by the patients.²⁰ The development and testing of psychometric properties of questionnaires measuring patients' knowledge of adverse drug reactions should be performed in all areas of drug therapy because with valid instruments, we would be able to accurately measure a patient's knowledge and adequately tailor information to the patients about potential adverse drug reactions. This would lead to improved patients' knowledge and better collaboration with the health workers, with ultimate improvement in the treatment outcomes.

The main limitation of our study was the lack of criterion standard for the measurement of patients' knowledge about adverse effects of ACE inhibitors, which precluded testing of criterion validity of our instrument. Yet, we demonstrated high reliability of the KACE-AE, which should be additionally tested in future studies.

In conclusion, the KACE-AE is a reliable and probably valid instrument for measuring the patients' knowledge about adverse effects of ACE inhibitors.

REFERENCES

- Christe V, Waeber G, Vollenweider P, et al. Antihypertensive drug treatment changes in the general population: the CoLaus study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:20.
- Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117:234–242.
- Ng LP, Goh PS. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore. *Singapore Med J.* 2014;55:146–149.
- Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet.* 2000;356:608–609.
- Neil-Dwyer G, Marus A. ACE inhibitors in hypertension: assessment of taste and smell function in clinical trials. *J Hum Hypertens.* 1989;3:169–176.
- Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:285–290.
- Chan FW, Wong FY, So WY, et al. How much do elders with chronic conditions know about their medications? *BMC Geriatr.* 2013;13:59.
- Ascione FJ, Kirscht JP, Shimp LA. An assessment of different components of patient medication knowledge. *Med Care.* 1986;24:1018–1028.
- Amin ME, Chewning BA, Wahdan AM. Sources of drug information for patients with chronic conditions in Alexandria, Egypt. *Int J Pharm Pract.* 2011;19:13–20.
- Field K, Ziebland S, McPherson A, et al. 'Can I come off the tablets now?' A qualitative analysis of heart failure patients' understanding of their medication. *Fam Pract.* 2006;23:624–630.
- Toyoshima H, Takahashi K, Akera T. The impact of side effects on hypertension management: a Japanese survey. *Clin Ther.* 1997;19:1458–1469.
- Foster JM, van der Molen T, Caesar M, et al. The use of questionnaires for measuring patient-reported side effects of drugs: its importance and methodological challenges. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:278–296.
- Duarte-Silva D, Figueiras A, Herdeiro MT, et al. PERSYVE—design and validation of a questionnaire about adverse effects of antihypertensive drugs. *Pharm Pract (Granada).* 2014;12:396.
- Tong V, Raynor DK, Blalock SJ, et al. Consumer interpretation of ramipril and clopidogrel medication risk information—implications for risk communication strategies. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:983–988.
- Shuaib W, Ifikhar H, Alweis R, et al. Warfarin therapy: survey of patients' knowledge of their drug regimen. *Malays J Med Sci.* 2014;21:37–41.
- Boudjemai Y, Mbida P, Potinet-Pagliaroli V, et al. Patients' knowledge about paracetamol (acetaminophen): a study in a French hospital emergency department. *Ann Pharm Fr.* 2013;71:260–267.
- Mathes T, Jaschinski T, Pieper D. Adherence influencing factors—a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Health.* 2014;71:337–342.
- Chen J, Murtaza G, Nadeem N, et al. A questionnaire based survey study for the evaluation of knowledge of Pakistani University teachers regarding their awareness about ibuprofen as an over the counter analgesic. *Acta Pol Pharm.* 2014;71:337–342.
- Alphonsa A, Sharma KK, Sharma G, et al. Knowledge regarding oral anticoagulation therapy among patients with stroke and those at high risk of thromboembolic events. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:668–672.
- Krska J, Morecroft CW. Patients' use of information about medicine side effects in relation to experiences of suspected adverse drug reactions: a cross-sectional survey in medical in-patients. *Drug Saf.* 2013;36:673–680.



Journal of Patient Safety. Publish Ahead of Print(;), JAN 2016

DOI: 10.1097/PTS.0000000000000244, PMID: [26741787](#)

Issn Print: 1549-8417

Publication Date: 2016/01/07



Measuring Patients' Knowledge About Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

Slobodan M. Jankovic; Milica Dajic; Sasa Jacovic; Sanja Markovic; Tatjana Papic; Tamara Petrusic; Milica Radojkovic; Anica Rankovic; Marko Tanaskovic; Marko Vasic; Dusan Vukicevic; Radica Zivkovic Zaric; Marina Kostic

[Check Ovid for access](#)

[View on Journal Site](#)

Abstract

Background

Knowledge about adverse effects of medications is an important part of proper medication use and prerequisite for good treatment adherence.

Objective

The aim of our study was to construct, develop, and test a new questionnaire for the measurement of patients' knowledge about adverse drug reactions of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.

Methods

The 8-item questionnaire was constructed to measure adverse reactions to ACE inhibitors. The questions were closed, with 7 offered answers, in the form of a Likert scale. It was tested for psychometric properties on patients who visited their general practitioners at state-owned health facilities in 5 Serbian cities: Belgrade, Kragujevac, Banja Luka, Gracanica, and Despotovac.

Results

The questionnaire was tested on 259 patients from general practice, taking an ACE inhibitor for more than 3 months. Experience with at least 1 adverse effect of ACE inhibitor was reported in 64 patients (24.7%), only 94 patients (36.3%) previously received any form of information about at least 1 adverse effect of ACE inhibitors from health workers, and only 42% expressed knowledge of any adverse events. The patients who were informed knew about the following adverse events as phrased in the official patient information leaflets: severe dizziness or light-headedness (44%); cough (37%); swelling of the hands, face, lips, or tongue (32%); indigestion (22%); headache (51%); and difficulty in breathing (15%). The

questionnaire showed satisfactory internal consistency, with Cronbach α of 0.767, and individual scores correlated with general education of the patients. Factorial analysis revealed 2 domains (subscales): the first one with 5 questions is directed to adverse effects the patients may physically experience directly, whereas the second with 3 questions measures knowledge about adverse effects that could be experienced only indirectly, through conditions caused by the adverse effects.

Conclusions

The questionnaire about knowledge of ACE inhibitors' adverse effects is a reliable and probably valid instrument for measuring patients' knowledge about adverse effects of ACE inhibitors.

[Check Ovid for access](#)

[View on Journal Site](#)

Related Topics

[Technology / Equipment / Monitoring](#)

[Headache](#)

Related Articles

[Angioedema secondary to angiotensin-converting enzyme inhibitors: icatibant role: 975](#)

Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011; 66: 378.

[Abnormalities of bradykinin in angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers: 1333](#)

Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012; 67: 501.

[Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news?](#)

Current Opinion in Gastroenterology 2018; 34(6): 451–457.

[Use and Incidence of Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors in Patients with Cystic Fibrosis](#)

Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 2018; 38(7): 725–729.

[COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF INDIVIDUAL ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: PCV9](#)

Value in Health 2009; 12(3): A142.

[About us](#)

[Privacy Policy](#)

[Terms of Use](#)

[Site Map](#)