



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



OPTIMIZACIJA DOZIRANJA BETALAKTAMSKIH ANTIBIOTIKA KOD PACIJENATA SA SEPSOM

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Arsen Uvelin

Prof. dr Saša Vukmirović

Kandidat:

Nataša Tomić, dr med.

Novi Sad, 2022. godine



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



OPTIMIZACIJA DOZIRANJA BETALAKTAMSKIH ANTIBIOTIKA KOD PACIJENATA SA SEPSOM

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Arsen Uvelin

Prof. dr Saša Vukmirović

Kandidat:

Nataša Tomić, dr med.

Novi Sad, 2022. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Наташа Томић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Арсен Увељин, ванредни професор, Медицински факултет Нови Сад Проф. др Саша Вукмировић, ванредни професор, Медицински факултет Нови Сад
Наслов рада:	Оптимизација дозирања беталактамских антибиотика код пацијената са сепсом
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 107 Поглавља 8 Референци 188 Табела 28 Слика 2 Графикона 15 Прилога 3
Научна област:	Медицина

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

Ужа научна област (научна дисциплина):	Анестезиологија
Кључне речи / предметна одредница:	антибактеријски лекови + примена и дозирање; бета лактами; фармакокинетика; сепса; јединице интензивне неге; исход лечења; бактеријска резистенција на лекове
Резиме на језику рада:	<p>УВОД: Оптимизација антибиотске терапије према фармакокинетским (ПК) и фармакодинамским (ПД) параметрима, као и индивидуализовани приступ, су од суштинског значаја за успешан исход лечења и за спречавање развоја резистенције на антибиотике. Беталактамски антибиотици представљају антибиотике првог избора у терапији пацијената са сепсом и септичним шоком и зато могу бити подложни променама важних фармакокинетичких параметара изазваних сепсом, што на крају резултира њиховим суптерапијским концентрацијама. За антибиотике са временски зависним убијањем бактерија попут беталактамских, дужина интервала дозирања у коме су концентрације антибиотика више од МИЦ-а ($\phi T > \text{МИЦ}$) најбоље корелира са клиничким исходом.</p> <p>ЦИЉ: Анализирати адекватност примене испитиваних режима дозирања беталактамских антибиотика током лечења пацијената са сепсом у јединицама интензивне неге упоређивањем ПК/ПД особина антибиотика са МИЦ најчешћих узрочника као и клиничким параметрима. Упоредити клиничке исходе испитивање са контролном групом и дати препоруке о режиму дозирања ради оптимизације антибиотске терапије према добијеним ПК/ПД параметрима.</p> <p>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ: Испитивање је било проспективно-ретроспективно, отворено, контролисано. У проспективном делу, испитивану групу су чинили пацијенти са сепсом и септичким шоком хоспитализовани у Ургентном центру Клиничког центра Војводине током 2019. године. Испитаници су добијали један од беталактамских антибиотика (цефепим, пиперацилин или меропенем) према постојећим смерницама и према испитиваном дозном режиму. У ретроспективном делу, контролну групу чинили су пацијенти лечени стандардним режимом испитиваних антибиотика. Концентрације испитиваних беталактама одређивање су методом течне хроматографије под високим притиском (ХПЛЦ). Од параметара клиничког исхода праћени су сати на механичкој вентилацији, АРАЦХЕ ИИ, СОФА, кумулативна доза вазопресора, укупни биланс течности и 28 – дневна смртност. Примарни циљ фармакокинетских/фармакодинамских испитивања био је одређивање процента током интервала дозирања током кога је слободна фракција антибиотика изнад МИЦ-а и 4xМИЦ патогена ($\phi T > \text{МИЦ}$; $\phi T > 4x\text{МИЦ}$), као најбољих показатеља ефикасности терапије. Такође је одређена вредност АУЦ/МИЦ. Тестирање статистичких хипотеза урађено је за $p = 0.05$, а подаци су представљени табеларно и графички.</p> <p>РЕЗУЛТАТИ: испитивани, применети режим цефепима, на основу ПК/ПД параметара, био је ефикасан за осетљиве сојеве ($\text{МИЦ} = 4 \mu\text{g}/\text{мл}$) и друге узрочнике чији МИЦ не би прелазио $8 \mu\text{g}/\text{мл}$. За сојеве који су развили неки вид резистенције ($\text{МИЦ} > 16 \mu\text{g}/\text{мл}$), период за који је</p>

	<p>фТ>МИЦ говори у прилог недовољној ефикасности примењеног режима дозирања. Испитивани, примењени режим пиперацилина , на основу ПК/ПД података био би ефикасан код осетљивих сојева чији МИЦ не прелази 8-16 µг/мл. У нашој студији, примењени дозни режим меропенема није успео да код најчешћих узрочника достигне вредности $T > 4 \times \text{МИЦ} > 40\%$ јер МИЦ-ови за најчешће осетљиве узрочнике (ЕУЦАСТ база) износе 8 µг/мл.</p> <p>ЗАКЉУЧАК: Оптимално дозирање антибиотика се пре свега заснива на добром познавању карактеристика бактерије-узрочника, МИЦ-а, као и ПК/ПД својства антибиотика и индивидуалних карактеристика пацијента. Континуирана инфузија беталактама продужава време у којем концентрација антибиотика премашује МИЦ и тиме повећава изложеност узрочника антибиотику, што би омогућило достизање ПК/ПД циља код пацијената са сепсом. Будући да још увек нема доволично чврстих доказа између примене антибиотика као континуиране или интермитентне инфузије у смислу терапијског исхода merenog преживљавањем пацијената, будућа опсежна клиничка испитивања требају дати јасне одговоре.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	17.06.2020. год.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	
Напомена:	

UNIVERSITY OF NOVI SAD**FACULTY OR CENTER****KEY WORD DOCUMENTATION²**

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Nataša Tomić
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Arsen Uvelin, MD, PhD, assistant professor, Medical Faculty of Novi Sad Prof. dr Saša Vukmirović, MD, PhD, assistant professor, Medical Faculty of Novi Sad
Thesis title:	Dosing optimization of betalactam antibiotics in patients with sepsis
Language of text (script):	Serbian language (latin)
Physical description:	Number of: Pages 107 Chapters 8 References 188 Tables 28 Illustrations 2 Graphs 15 Appendices 3
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Anesthesiology
Subject, Key words:	Anti-Bacterial Agents + administration and dosage; beta-Lactams; Pharmacokinetics; Sepsis; Intensive Care Units; Treatment Outcome; Drug Resistance, Bacterial

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

5a – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5c – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

Abstract in English language:

INTRODUCTION: Optimization of antibiotic therapy according to pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) parameters, as well as individualized approach, are essential for successful treatment outcome and for prevention of antibiotic resistance development. Beta-lactam antibiotics are the first-line antibiotics in the treatment of patients with sepsis and septic shock and may therefore be susceptible to sepsis induced changes in important pharmacokinetic parameters, resulting in their subtherapeutic concentrations. For antibiotics with time-dependent killing of bacteria such as beta-lactams, the length of the portion of the dosing interval during which antibiotic concentrations are higher than the MIC ($fT > MIC$) correlates best with the clinical outcome.

OBJECTIVE: To analyze the adequacy of the tested dosing regimens of beta-lactam antibiotics during the treatment of patients with sepsis in intensive care units by comparing the PK / PD properties of antibiotics with MIC of the most common causative agents as well as with clinical parameters. To compare the clinical outcomes of tested group of patients with the control group and according the results to give recommendations on the dosing regimen in order to optimize antibiotic therapy according to the obtained PK / PD parameters.

MATERIAL AND METHODS: The study was prospective-retrospective, open, controlled. In the prospective part of the study, the examined group consisted of patients with sepsis and septic shock hospitalized in the Emergency Center of Clinical center of Vojvodina during 2019. Subjects received one of the beta-lactam antibiotics (cefepime, piperacillin or meropenem) according to existing guidelines and according to the tested dosing regimen. In the retrospective section, the control group consisted of patients treated with a standard regimen of tested antibiotics. Concentrations of test beta-lactams were determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). From clinical outcome parameters, hours of mechanical ventilation, APACHE II, SOFA, cumulative vasopressor dose, total fluid balance and 28 - day mortality were monitored. The primary goal of pharmacokinetic / pharmacodynamic studies was to determine the percentage of dosing interval during which the free fraction of antibiotics is above the MIC and $4 \times MIC$ pathogen ($fT > MIC$; $fT > 4 \times MIC$) as the best indicators of therapeutical efficacy. The AUC / MIC value was also determined. Testing of statistical hypotheses was done for $p = 0.05$, and the data are presented in tables and graphs.

RESULTS: Tested, applied cefepime regimen, based on PK / PD parameters, would be effective for susceptible strains ($MIC = 4 \mu g / ml$) and other pathogens whose MIC would not exceed $8 \mu g / ml$. For strains that have developed some type of resistance ($MIC > 16 \mu g / ml$), the period for which $fT > MIC$ indicates insufficient efficiency of the applied dosing regimen. The tested, applied piperacillin regimen, based on PK / PD data, would be effective against susceptible strains whose MIC does not exceed $8-16 \mu g / ml$. In our study, the applied meropenem dosing regimen failed to reach $T > 4 \times MIC > 40\%$ for the most common causative agents because the MICs for the most common susceptible agents (EUCAST base) were $8 \mu g / ml$.

CONCLUSION: The optimal dosage of antibiotics is primarily based on a good knowledge of the characteristics of the causative bacteria, MIC, as well as PK / PD properties of antibiotics and individual characteristics of the patient.

	Continuous infusion of beta-lactams prolongs the time during which the antibiotic concentration exceeds the MIC and thus increases the exposure of the pathogen to the antibiotic, which would enable to achieve the PK / PD target in patients with sepsis. As there is still insufficient evidence between the use of antibiotics as a continuous or intermittent infusion in terms of therapeutic outcome as measured by patient survival, future extensive clinical trials should provide clear answers.
Accepted on Scientific Board on:	17.06.2020.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	
Note:	

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija sepse	5
1.2. Terapijski pristup lečenju sepse	8
1.3. Kombinovana antibiotska terapija	11
1.4. Deescalacija antibiotske terapije.....	12
1.5. Trajanje antibiotske terapije.....	13
1.6. Biomarkeri za vođenje antibiotske terapije kod sepse	14
2. OPTIMIZACIJA DOZIRANJA — ANTIMIKROBNA FARMAKOKINETIKA (PK) I FARMAKODINAMIKA (PD)	17
2.1. Promene u farmakokinetici kod pacijenata sa sepsom	21
2.2. Karakteristike ispitivanih betalaktamskih antibiotika.....	30
3. CILJEVI I HIPOTEZE	35
4. MATERIJAL I METODE	36
4.1. Uzorak.....	36
4.2. Način ispitivanja	39
4.2.1. <i>Klinički deo ispitivanja</i>	40
4.2.2. <i>Analitički deo ispitivanja</i>	41
4.2.3. <i>Određivanje farmakokinetskih/farmakodinamskih (PK/PD) parametara (indikatora) terapijskog ishoda</i>	44
4.2.4. <i>Statistička obrada podataka</i>	46
5. REZULTATI	47
5.1. Rezultati ispitivane grupe pacijenata	47
5.1.1. <i>Demografski podaci i primjenjeni režimi doziranja antibiotika kod ispitivane grupe pacijenata</i>	47
5.1.2. <i>Kliničko – biohemski parametri kod ispitivane grupe pacijenata</i>	48
5.1.3. <i>Farmakokinetski (PK) i farmakodinamski (PD) parametri za cefepim</i>	50
5.1.4. <i>Odnos koncentracije cefepima sa kliničko – biohemiskim parametrima</i>	56
5.1.5. <i>Farmakokinetski (PK) i farmakodinamski (PD) parametri za piperacilin</i>	58
5.1.6. <i>Odnos koncentracije piperacilina sa kliničko – biohemiskim parametrima</i>	64
5.1.7. <i>Farmakokinetski (PK) i farmakodinamski (PD) parametri za meropenem</i>	66
5.1.8. <i>Odnos koncentracije meropenema sa kliničko – biohemiskim parametrima</i>	70
5.2. Rezultati kontrolne grupe pacijenata	75
5.2.1. <i>Demografski podaci i primjenjeni režimi antibiotika kod kontrolne grupe</i>	75
5.2.2. <i>Analiza parametara kliničkog ishoda u kontrolnoj grupi</i>	76
5.2.3. <i>Uporedni prikaz kliničkih parametara ispitivane i kontrolne grupe</i>	77
6. DISKUSIJA	78
7. ZAKLJUČCI	91
8. LITERATURA	93
9. PRILOZI.....	108

ZAHVALNICA

Ovim putem se zahvaljujem mentorima prof. Uvelinu i prof. Vukmiroviću na stručnim i dobronamernim savetima, profesionalnoj pomoći i podršci tokom celog procesa izrade disertacije. Čast je pre svega poznavati tako kvalitetne ljude, a potom i sarađivati sa stručnjacima kao što su oni. Takođe se zahvaljujem prof. Sabo na svestranoj pomoći i sugestijama da rad bude što kvalitetniji. Uz tim koji čine cenjeni stručnjaci i dobronamerni ljudi poput njih, uspeh je jedina opcija. Još jednom neizmerno hvala na odluci i pomoći da budu deo ovog koraka napred u mojoj karijeri.

Hvala cenjenim profesorima, članovima komisija na podršci i savetima kako da ovaj rad bude što bolji.

Zahvaljujem se kolegama na uspešnoj saradnji i razumevanju, jer mi je njihova pomoć veoma značila.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj porodici. Hvala što ste me podizali kad padnem, branili kad je bilo potrebno, bili moj vетар u jedrima kada bez njega ostanem. Nakon teških trenutaka nadam se da sledi mnogo više onih dobrih. Dok je vas i vaše ljubavi moj brod sigurno plovi...

SKRAĆENICE

AKI – (Acute kidney injury) akutno oštećenje bubrega

ARC – (Augmented renal clearance) povećani bubrežni klirens

DAMP – (Damage associated molecular pattern) molekularni obrasci povezani sa oštećenjem

EUCAST – Europska komisija za testiranje antimikrobne osetljivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

fT > MIC – period vremena tokom koga se koncentracije slobodne frakcije leka održavaju iznad MIC-a

GCP – (Good clinical practice) dobra klinička praksa

JIN – jedinice intenzivne nege

MDR – (multidrug resistance) multirezistentni sojevi (rezistencija na više lekova)

MIC – minimalne inhibitorne koncentracije

PK/PD – farmakokinetski/farmakodinamski

PAMP- (pathogen associated molecular pattern) molekularni obrasci povezani sa patogenom

PCR – (polymerase chain reaction)- lanac polimerazne reakcije

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

SSC – (Surviving Sepsis Campaign) kampanja za preživljavanje sepse

TDM – (therapeutic drug monitoring) terapijsko praćenje lekova

1. UVOD

Lečiti infekcije. Čuvati pacijente.
Boriti se protiv rezistencije (Program
upravljanja antibioticima)

Sepsa i septični šok predstavljaju kliničke sindrome opasne po život koji uzrokuju hipoperfuziju i disfunkciju organa usled neregulisanog odgovora domaćina na infekciju (Bumbaširević i sar, 2020).

Sepsa predstavlja hitno medicinsko stanje, a s obzirom da je sepsa često zanemarena dijagnoza u otpusnim listama, neprepoznatljiv i nedovoljno razumljiv problem, konfuzno definisana u javnosti i među zdravstvenim radnicima, najčešće kasno i neadekvatno dijagnostikovana, marta meseca 2012. godine doneta je deklaracija o sprovođenju svetske kampanje radi podizanja opšte svesti o ovom problemu. Kampanja je počela 13. septembra 2012. godine, i taj dan se smatra prvim „Svetskim danom sepse”.

Prve definicije sepse, teške sepse i septičnog šoka su date 1992. godine (Bone i sar, 1992). Tada je sepsa definisana postojanjem sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) izazvanog infekcijom. Sepsa komplikovana organskom disfunkcijom je definisana kao teška sepsa, dok je septični šok definisan postojanjem sepsom-indukovane hipotenzije, koja se održava uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti. Ove definicije su ostale u upotrebi više od 20 godina, uprkos brojnim nedostacima. Godine 2001. definicija Sepsis-2 je pokazala visoku osetljivost, ali nisku specifičnost (Gül i sar, 2017).

Međunarodna radna grupa je 2016. godine dala predlog nove definicije sepse (Sepsis-3), sa ciljem da se ranije definicije pojasne, pojednostave i da se obezbedi bolja doslednost pri šifriranju dijagnoza (Singer i sar, 2016).

Prema novoj definiciji Sepsis-3, sepsa je definisana kao životno ugrožavajuća organska disfunkcija izazvana poremećenim odgovorom domaćina na infekciju (Singer i sar, 2016). Ovaj odgovor ne podrazumeva samo sistemsku inflamaciju već i disfunkciju u brojnim sistemima, kao što su hormonalni, metabolički, koagulacioni, mikro i makro-vaskularni, anti-inflamatorni. Jedan od osnovnih razloga koji su iziskivali novu definiciju je činjenica da u situaciji u kojoj postoji infekcija, ili sumnja na nju, ranije korišćeni SIRS kriterijumi nisu uspevali da naprave razliku između nekomplikovane infekcije, koja možda i ne zahteva primenu antibiotika, i teške životno ugrožavajuće infekcije, koja dovodi do organske disfunkcije. Prema tome, ono što je nekada definisano kao „teška sepsa”, prema novoj definiciji se definiše kao „sepsa”.

U cilju što ranije identifikacije bolesnika sa rizikom od infekcije sa potencijalno lošim ishodom, nova definicija predlaže qSOFA skor (quick SOFA), koji uključuje promjenjen senzorijum, sistolni pritisak < 100 mmHg i disajnu frekvenciju $\geq 22/\text{min}$. Prisustvo više od dva qSOFA parametra ne predstavlja dovoljan kriterijum za dijagnozu sepse, koja se postavlja tek nakon proširenog skorovanja SOFA skorom u jedinicama intenzivnog lečenja. Prema novoj definiciji, organska disfunkcija se definiše kao akutna promena u ukupnom SOFA skoru za 2 i više poena, koja je uzrokovana infekcijom. Računa se da je početni SOFA skor 0, kod pacijenta bez prethodne organske disfunkcije. Nova definicija septičnog šoka podrazumeva istovremeno postojanje hipotenzije, koja zahteva primenu vazopresora u cilju održanja srednjeg arterijskog pritiska (MAP) > 65 mmHg i održavanje serumskog laktata > 2 mmol/l, uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena. Septični šok je oblik sepse sa hemodinamskom, ćelijskom i metaboličkom disfunkcijom i visokim procentom mortaliteta (Bumbaširević i sar, 2017). Kardiovaskularna disfunkcija se manifestuje upornom hipotenzijom uprkos adekvatnoj reanimaciji tečnostima (volumenom) kako bi se isključila mogućnost hipovolemije kao uzroka hipotenzije. Povećani nivo serumskog laktata je obeležje hipoperfuzije tkiva i septičkog šoka i pomaže u ranoj dijagnozi. Uobičajena granična vrednost za abnormalno visok nivo laktata je ≥ 2 mmol/l, ali Casserli i sar.(2015) su preporučili upotrebu nivoa laktata od ≥ 4 mmol/l za uključivanje u klinička ispitivanja sepse. Randomizovana kontrolisana ispitivanja (RCT) su pokazala da je "reanimacija vođena laktatom" pokazala značajno smanjenje mortaliteta kod pacijenata na intenzivnoj nezi (Veličković i sar, 2019; Veličković i sar, 2016).

Nakon uspešne inicijalne reanimacije, treba što pre da se otklone ili stave pod kontrolu žarišta infekcije za koje se sumnja da uzrokuju septični šok (Azuhata i sar, 2014). Kliničko iskustvo ukazuje da je bez adekvatne kontrole žarišta infekcije, uprkos brzoj inicijalnoj reanimaciji i primeni adekvatnih antibiotika, teško izvodljivo stabilizovanje bolesnika sa teškim oblikom septičnog šoka (Wong i sar, 2003). Smernice SSC savetuju neodložno uklanjanje svih vaskularnih kanila koje su mogući izvor infekcije, nakon što se obezbedi drugi venski put (Rhodes i sar, 2017).

Ostali terapijski pristup u lečenju sepse se odnosi na transfuziju i lečenje krvnim produktima, primenu imunoglobulina, profilaksu stres ulkusa, profilaksu venske tromboembolije, terapiju zamene bubrežne funkcije, mehaničku ventilaciju, sedaciju, analgeziju i neuromišićnu blokadu, kontrolu glikemije, nutriciju i metaboličku kontrolu i nisu se značajno promenili između dve revizije SSC paketa (Bumbaširević i sar, 2017).

Glavni cilj SSC je širenje smernica zasnovanih na dokazima širom sveta. Međutim, potrebna su nova velika multicentrična istpitivanja za razvoj daljih protokola. Razvoj novih terapeutskih agenasa i novih ekstrakorporalnih uređaja za podršku više organa verovatno će biti od suštinskog značaja za dalje poboljšanje ishoda pacijenata sa sepsom (Bumbaširević i sar, 2020).

Hotchkiss i sar. (2003) sugerisu da imunološki odgovori tokom sepse mogu biti različiti među pacijentima. Određeni deo pacijenata može imati vrlo kratku hiperinflamatornu fazu pre nego što doživi fazu hipoinflamatornog odgovora. Urađena su opsežna istraživanja da bi se razumela patofiziologija sepse. Dok je naše razumevanje još uvek daleko od potpunog, ispostavilo se da je sepsa prilično heterogena i složena i uključuje više organskih sistema.

Thomas (1972) je popularizovao teoriju da je mehanizam odbrane domaćina taj (a ne mikroorganizmi) koji je najviše odgovoran za morbiditet i mortalitet od sepse. Sistemska aktivacija našeg urođenog imunog sistema postaje prenaglašena i oštećuje sopstveni organizam. Ćelije imunog odgovora prepoznaju ne samo mikroorganizme (molekularni obrasci povezani sa patogenom- PAMP, lipopolisaharid kod Gram negativnih bakterija i peptidoglikani kod Gram pozitivnih bakterija), već i oštećena tkiva (molekularni obrasci povezani sa oštećenjem; DAMP) (Rittirsch i sar, 2008). Značajna količina DAMP-a, koja potiče od invazivnih mikroorganizama i oštećenih tkiva domaćina, visoko stimuliše imuni sistem domaćina i stvara nekontrolisane

proinflamatorne odgovore, često opisane kao „citokinska oluja“. Otkriće jednog od receptora za prepoznavanje obrazaca (pattern recognition receptor- PRR) Toll-like receptora (TLR) dodatno je poboljšalo naše razumevanje sepse (Modlin i sar, 1999). TLR na površini makrofaga domaćina, prepoznaju PAMP i DAMP i stimulišu intracelularnu signalizaciju koja dovodi do proizvodnje inflamatornih citokina.

Kada leče sumnjive ili potvrđene slučajeve sepse, lekari moraju da započnu primenu antimikrobnih lekova širokog spektra unutar prvog sata od dijagnoze. Optimizacija antibiotičke terapije je od suštinskog značaja za uspešan ishod i smanjenje neželjenih efekata antibiotika, kao i za sprečavanje rezistencije na antibiotike. Lekari moraju da budu svesni rizika od multirezistentnih patogena (MDR) kao i principa individualnog doziranja koje treba da zameni standardizovano doziranje. Udarna (loading) doza predstavlja inicijalnu, početnu visoku dozu antibiotika koja se često primenjuje da bi se što pre postigle terapijske koncentracije, a za dalje doziranje treba primeniti individualizovani pristup u skladu sa farmakokinetskim / farmakodinamskim (PK/PD) karakteristikama pacijenata. Producena ili kontinuirana infuzija betalaktama i praćenje terapijskih koncentracija - terapijski monitoring lekova (TDM) pomažu u postizanju i održavanju terapijskih koncentracija lekova. Timski rad, u okviru upravljanja antibioticima (antibiotic stewardship), preporuke iz smernica o optimalnom trajanju tretmana, deescalacija i novi pristupi dijagnostičkog upravljanja pomoći će nam da poboljšamo kvalitet lečenja pacijenata (Martínez i sar, 2020).

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) antibiotika protiv patogena koji uzrokuje infekciju je kritična stvar za doziranje antibiotika. Odnos MIC-a i PK/PD karakteristika definiše izloženost uzročnika antibiotiku. Infekcije na odeljenjima intenzivne nege često izazivaju patogeni sa višim MIC-om u poređenju s drugim kliničkim okruženjima (Rhomberg i sar, 2006). Upravo određivanje farmakodinamskih i farmakokinetskih parametara kod pacijenata sa abdominalnom sepsom radi optimizacije terapije antibioticima, bio je glavni cilj našeg rada, sprovedenog u Urgentnom centru Kliničkog centra (KC) Vojvodine. Upoređivanjem PK/PD osobina antibiotika sa MIC-ovima najčešćih uzročnika analizirali smo adekvatnost primene ispitivanih režima doziranja betalaktamskih antibiotika u lečenju sepse kod pacijenata u jedinici intenzivne nege (JIN).

1.1. Epidemiologija sepse

Sepsa, predstavlja značajan javni problem koji pogađa milione ljudi širom sveta, i jedan je od vodećih uzroka smrti (Rubens i sar, 2020). Poremećen odgovor domaćina na infekciju vodi do potencijalno životno ugrožavajućeg stanja koje uzrokuje organsku disfunkciju (Singer i sar, 2016). Prijavljena incidencija sepse je u porastu, što se povezuje sa produženjem životnog veka, što je dalje povezano sa komorbiditetima (Fleischmann i sar, 2016). Uprkos značajnom napretku u razumevanju patofiziologije sepse, brojna klinička ispitivanja nisu uspela da identifikuju nove terapijske modalitete koji bi mogli da poboljšaju ishod bolesti.

Stvarna epidemiologija sepse trenutno je nepoznata i vrlo varijabilna, s obzirom da zavisi od toga šta analiziramo, od incidence ili prevalence do mortaliteta. Incidenca sepse zavisi od definicija koje se objavljuju i koriste. Definicije se u poslednje vreme menjaju, sa mnogim kontroverzama i ne postoje studije koje ispituju njihov uticaj na incidencu (Singer i sar, 2016).

Moramo da obratimo posebnu pažnju kada procenujemo incidencu sepse; kada, gde, zašto i koliko merimo. Nedavno, WHO je procenila 30 miliona slučajeva sepse, 19,4 miliona teške sepse i 6 miliona smrti godišnje u svetu (Reinhart i sar, 2017). Međutim, ovi podaci su prikupljeni iz meta-analiza koje su ispitivale globalnu inicidencu sepse u 27 studija i samo sedam razvijenih zemalja je bilo uključeno: USA, Nemačka, Australia, Norveška, Švedska, Tajvan i Španija (Fleischmann i sar, 2016). Ovo ograničenje je od izuzetnog značaja, s obzirom da 87% svetske populacije nije bilo uključeno.

Kada je u pitanju mortalitet takođe se beleži značajna varijabilnost koja zavisi od više faktora: težina oboljenja, vrsta pacijenata, mesto sproveđenja ispitivanja, bolničko okruženje (Angus i sar, 2013); Dombrovsky i sar, 2007); Martin-Loeches i sar, 2015). Na primer, u nedavnoj studiji u Nemačkoj mortalitet od teške sepse i septičnog šoka iznosio je 43,6% i 58,8% pojedinačno (Fleischmann i sar, 2016). Dok su druge serije septičnog šoka pale na 22-25% (Reinhart i sar, 2017).

Različiti aspekti od socijalnih, ekonomskih, političkih i zdravstvenih (na primer genetski) čak i klimatskih mogu da imaju uticaj na epidemiologiju sepse. Ovi faktori su ekstremno dinamični i nemoguće je znati ili proceniti epidemiologiju sepse metodama za merenje koje se danas koriste.

Rešenje će se postići personalizacijom i informacijama visokog kvaliteta upotrebom automatizovanih tehnologija da bi se smanjila varijabilnost i generisala precizna i odgovarajuća klasifikacija slučajeva sepse (Candel i sar, 2018).

Sepsa može da se razvije kao posledica vanbolnički stečenih infekcija, nozokomijalnih infekcija ili nakon operativnih zahvata. Bakterijski uzročnici mogu biti zbog toga mnogobrojni, pri čemu su vanbolnički sojevi po pravilu mnogo osjetljiviji na antibiotike nego što je to slučaj sa bolničkim. Međutim, bez obzira na početni uzrok, kod pacijenata koji se leče u jedinicima intenzivne nege, posle kraće hospitalizacije dolazi do preovladavanja bolničkih sojeva bakterija. Zbog razlike u osjetljivosti, podaci Evropske komisije za EUCAST (2022) posebno obrađuju osjetljivost vanbolničkih i bolničkih sojeva bakterija na antibiotike. I dok su vrednosti MIC-ova vanbolničkih sojeva na antibiotike po pravilu niski (0,25-2 mcg/ml), vrednosti MIC-ova za bolničke sojeve mnogo su viši i kreću se kod nekih izolata preko 100 mcg/ml (EUCAST, 2022). Ovakvi sojevi predstavljaju poseban problem kod određivanja optimalne antibakterijske terapije. Broj infekcija uzrokovanih patogenima otpornim na više lekova (MDR) dramatično se povećao širom sveta, ograničavajući tako terapijski arsenal. Neke procene sugerisu da će rezistencija na antibiotike biti odgovorna za oko deset miliona smrtnih slučajeva godišnje do 2050. godine (O'Neill, 2014).

U jedinicama intenzivne nege Kliničkog centra Vojvodine, u krvi pacijenata sa sepsom su podjednako izolovane Gram pozitivne (49,4%) i Gram negativne bakterije (50,6%). Najčešće su izolovani sojevi *CN-staphylococcus* (39,1%) *Acinetobacter* (24,1%) *Klebsiella pneumoniae* (13,8%) *Enterobacter* spp. (5,7%) a u manjem broju *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*. Sojevi *Acinetobacter* su bili rezistentni na betalaktamske antibiotike u više od 97% slučajeva, *Klebsiela* je bila najosetljivija na karbapeneme, sa rezistencijom ispod 20%, dok je rezistencija na piperacilin/tazobaktam iznosila 50% (Popović, 2018; Popović i sar, 2020).

Odgovarajuće prikupljanje kultura, iz krvi i mesta infekcije je od suštinskog značaja. Hemokulture ostaju zlatni standard za otkrivanje bakterijemije, a SSC smernice iz 2016. preporučuju da se prikupe odgovarajuće mikrobiološke kulture pre početka antimikrobne terapije (Rhodes i sar, 2017). Detekcija patogena omogućava da se optimizuje antibiotska terapija, a sterilizacija kultura može se dogoditi rano nakon prve doze antimikrobne terapije. Ponekad

uzimanje hemokulture može da odloži terapiju antibioticima i negativno utiče na ishod lečenja. Kada se kulture ne mogu dobiti brzo, potrebna je individualizovana odluka o prioritetima brze primene antibiotika u odnosu na uzimanje kultura.

Osim toga, dobijanje adekvatnih uzoraka može biti teško, a značajan je udeo pacijenata s negativnim rezultatima. Nove tehnologije, kao što su PCR testovi, mogu poboljšati prikladnost antimikrobne terapije, smanjujući vreme do ciljane terapije uz brzu identifikaciju rezistentnih mikroorganizama.

Hemokulture prolaze kroz stalnu optimizaciju poslednjih godina kako bi se povećala njihova senzitivnost i specifičnost. Ipak, kod sepse se javlja i preko 50% slučajeva negativnih hemokultura što može odložiti uvođenje adekvatne antimikrobne terapije (Dellinger i sar, 2008). Razlog ovome može biti mali broj cirkulišućih mikroba (1 do 10 CFU/mL ili čak i manje), neiskultivisani ili retki mikroorganizami, ili započinjanje antibiotske terapije pre uzimanja uzorka krvi za hemokulture (Opota i sar, 2015).

Ipak čak i u najboljem scenariju dobijanja pozitivnih hemokultura, vreme postrebno da se postavi etiološka dijagnoza ili dobiju podaci o profilu antibiotskog lečenja veoma varira. Na primer, od nekoliko sati (1-6h), ukoliko se molekularni metod primenjuje direktno na pozitivnu hemokulturu (fluorescentna in situ hibridizacija, PCR), do nekoliko sati više (2-18 h u najboljem slučaju) za izolaciju subkulture patogena i postizanja profila antiibiotske osetljivosti (Opota i sar, 2015b).

Laserska desorpcija uz pomoć matriksa (matrix-assisted laser desorption / ionization time-of-flight- MALDI-TOF) zaslužuje da bude pomenuta jer kada se primeni direktno iz pozitivne hemokulture, potrebno je manje od 1h da se identificuje uzročnik (Rodriguez i sar, 2016). Zanimljiva je nedavna primena MALDI-TOF-a za određivanje bakterija rezistentnih na antibiotike iz direktno pozitivne hemokulture, gde se za manje od 1 sat identifikuju Gram-negativni bacili koji proizvode enzime karbapenemaze (Oviaño i sar, 2016).

Iz svih ovih razloga, mnogo je interesantnije imati etiološku dijagnozu sepse direktno iz krvi pacijenta nego iz pozitivne hemokulture. Jedna od glavnih prednosti rada direktno iz krvi je skraćeno vreme do rezultata. Prvo, detekcija mikroorganizama je nezavisna od hranjenja podloga hemokultura; drugo, identifikacija mikroorganizama je nezavisna jer ne zahteva vreme inkubacije,

i konačno, ove metode daju sliku onoga što se dešava u krvotoku. Niska granica detekcije specifičnih PCR-ova može potencijalno da ih učini senzitivnijim od hemokutura (Opota i sar, 2015).

I pored postojanja nekoliko komercijalnih sistema koji omogućavaju izolaciju patogena direktno iz krvi, nijedan od njih do sada nije dostigao nivo razvoja koji je dovoljno pouzdan za primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi u mikrobiološkoj laboratoriji. Razlozi za neuspeh mogu se objasniti nedostatkom senzitivnosti usled intrinzičnih faktora metodologije, kao i interferencije sa DNK pune krvi, kao i smanjenom specifičnošću, što dovodi do lažno pozitivnih rezultata (Akane i sar, 1994; Al-Soud i sar, 2001). Konačno, infekcija koja je uspešno kontrolisana od strane imunog sistema ili efikasne antibiotičke terapije će ubiti mikroorganizam, oslobađajući tako DNK patogena koja može da opstane nekoliko dana u krvi (Hall i sar, 2006).

1.2.Terapijski pristup lečenju sepse

Smernice iz 2021. Surviving Sepsis Campaign (SSC) preporučuju da sa intravenskom primenom antibiotika širokog spektra treba započeti što pre, po mogućnosti u roku od sat od trenutka prepoznavanja sepse (Evans i sar, 2021). Vodići, u pogledu terapije bakterijske sepse kod kritično obolelih, navode da je veoma važno što pre početi sa antibakterijskom terapijom, što poboljšava ishod lečenja (Delinger i sar, 2013, Evans i sar, 2021; ECDC, 2019). Ove mere podrazumevaju primenu antibiotika i agresivnu resuscitaciju tečnostima. Zbog toga, posle uzimanja uzorka za izolaciju uzročnika infekcije, neophodno je tokom prvog sata posle prijema započeti empirijsku primenu antibiotika širokog antibakterijskog spektra koji će obuhvatiti najčešće uzročnike sepse, do dobijanja mikrobiološkog nalaza (Vincent i sar, 2021; Evans i sar, 2021). Preporučuje se primena antibakterijskih lekova intravenski (i.v.) tokom prvog sata kod sepse, sa ili bez septičkog šoka. Osim očiglednih prednosti, antibiotici širokog spektra mogu uzrokovati znatnu štetu, uključujući neželjena dejstva antibiotika, kao i komplikacije opasne po život zbog rezistencije na antibiotike (Singer, 2017).

Postoje mnoge studije o efektima odložene primene antibiotika kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom (Hamandi i sar, 2009; Harmankaya i sar, 2020). Prvu veliku analizu sproveli su 2006. godine Kumar i saradnici. U svojoj studiji, autori su izvršili retrospektivnu analizu 2,154 pacijenta, pri čemu su pokazali da je primena efikasne antimikrobne terapije u toku prvog sata od pojave hipotenzije povezana sa najvećom verovatnoćom preživljavanja. Stopa preživljavanja je opala u proseku za 7,6% za svaki sat odlaganja primene antimikrobnog leka nakon pojave hipotenzije. U retrospektivnoj analizi 261 pacijenta sa sepsom i septičkim šokom, Gajeski i sar. (2010) pokazano je da antibiotici značajno smanjuju smrtnost kada su primjenjeni unutar 1h naspram >1h od trijaže i kvalifikacije za rano ciljanu terapiju.

Optimizacija doziranja antimikrobnih lekova kod pacijenata sa sepsom predstavlja izuzetan izazov i ukoliko se neuspešno sprovede, često dovodi do loših ishoda. U početnoj primeni potrebno je ordinirati, kad god je moguće, odgovarajuću empirijsku terapiju koja je ključna za smanjenje smrtnosti povezane sa sepsom i septičkim šokom. Izbor empirijske antimikrobne terapije zavisi od brojnih faktora koji se tiču kliničkog statusa pacijenta, ali i lokalnih/epidemioloških činilaca. Ključni faktori u vezi sa pacijentom se tiču mesta i prirode infekcije, udruženih oboljenja i terapije, hronične organske disfunkcije, stanja imunosupresije, prisustva katetera in situ, ali i poznate kolonizacije nekim od patogena. Pored toga, važno je i mesto na kome se pacijent nalazio u vreme razvoja infekcije, jer vanbolnička i bolnička infekcija zahtevaju različiti pristup. Konačno, bitno je poznavanje i lokalne epidemiološke situacije, poput prevalencije određenih patogena i obrazaca njihove rezistencije na antibiotike. Imajući u vidu sve navedene faktore, teško je dati univerzalnu preporuku za empirijski antibiotski režim za sepsu i septični šok (Bumbaširević i sar, 2017).

Postoje i radovi drugih autora koji ističu značaj uvođenja empirijske antibiotske terapije na osnovu lokalne rezistencije bakterija, najčešćih patogena povezanih sa poznatim ili suspektnim mestom infekcije i na osnovu pridruženih faktora domaćina (Campion-Sculli, 2018). Bolnice treba da imaju smernice za empirijsku primenu antibiotika za posebna stanja poput sepse, imajući u vidu najčešće uzročnike, osetljivost na antibiotike, lokalne i nacionalne vodiče (Barlam i sar, 2016). Preporučeni empirijski režimi primene antibiotika treba da se razvijaju i kontinuirano obnavljaju kao deo lokalnih protokola u svakoj zdravstvenoj ustanovi, u cilju poboljšanja prakse propisivanja

empirijske terapije, bazirane na najnovijim vodičima i obuhvatanjem mapa lokalne rezistencije (Barlam i sar, 2016).

U razmatranju i odabiru inicijalne antibiotske terapije treba da se razmotre i faktori u vezi sa pacijentom kao i faktori u vezi sa patogenom. Faktori u vezi sa pacijentom kao što su godine starosti, telesna masa, alergije i komorbiditeti takođe treba da se uzmu u obzir. Prisustvo hroničnih disfunkcija organa (jetrena ili bubrežna), imunosupresivna terapija i skorije izlaganje antibioticima usled infekcije ili kolonizacije mora da se naglasi. Takođe je od značaja proceniti rizik od MDR patogena: prethodna izloženost antibioticima, produžena hospitalizacija, ranija hospitalizacija, prisustvo invazivnih katetera, lokalne mape mikroba i njihove rezistencije, kao i ranije kolonizacije rezistentnim patogenima (Ulldemolins i sar, 2011).

Stoga je jedna od glavnih briga u lečenju pacijenata sa sepsom i septičkim šokom povećanje antimikrobne efikasnosti, uz sprečavanje pojave rezistentnih sojeva tokom lečenja. U tom kontekstu, upravljanje antibioticima predstavlja značajnu strategiju za lečenje sepse, jer uključuje dubinski fokus na multiprofesionalnu saradnju, kao i na prikladnost, adekvatnost i optimizaciju antimikrobne terapije (Ulldemolins i sar, 2011a). Interdisciplinarni timovi za upravljanje antibioticima (infektolozi, anestezijolozi, klinički farmakolozi, mikrobiolozi) postaju deo tima za lečenje pacijenata sa sepsom. Program upravljanja antibioticima (“Antibiotic stewardship”) je definisan kao „optimalni izbor, doziranje i trajanje antimikrobnog tretmana koji rezultira najboljim kliničkim ishodom za lečenje ili prevenciju infekcije, uz minimalnu toksičnost za pacijenta i minimalan uticaj na kasniju rezistenciju” (Gerding, 2001). Joseph i Rodvold (2008) su definisali najbolju antimikrobnu terapiju kao četiri D: “pravi lek, prava doza, deescalacija i pravo trajanje”. Usled specifičnosti stanja organizma pacijenata u sepsi, poslednjih godina se ispituju i upoređuju efekti različitih kombinacija kao i režima primene antibiotika, kao što su različite dužine trajanja infuzije primenjenih antibiotika, različite doze u zavisnosti od farmakokinetskih (PK) i farmakodinamskih (PD) parametara (Roberts i sar, 2016; Vardakas i sar, 2018). Kod kritično bolesnih pacijenata, individualizovani pristup doziranju treba da zameni standardizovani pristup doziranju. Upravljanje antibioticima takođe podrazumeva deescalaciju (prelazak na ili prekid klase leka što rezultira manje širokim spektrom pokrivenosti) i skraćivanje trajanja lečenja.

Prema kriterijumima Sepsis-3 definicije, rezultat skora za procenu otkazivanja organa povezanu sa sepsom (SOFA skor) je koristan alat za procenu disfunkcije organa. Pojednostavljeni skor, brza SOFA (q-SOFA), takođe se može primeniti za identifikaciju pacijenata sa infekcijom i visokim rizikom od smrti (Singer i sar, 2016).

Treba napomenuti da postoji visok stepen propisivanja neadekvatne empirijske terapije, koja se javlja u 10% do 40% slučajeva, u zavisnosti od incidencije MDR patogena i stepena pridržavanja kliničkih smernica (Ferrer i sar, 2018). U zanimljivoj retrospektivnoj analizi Vazquez-Guillamet i sar. (2014), koja je obuhvatila 2,594 pacijenta, nađeno je da je broj antibiotika koji se ordinira do odgovarajuće antibiotske terapije da bi se sprečila smrt jednog pacijenta- četiri. Svi pacijenti koji su bili uključeni u ispitivanje imali su sepsu ili septični šok sa pozitivnim hemokulturama.

1.3.Kombinovana antibiotska terapija

U svetu sve veće učestalosti MDR patogena, kombinovana antibiotska terapija se često preporučuje kako bi se osigurao širi antimikrobni spektar i adekvatna empirijska pokrivenost. Kombinovana terapija je definisana kao upotreba dve različite klase antibiotika sa delovanjem protiv jednog patogena, uglavnom iz dva razloga: da se ubrza eliminacija patogena i da se garantuje osetljivost patogena na terapiju. Nasuprot tome, glavni razlozi za odabir monoterapije su smanjenje pritiska antibiotika, tj. pojava novih infekcija (superinfekcija), antagonizam antibiotika, smanjena toksičnost i troškovi (Vincent i sar, 2016).

Početna kombinovana terapija često je potrebna da bi se osigurao empirijski režim koji uključuje najmanje jedan antibitoik efikasan protiv mikroorganizma koji je uzrok infekcije (Rhodes i sar, 2017). U empirijskoj fazi optimalan izbor antibiotske terapije zavisi od lokalne prevalencije rezistentnih mikroorganizama, faktora rizika pacijenata i težine bolesti. U usmerenoj/ciljanoj fazi, kada su uzročnici i njihova osetljivost poznati, trajna dvostruka gram-negativna pokrivenost je retko potrebna osim za pacijente sa visoko rezistentnim mikroorganizmima. Ovo je potvrđeno u nedavnom sistematskom pregledu sa meta-analizom deset RCT, gde nije uočena razlika u mortalitetu ili drugim ishodima važnim za pacijente koji su primali

empirijsku mono vs. kombinovanu antibiotsku terapiju kod odraslih pacijenta u jedinici intenzivne nege sa septičkim šokom gde je takođe uzeta u obzir težina bolesti (Sjövall i sar, 2017).

Generalno, kod pacijenata sa visokim rizikom za MDR organizme, predlaže se korišćenje dva gram- negativna antibiotika za empirijski tretman kako bi se povećala verovatnoća adekvatne pokrivenosti, dok kod pacijenata sa niskim rizikom za MDR organizme, predlaže korišćenje jednog antibiotika za empirijsku terapiju, jer nema očiglednih koristi od upotrebe dva antibiotika kao ni rizika od neželjenih efekata povezanih sa antimikrobnom terapijom, uključujući direktnu toksičnost, infekciju *Clostridioides difficile* i razvoj rezistencije na antibiotike (Arulkumaran i sar, 2020). Da je empirijska pokrivenost sa dva gram-negativna antibiotika najvažnija kod pacijenata sa visokim rizikom od infekcije MDR organizama sa teškom kliničkom slikom, posebno septičnog šoka pokazao je i Evans i sar. (2021).

Druge smernice takođe govore protiv rutinskog propisivanja kombinovane terapije kod pacijenata bez šoka ili bakterijemije (Rhodes i sar, 2017). U metanalizi monoterapije kod sepse, u odnosu na kombinovanu terapiju betalaktam- aminoglikozid, Paul i sar. (2014), nisu otkrili razlike u mortalitetu, ali je prijavljen veći procenat neželjenih efekata (uglavnom nefrotoksičnosti) u kombinovanoj grupi.

1.4. Deescalacija antibiotske terapije

Sužavanje empirijske terapije na ciljanu terapiju smatra se bitnim za uspešan program upravljanja antibioticima. Smernice SSC iz 2016. preporučuju da se spektar antibiotika suzi kada su poznati uzročnici i njihova osetljivost na antibiotike, ili kada je prisutan povoljan klinički tok (Rhodes i sar, 2017). Postoji nekoliko opservacijskih studija i meta-analiza koja uključuju veliki broj pacijenata, gde je dokazano da je deescalaciona terapija sigurna praksa povezana sa nižim stopama mortaliteta kod pacijenata sa teškom sepsom i septičkim šokom (Turza i sar, 2016; Tabah i sar, 2016).

Izlaganje antibioticima je povezano sa razvojem antimikrobne rezistencije i naporu da se smanji, kako broj primenjenih antibiotika tako i njihov spektar, predstavljaju važne strategije kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom (Arulkumaran i sar, 2020). Ovo je posebno važno u

empirijskoj terapiji gde se preporučuje terapija širokog spektra, jer uzročnik još nije identifikovan. Kada su poznati i patogen(i) i njihova osetljivost, antimikrobna deescalacija predstavlja obustavljanje antibiotika koji više nije potreban (u slučaju kombinovane terapije), ili promenu antibiotika radi sužavanja spektra. Opravdano je razmatrati neželjene socijalne i individualne rizike nastavka nepotrebne antibiotske terapije kao i deescalaciju ukoliko je bazirana na kliničkom poboljšanju.

Savetuje se rano obustavljanje svih antibiotika ukoliko je infekcija isključena kao uzrok bolesti (Tabah i sar, 2020). Antibiotsku deescalaciju je idealno sprovesti što je pre moguće, a brze dijagnostičke tehnike nam to mogu olakšati.

1.5.Trajanje antibiotske terapije

Ograničavanje trajanja antibiotske terapije na najkraće moguće povezano je sa boljim ishodima i predstavlja važan deo upravljanja antibioticima (Fernandez-Lazaro i sar, 2019). Optimalno trajanje antibiotske terapije za određenog pacijenta sa sepsom ili septičkim šokom zavisi od mnogih faktora, uključujući domaćina, patogene, lekove i mesto infekcije (Klompas i sar, 2018). Ipak, u različitim okolnostima, trajanje terapije ne može se dobro definisati, jer se prilagođavanje antimikrobnog recepta uglavnom oslanja na efektivnu kontrolu izvora. Iako početak uzimanja antibiotika može predstavljati tešku odluku, odluka o prekidu antibiotske terapije je u određenim situacijama često još i teža. Intraabdominalne infekcije ili inficirani nekrotizirajući pankreatitis često karakteriše komplikovan klinički tok. Efikasna kontrola infekcije ne može da se blagovremeno postigne u nekim slučajevima, pogodujući nastanku antimikrobne rezistencije. Odluka o trajanju antibiotske terapije treba da je individualizovana, pri čemu je potrebno uzeti u obzir različite faktore u vezi sa pacijentom (npr. ozbiljnost bolesti, klinički odgovor), vrstu infekcije (npr. kontrola izvora, duboko ukorenjena infekcija, MDR patogeni) i dostupnost dijagnostičkih alata (npr. klinički/laboratorijski rezultati, biomarkeri) (Vincent i sar, 2016).

Produceno trajanje antimikrobne terapije povezano je s povećanom rezistencijom, većim rizikom od neželjenih reakcija povezanih s lekovima i većim troškovima. Smanjenje trajanja

antibotske terapije je najefikasnija strategija za smanjenje rezistencije na antibiotike: smanjenjem pritiska na endogenu floru i selekcijom rezistentnih sojeva (Hayashi, 2011). Nekoliko kliničkih studija i metaanaliza uobičajenih infekcija pokazalo je da su kratki tretmani sigurniji od dužih tretmana, bez uticaja na uspeh lečenja (Sawyer i sar, 2015). Chotiprasitsakul i sar. (2018) su pokazali da kraći (6-10 dana) u odnosu na produženi režim (11-16 dana) za bakterijemiju *Enterobacteriaceae* imaju slične rezultate, dok je uočen zaštitni efekat protiv MDR gram-negativnih bakterija. U ispitivanju sprovedenom na 539 pacijenata sa intraabdominalnom infekcijom, Sawyer i sar. (2015) su upoređivali unapred određenu dužinu antibotske terapije u odnosu na standardnu praksu za lečenje intraabdominalnih infekcija. Kod pacijenata sa efikasnom kontrolom uzročnika, nije bilo razlike u ishodima u poređenju sa 4-dnevnim kursem i standardnim trajanjem terapije (8 dana).

1.6. Biomarkeri za vođenje antibotske terapije kod sepse

Sposobnost biomarkera da identifikuju postojanje i težinu sepse je generalno ograničena. Mnogi biomarkeri zasnovani na veličini inflamatornog odgovora, kao što su IL-6, IL-10, CCL2, CKSCL10 i HMGB1, pokazali su dobru korelaciju sa stepenom težine sepse i kliničkim ishodom u studijama zasnovanim na populaciji, ali su se pokazali manje korisnim za pojedinačne pacijente — velikim delom zbog nedostatka specifičnosti biomarkera i zajedničkog ranog inflamatornog odgovora (Hotchkiss i sar, 2016).

Trenutno se nekoliko biomarkera koristi za dijagnozu, lečenje i procenu prognoze sepse: C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT) su najšire proučavani. PCT je specifičniji od CRP-a za bakterijske infekcije, a njegova upotreba je predložena kako bi se izbegla nepotrebna upotreba antibiotika (Saeed i sar, 2019; Mihajlović i sar, 2017; Na Cui i sar, 2019). Serumski PCT i CRP imaju dobru kliničku i prognostičku vrednost kod pacijenata sa sepsom i septičnim šokom. Kinetičke studije PCT-a i CRP-a mogu da poboljšaju senzitivnost i preciznost u smislu prognoziranja ishoda lečenja kod ovih pacijenata (Cui i sar, 2019).

Prokalcitonin je peptidni prekursor hormona kalcitonina koji se proizvodi u parafolikularnim ćelijama štitne žlezde kao i u neuroendokriniim ćelijama u plućima i crevima.

Poluživot PCT-a je oko 24 sata, a progresivno smanjenje nivoa u plazmi povezano je s efikasnom antibiotskom terapijom. Nekoliko studija je procenilo doprinos algoritama vođenih PCT nivoima u plazmi kako bi se smanjilo trajanje lečenja antibioticima bez negativnog uticaja na kliničke ishode (de Jong i sar, 2016). Kod kritično obolelih dokazani su povoljni efekti algoritama baziranih na PCT-u. U slučaju sepse i septičkog šoka, nivo PCT $< 0,5$ ng/ml ili njegovo smanjenje za 80% u odnosu na pik koncentracije, pokazao se korisnim za doноšење kliničke odluke o prestanku antibiotske terapije, a takođe je predstavljao prediktor pozitivnog ishoda (Sager i sar, 2017). Kako na nivo PCT-a mogu uticati druga upalna stanja nalik infekciji, PCT je nespecifičan biomarker infekcije, što čini njegovu interpretaciju izazovnom prilikom lečenja hirurških pacijenata. Algoritam baziran na PCT-u nije uočen kao koristan u jednoj studiji koja je uključivala i pacijente sa intraabdominalnom infekcijom i septičkim šokom (Jung i sar, 2013). U nedavnoj meta-analizi, PCT-om vođen algoritam lečenja pokazao je povoljan učinak u smislu smanjenja trajanja antibiotske terapije (7,35 vs. 8,85 dana; $P<0,001$), pa čak i trend smanjenja dužine boravka na intenzivnoj nezi (11,09 vs. 11,91 dana; $P=0,329$) bez štetnog uticaja na mortalitet ($P=0,114$) (Iankova i sar, 2018).

Prokalcitonin se ne može detektovati kod zdravih osoba, ali nivo brzo raste kao odgovor na proinflamatorne stimuluse, posebno bakterijske infekcije (Peng i sar, 2019). Nivo prokalcitonina u serumu (zajedno sa kliničkim odgovorom) treba koristiti za deescalaciju antibiotske terapije (Ivančević i sar, 2008).

U metaanalizi 30 studija (3244 pacijenta), prokalcitonin je imao zbirnu osetljivost od 77% i specifičnost od 79% za sepsu kod kritično bolesnih pacijenata (Wacker i sar, 2013).

Prokalcitonin je proučavan kako kod kritično obolelih tako i kod pacijenata sa lakšom kliničkom slikom, kako za početak tako i za prekid terapije (van Engelen i sar, 2018). Kod 14 randomizovanih kontrolisanih ispitivanja sa uključenih 4,499 pacijenata, procenjivana je upotreba PCT-a kao vodiča za trajanje antibiotske terapije kod pacijenata sa sepsom (dva istraživanja su uključivala kritično obolele) (Oliveira i sar, 2013; Qu i sar, 2012). Uočeno je smanjenje mortaliteta kod pacijenata koji su tretirani uz praćenje PCT-a u odnosu na kontrolu (RR, 0,89; 95% CI, 0,80 do 0,99), dok nije bilo uticaja na dužinu hospitalizacije. Izloženost antibioticima bila je dosledno niža kod pacijenata kod kojih je tokom lečenja praćen prokalcitonin i klinički status, međutim, kod mnogih je ukupno trajanje terapije bilo i dalje 7 dana, ili duže u interventnoj grupi.

Inicijalno visoki nivoi PCT-a mogu ukazati na razvoj težeg oblika infekcije uzrokovanih Gram negativnim bakterijama, bez obzira na prethodnu antibiotsku terapiju. Rezultati se odnose na imunokompetentne i imnokompromitovane pacijente. Implementacija lečenja vođenja PCT-om kod ovih pacijenata moguća je i zasniva se na iskustvu kao i pravilnoj interpretaciji promena vrednosti (Vujaklija Brajković i sar, 2020).

CRP takođe igra ulogu u *Antibiotic stewardship* programima. Nedavno ispitivanje, uključujući pacijente sa sepsom, pokazalo je da je CRP jednako koristan kao i PCT u cilju smanjenja upotrebe antibiotika, bez štetnih posledica (Oliveira i sar, 2013). CRP može biti povišen danima nakon operacije, a takođe može biti povišen kod reumatoloških i neoplastičnih bolesti. Vrlo visok nivo CRP-a ($> 85 \text{ mg/L}$) je koristan u razlikovanju infekcije od neinfektivnih uzroka akutne sistemske upale.

Plazma koncentracija cistatina C raste u slučaju snižavanja jačine glomerularne filtracije, takođe, cistatin C se pojavljuje u definitivnoj mokraći nakon delovanja štetne nokse na bubrege. Koncentracija cistatina C u plazmi ranije raste u slučaju pada jačine glomerularne filtracije ukoliko ga uporedimo sa kreatininom (Gonzalez i sar, 2012).

Laktati, PCT, SOFA skor, APACHE II i godine starosti predstavljali su nezavisan faktor rizika od smrti kod pacijenata sa septičnim šokom, a preciznost laktata, SOFA skora, APACHE II skora i godine starosti u predviđanju kratkoročne prognoze, bili su bolji nego kao pojedinačne varijable i dijagnostička vrednost im je bila veća (Zhonghua i sar, 2021; Hao i sar, 2021).

Biomarkeri infekcije široko su rasprostranjeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi kako bi podržali prekid uzimanja antibiotika kod kritično obolelih sa sepsom i septičkim šokom, međutim, oni ne mogu da zamene kliničku procenu.

2. OPTIMIZACIJA DOZIRANJA — ANTIMIKROBNA FARMAKOKINETIKA (PK) I FARMAKODINAMIKA (PD)

U prošlosti su farmakokinetski parametri (uglavnom poluvreme eliminacije-T_{1/2}, maksimalne koncentracije u plazmi - C_{max}, površine ispod krivih koncentracija-AUC) i minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) bili jedini parametri koji su korišćeni za optimizaciju intervala doziranja antibiotika. Tek poslednjih 20 godina utvrđeno je da farmakodinamski parametri - način ubijanja bakterija i prisustvo i trajanje postantibiotskog efekta – PAE- mogu značajno uticati na režim doziranja (Sharma i sar, 2002). Brojne studije su pokazale vezu između farmakokinetskih (PK) i farmakodinamskih (PD) parametara sa antimikrobnom aktivnošću i kliničkim ishodima (Tomić i sar, 2016). Danas, PK/PD analize igraju ključnu ulogu u izboru optimalnog doznog režima (EMA 2000; EMA 2015).

Glavni PK/PD parametri su AUC/MIC (odnos površina ispod krive koncentracija/vreme antibiotika/minimalna inhibitorna koncentracija), C_{max} / MIC (odnos maksimalnih koncentracija antibiotika u plazmi / minimalna inhibitorna koncentracija) i T>MIC (vreme tokom koga su koncentracije antibiotika u plazmi više od minimalnih inhibitornih koncentracija). Farmakokinetske/farmakodinamske osobine antibiotika i njihov značaj u doziranju i uspešnosti terapije deo su obavezne dokumentacije pri stavljanju u promet novih antibiotika u EU još od 2000. godine (EMA- CPMP/EWP/2655/99).

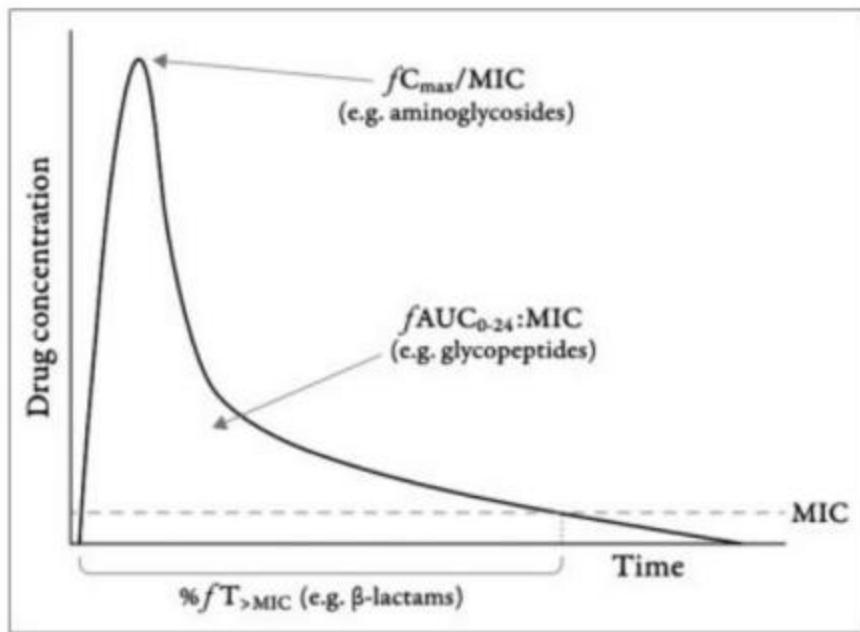
Vremenski zavisno ubijanje bakterija jeste način baktericidnog delovanja kod koga je neophodno da tokom terapije bakterija bude što duže vreme u kontaktu sa antibiotikom. Dužina vremena tokom kojeg bakterija treba da bude u kontaktu sa antibiotikom se razlikuje i zavisi od mnogih faktora, između ostalog od težine infekcije. Kod blažih formi, kod većine antibiotika sa vremenski zavisnim ubijanjem dovoljno je da bakterija i antibiotik budu u kontaktu 50% vremena u jednom doznom intervalu u koncentracijama iznad MIC-a. Kod težih infekcija, taj procenat se povećava na 80, 90 čak i na 100% (Li i sar, 2006; Tam i sar, 2005). Antibiotici sa vremenski zavisnim ubijanjem su betalaktamski antibiotici i glikopeptidni antibiotici.

Koncentracijski zavisno ubijanje bakterija jeste baktericidno delovanje koje zavisi od koncentracije antibiotika. Koncentracija treba da bude barem 4 puta viša od MIC-a (najbolje 10 puta i više) i ne mora biti sve vreme iznad MIC-a zbog postojanja dugog postantibiotskog efekta. Što je koncentracija viša, brzina i stepen ubijanja su veći. Antibiotici koji imaju koncentracijski zavisno delovanje su aminoglikozidni antibiotici i fluorisani hinoloni.

Postantibiotski efekat (PAE) jeste delovanje antibiotika na bakteriju i posle pada koncentracije ispod MIC-a. Smatra se da nastaje kao posledica neletalnog oštećenja bakterija tokom delovanja. Bakterije se tokom postantibiotskog efekta regenerišu, i za vreme trajanja postantibiotskog efekta se ne razmnožavaju i pored pada koncentracija ispod MIC-a za period trajanja PAE.

Tri PK/PD parametra opisuju interakciju između antibiotika i bakterije:

- $fT > MIC$: vreme tokom kojeg je koncentracija slobodne frakcije leka iznad MIC-a za određenu bakteriju;
- C_{max} /MIC : odnos između maksimalne koncentracije leka i MIC-a bakterije;
- AUC_{0-24} /MIC : odnos između ukupne površine ispod krive koncentracija/vreme antibiotika tokom 24 h i MIC-a bakterije (Veiga, 2018).



Slika 1- Farmakokinetski/farmakodinamski parametri antibiotika. MIC, minimalna inhibitorna koncentracija; % $fT > MIC$, vremenski zavisno (ubijanje bakterija); $fAUC_{0-24}/MIC$, mešovito koncentracijski i vremenski zavisno; $f C_{max}/MIC$, koncentracijski zavisno (Williams i sar, 2019).

Odnos AUC/MIC i Cmax/MIC važni su za antibiotike sa koncentracijski zavisnim ubijanjem bakterija kao što su aminoglikozidni antibiotici, dok za antibiotike sa vremenski zavisnim ubijanjem bakterija kao što su betalaktamski antibiotici, deo intervala doziranja u kome su koncentracije antibiotika više od MIC-a ($fT > MIC$) najbolje korelira sa kliničkim ishodom. Vreme za koje koncentracije antibiotika treba da budu iznad MIC-a variraju i zavise, osim PK parametara i MIC-a, od prisustva i trajanja postantibiotskog efekta (PAE), što omogućava koncentraciji antibiotika u krvi da bude ispod MIC-a tokom određenog vremena, bez kliničkih posledica. PK/PD indeks AUC/MIC se koristi za predviđanje efikasnosti antibiotika zavisnih od koncentracije. Međutim, neki autori koriste AUC/MIC kao univerzalni indeks (Schentag i sar, 1996).

Efikasnost antibiotika određena je i propisivanjem optimalne doze i prisustvom adekvatne koncentracije u tkivu na mestu delovanja. Optimalni režimi doziranja antibiotika koji osiguravaju terapijski nivo antibiotika poboljšavaju kliničke ishode, smanjuju toksičnost lekova i otpornost na lekove i smanjuju smrtnost kritično obolelih. Kod kritično obolelih postoje duboke patofiziološke

promene i zahtevaju intervencije u cilju podrške funkcije organa koje mogu dovesti do značajnih promena PK antibiotika (Ulldemolins i sar, 2011). Normalna distribucija volumena (hipoalbuminemija, kapilarno curenje), hiperdinamska cirkulacija i varijacije u funkciji bubrega ili jetre su najrelevantniji i najčešći patofiziološki mehanizmi koji su uključeni. Treba napomenuti da se koncentracija antibiotika može promeniti tokom terapije zamene bubrežne funkcije (RRT) i tehnike podrške ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO) (Veiga, 2018). Ovi aspekti dovode do značajnih fluktuacija koncentracija antibiotika kod istog pacijenta, što dovodi do nepredvidivih farmakoloških i toksikoloških efekata. Stoga, upotreba standardnih doza može rezultirati suboptimalnim koncentracijama, ili čak akumulacijom leka što dovodi do toksičnosti leka (Roberts i sar, 2016).

U početnoj fazi sepse dolazi do povećanja volumena distribucije, što ograničava postizanje terapijskih koncentracija hidrofilnih antibiotika u nekim tkivima. Takođe, povećanje bubrežnog klirensa može biti povezano sa povećanjem eliminacije leka putem bubrega (Hunter i sar, 2015). Ove promene dovode do potrebe za povećanjem udarne doze često korišćenih antibiotika (betalaktama, aminoglikozida, glikopeptida, kolistina) kod sepse.

Betalaktamski antibiotici predstavljaju sastavni, nerazdvojni deo terapije pacijenata sa sepsom i septičnim šokom. U pitanju su antibiotici sa vremenski zavisnim baktericidnim ubijanjem, što podrazumeva da tokom 50-100% trajanja doznog intervala koncentracije antibiotika u krvi pacijenata u sepsi moraju biti iste, ili veće od četverostrukih minimalnih inhibitornih koncentracija ($4 \times \text{MIC}$), kako bi se obezbedio maksimalni baktericidni efekat kod pacijenata sa sepsom (Abdul Aiz i sar, 2016; Tomić i sar, 2016; R Guilhaumou i sar, 2019). Dodatno, stručno mišljenje preporučuje nivo leka od četiri do pet puta veće od MIC za 100% intervala doziranja za kritično bolesne pacijente sa nestabilnim PK/PD (Abdul- Aziz i sar, 2020).

2.1.Promene u farmakokinetici kod pacijenata sa sepsom

Pomeranje tečnosti u treći prostor i opterećenje tečnostima - Kritično oboleli pacijenti često pokazuju sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) uzrokovani bilo infektivnom ili neinfektivnom patologijom. Glavna posledica SIRS-a, posebno kod pacijenata sa sepsom i septičnim šokom, je ekstremna ekstravazacija tečnosti u intersticijalni prostor zbog oštećenja endotela i kapilarnog curenja. Ovaj fenomen se obično opisuje kao 'treći prostor' (van der Poll, 2001). Kao odgovor na nastalu hipotenziju, lekari primenjuju velike količine tečnosti za reanimaciju koja se takođe može distribuirati u intersticijalnu tečnost i na taj način značajno povećavati intersticijski volumen. Za hidrofilne antibiotike, ovi procesi mogu dovesti do velikog povećanja volumena distribucije (Vd) (Goncalves-Pereira, 2011).

Hemodinamsko lečenje pacijenata sa sepsom i septičkim šokom može se razmatrati u četiri faze: resuscitacija, optimizacija, stabilizacija i deescalacija (Vincent i sar, 2014). Opšti cilj ove četiri faze je da se obezbedi trenutna hemodinamska podrška kako bi se sprečila oštećenja organa i šok, a zatim redukovati i usmeriti terapiju tečnostima. Količina primenjene tečnosti zavisiće od faze šoka. U fazi resuscitacije primena tečnosti treba da bude izdašna i pre uspostavljanja monitoringa (Dellinger i sar, 2012). U fazi optimizacije potreban je individualizovan pristup. Znaci koji ukazuju na dobar odgovor na davanje tečnosti uključujući promene udranog volumena nakon primenjene tehnike pasivnog podizanja nogu, ili "fluid challenge", neki su od osnovnih načina individualizacije primene tečnosti pored upotrebe naprednih aparata za hemodinamski monitoring. Nakon perioda stabilizacije teži se ka tzv. negativnom bilansu tečnosti.

Većina pacijenata zahteva kontinuirano davanje tečnosti nakon početne reanimacije. Takva primena treba da bude uravnotežena sa rizikom od akumulacije tečnosti i potencijalnom štetom u vezi sa preopterećenjem volumenom, produženom mehaničkom ventilacijom, progresijom akutnog oštećenja bubrega (AKI) i povećanog mortaliteta. Da bi se izbeglo prekomerno i premalo davanje tečnosti, njihova administracija pored inicijalnih resuscitacionih mera treba da je vođena pažljivom procenom volumnog statusa i prefuzije organa. Dinamički monitoring tokom nadoknade tečnosti (uključujući protok i, po mogućnosti volumetrijske indekse i mikrocirkulatorne promene) može da ima značajne prednosti (Vincent i sar, 2006; Trzeciak i sar, 2007; De Backer i sar, 2006; Buwalda, 2002). Danas raspolažemo metodama koje omogućavaju

merenje protoka pored bolničkog kreveta (Boldt, 2002; Pinsky, 2005). Međutim, uticaj ovih tehnika monitoringa na kliničke ishode još nije jasan. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za sepsu iz 2013. godine predlaže da tehniku unosa tečnosti bolusima (fluid challenge technique) treba produžiti sve dok se njome postiže poboljšanje bilo dinamičkih (npr. promene u pulsnom pritisku, varijacije udarnog volumena), bilo statičkih (npr. arterijski pritisak, srčana frekvenca) hemodinamskih parametara (Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, 2013). Ovi se testovi baziraju na praćenju promena udarnog volumena tokom mehaničke ventilacije, ili posle pasivne elevacije donjih ekstremiteta kod pacijenata na spontanom disanju. Sistematskim pregledom (29 studija, 685 kritično obolelih pacijenata) uočena je povezanost između varijacija udarnog volumena, pulsног pritiska i/ili varijacija udarnog volumena i promena odnosa udarni volumen/srčani indeks posle bolusa tečnosti ili uspostavljanja pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (PEEP- positive end expiratory pressure) (Marik i sar, 2009). Terapija tečnostima vođena dinamičkim varijablama povezana je sa smanjenjem mortaliteta i dužinom hospitalizacije. Sadašnja literatura ne pruža jasne smernice o najboljoj strategiji terapije tečnostima nakon inicijalnog bolusa u cilju resuscitacije. Terapijski pristup od strane Rivers i sar. (2014), poznat kao rana ciljana terapija (Early Goal Directed Therapy – EGDT) u velikoj meri je promenio standarde lečenja sepse u svetu (Rhodes i sar, 2015). Gotovo 15 godina nakon publikovanja Riversove studije, „provera” njenog protokola je izvršena istovremeno, u tri velike multicentrične randomizovane kliničke studije: ProCESS, ARISE i ProMISe (Yealy i sar, 2014; Peake i sar, 2015; Mouncey i sar, 2015). ProCESS, ARISE i ProMISe studije su imale za cilj da uporede ishod lečenja sepse jasno definisanim protokolom (EGDT) u odnosu na standard lečenja. Sve tri studije su pokazale odsustvo razlike u mortalitetu između EGDT i standardnog lečenja, ali su ukazale i na jednu interesantnu činjenicu. Analiza kontrolnih grupa (standard lečenja) Riversove i ove tri studije je pokazala da je mortalitet u Riversovoj studiji bio 42%, dok se u ProCESS, ARISE i ProMISe studijama kretao između 10 i 20%. Ono što je zajedničko svim pacijentima u ovim studijama je rana primena antibiotika, tečnosti i vazopresora u periodu pre randomizacije, pa se iz njih može izvesti zajednički zaključak da ukoliko se pacijenti sa sepsom rano identifikuju, rano se započe sa i.v. primenom tečnosti i rano se primeni odgovarajući antibiotik, tada mere primenjene kasnije (EGDT, „standardno lečenje“ ili neki drugi protokol) imaju malo uticaja na konačni ishod.

Međutim, nedavni dokazi sugerišu da i.v. tečnosti koje se koriste u cilju održavanja perfuzije organa mogu oštetiti vaskularni integritet i dovesti do njihove disfunkcije (Boyd i sar, 2011). Podaci iz opservacionih studija su pokazali vezu velikog volumena infundovane tečnosti sa povećanim mortalitetom, ali ove studije su verovatno ograničene nemerljivim varijablama (tj. ordiniranje veće količine tečnosti težim bolesnicima) (Marik i sar, 2017).

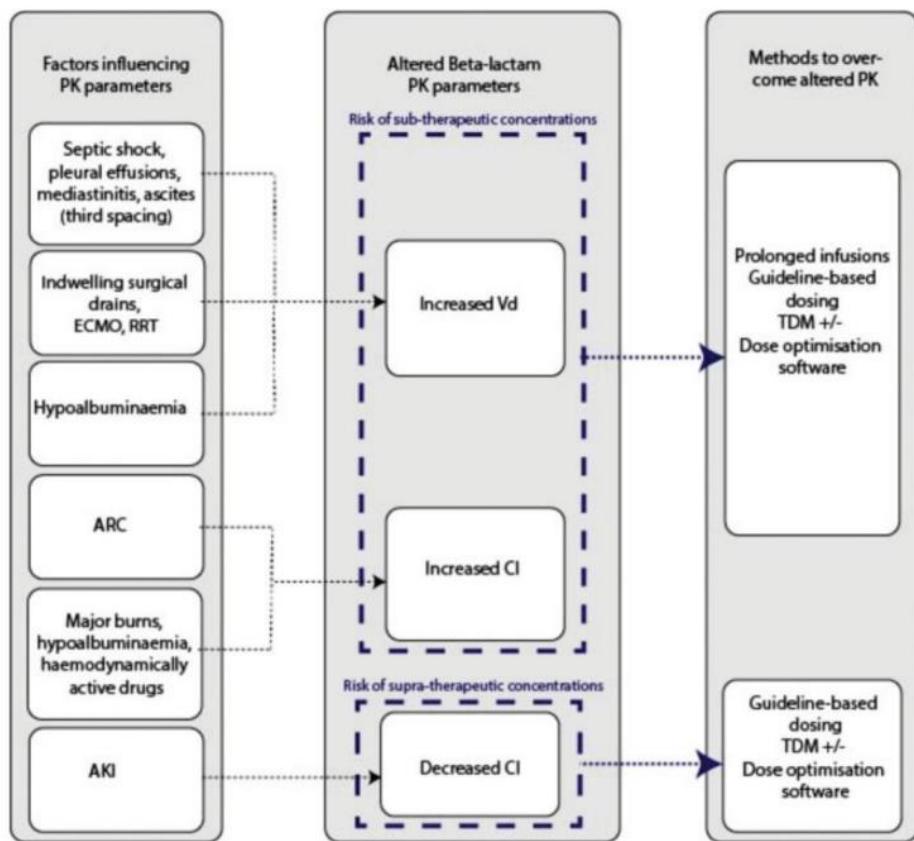
S obzirom na kvalitet dokaza i varijabilnost među postojećim studijama, nema preporuke za restriktivno ili liberalno upravljanje tečnostima u prva 24 sata reanimacije nakon inicijalnog bolusa tečnosti kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom. Međutim, važno je naglasiti da ovo ne utiče na preporuku za početni i.v. bolus tečnosti i da dalje davanje i.v. tečnosti treba voditi parametrima perfuzije, a ne samo hemodinamskim odgovorom.

Hipoalbuminemija i promene u koncentraciji proteina - Hipoalbuminemija, koncentracija albumina u serumu <25 g/L, je uobičajeno, ali često zanemareno stanje na intenzivnoj nezi. Incidenca je navodno čak 40-50% kod kritično obolelih. Ulldemolins i sar. (2011b) su zaključili da uticaj hipoalbuminemije na PK antibiotika kod kritično obolelih pacijenata može biti klinički važan. Sa smanjenjem koncentracije albumina, može doći do povećanja nevezane frakcije lekova.

Očigledno je da pomeranje tečnosti i izmenjeno vezivanje za proteine povećava Vd. Povećani Vd može smanjiti vršnu koncentraciju lekova što može biti problematično jer neki antibiotici pokazuju efekte zavisne od koncentracije (npr. aminoglikozidi). Ovi lekovi, za ispoljavanje maksimalnog efekta na mikroorganizme, zahtevaju visok pik koncentracije slobodne frakcije leka (Cmax) iznad MIC (Cmax/MIC) i odnos površine ispod krive prema MIC (AUC/MIC).

Perfuzija tkiva i distribucija antibiotika na cilnjom mestu - Efikasne koncentracije antibiotika moraju se postići u intersticijskoj tečnosti tkiva jer je to mesto većine infekcija. Međutim, teške infekcije mogu uzrokovati vaskularnu disfunkciju uključujući mikrovaskularnu insuficijenciju, što može narušiti isporuku leka u tkiva. Podaci koji opisuju oštećenu penetraciju u tkivo postoje za različite antibiotike, uključujući piperacillin, sa subterapijskim koncentracijama u

tkivu, uobičajenim u ranoj fazi lečenja, posebno kod pacijenata sa septičnim šokom koji se leče vazopresorima (Joukhadar i sar, 2001).



Slika 2- Faktori koji utiču na izmenjenu betalaktamski PK i metode za prevazilaženje izmenjene PK. ARC, povećani bubrežni klirens; AKI, akutno oštećenje bubrega; Cl, klirens; ECMO, ekstrakorporalna membranska oksigenacija; PK, farmakokinetika; RRT, terapija zamene bubrežne funkcije; TDM, terapijsko praćenje leka; Vd, volumen distribucije (Williams i sar, 2019).

Promene bubrežne funkcije - Mnogi od najčešće korišćenih antibiotika kod kritično obolelih pacijenata podležu bubrežnom klirensu i stoga će promene u bubrežnoj funkciji uticati na koncentracije tih antibiotika. Iako je standardna praksa smanjiti dozu antibiotika u prisustvu bubrežne disfunkcije, akutnog oštećenja bubrega (AKI), ili terapije zamene bubrežne funkcije (RRT), kako bi se izbegla toksičnost kod kritično obolelog, manje se obraća pažnja na činjenicu da se glomerularna filtracija može povećati kod nekih pacijenata kao rezultat fenomena poznatog kao povećani bubrežni klirens (ARC), što predstavlja potencijalni razlog za 'nedovoljno doziranje'

(Roberts i sar, 2014b). Sepsa kao etiološki faktor akutnog bubrežnog oštećenja zabeležena je kod više od 60 % bolesnika sa akutnim bubrežnim oštećenjem, koji su hospitalizovani najkraće 48 časova na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine (Uvelin, 2014).

Povećani bubrežni klirens (*Augmented renal clearance*) - ARC zavisi od patofiziološkog odgovora na infekciju, kao i primenjenih mera lečenja (npr. resuscitacija tečnostima i upotreba vazopresora), koje su takođe povezane sa ranim povećanjem minutnog volumena srca i pojačanom perfuzijom vitalnih organa. Za bubrege, ova povećana perfuzija dovodi do povećane eliminacije leka i stoga značajno povećane glomerularne filtracije i klirensa hidrofilnih supstanci uključujući antibiotike (npr. aminoglikozide, betalaktame i glikopeptide). Povećani bubrežni klirens, koji se definiše kao klirens kreatinina (CrCL) preko 130 mL/min, se sve češće primećuje kod kritično oboljelih sa normalnom koncentracijom kreatinina u serumu. Obično se javlja kod mlađih muškaraca sa traumom, sepsom, opekom, hematološkim malignitetom ili pankreatitisom. Udy i sar. (2012) su pokazali da do 82% pacijenata koji pokazuju ARC neće postići terapijske koncentracije antibiotika standardnim doziranjem.

Sa druge strane, smanjena perfuzija bubrega, dovodi do AKI i smanjenog klirensa antibiotika koji se eliminišu putem bubrega. AKI se identificuje po povišenim koncentracijama kreatinina u serumu ili padu izlučivanja urina i tada je potrebno odgovarajuće smanjenje doze kako bi se osigurala terapijska, netoksična izloženost antibioticima (Bagshaw i sar, 2008). Važno je da smanjenja doze nisu potrebna u prisustvu AKI za antibiotike sa širokim terapijskim indeksom i gde je klirens zavisao od više puteva eliminacije, a nebubrežni klirens ima visok udio (npr. ceftriaxon, flukloksacilin i ciprofloksacin imaju i hepatički i bubrežni klirens).

Zamena bubrežne funkcije (*Renal replacement therapy, RRT*) je indikovana u cilju eliminacije metaboličkih produkata i/ili uklanjanja viška tečnosti. RRT može biti u obliku kontinuirane zamene bubrežne funkcije (CRRT) ili intermitentne hemodialize (IHD) ili hibridnog oblika prethodne dve, kao što je kontinuirana dijaliza niske efikasnosti (SLED). CRRT je daleko najčešći oblik RRT-a kod kritično oboljelih, iako su hibridni oblici RRT-a sve češći. Uopšteno,

lekovi s visokim Vd (>1 L/kg), lipofilni lekovi i/ili lekovi s visokim procentom vezivanja za proteine ($>80\%$) se slabo eliminišu putem RRT (Choi i sar, 2009).

Budući da ne postoji standardizovani pristup primene RRT, sa izuzetkom IHD, klirens antibiotika može biti vrlo varijabilan u različitim modalitetima RRT. Nedavni radovi naglašavaju izazove u doziranju betalaktama, gde kod 10-50% kritično obolelih nije postignuta ciljna koncentracija antibiotika (Roberts i sar, 2012). Doziranje antibiotika tokom RRT trebalo bi biti individualno za pacijenta spram modaliteta RRT.

Disfunkcija jetre. Disfunkcija jetre je česta kod sepse, dok je akutna jetrena slabost indukovana sepsom retka i javlja se kod $<2\%$ pacijenata (Angus i sar, 2001). Na oštećenje jetre izazvano sepsom ukazuje povećanje koncentracije serumske alanin transaminaze i povećani nivoi bilirubina. Tačna etiologija disfunkcije jetre kod sepse nije poznata. Nesumnjivo, veliki broj disfunkcija jetre kod pacijenata sa septičkim šokom je posledica centrilobularne nekroze, usled loše perfuzije jetre. Kod kritično obolelih načešće je uzrokovanu holestazom ili hepatocelularnim oštećenjem usled infekcije, koji nastaju usled imunog odgovora na bakterijske toksine i sam toksin. Oštećenje jetre takođe može biti posedica hipoperfuzije, hemolize ili direktnog oštećenja hepatotoksinima (npr. rifampicinom) (Chand, 2007). Procena rezidualne funkcije jetre kod akutnog otkazivanja jetre je uglavnom klinička, praćena je povišenjem jetrenih enzima, bilirubina i amonijaka i/ili smanjenjem sintetske funkcije (faktori koagulacije). Tamo gde je disfunkcija jetre uzrokovana holestazom ili hepatocelularnim oštećenjem, metabolizam jetre se može značajno smanjiti što dovodi do akumulacije antibiotika koji se metabolišu putem jetre. Smanjenje sinteze albumina u jetri takođe može promeniti farmakokinetiku antibiotika koji se u visokom procentu vezuju za proteine (Ulldemolins i sar, 2011b).

Pored specifičnih entiteta akutnog fulminantnog otkazivanja jetre i dekompenzovane hronične insuficijencije jetre, disfunkcija jetre predstavlja čestu pojavu kod kritično obolelih (Hawker, 1991). Ponekad, za one kritično obolele koji nemaju disfunkciju jetre, jetreni klirens leka može se zapravo povećati u prisustvu akutne bubrežne insuficijencije, kao što je slučaj s antibioticima sa dvostrukim putevima eliminacije, npr. ciprofloksacin (Jones, 1997). Stoga je od vitalnog značaja da se razmotri neki oblik evaluacije jetrene funkcije (bilo kvantitativni ili kvalitativni) pre formulisanja režima doziranja antimikrobnih lekova. Međutim, precizno

određivanje klirensa antimikrobnih lekova putem jetre je teško i može varirati u zavisnosti od stepena osnovne disfunkcije jetre, te postoji mogućnost za odabirom alternativnog antibiotika onda kada se očekuje oslabljena jetrena funkcija. Ovo je posebno važno kada se očekuje pojava hepatotoksičnosti povezana sa određenim antibioticima. Podaci o poremećenom klirensu antibiotika usled jetrene disfunkcije dostupni su iz nekih radova koji prijavljuju različite mehanizme klirensa leka kod kritično obolelih (Li i sar, 2009).

Kardiovaskularna disfunkcija. Ranu sepsu prati smanjenje sistemskog vaskularnog otpora i visok minutni volumen srca (MacKenzie, 2001). Depresija miokarda koju karakteriše hipotenzija, ili šok je karakteristika teškog oblika sepse (Sato i sar, 2015). Nekoliko citokina ima direktno toksično dejstvo na kardiomiocite. Blagi porast cirkulišućih srčanih troponina je često prisutan kod sepse i ukazuje na njenu težinu. Depresija miokarda pogađa i desnu i levu komoru i ovakav nalaz razlikuje depresiju miokarda izazvanu sepsom od ishemiske disfunkcije miokarda izazvane koronarnom aterosklerozom. Depresija miokarda izazvana sepsom može biti ozbiljna i praćena smanjenjem ejekcione frakcije leve i desne komore, što zahteva terapiju inotropnim agensima (Hotchkiss i sar, 2016). Oksidativni i nitrozativni stres (nakupljanje reaktivnih molekula kiseonika i azota) takođe doprinose kardiovaskularnoj i insuficijenciji drugih organa, što je jedan od osnovnih uzroka hipoksije tkiva (Galley, 2011).

Promene protoka krvi u malim krvnim sudovima, koje su uzrokovane sepsom, mogu imati važne efekte na isporuku leka do organa za izlučivanje kao i do mesta infekcije. Za većinu bakterijskih infekcija, mesto infekcije je najčešće intersticijalna tečnost u tkivima. Mikrovaskularna disfunkcija može dovesti do smanjene perfuzije na mestu infekcije i tako da dovede do odloženog postizanja terapijskih koncentracija antibiotika. Ovo je prepostavljeni mehanizam neuspela antibiotske terapije kod pacijenata sa septičkim šokom. Opisane su disproporcije u koncentracijama u tkivu i plazmi kod pacijenata sa pomeranjem tečnosti u treći prostor, kapilarnim curenjem i edemima (Joukhader i sar, 2001).

Smernice SSC iz 2021. preporučuju noradrenalin kao vazopresor prvog izbora. Ukoliko noradrenalin nije dostupan, adrenalin ili dopamin se mogu koristiti kao alternative, ali sa oprezom kod pacijenata sa rizikom od aritmija. Ukoliko se noradrenalinom ne postiže zadovoljavajući srednji arterijski pritisak (mean arterial pressure- MAP) preporučuje se dodavanje vazopresina

umesto daljeg povećanja doze noradrenalina (vazopresin započeti onda kada je doza noradrenalina između 0,25-0,5mcg/kg/min). Ukoliko se zadovoljavajući MAP ne postiže ni ovom dvojnom vazopresornom terapijom, preporučuje se uvođenje adrenalina. Smernice SSC ne podržavaju upotrebu terlipresina u septičnom šoku.

Promenjene tehnike administracije. Kako bi se povećala verovatnoća postizanja terapijskih ciljeva za sistemski primenjene antibiotike, postoje dva glavna pristupa prilagođavanju standardnih režima: 1) izmenjene tehnike primene kao što je doziranje jednom dnevno, ili produžena infuzija koja se često zasniva na objavljenim studijama specifičnog režima doziranja i /ili 2) prilagođavanje doze koje je vođeno terapijskim praćenjem lekova (TDM). Postoje brojne PK studije koje primenjuju simulacije doziranja za identifikaciju optimizovanih režima za postizanje PK/PD ciljeva, za infekcije uzrokovane organizmima, s višim MIC-om u osnovi izmenjene PK. Takav pristup doziranju nije individualizovan sam po sebi kada se primenjuje na populacijskom nivou, već je oblik terapijske adaptacije osmišljen da poveća efikasnost antibiotika.

Studije za betalaktame sugerisu da produženje trajanja infuzije (bilo za 40-50% intervala doziranja (tj. 3-4 sata), ili kao kontinuirana infuzija) karakteriše veća verovatnoća postizanja PK/PD ciljeva od standardnog bolus doziranja kod kritično obolelih (Lomaestro i sar, 2005; Nikolau i sar, 2001). Istraživači nastoje da ispitaju klinički značaj upotrebe produženih infuzija prospektivnim randomizovanim kontrolisanim studijama koje ukazuju na potencijalnu prednost kontinuiranih infuzija za kritično obolele sa teškom sepsom (Roberts i sar, 2009b). Dok neke meta-analize ovih studija nisu uspele da kvantifikuju definitivne prednosti bilo za povremene ili produžene infuzije betalaktama, ove studije često nisu stratifikovane za pacijente sa izmenjenom PK ili smanjenom osjetljivošću. Na primer, u jednoj studiji promene pristupa doziranju betalaktama na intenzivnoj nezi, nije utvrđeno da je primena produžene infuzije klinički korisna u odnosu na povremenu infuziju – verovatno zbog visokog udela osjetljivih patogena u tom odeljenju intenzivne nege. Niski MIC-ovi značili su da su standardne infuzije već postigle potrebne PK/PD pragove kod velike većine pacijenata (Arnold i sar, 2013).

Betalaktamski antibiotici mogu biti podložni promenama važnih farmakokinetičkih parametara u sepsi i septičnom šoku, što na kraju rezultira njihovim subterapijskim koncentracijama (Mohd i sar, 2012). Za razliku od konvencionalnih intermitentnih infuzija

(infuzija \leq 30 minuta), primena produžene i.v. infuzije, bilo kao produžena infuzija (antibiotik infundiran tokom najmanje polovine intervala doziranja), ili kao kontinuirana infuzija, rezultuje održivim koncentracijama betalaktama koje se usklađuju sa farmakodinamikom ovih lekova. Dve meta-analize dale su slične rezultate koji potvrđuju smanjenu kratkoročnu smrtnost (RR, 0,70; 95% CI, 0,57-0,87) sa produženom infuzijom beta-laktama (Roberts i sar, 2016; Vardakas i sar, 2018). Nijedno ispitivanje nije procenilo neželjene efekte kontinuirane infuzije, a poželjni efekti su bili smatrani dominantnim, dok je ukupan kvalitet dokaza bio umeren. Produžena infuzija je izvodljiva intervencija ako je prisutan odgovarajući i.v. pristup i dostupni resursi kako bi se osiguralo da se betalaktam infundira potrebno vreme, što može predstavljati značajan problem tamo gde su resursi ograničeni.

Primena pune (loading) doze antibiotika pre produžene infuzije je neophodna da bi se izbegla odlaganja u postizanju efektivnih koncentracija betalaktama. Tokom terapije, i produžena i kontinuirana infuzija će zauzeti venski kateter duže vreme nego što bi to bio slučaj sa intermitentnom infuzijom, te je potrebno uzeti u obzir stabilnost leka i kompatibilnost medikamenata da bi se osigurala efikasnost antibiotika i drugih i.v. primenjenih lekova. Smanjenje kratkoročnog mortaliteta kod produžene infuzije betalaktama predstavlja značajnu intervenciju, koja je izvodljiva sa zanemarljivim implikacijama na troškove i nema podataka koji ukazuju na negativne posledice primene produžene infuzije. Shodno tome, predlaže se produžena infuzija betalaktama u odnosu na konvencionalnu bolus infuziju kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom ukoliko je dostupna neophodna oprema. Za dugoročne ishode su potrebna dalja istraživanja, kao i za uticaj na pojavu antimikrobne rezistencije i za troškove produžene u odnosu na bolus infuziju betalaktama (Lipman i sar, 2019).

Terapijsko praćenje lekova (TDM) koristi se za smanjenje toksičnosti lekova, ali se kod kritično obolelih sve više koristi za optimizaciju doziranja u prisustvu ozbiljno poremećene PK. TDM se oslanja na direktno merenje koncentracije antibiotika u serumu uz pravovremenu povratnu informaciju kliničaru, koji bi tumačio rezultat u kontekstu terapijskog raspona. Adekvatnost izmerene koncentracije može se tumačiti direktnim poređenjem vrednosti pojedinačne koncentracije sa terapijskim ciljem, ili opisom izloženosti antibioticima korišćenjem

nelinearne regresije ili Bayesovih tehnika. Doze se zatim mogu povećati, ili smanjiti prema proceni kliničara ili softvera za doziranje.

Značajno je razumeti važnost slobodne frakcije antibiotika u uzorku krvi u cilju preciznog tumačenja izloženosti antibiotiku, jer su samo koncentracije slobodnog leka farmakološki aktivne. Poznavanje slobodnih koncentracija je najvažnije za visoko vezane antibiotike (Wong i sar, 2013).

2.2.Karakteristike ispitivanih betalaktamskih antibiotika

Cefepim

Cefepim je hidrosolubilni antibiotic sa relativno malim volumenom distribucije, niskim stepenom vezivanja za proteine plazme, što mu obezbeđuje relativno visok stepen slobodne frakcije u plazmi (Abdul-Aziz i sar, 2020).

Cefepim se kompletno resorbuje posle intamuskularne injekcije. Posle doze od 1-2 g u krvi se postižu maksimalne koncentracije od 26-59 mcg/ml (Cefim, 2017). Raspodelna zapremina cefepima je 18L. Ne postoje podaci o kumulaciji cefepima kod višekratne primene u 8-časovnom intervalu. Vezivanje za proteine plazme je 19% i ne zavisi od koncentracije u plazmi. Plazmatsko poluvreme izlučivanja je oko 2 sata. Većinom se izlučuje putem bubrega nepromenjen, glomerularnom filtracijom i u manjem procentu tubularnom sekrecijom, anjonskim transportnim mehanizmom (Fresenius, 2019).

Cefepim poput svih betalaktamskih antibiotika ispoljava sporo, vremenski zavisno delovanje, za koje je potrebno održavati njegove koncentracije iznad minimalnih inhibitornih 40-70% vremena tokom terapije. Međutim, ako se radi o manje osetljivim bakterijama, ovaj interval se povećava na čak do 100%. Cefepim poseduje i slabo izraženo koncentracijski zavisno delovanje, koje dolazi do izražaja kod koncentracija od $4 \times MIC$, tako da povećanje koncentracija doprinosi njegovom delovanju (Sabo i sar, 2010).

Ovaj antibakterijski lek rezistentan je na dejstvo betalaktamaza za koje poseduje nizak afinitet i ne indukuje proizvodnju betalaktamaza (Grassi i sar, 1993).

Uobičajene doze kod teških infekcija su 2 g primenjene svakih 12 sati. Kod veoma teških infekcija (nozokomijalna pneumonija, bakterijske infekcije kod neutropeničnih pacijenata), doze se daju na 8 sati. Produženje intervala između doza potrebno je samo kada je klirens kreatinina ispod 30ml/min.

Granične vrednosti za cefepim

Tabela 1. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) granične vrednosti MIK za cefepim (Cefim, 2017).

Patogen	Osetljiv	Rezistentan
Enterobacteriaceae	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 4 \text{ mg/L}$
Pseudomonas aeruginosa 1	$\leq 8 \text{ mg/L}$ 1)	$> 8 \text{ mg/L}$ 1)
Staphylococcus spp.2	_2)	_2)
Streptococcus spp. (grupe A, B, C, G)3)	_3)	_3)
Streptococcus pneumoniae	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
Haemophilus influenzae	$\leq 0,25 \text{ mg/L}$	$> 0,25 \text{ mg/L}$
Moraxella catarrhalis	$\leq 4 \text{ mg/L}$	$> 4 \text{ mg/L}$
Nezavisno od vrste	$\leq 4 \text{ mg/L}$	$> 8 \text{ mg/L}$

1) Granične vrednosti se odnose na terapiju visokim dozama (2 g tri puta dnevno).

2) Rezultati testa za oksacilin odnosno cefoksitin su dobijeni na Staphylococcus spp. Procenjeno je da je meticilin(oksacilin)-rezistentni stafilokok rezistentan na cefalosporine.

3) Rezultati testa za penicilin G su dobijeni na Streptococcus spp. (grupa A, B, C, G).

Piperacilin/tazobaktam

Piperacilin/tazobaktam je kombinacija dva betalaktamska antibiotika-piperacilina iz grupe ureidopenicilina i tazobaktama, inhibitora betalaktamaza.

Najveće koncentracije piperacilina i tazobaktama nakon 4 g/0,5 g primjenjenih intravenskom infuzijom tokom 30 minuta su 298 µg/ml, odnosno 34 µg/ml.

I piperacilin i tazobaktam su oko 30% vezani za proteine plazme. Prisustvo drugog jedinjenja ne utiče na vezivanje za proteine piperacilina ili tazobaktama. Piperacilin i tazobaktam se eliminišu putem bubrežnog glomerularnog filtracijom i tubularnom sekrecijom, a u manjem procentu putem žuči. Nakon pojedinačne ili višestrukih doza piperacilina/tazobaktama zdravim osobama, poluvreme eliminacije piperacilina i tazobaktama u plazmi kreće se od 0,7 do 1,2 sata i ne menja se sa promenom doze ili trajanja infuzije. Poluvreme eliminacije piperacilina i tazobaktama produžavaju se kod bubrežne insuficijencije (Tazocin, 2019).

Piperacilin poput svih betalaktamskih antibiotika ispoljava sporo, vremenski zavisno delovanje, za koje je potrebno odražavati njegove koncentracije iznad minimalnih inhibitornih 40-70% vremena tokom terapije, optimalno iznad 50% (Burges i sar, 2002). Međutim, ako se radi o manje osetljivim bakterijama, ovaj interval se povećava na čak do 100%. Često se koristi za lečenje mnogih nazokomijalnih infekcija, naročito uzrokovanih sa *Pseudomonas aeruginosa*.

Granične vrednosti za piperacilin/tazobaktam

Tabela 2. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) granične vrednosti MIK za piperacilin/tazobaktam (2009-12-02, v1) (Tazocin, 2019).

Patogen	Granične vrednosti vezano za vrstu ($S\leq/R>$)
Enterobacteriaceae	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Gram-negativni i gram-pozitivni anaerobi	8/16
Granične vrednosti nevezano za vrstu	4/16

Za svrhu ispitivanja osetljivosti, koncentracija tazobaktama je 4 mg/L. Osetljivost streptokoka je zaključena na osnovu osetljivosti za penicilin. Osetljivost stafilokoka je zaključena na osnovu osetljivosti za oksacilin.

Meropenem

Meropenem se uobičajeno primenjuje intavenskom infuzijom tokom 15 do 30 minuta. Alternativno, doza do 1 g se može primeniti kao intravenska bolus injekcija tokom 5 minuta. Nema podataka o bezbednoj primeni 2 g meropenema u vidu intravenske bolus injekcije kod odraslih (Merocid, 2017). Doze do 2 g tri puta dnevno kod odraslih i adolescenata, kao i doze do 40 mg/kg tri puta dnevno kod dece mogu biti odgovarajuće za lečenje nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije izazvane manje osetljivim bakterijskim vrstama (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) ili za lečenje veoma teških infekcija. Produženje intervala između doza potrebno je samo kada je vrednost klirensa kreatinina ispod 51ml/min.

Prosečno vezivanje meropenema za proteine plazme je oko 2% i ne zavisi od koncentracije leka.

Slično ostalim beta-laktamskim antibioticima, pokazano je da je dužina vremena u kome je koncentracija meropenema veća od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIK$) u korelaciji sa njegovom efikasnošću.

Granične vrednosti za meropenem

Kliničke granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je utvrdio Evropski odbor za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing, EUCAST) su prikazane u nastavku.

Tabela 3. EUCAST kliničke MIK granične vrednosti za meropenem (2013-02-11, v 3.1) (Merocid, 2020)

Organizam	Osetljiv (S) (mg/L)	Rezistentan (R) (mg/L)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus grupe A, B, C, i G	prema penicilinu	prema penicilinu
Streptococcus pneumoniae	≤ 2	> 2
Viridans grupa streptococci	≤ 2	> 2
Staphylococcus spp.	prema cefoksitinu	prema cefoksitinu
Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis	≤ 0,25	> 0,25
Gram-pozitivni anaerobi, osim Clostridium difficile	≤ 2	> 8
Gram-negativni anaerobi	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve*	≤ 2	> 8

* Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve su određene pomoću podataka o odnosu farmakokinetike/farmakodinamike i nezavisne su od MIK vrednosti specifičnih sojeva. Koriste se za sojeve koji nemaju specifične granične vrednosti. Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve su izvedene na osnovu sledećeg doziranja: EUCAST granične vrednosti odnose se na primenu meropenema u dozi od 1000 mg, tri puta dnevno, intravenski tokom 30 minuta, kao najmanja doza. Primena 2 g tri puta dnevno je razmatrana kod teških infekcija i u određivanju I/R vrednosti.

3. CILJEVI I HIPOTEZE

Ciljevi ovog istraživanja su bili sledeći:

1. Analizirati ispitivani dozni režim primene betalaktamskih antibiotika kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom u jedinici intenzivne nege u kontekstu PK, PD i kliničkih parametara
2. Uporediti kliničke ishode ispitivane i kontrolne grupe pacijenata.
3. Dati preporuke o mogućnostima primene ispitivanog režima doziranja radi optimizacije antibiotičke terapije u kontekstu dobijenih PK/PD parametara kod ispitivanih pacijenata.

U radu smo testirali sledeće radne hipoteze:

1. Ispitivani dozni režim primene betalaktamskih antibiotika kod pacijenata sa sepsom i septičnim šokom nije u potpunosti usklađen sa PK i PD parametrima kao pokazateljima uspešnog kliničkog ishoda.
2. Klinički ishodi u grupi sa ispitivanim režimom doziranja antibiotika imaju lošiji terapijski ishod u poređenju sa kontrolnom grupom.
3. Ispitivani režim doziranja antibiotika nije optimalan u kontekstu PK/PD parametara kod ispitivanih pacijenata.

4. MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno tokom 2019. godine u Kliničkom centru Vojvodine (KCV), u operativnom bloku Urgentnog centra (UCKCV), na odeljenju anestezije i reanimacije na odeljenju urgentne hirurgije UCKCV. Ako je tokom perioda ispitivanja pacijent premešten na drugo odeljenje, praćenje pacijenta je nastavljeno prema planu ispitivanja.

Farmakokinetiski deo ispitivanja – određivanje koncentracija betalaktamskih antibiotika i izračunavanje farmakokinetičkih parametara sprovedeno je na Zavodu za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Mikrobiološke analize izvedene su na Institutu za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine.

Etičko odobrenje dobijeno je od Etičke komisije kliničkog centra Vojvodine i etičke komisije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

4.1.Uzorak

Ispitivanje je bilo prospektivno - retrospektivno, otvoreno, kontrolisano. Ispitivani uzorak sačinjavalo je 40 pacijenata sa sepsom i septičkim šokom, koji su bili hospitalizovani u Urgentni centar KCV radi lečenja. Pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju (prisutni klinički i laboratorijski parametri sepse, odnosno septičkog šoka, uzimanje betalaktamskog antibiotika) bili su uključeni u studiju nakon dobijanja saglasnosti (od strane ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika) za izvođenje ispitivanja. U ispitivanje su uključeni ispitanici tokom perioda praćenja od 12 meseci u Urgentnom centru KCV tokom cele 2019 godine (1. januar – 31. decembar), koji su zadovoljavali kriterijume za uključivanje u studiju, s obzirom da nakon planiranih 6 meseci nije prikupljen dovoljan broj ispitanika neophodan za statističku obradu rezultata.

Kriterijumi za uključivanje bili su:

- prisutni klinički i laboratorijski parametri sepse, odnosno septičkog šoka,
- prethodno izveden operativni zahvat u abdomenu,
- indikovano uzimanje betalaktamskog antibiotika,
- saglasnost pacijenata ili njegovih najbližih za učešće u ispitivanju.

Kriterijumi za isključivanje bili su:

- nemogućnost uzimanja uzorka krvi odnosno praćenja koncentracije antibiotika u krvi,
- promena ordiniranog antibiotika u smislu zamene betalaktamskog antibiotika drugim,
- potreba za sprovođenjem zamene bubrežne funkcije (dijaliza),
- odluka pacijenta da više ne učestvuje u ispitivanju.

Pacijenti su nakon razgovora sa ispitivačem i dobijanja informacije o ispitivanju u pisanom obliku, ako su bili voljni i u mogućnosti, potpisali informisani pristanak za učešće u ispitivanju. U slučaju nemogućnosti, pristanak za uzimanje uzorka krvi je tražen od pratilaca, a nakon poboljšanja stanja pacijenata od njih je tražen pristanak za korišćenje njihovih podataka (Informacija za ispitnike i Tekst informisanog pristanka su u prilogu).

Kontrolnu grupu sačinjavalo je 30 pacijenata koji su tokom perioda od godinu dana pre početka studije (cela 2018. godina) bili lečeni standardnim režimom primene ispitivanih antibiotika. Standardni režim primene ispitivanih antibiotika podrazumeva do sada primenjivane režime doziranja antibiotika za iste indikacije kao kod ispitivane grupe. Dobijeni rezultati kliničke studije ispitivane grupe su se po kliničkim ishodima uporedili sa kontrolnom grupom (istorijska kontrola). Kao parametre kliničkog ishoda upoređivali smo MVP, APACHE II skor, SOFA skor, kumulativnu dozu vazpresora, ukupni bilans tečnosti i 28 – dnevnu smrtnost.

Kriterijumi za uključivanje u kontrolnu grupu pacijenata bili su:

- prisustvo kliničkih i laboratorijskih parametri sepse, odnosno septičkog šoka,
- prethodno izveden operativni zahvat u abdomenu,
- da je bilo indikovano uzimanje ispitivanog betalaktamskog antibiotika.

Ispitivani antibiotici

Ispitivani pacijenti dobijali su jedan od tri betalaktamska antibiotika (cefepim, piperacilin ili meropenem), koji je primjenjen prema ispitivanom doznom režimu. Ispitivani dozni režim primjenjenog antibiotika podrazumeva primenu većih doza antibiotika (ne većih od maksimalnih dnevnih doza) u određenom vremenskom razmaku, koji treba da obezbedi optimalne terapijske koncentracije tokom dužeg vremenskog perioda između doziranja. Tokom 2018. godine, kod najvećeg broja pacijenata sa Dg. sepse u JIN Urgentnog centra, koji su primali betalaktamske antibiotike, režim doziranja je podrazumevao primenu srednjih i viših doza betalaktamskih antibiotika tokom 30 minutne infuzije (kontrolna grupa). S obrizom da su uzročnici u JIN najčešće bakterije koje već imaju razvijen određen stepen rezistencije i činjenice da održavanje koncentracija iznad MIC-a tokom dužeg perioda između doza doprinosi boljem terapijskom ishodu, naš ispitivani režim doziranja podrazumevao je primenu viših doza betalaktamskog antibiotika tokom produženog vremena primene od 60 minuta, što je u skladu sa opštim smernicama o primeni betalaktamskih antibiotika kod teških infekcija kakva je sepsa. Na taj način smo želeli da ispitamo režim doziranja, koji je već primenjivan u praksi kod jednog broja pacijenata uz produženo vreme primene (60 min), kako bismo na osnovu dobijenih PK/PD parametara mogli da procenimo i predvidimo njegovu efikasnost u zavisnosti od osetljivosti uzročnika i farmakokinetike antibiotika kod ispitanika.

Cefepim: prašak za rastvor za injekciju/infuziju; 1000 mg; bočica staklena.

Ispitivani dozni režim: U našem ispitivanju cefepim je primjenjen kod ispitanika u dozi od 2 g na 8 sati i.v. infuzijom tokom 60 minuta.

Piperacilin/tazobaktam: prašak za rastvor za infuziju; 4 g + 0,5 g; bočica.

Ispitivani dozni režim: U našem ispitivanju piperacilin/tazobaktam je primenjen kod ispitanika u dozi od 4,5 g na 6 sati i.v. infuzijom tokom 60 minuta.

Meropenem: prašak za rastvor za injekciju/infuziju; 1000 mg; bočica staklena.

Ispitivani dozni režim: U našem ispitivanju meropenem je primenjen kod ispitanika u dozi od 2 g na 8 sati i.v. infuzijom tokom 60 minuta.

4.2.Način ispitivanja

Ispitivanje je bilo prospektivno - retrospektivno, otvoreno, kontrolisano.

Kod ovih pacijenata je sprovedeno sledeće:

- određivanje koncentracija antibiotika,
- mikrobiološke analize,
- pranje kliničkih i laboratorijskih parametara težine bolesti.

Uporedno su prikupljani uzorci krvi za određivanje farmakokinetskih parametara kao i kliničko-biohemski parametara.

Tokom primene jednog od betalaktamskih antibiotika uzimali smo uzorce krvi i to na početku primene i tokom prva tri dana terapije. Uzorci su uzimani svaki put pre infuzije i 10 minuta posle završetka infuzije. Količina krvi koja je uzimana pri pojedinačnom uzorkovanju iznosila je 1ml. U zavisnosti od načina primene betalaktamskih antibiotika uzimalo se do maksimalno 15 uzoraka (u periodu od 72 sata) po pacijentu, što znači da je ukupna količina krvi uzeta od jednog pacijenta tokom ogleda neophodna za farmakokinetske analize iznosila do 15 ml krvi. Uzorci su

na Zavodu za farmakologiju i toksikologiju centrifugirani, a serum je čuvan u zamrzivaču na -80°C do trenutka pripreme uzorka za merenje koncentracije.

Uzorci krvi za mikrobiološke analize transportovani su na Institut za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine, gde su izvršene analize.

Od kliničkih parametara i biomarkera inflamacije određivani su: prokalcitonin (PCT), C reaktivni protein (CRP), APACHE II skor (APACHE II score-Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score), neutrofili, limfociti, eozinifili, albumini, laktati, jetreni i bubrežni parametri, SOFA skor (SOFA score Sepsis – Related Organ Failure Assessment Score), kao i klinički ishod (28-dnevna smrtnost, kumulativna doza vazopresora, vreme provedeno na mehaničkoj ventilaciji pluća) i podnošljivost primenjenih antibiotika (neželjena dejstva).

- praćenje kliničkog ishoda terapije i procena njihove korelacije sa praćenim PK/PD indikatorima. Klinički ishod antibiotske terapije praćen je analizom navedenih kliničko-biohemijskih parametara koji ukazuju na klinički ishod.
- upoređivanje dobijenih rezultata ispitivane grupe sa kontrolnom grupom.
- pisanje preporuka o optimalnosti ispitivanog režima doziranja antibiotika.

4.2.1. Klinički deo ispitivanja

U kliničkom delu određivali smo i pratili pojedine kliničke faktore, koji se kod pacijenata sa sepsom mogu posmatrati kao prediktori kliničkog ishoda odnosno uspešnosti terapije (starost, telesna masa, visina, PCT, APACHE 2 skor, vreme provedeno na mehaničkoj ventilaciji (MVP), prokalcitonin, laktati, neutrofili, limfociti, eozinofili, SOFA skor, CRP, 28 - dnevna smrtnost).

Klinički ishod antibiotske terapije praćen je analizom navedenih parametara koji ukazuju na klinički tok infekcije.

Dobijeni rezultati kliničke studije ispitivane grupe su se po kliničkim ishodima uporedili sa kontrolnom grupom (istorijska kontrola) pacijenata koji su pre početka studije bili lečeni standardnim režimom primene. Kao parametre kliničkog ishoda upoređivali smo MVP, APACHE II skor, SOFA skor, kumulativnu dozu vazpresora, ukupni bilans tečnosti i 28 – dnevnu smrtnost.

4.2.2. Analitički deo ispitivanja

Mikrobiološke analize

Mikrobiološke analize sa određivanjem MIC za izolovane bakterije sprovedene su na Zavodu za mikrobiologiju, na Institutu za javno zdravlje Vojvodine. Pošto se nije dobio dovoljan broj izolata iz hemokulture (6), koristili smo podatke o najčešćim bakterijskim uzročnicima sepse izolovanim iz hemokulture iz jedinica intenzivne nege KCV tokom 1-godišnjeg perioda (2014) iz literaturnih podataka (Popović, 2018), a vrednosti MIC (granična vrednost) za najčešće izolate iz baze podataka Evropskog komiteta za ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove (EUCAST) za 2021. godinu. Iako su lokalni institucionalni podaci poželjni, tamo gde oni nisu dostupni, za procenu doziranja, prema preporuci, koristili smo pristup da u jedinicama intenzivne nege najčešće izoluju manje osetljivi uzročnici, pa je prema tome uzeta u analizu granična vrednost MIC-a za osetljive uzročnike (kod povećane izloženosti). Posebno su iz baze podataka EUCAST-a analizirane granične tačke za MIC sojeva bez stečenih mehanizama rezistencije (wild) i granični MIC koji pokriva 90% sojeva sa prisutnim fenotipskim mehanizmom rezistencije (MIC_{90}).

EUCAST-ove granične vrednosti se koriste da kategoriju rezultat antibiograma u tri kategorije osetljivosti:

S - Osetljiv, standardni režim doziranja: Mikroorganizam je kategorisan kao *Osetljiv, standardni režim doziranja*, kada postoji velika verovatnoća terapijskog uspeha uz korišćenje standardnog režima doziranja antimikrobnog agensa.

I - Osetljiv, povećana izloženost: Od 2019.godine, mikroorganizam je kategorisan kao *Osetljiv, povećana izloženost* kada postoji velika verovatnoća terapijskog uspeha, jer se izloženost

antimikrobnom agensu povećava prilagođavanjem režima doziranja ili njegovim koncentrisanjem na mestu infekcije (ranije Intermedijarno osetljiv). Izloženost je funkcija načina primene, doze, intervala doziranja, vremena infuzije, kao i distribucije, metabolizma i izlučivanja antimikrobnog agensa koja utiče na mikroorganizam na mestu infekcije.

R - Rezistentan: Mikroorganizam je kategorisan kao *Rezistentan* kada postoji velika verovatnoća neuspeha terapije, čak i kada se povećava izloženost antimikrobnom agensu.

Kako bi se pojednostavile EUCAST tabele, "Osetljiv, povećana izloženost" (kategorija I) nije navedena. Ona se tumači kao vrednosti između graničnih vrednosti S i R. Na primer, za granične vrednosti MIC-a navedene kao $S \leq 1 \text{ mg/L}$ i $R > 8 \text{ mg/L}$, kategorija I je 2-8 (odnosno > 1 do 8) mg/l. Zbog toga smo mi u radu, s obzirom da se u jedinicama intenzivne nege retko sreću uzročnici koji pripadaju tzv. Wild sojevima, koristili granične vrednosti osetljivosti za MIC pojedinih uzročnika. U prethodno navedenom slučaju, vrednost MIC-a bi iznosio 8 mg/L ($R > 8 \text{ mg/L}$). Vrednosti MIC_{90} dobijene su iz tabele i grafikona distribucije osetljivosti uzročnika sa prisutnim fenotipskim mehanizmom rezistencije za analizirane antibiotike (EUCAST). Kao što je navedeno, za graničnu vrednost MIC_{90} uzeta je najveća vrednost MIC-a koja pokriva 90% sojeva. Podaci o vrednostima MIC-a za najčešće uzročnike uzeti su iz EUCAST Tabele graničnih vrednosti verzija 12.0, važeća od 01.01.2022.

Još jedno važno pitanje za lečenje infekcija kod kritično obolelih je da su MIC granične vrednosti koje su objavile grupe kao što je *Evropski komitet za osetljivost i testiranje na antimikrobne lekove (EUCAST; dostupno na www.eucast.org)* često određene korišćenjem izloženosti antibioticima kod pacijenata koji nisu kritično oboleli. Iz toga sledi da ako pojedinačni pacijent ima duboko izmenjenu PK i inficiran je patogenom s MIC-om na ili blizu granične tačke, tada upotreba standardnog fiksnog režima može povećati verovatnoću nedovoljnog doziranja antibiotika.

Određivanje koncentracije antibiotika

Koncentracije ispitivanih antibakterijskih lekova određivane su metodom tečne hromatografije visokih performansi (HPLC – eng. high performance liquid chromatography) uz pomoć HPLC sistema, Dionex USA sa UV detektorom.

Nakon uzorkovanja krvi bez antikoagulansa, u predviđenim vremenskim intervalima, serum je odvajan je centrifugiranjem krvi pri brzini od 3000 obrtaja/min posle završenog procesa koagulacije. Uzorci seruma skladišteni su na temperaturi od -80°C do HPLC analize.

Priprema uzoraka seruma za HPLC analizu podrazumevala je precipitaciju proteina dodavanjem acetonitrila u v/v odnosu 1:2, mešanje na vorteksu u trajanju od 15 sekundi i centrifugiranje na 4°C na 3500 obrtaja/min u trajanju od 10 minuta. Supernatant (150 µl) je prenet u vijale. U HPLC sistem injektovano je 10 µl supernatanta.

Za određivanje koncentracija cefepima korišćen je metod Palacios i sar. (2005). Hromatografsko razdavajanje izvedeno je pomoću kolone ODS Hypersil (Agilent, 150mm x 2,1mm, 5 µm) sa ODS pretkolonom (Agilent; 20mm x 2,1mm, 5 µm). Temperatura kolone je održavana na 25°C za vreme trajanja analize. Izokratska mobilna faza predstavljala je smeš 10mM fosfatnog pufera (pH 7) i metanola (75:25 [vol/vol]), a eluacija je sprovedena pri brzini od 0,35 ml/min. Detekcija je sprovedena Dionex UV na talasnoj dužini od 256nm.

Pri određivanju koncentracija piperacilina korišćen je metod Rama Krishna Veni i sar. (2013). Hromatografsko razdavajanje izvedeno je pomoću kolone ODS Hypersil (Agilent, 150mm x 2,1mm, 5 µm) sa ODS pretkolonom (Agilent; 20mm x 2,1mm, 5 µm). Temperatura kolone je održavana na 25°C za vreme trajanja analize. Izokratska mobilna faza predstavljala je smeš metanola, acetonitrila i 1% ortofosforne kiseline (30:50:20 [vol/vol/vol]), pri čemu je pH vrednost mobilne faze iznosila 4,2. Eluacija je sprovedena pri brzini od 0,4 ml/min. Detekcija je sprovedena Dionex UV na talasnoj dužini od 218nm.

Koncentracije meropenema u serumu izmerene su prema metodu Kameda i sar. (2010). Hromatografsko razdavajanje izvedeno je pomoću kolone ODS Hypersil (Agilent, 150mm x 2,1mm, 5 µm) sa ODS pretkolonom (Agilent; 20mm x 2,1mm, 5 µm). Temperatura kolone je održavana na 40°C za vreme trajanja analize. Izokratska mobilna faza predstavljala je smeš 10mM natrijum fosfatnog pufera (pH 7.4) i acetonitrila (100:10 [vol/vol]). Eluacija je sprovedena pri brzini od 0,3 ml/min. Detekcija je sprovedena Dionex UV na talasnoj dužini od 308nm.

U cilju postizanja zadovoljavajućeg antibakterijskog efekta, adekvatnim doziranjem antibakterijskih lekova potrebno je obezbediti adekvatnu izloženost bakterije antibakterijskom leku. Pri tom je potrebno uzeti u obzir i činjenicu da je samo slobodna frakcija leka, deo leka koji

nije vezan za proteine plazme, može doći do mesta infekcije i ispoljiti antibakterijski efekat (Levison i sar, 2009). Stoga se nameće kao obaveza da se željene koncentracije antibakterijskih lekova ne posmatraju kao ukupna koncentracija, već je u proceni uspešnosti primjenjenog režima doziranja potrebno u obzir uzeti samo slobodnu frakciju leka (Lodise i sar, 2006).

Primenjenim HPLC metodama za određivanje koncentracije antibakterijskih lekova određene su ukupne koncentracije leka, a slobodna frakcija svakog od ispitivanih lekova izračunata je prema podacima iz dostupnih publikacija. Tako za cefepim, prema Alvarez i sar. (2021), slobodna frakcija iznosi 80%. Kod piperacilina je utvrđen nešto veći procenat vezivanja za proteine plazme, te slobodna frakcija iznosi 70% ukupne koncentracije (Zander i sar, 2016). S obzirom da je procenat vezivanja meropenema za proteine plazme nizak i iznosi oko 2%, za potrebe ovog istraživanja smo ukupne koncentracije posmatrali kao slobodnu frakciju leka (Steffens i sar, 2021).

4.2.3. Određivanje farmakokinetskih/farmakodinamskih (PK/PD) parametara (indikatora) terapijskog ishoda

Primarni farmakokinetski/farmakodinamski cilj bio je određivanje procenta vremena doziranja tokom kojeg je slobodna frakcija antibiotika iznad MIC-a i 4xMIC patogena ($fT > MIC$; $fT > 4xMIC$), kao najboljih pokazatelja efikasnosti terapije. Takođe smo, na osnovu farmakokinetskih podataka dobijenih iz krive koncentracija/vreme, odredili i vrednost AUC/MIC.

Za određivanje farmakokinetskih/farmakodinamskih (PK/PD) indikatora terapijskog ishoda ($fT > MIC$ i $FT > 4xMIC$) koristili smo vrednosti koncentracija antibiotika pacijenata koje smo dobili merenjem, kao i vrednosti MIC-ova za najčešće uzročnike sepse iz hemokulture. Dobijene vrednosti su se odnosile na primenu navedenih viših doza antibiotika tokom 60-to minutne infuzije.

Koristeći primjenjenu dozu antibiotika (koja rezultira poznatim AUC i Cmax), PK/PD granične tačke se mogu koristiti za izračunavanje vrednosti koja može poslužiti kao granična tačka

za osjetljivost. Klinička granica MIC-a, izvedena iz PK/PD indeksa, može se koristiti za podelu patogena u kategorije klinički osjetljivih, ili klinički rezistentnih što je dobar pokazatelj terapijskog ishoda. MIC granične tačke osetljivosti su zasnovane na PK/PD graničnim tačkama, koje su generalno 125 h za AUC/MIC i 40% (statički PDT) do 60% (1–2 log pad PDT) $fT > MIC$ (Schentag, 1996), odnosno definisane rezultatima pretkliničkih i kliničkih studija za određenu kombinaciju antibiotik/uzročnik.

Farmakodinamski (PD) cilj

Odnos između PK/PD indeksa i odgovora na lečenje omogućava definiciju farmakodinamskog cilja. PD cilj je minimalna vrednost PK/PD indeksa koja je potrebna pri lečenju pacijenata i zasnovana je na pretkliničkim i kliničkim odnosima izloženost antibiotik/uzročnik – terapijski ishod. PD cilj je idealna vrednost PK/PD indeksa koja osigurava veliku verovatnoću uspešnog lečenja.

PD cilj nam je bio i određivanje vrednosti $fT > MIC$ iz krivulje koncentracija/vreme za svaki antibiotik, za koju na osnovu literaturnih podataka možemo prepostaviti povoljan klinički ishod, i u skladu s tim odrediti graničnu tačku osetljivosti (MIC) koji ispunjava postavljeni zahtev, nezavisno od vrste bakterija pri datom režimu doziranja antibiotika.

Izvođenje graničnih tačaka osetljivosti iz farmakodinamskog cilja

Da bi se postigao određeni PD cilj kod ispitanika i time postigla velika verovatnoća mikrobiološkog i kliničkog izlečenja, moraju biti ispunjena dva uslova. Prvi je da je izloženost uzročnika antibiotiku adekvatna. U kliničkoj praksi, međutim, izloženost je najčešće unutar određenih granica koje su definisane standardnim režimom doziranja za većinu pacijenata. Međutim, izloženost varira među pacijentima zbog inter-individualne varijabilnosti farmakokinetičkih parametara kao što su klirens i volumen distribucije. Drugi uslov je da je MIC dovoljno nizak da bi postignute vrednosti PK/PD indeksa bile iznad PD cilja. Uzročnike, čiji MIC korelira sa vrednostima PK/PD indeksa koje su niže od PD cilja treba smatrati rezistentnim (mala verovatnoća izečenja), dok se oni s MIC koji rezultiraju vrednostima PK/PD indeksa višim od PD

cilja treba smatrati osetljivima (velika verovatnoća izlečenja), a klinička MIC granična tačka osetljivosti razlikuje ove dve grupe.

4.2.4. Statistička obrada podataka

Za statističku analizu dobijenih rezultata korišćen je program Pajton (eng. *Python*) sa bibliotekama *seaborn*, *pandas*, *numpy*, *scipy*. Testiranje statističkih hipoteza (za prag $p = 0.05$) izvršeno je pomoću Pirsonovog (oznaka r) koeficijenta korelacija za parametre koji imaju normalnu raspodelu, pri čemu je za proveru normalnosti raspodele korišćen *Shapiro-Wilk* test (za prag $p = 0.05$), odnosno pomoću Spirmanovog (oznaka s) koeficijenta korelacije za parametre koji nemaju normalnu raspodelu. Za utvrđivanje statistički značajne razlike među varijablama korišćen je *Mann-Whitney* test (za prag $p = 0.05$). Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički.

5. REZULTATI

Na sledećim tabelama i grafikonima prikazani su rezultati ispitanika- pacijenata sa sepsom kod kojih smo pratili kliničke, farmakokinetske i farmakodinamske parametre posle primene ispitivanih antibiotika. U ispitivanje, koje je trajalo tokom cele 2019 godine, uključeno je 46 ispitanika. Dva ispitanika, zbog letalnog ishoda, nisu završila ispitivanje a kod 4 ispitanika je bila neophodna izmena režima doziranja zbog značajnog pada vrednosti klirensa kreatinina ispod granice za ispitivani režim i oni su isključeni iz ispitivanja. Ukupno je 40 ispitanika završilo ispitivanje.

5.1. Rezultati ispitivane grupe pacijenata

5.1.1. Demografski podaci i primjenjeni režimi doziranja antibiotika kod ispitivane grupe pacijenata

U tabeli 4. prikazani su demografski podaci o broju ispitanika (pacijenata sa sepsom) po polu, starosti i telesnoj masi. Ukupno je bilo 40 ispitanika, od toga 26 muškaraca i 14 žena. Prosečna starost ispitanika iznosila je 68,90 godina, od toga prosečna starost kod žena iznosila je 72,54 godina a kod muškaraca 66,41 godinu. Prosečna telesna masa ispitanika iznosila je 85,43 kg.

Tabela 4. Demografski podaci ispitanika

pol	broj ispitanika (%)	starost/god ($\bar{x} \pm SD$)	telesna masa/kg ($\bar{x} \pm SD$)
muškarci	26 (64,30%)	66,41 (12,89)	92,44 (18,02)
žene	14 (35,70%)	72,54 (11,50)	72,80 (17,06)
ukupno	40 (100%)	68,90 (14,04)	85,43 (19,90)

U tabeli 5. prikazan je broj ispitanika u odnosu na primjenjeni antibiotski tretman i režim doziranja. Najveći broj pacijenata primao je piperacilin (15), zatim cefepim (13), a najmanji broj meropenem (12). Svi pacijenti su ispitivanu antibiotsku terapiju primili putem i.v. infuzije tokom 60 minuta.

Tabela 5. Primena ispitivanih antibiotika kod pacijenata sa sepsom

Antibiotik	broj ispitanika	ispitivani režim doziranja
cefepim	13	2g/8h i.v. tokom 60 min
piperacilin/tazobaktam	15	4,5g/6h i.v. tokom 60 min
meropenem	12	2g/8h i.v. tokom 60 min
ukupno	40	

5.1.2. Kliničko – biohemijski parametri kod ispitivane grupe pacijenata

U tabeli 6. prikazane su srednje vrednosti skorova (APACHE II i SOFA) kod ispitanika. Srednja vrednost APACHE II skora iznosila je 22,43 a srednja vrednost SOFA skora 39,92%. U tabeli je prikazan i prosečan ukupni bilans tečnosti kod ispitanika koji je iznosio 3.440,98 ml.

Tabela 6. Izmerene vrednosti skorova (APACHE II i SOFA) i ukupni bilans tečnosti kod ispitanika

SKOROVI ($\bar{x} \pm SD$)	
APACHE II	$22,43 \pm 19,65$
SOFA	$39,92\% \pm 16,86\%$
UKUPNI BILANS TEČNOSTI (ml)	$3.440,98 \pm 3.251,25$

U tabeli 7. prikazane su prosečne vrednosti biohemijskih parametara kod pacijenata u ispitivanoj grupi, koje su određivane tokom perioda praćenja. Izmereni biohemijski parametri govore u prilog dijagnozi sistemske bakterijske infekcije (sepse). Uočavamo značajno visoke vrednosti prokalcitonina (PCT) (82,08 ng/ml) kao i visoke vrednosti CRP-a (276,99). Primetno je povećanje broja neutrofila ($9,66 \times 10^9$ g/l) kao i smanjenje ukupnih proteina (44,55 g/l) i albumina (23,62 g/l). Parametri procene bubrežne funkcije su takođe povećani što govori u prilog slabljenja bubrežne

funkcije: cistatin C je uvećan (1,69 mg/l), kao i vrednosti uree i kreatinina uz relativno očuvan klirens kreatinina (ClCr) od 65,13 ml/min. Kod jetrenih transaminaza (ALT, AST, GGT), evidentno je povećanje AST (72,98 u/l). Takođe, povećane su vrednosti kortizola (1149,60 mmol/l). Vrednosti glukoze (ŠUK) i imunoglobulina (IgM, IgA i IgG) kretale su se u okviru referentnih vrednosti.

Tabela 7. Izmerene vrednosti laboratorijskih analiza kod ispitanika ($\bar{x} \pm SD$)

Laboratorijske analize	Normalna vrednost	Izmerene vrednosti ($\bar{x} \pm SD$)
<i>PCT</i>	<0,05 ng/ml	$82,08 \pm 98,67$
<i>CRP</i>	<5,0 mg/l	$276,99 \pm 103,71$
<i>neutrofili</i>	$2,0\text{-}7,0 \times 10^9 \text{ g/l}$	$9,66 \pm 4,83$
<i>limfociti</i>	$0,8\text{-}4,0 \times 10^9 \text{ g/l}$	$1,02 \pm 0,41$
<i>eozinofili</i>	$0,02\text{-}0,50 \times 10^9 \text{ g/l}$	$0,04 \pm 0,05$
<i>monociti</i>	$0,12\text{-}1,20 \times 10^9 \text{ g/l}$	$0,45 \pm 0,25$
<i>laktati</i>	0,5-2,2	$2,74 \pm 1,53$
<i>Ukupni proteini</i>	60-80 g/l	$44,55 \pm 1,77$
<i>albumini</i>	33-55 g/l	$23,62 \pm 1,12$
<i>Cystatin C</i>	0,62-1,15 mg/l	$1,69 \pm 0,76$
<i>Urea</i>	2,2-7,1 mmol/l	$15,21 \pm 5,44$
<i>Kreatinin</i>	62-115 umol/l	$158,98 \pm 78,39$
<i>ClCr (ml/min)</i>	Cockcroft-Gault jednačina ml/min	$65,13 \pm 31,69$
<i>ALT</i>	5-40 u/l	$34,97 \pm 9,61$
<i>AST</i>	5-37 u/l	$72,98 \pm 35,15$
<i>GGT</i>	1-55 u/l	$31,13 \pm 9,86$
<i>LDH</i>	120-246 u/l	$258,74 \pm 67,17$
<i>ALK.PH.</i>	30-115 u/l	$54,99 \pm 28,89$
<i>ŠUK</i>	2-6 mmol/l	$5,60 \pm 1,17$
<i>Kortizol</i>	101,2-535,7 mmol/l	$1149,60 \pm 313,4$
<i>IgM</i>	0,3-2,9 g/l	$0,77 \pm 0,28$
<i>IgA</i>	0,7-4,0 g/l	$2,27 \pm 0,35$
<i>IgG</i>	7,0-16,0 g/l	$7,81 \pm 0,88$

U tabeli 8. prikazani su parametri vezani za praćenje kliničkog ishoda kod ispitivane grupe pacijenata. Nije bilo uočeno niti prijavljeno, od strane ispitanika niti zdravstvenih radnika, ni jedno neželjeno dejstvo povezano sa primenom antibiotika. Procenat 28. dnevne smrtnosti kod ispitanika iznosio je 47,62%, prosečna kumulativna doza vazopresora (dopamina i noradrenalina) iznosila je 1.499,47 mg, a prosečna vrednost vremena provedenog na mehaničkoj ventilaciji iznosila je 228h.

Tabela 8. Klinički ishod kod ispitanika tokom ispitivanog perioda

Neželjena dejstva antibiotika	nisu evidentirana
28. dnevna smrtnost	0,48 (47,62%)
Kumulativna doza vazopresora (dopamin + noradrenalin) u mg ($\bar{x} \pm SD$)	$1.499,47 \pm 3099,68$
Vreme provedeno na MVP (h) ($\bar{x} \pm SD$)	$228 \pm 267,63$

5.1.3. Farmakokinetski (PK) i farmakodinamski (PD) parametri za cefepim

U tabeli 9. prikazani su zbirni podaci prosečnih koncentracija cefepima u definisanim vremenskim tačkama uzorkovanja. Vrednosti se odnose na ukupnu frakciju cefepima (slobodna i vezana), a u uzorkovanim tačkama date su i vrednosti $\pm SD$ tokom 48 sati praćenja do uspostavljanja ravnotežnog stanja.

Tabela 9. Srednje koncentracije cefepima u krvi (ukupna frakcija) nakon primene 2g/8h i.v. tokom 60 min

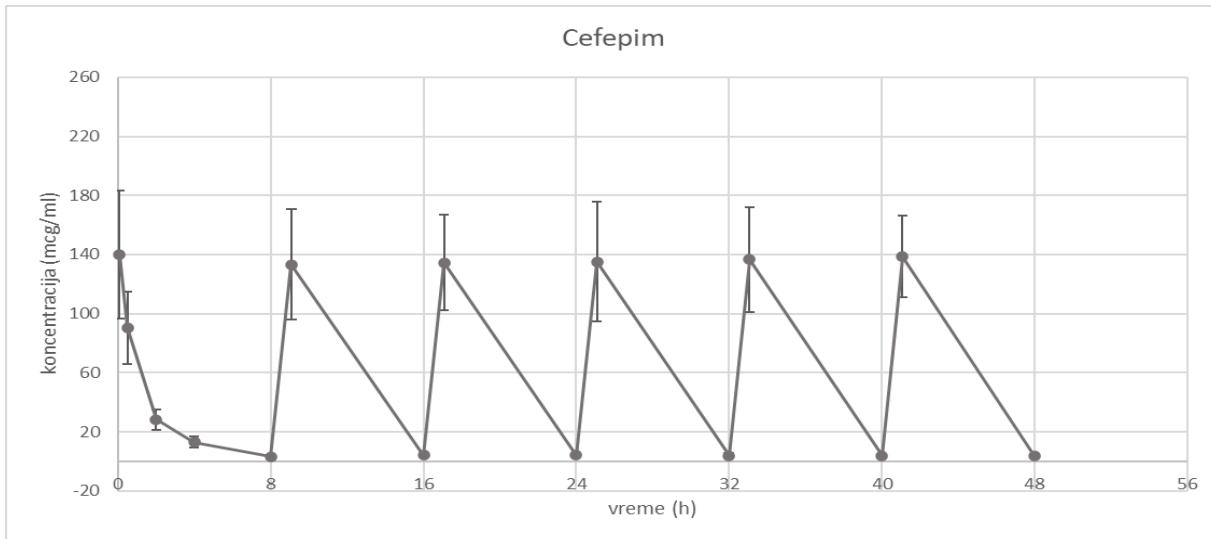
vreme (h)	koncentracije (mcg/ml)	$\pm SD$	min (mcg/ml)	max (mcg/ml)
0,083	139,924	43,3765	183,301	96,548
0,500	90,635	24,47151	115,107	66,164
2,000	28,244	7,06095	35,305	21,183
4,000	12,964	3,88908	16,853	9,075
8,000	3,331	0,965874	4,296	2,365
9,083	133,324	37,33068	170,655	95,993
16,000	4,096	1,064903	5,161	3,031
17,083	134,426	32,26224	166,688	102,164
24,000	4,166	1,041495	5,207	3,124
25,083	135,185	40,55548	175,740	94,629
32,000	4,019	1,285939	5,304	2,733
33,083	136,646	35,52792	172,174	101,118
40,000	3,869	0,928512	4,797	2,940
41,083	138,566	27,71324	166,279	110,853
48,000	3,965	1,110127	5,075	2,855

U tabeli 10. prikazani su osnovni farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) dobijeni iz krive koncentracija cefepima/vreme (slobodna i vezana frakcija) kod ispitanika tokom perioda praćenja od 48 sati. Vrednosti AUC određene su za prva 24 sata ($AUC_{0-24} = 1252,11 \text{ mcg/ml} \times \text{h}$) kao i za period 24-48 sati. Prikazana je i srednja vrednost maksimalne koncentracije (Cmax) za primjenjeni režim doziranja (139,92 mcg/ml).

Tabela 10. Farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) cefepima u krvi (ukupna frakcija) nakon primene 2g/8h i.v. tokom 60 min

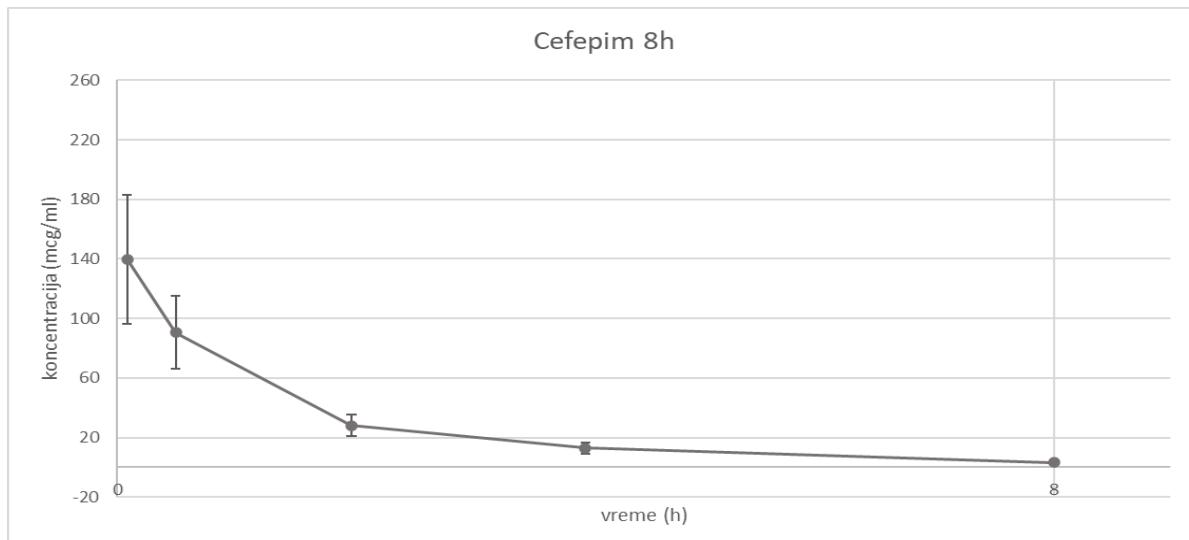
Farmakokinetski parametar	srednja vrednost (\bar{x}) $\pm SD$
AUC₀₋₂₄ mcg/ml x h	1252,11 \pm 350,56
AUC₂₄₋₄₈ mcg/ml x h	1689,11 \pm 422,25
Cmax mcg/ml	139,92 \pm 39,17

Na grafikonu 1. prikazana je kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme tokom celog perioda praćenja (48h) za primjenjeni režim doziranja cefepima. Izmerene vrednosti predstavljaju ukupnu (slobodnu i vezanu) frakciju cefepima, a u svakoj mernoj tački prikazane su i vrednosti \pm SD.



Grafikon 1. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme cefepima u krvi pri doziranju 2g/8h i.v. tokom 60 min (prva 24 h i u stanju ravnotežnih koncentracija)

Na grafikonu 2. prikazana je kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme cefepima nakon primene prve doze. Izmeren koncentracije predstavljaju ukupno, slobodnu i vezanu frakciju u uzorkovanim tačkama sa prikazom vrednosti \pm SD.



Grafikon 2. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme cefepima u krvi pri doziranju 2g/8h i.v. tokom 60 min nakon prve doze

U tabeli 11. prikazani su zbirni podaci prosečnih koncentracija cefepima u definisanim vremenskim tačkama uzorkovanja. Vrednosti se odnose na slobodnu frakciju cefepima, a u uzorkovanim tačkama prikazane su i vrednosti \pm SD tokom 48 sati praćenja.

Tabela 11. Srednje koncentracije cefepima u krvi (slobodna frakcija) nakon primene 2g/8h i.v. tokom 60 min.

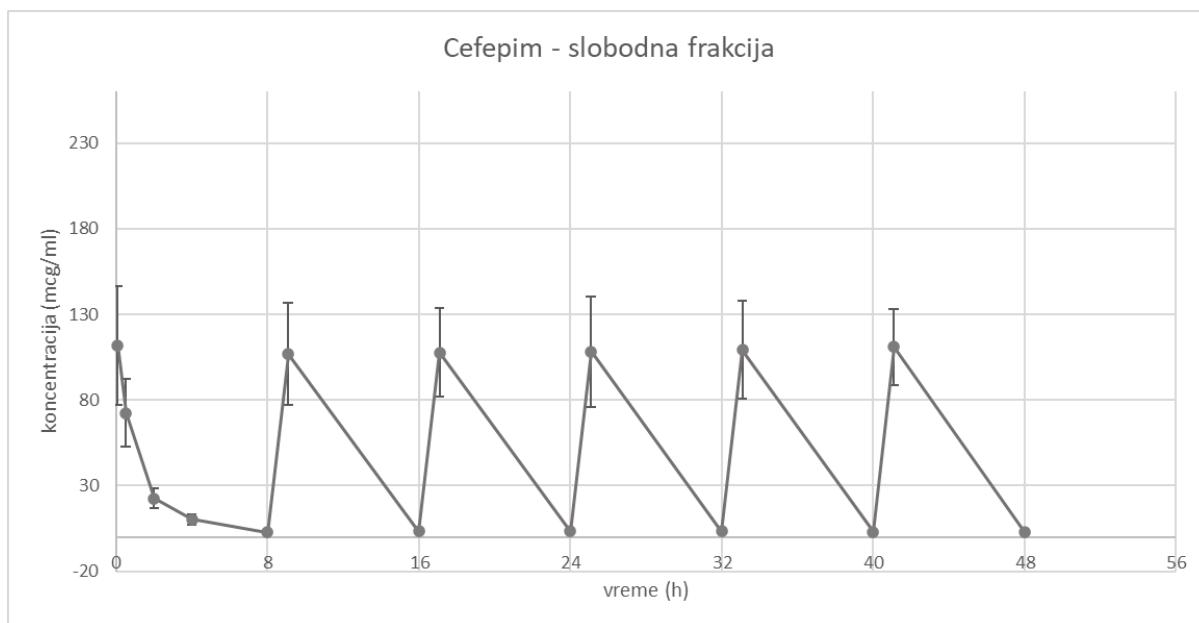
vreme (h)	koncentracije (mcg/ml)	\pm SD	min (mcg/ml)	max (mcg/ml)
0,083	111,9394	34,7012	146,6406	77,23816
0,500	72,50818	19,57721	92,08538	52,93097
2,000	22,59504	5,64876	28,2438	16,94628
4,000	10,37088	3,111264	13,48214	7,259616
8,000	2,66448	0,772699	3,437179	1,891781
9,083	106,6591	29,86454	136,5236	76,79453
16,000	3,276624	0,851922	4,128546	2,424702
17,083	107,5408	25,80979	133,3506	81,731
24,000	3,332784	0,833196	4,16598	2,499588
25,083	108,1479	32,44438	140,5923	75,70356
32,000	3,214848	1,028751	4,243599	2,186097
33,083	109,3167	28,42234	137,739	80,89435
40,000	3,09504	0,74281	3,83785	2,35223
41,083	110,853	22,1706	133,0236	88,68238
48,000	3,171792	0,888102	4,059894	2,28369

U tabeli 12. prikazani su osnovni farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) dobijeni iz krive koncentracija cefepima/vreme (slobodna frakcija) kod ispitanika tokom perioda praćenja od 48 sati. Vrednosti AUC određene su za prva 24 sati ($AUC_{0-24} = 1056,33 \text{ mcg/ml} \times \text{h}$) kao i za period 24-48 sati. Prikazana je i srednja vrednost maksimalne koncentracije (Cmax) za primjenjeni režim doziranja (111,94 mcg/ml).

Tabela 12. Farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) cefepima u krvi (slobodna frakcija) nakon primene 2g/8h i.v. tokom 60 min.

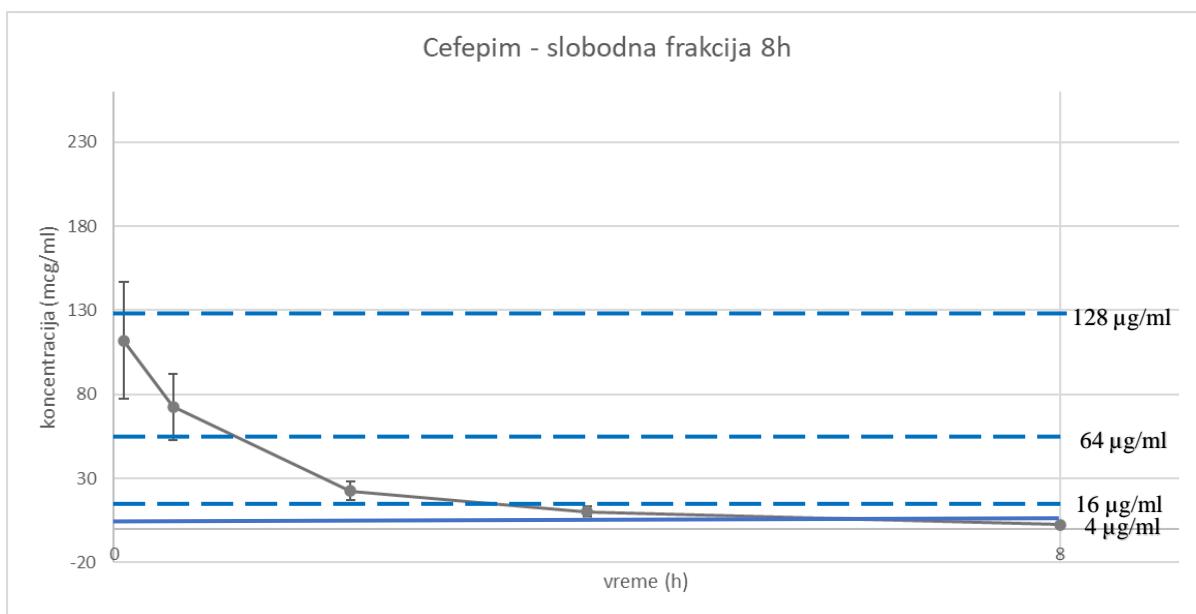
Farmakokinetski parametar	srednja vrednost (\bar{x}) \pm SD
AUC 0-24 mcg/ml x h	1056,33 \pm 285,71
AUC 24-48 mcg/ml x h	1351,28 \pm 335,69
Cmax mcg/ml	111,94 \pm 32,13

Na grafikonu 3. prikazana je kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme tokom celog perioda praćenja (48h) za primjenjeni režim doziranja cefepima. Izmerene vrednosti predstavljaju slobodnu frakciju cefepima, a u za svaku tačku uzorkovanja prikazane su i vrednosti \pm SD.



Grafikon 3. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme cefepima u krvi pri doziranju 2g/8h i.v. tokom 60 min (prva 24 h i u stanju ravnotežnih koncentracija) – slobodna frakcija

Na grafikonu 4. prikazan je odnos koncentracija cefepima nakon primene prve doze i MIC-a najčešćih bakterijskih uzročnika. Na krvi koncentracija/vreme date su srednje vrednosti koncentracije cefepima (slobodna frakcija) u uzorkovanim tačkama sa prikazom vrednosti \pm SD. Horizontalne linije na grafikonu odgovaraju MIC-u najčešćih uzročnika pri čemu isprekidana linija predstavlja MIC za 90% sojeva koji poseduju mehanizme rezistencije (tabela 13). Grafikon predstavlja osnovu za određivanje PK/PD parametara.



Grafikon 4. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme cefepima u krvi pri doziranju 2g/8h i.v. tokom 60 min nakon prve doze – slobodna frakcija (sojevi sa fenotipskim mehanizmom rezistencije - baza EUCAST MIC₉₀ ——)

U tabeli 13. prikazane su vrednosti MIC i MIC₉₀ (baza EUCAST) za najčešće izolate iz hemokulture u jedinicama intenzivne nege KCV. Za svaki soj su prikazani PK/PD parametri ($fT > MIC$ i $fT > 4 \times MIC$) dobijeni na osnovu farmakokinetskih podataka cefepima i farmakodinamskih vrednosti (MIC) uzročnika. Određen je i odnos AUC/MIC za sve sojeve. U tabeli je prikazana i granična tačka osetljivosti za farmakodinamski cilj definisan na osnovu literaturnih podataka.

Tabela 13. Određivanje PK/PD parametara iz krive koncentracija/vreme slobodne frakcije cefepima u krvi

Najčešći izolati iz hemokulture u jedinici intenzivne nege KCV (%) zastupljenost) ^x	MIC (mcg/ml) (EUCAST)	fT>MIC ($\pm SD$)	fT>4xMIC ($\pm SD$)	AUC ₀₋₂₄ /MIC	granična tačka osetljivosti za PD cilj fT>MIC = 50-70% [#]
<i>CN</i> –	-*	-	-	-	
<i>staphylococcus</i> (koagulaza negativan) (39,1%)	16**	37% (27-46%)	9% (4-15%)	66	
<i>Acinetobacter</i> spp. (24,1%)	-*	-	-	-	8 mcg/ml
	128**	0% (0-3%)	0%	8	
<i>Klebsiella</i> pn. (13,8%)	4*	91% (82-97%)	37% (27-46%)	264	65% (48-
	512**	0%	0%	2	77%)
<i>Enterobacter</i> spp. (5,7%)	4*	91% (82-97%)	37% (27-46%)	264	
	64**	9% (4-15%)	0%	17	

*osetljivi sojevi (bez stečenih mehanizama rezistencije – baza EUCAST)

**sojevi sa fenotipskim mehanizmom rezistencije (baza EUCAST MIC₉₀) — —

[#](Joao, 2011); (Dana, 2004)

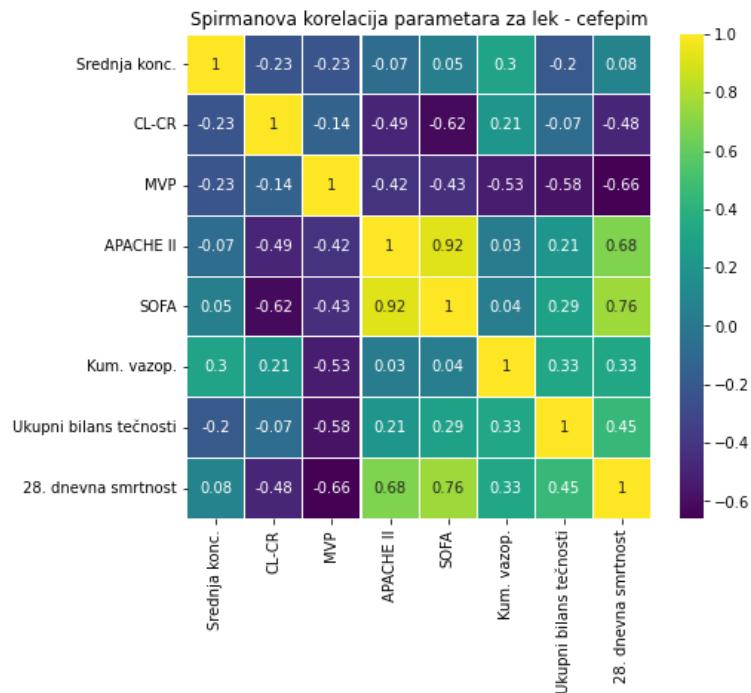
^x(Popović, 2017)

Utvrdjena je statistički značajna korelacija između vrednosti srednjih koncentracija cefepima i izmerenih vrednosti fT>MIC i fT>4xMIC ($r=0,993$; $p=0,00007$).

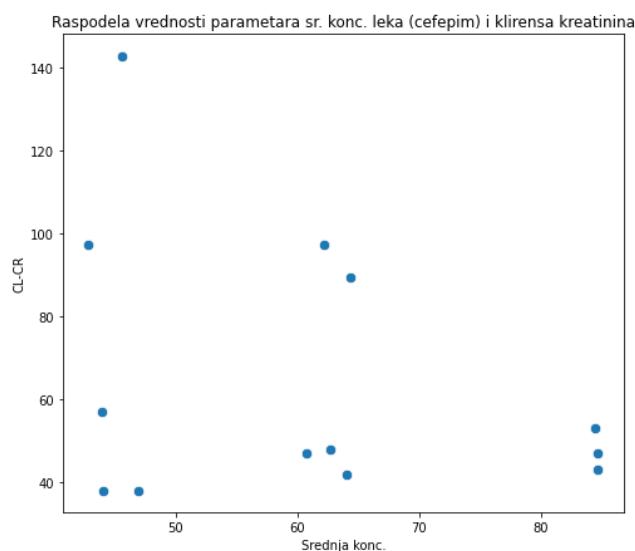
5.1.4. Odnos koncentracije cefepima sa kliničko – biohemijskim parametrima

U nastavku smo prikazali rezultate korelacije između srednjih koncentracija cefepima i kliničko-biohemijskih parametrima koji su uzeti kao značajni za analizu: klirens-kreatinina, vreme na mehaničkoj ventilaciji pluća (MVP), APACHE II skor, SOFA skor, kumulativna doza vazopresora, ukupni bilans tečnosti i 28. dnevna smrtnost.

Tabela 14. Analiza korelacija srednjih koncentracija leka cefepim sa kliničko – biohemijskim parametrima u ispitivanoj grupi



U analizi korelacije, na osnovu dobijenih rezultata, možemo zaključiti da postoji statistički značajna korelacija između parametara srednja koncentracija leka i ostalih parametara u analizi. Pored toga, visoke korelacije (p,s vrednost ≥ 0.7), koje su pri tome i statistički značajne, pronađene su kod sledećih parova parametara: SOFA-APACHE II ($p=7 \times 10^{-6}$; $s=0.92$), SOFA - 28. dnevna smrtnost ($p=0.002$; $s=0.76$).



Grafikon 5. Raspodela vrednosti parametara srednja koncentracija cefepima i klirensa kreatinina

Na grafikonu se uočava relativno blag trend negativne korelacije ($s = -0.23$) između parametara klirens-kreatinina i srednje koncentracije cefepima. U gornjem levom uglu grafikona uočavaju se visoke vrednosti klirensa-kreatinina, koje se, kako se vrednost srednje koncentracije leka povećava, smanjuju (uz nekoliko izuzetaka).

5.1.5. Farmakokinetski (PK) i farmakodinamski (PD) parametri za piperacilin

U tabeli 15. prikazani su zbirni podaci prosečnih koncentracija piperacilina u definisanim vremenskim tačkama uzorkovanja. Vrednosti se odnose na ukupnu frakciju piperacilina (slobodna i vezana), a u uzorkovanim tačkama prikazane su i vrednosti $\pm SD$ tokom 36 sati praćenja.

Tabela 15. Srednje koncentracije piperacilina u krvi (ukupna frakcija) nakon primene 4g/6h i.v. tokom 60 min

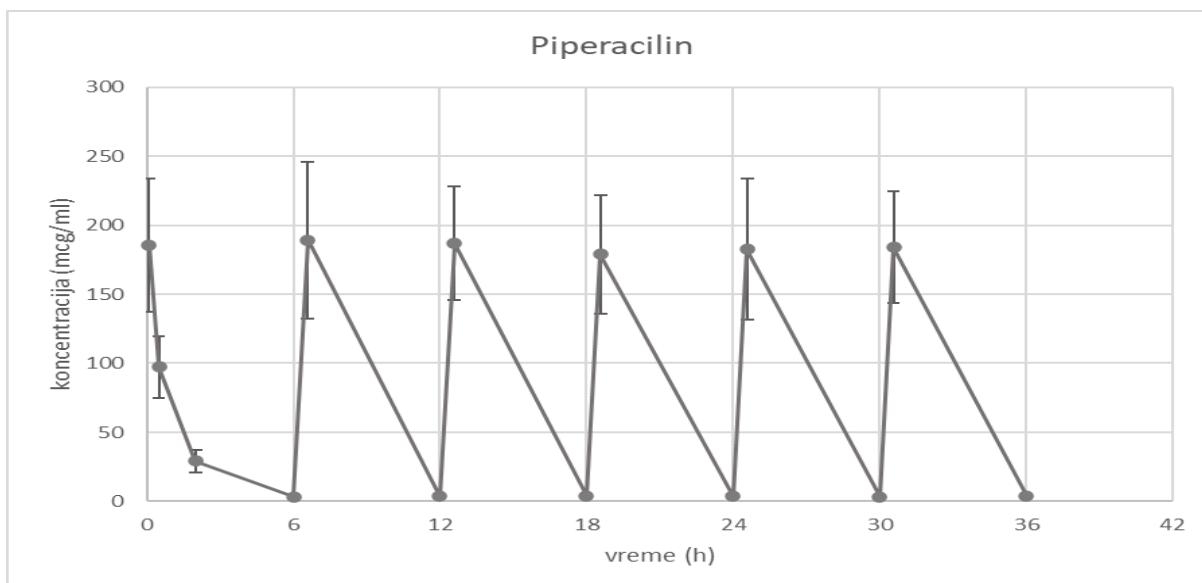
vreme (h)	koncentracije (mcg/ml)	$\pm SD$	min (mcg/ml)	max (mcg/ml)
0,083	185,76	48,2976	234,0576	137,4624
0,500	97,18	22,3514	119,5314	74,8286
2,000	29,24	8,1872	37,4272	21,0528
6,000	3,44	0,7224	4,1624	2,7176
6,583	189,2	56,76	245,96	132,44
12,000	3,87	0,7353	4,6053	3,1347
12,583	186,62	41,0564	227,6764	145,5636
18,000	4,042	0,88924	4,93124	3,15276
18,583	178,88	42,9312	221,8112	135,9488
24,000	3,569	0,74949	4,31849	2,81951
24,583	182,32	51,0496	233,3696	131,2704
30,000	3,4314	0,68628	4,11768	2,74512
30,583	184,04	40,4888	224,5288	143,5512
36.000	3,9732	0,79464	4,76784	3,17856

U tabeli 16. prikazani su osnovni farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) dobijeni iz krive koncentracija piperacila/vreme (slobodna i vezana frakcija) kod ispitanika tokom perioda praćenja od 48 sati. Vrednosti AUC određene su za prva 24 sati ($AUC_{0-24} = 1925,37 \text{ mcg/ml} \times \text{h}$) kao i za period 24-36 sati. Prikazana je i srednja vrednost maksimalne koncentracije (Cmax) za primjeni režim doziranja (185,76 mcg/ml).

Tabela 16. Farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) piperacilina u krvi (ukupna frakcija) nakon primene 4g/6h i.v. tokom 60 min.

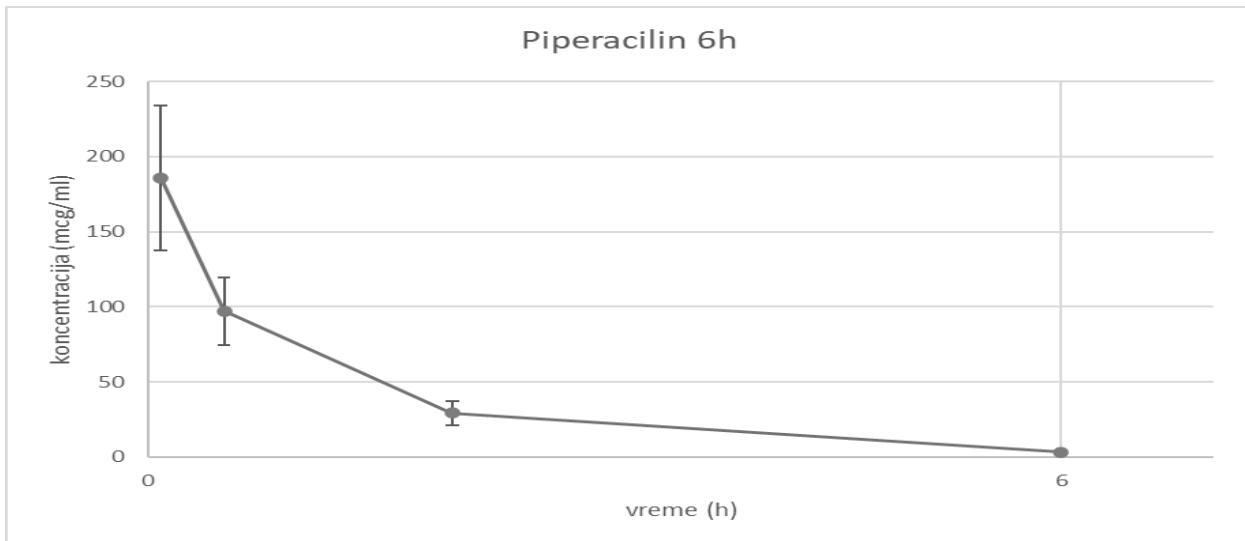
Farmakokinetski parametar	srednja vrednost (\bar{x}) \pm SD
AUC $0-24$ mcg/ml x h	$1925,37 \pm 500,57$
AUC $24-48$ mcg/ml x h	$1121,18 \pm 269,04$
Cmax mcg/ml	$185,76 \pm 44,43$

Na grafikonu 6. prikazana je kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme tokom celog perioda praćenja (36h) za primjeni režim doziranja piperacilina. Izmerene vrednosti predstavljaju ukupnu (slobodnu i vezanu) frakciju piperacilina, a u svakoj mernoj tački prikazane su i vrednosti \pm SD.



Grafikon 6. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme piperacilina u krvi pri doziranju 4g/6h i.v. tokom 60 min (prva 24 h i u stanju ravnotežnih koncentracija)

Na grafikonu 7. prikazane su srednje koncentracije piperacilina nakon primene prve doze. Na krivi koncentracija/vreme prikazane su srednje vrednosti koncentracije piperacilina (slobodna i vezana frakcija) u tačkama uzorkovanja sa prikazom vrednosti \pm SD.



Grafikon 7. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme piperacilina u krvi pri doziranju 4g/6h i.v. tokom 60 min nakon primene prve doze

U tabeli 17. prikazani su zbirni podaci prosečnih koncentracija piperacilina u definisanim vremenskim tačkama uzorkovanja. Vrednosti se odnose na slobodnu frakciju piperacilina, a u tačkama uzorkovanja prikazane su i vrednosti \pm SD tokom 36 sati praćenja.

Tabela 17. Srednje koncentracije piperacilina u krvi (slobodna frakcija) nakon primene 4g/6h i.v. tokom 60 min

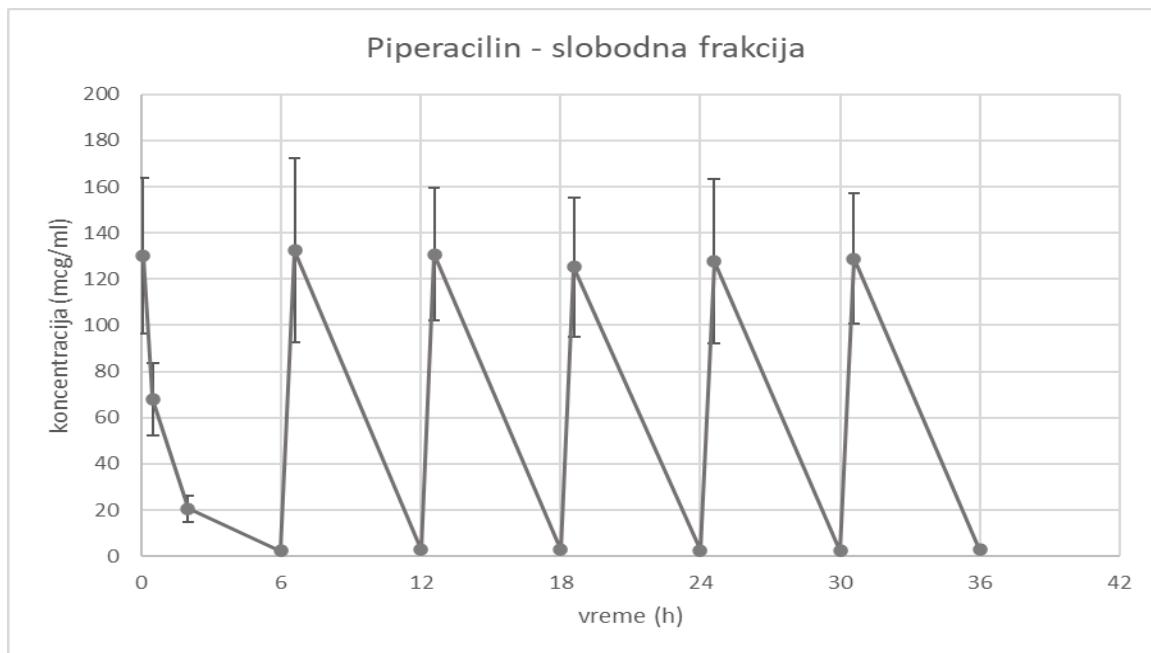
vreme (h)	koncentracije (mcg/ml)	±SD	min (mcg/ml)	max (mcg/ml)
0,083	130,032	33,80832	163,8403	96,22368
0,500	68,026	15,64598	83,67198	52,38002
2,000	20,468	5,73104	26,19904	14,73696
6,000	2,408	0,50568	2,91368	1,90232
6,583	132,44	39,732	172,172	92,708
12,000	2,709	0,51471	3,22371	2,19429
12,583	130,634	28,73948	159,3735	101,8945
18,000	2,8294	0,622468	3,451868	2,206932
18,583	125,216	30,05184	155,2678	95,16416
24,000	2,4983	0,524643	3,022943	1,973657
24,583	127,624	35,73472	163,3587	91,88928
30,000	2,40198	0,480396	2,882376	1,921584
30,583	128,828	28,34216	157,1702	100,4858
36,000	2,78124	0,556248	3,337488	2,224992

U tabeli 18. prikazani su osnovni farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) piperacilina (slobodna frakcija) kod ispitanika tokom perioda praćenja od 36 sati. Vrednosti AUC određene su za prva 24 sata ($AUC_{0-24} = 1141,12 \text{ mcg/ml} \times \text{h}$) kao i za period 24-36 sati. Data je i srednja vrednost maksimalne koncentracije (Cmax) za primjenjeni režim doziranja (130,03 mcg/ml).

Tabela 18. Farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) piperacilina u krvi (slobodna frakcija) nakon primene 4g/6h i.v. tokom 60 min

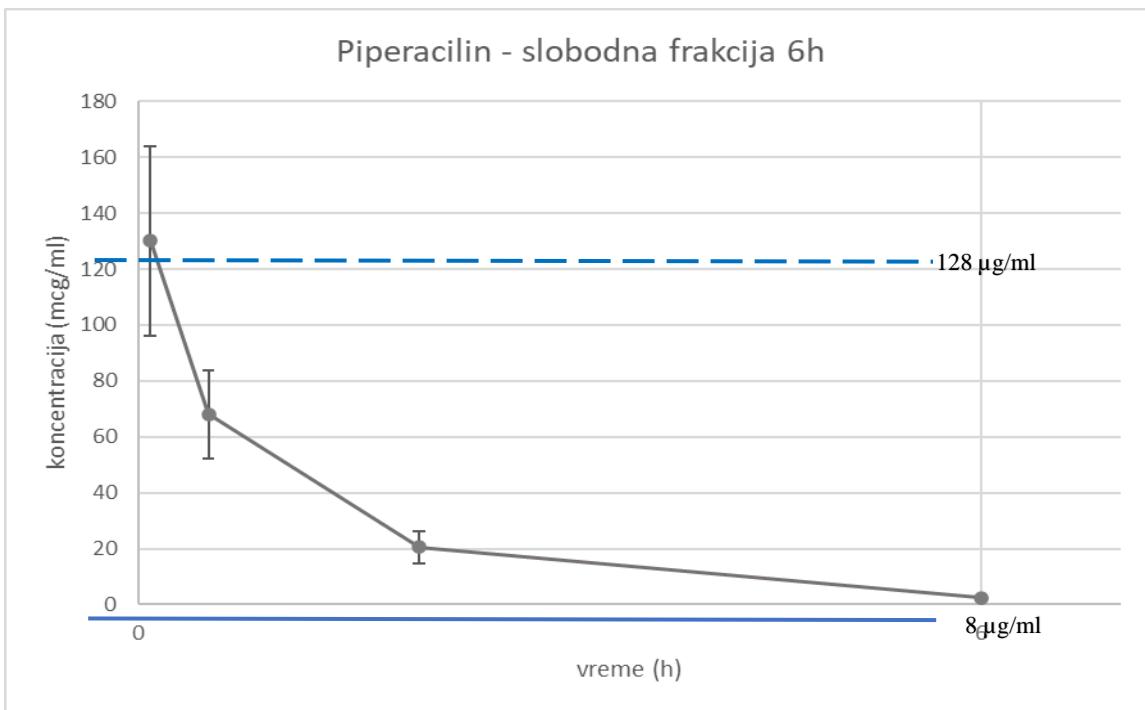
Farmakokinetski parametar	srednja vrednost (\bar{x})±SD
AUC $0-24$ mcg/ml x h	$1141,12 \pm 61,87$
AUC $24-48$ mcg/ml x h	$1568,96 \pm 398,48$
Cmax mcg/ml	$130,03 \pm 32,43$

Na grafikonu 8. prikazana je kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme tokom celog perioda praćenja (36h) za primjenjeni režim doziranja piperacilina. Izmerene vrednosti predstavljaju slobodnu frakciju piperacilina a u svakoj mernoj tački prikazane su i vrednosti \pm SD.



Grafikon 8. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme piperacilina u krvi pri doziranju 4g/6h i.v. tokom 60 min (prva 24 h i u stanju ravnotežnih koncentracija) – slobodna frakcija

Na grafikonu 9. prikazan je odnos koncentracija piperacilina i MIC-a najčešćih bakterijskih uzročnika nakon primene prve doze. Na krivi koncentracija/vreme prikazane su srednje vrednosti koncentracije piperacilina (slobodna frakcija) u tačkama uzorkovannja sa prikazom vrednosti \pm SD. Horizontalne linije na grafikonu odgovaraju MIC-u najčešćih uzročnika pri čemu isprekidana linija predstavlja MIC za 90% sojeva koji poseduju mehanizme rezistencije (tabela 19). Grafikon predstavlja osnovu za određivanje PK/PD parametara.



Grafikon 9. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme piperacilina u krvi pri doziranju 4g/6h i.v. tokom 60 min nakon prve doze – slobodna frakcija (sojevi sa fenotipskim mehanizmom rezistencije - baza EUCAST MIC₉₀ ——)

U tabeli 19. prikazane su vrednosti MIC i MIC₉₀ (baza EUCAST) za najčešće izolate iz hemokulture u jedinicama intenzivne nege KCV. Za svaki soj su prikazani PK/PD parametri ($fT > MIC$ i $fT > 4 \times MIC$) dobijeni na osnovu farmakokinetskih podataka piperacilina i farmakodinamskih vrednosti (MIC) uzročnika. Određen je i odnos AUC/MIC za sve sojeve. U tabeli je prikazana i granična tačka osetljivosti za farmakodinamski cilj definisan na osnovu literaturnih podataka.

Tabela 19. Određivanje PK/PD parametara iz krive koncentracija/vreme slobodne frakcije piperacilina u krvi

Najčešći izolati iz hemokulture u jedinici intenzivne nege KCV (% zastupljenost) ^x	MIC (mcg/ml) (EUCAST)	fT>MIC	fT>4xMIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC	granična tačka osetljivosti za PD cilj fT>MIC = 40-60% [#]
<i>CN</i> —	-*	-	-	-	
<i>staphylococcus</i> (<i>koagulaza negativan</i>) (39,1%)	8**	79% (67-81%)	27% (22-31%)	143	
<i>Acinetobacter</i> spp. (24,1%)	-*	-	-	-	
	256**	0%	0%	4	
<i>Klebsiella</i> pn. (13,8%)	8*	79% (67-81%)	27% (22-31%)	143	16 mcg/ml
	256**	0%	0%	4	
<i>Enterobacter</i> spp. (5,7%)	8*	79% (67-81%)	27% (22-31%)	143	
	128**	2% (0-5%)	0%	9	50% (32-62%)

*osetljivi sojevi (bez stečenih mehanizama rezistencije – baza EUCAST)

**sojevi sa fenotipskim mehanizmom rezistencije (baza EUCAST MIC₉₀) — —

[#](Roberts, 2009); (Tam, 2021); (EUCAST, 2017)

^x(Popović, 2018)

Utvrđena je statistički značajna korelacija između vrednosti srednjih koncentracija piperacilina i izmerenih vrednosti fT>MIC i fT>4xMIC ($r=0,97$; $p=0,001$).

5.1.6. Odnos koncentracije piperacilina sa kliničko – biohemijskim parametrima

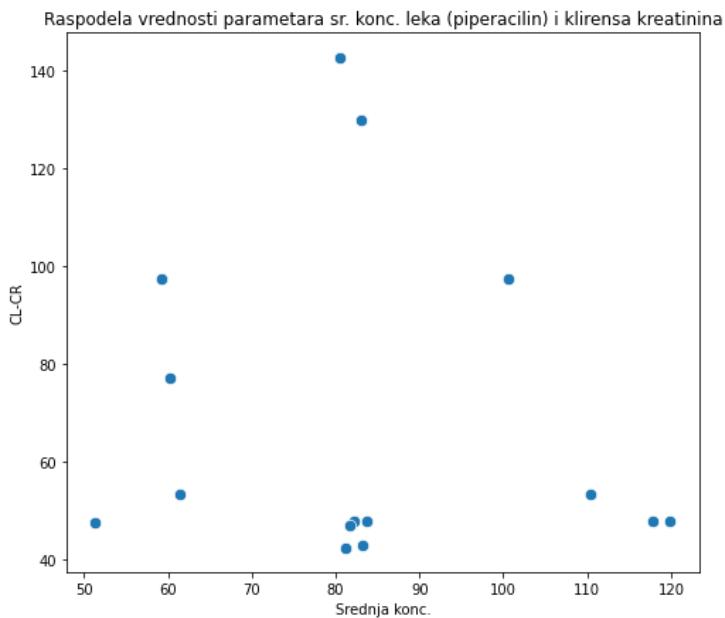
U tabeli 20. prikazani su rezultati korelacije između srednjih koncentracija piperacilina i kliničko-biohemijskih parametrima, koji su uzeti kao značajni za analizu: klirens-kreatinina, vreme na mehaničkoj ventilaciji pluća (MVP), APACHE II skor, SOFA skor, kumulativna doza vazopresora, ukupni bilans tečnosti i 28. dnevna smrtnost.

Tabela 20. Analiza korelacije srednjih koncentracija leka piperacilin sa kliničko – biohemijskim parametrima u ispitivanoj grupi

Spirmanova korelacija parametara za lek - piperacilin								
Srednja conc.	-	-0.1	-0.33	0.18	0.04	-0.77	-0.06	0.13
CL-CR	-0.1	-	-0.13	-0.36	0.06	0.08	0.08	-0.35
MVP	-0.33	-0.13	-	0.65	-0.35	0.95	-0.01	0.47
APACHE II	0.18	-0.36	0.65	-	-0.4	0.76	0.25	0.84
SOFA	0.04	0.06	-0.35	-0.4	-	1	-0.53	-0.31
Kum. vazop.	-0.77	0.08	0.95	0.76	-0.53	-	0.11	0.76
Ukupni bilans tečnosti	-0.06	0.08	-0.01	0.25	-0.31	0.11	-	0.39
28. dnevna smrtnost	0.13	-0.35	0.47	0.84	-0.35	0.76	0.39	-
Srednja conc.		CL-CR	MVP	APACHE II	SOFA	Kum. vazop.	Ukupni bilans tečnosti	28. dnevna smrtnost

Rezultati prikazani u tabeli ukazuju da ne postoji statistički značajna korelacija između parametara srednja koncentracija leka i ostalih parametara u analizi. Sa druge strane, jake korelacije (p vrednost ≥ 0.7) pronađene su kod sledećih parova parametara: srednja conc. – kum. doza vazop. (p = 0.08, r = 0.7), APACHE II - kum. doza vazop. (p= 0.76; s= 0.046). Sa druge strane, statistički značajna korelacija pronađenja je izmedju sledećih parova: MVP - kum. doza vazop. (p= 0.001; r= 0.81), APACHE II - 28. dnevna smrtnost (p= 9.3×10^{-5} ; s= 0.84), kum. doza vazop. - 28. dnevna smrtnost (p= 0.05; s=0.76).

Na grafikonu 10. se ne uočava jasan trend korelacije (s=-0.1) između parametara klirens-kreatinina i srednje koncentracije piperacilina. Uočavamo da se vrednosti parametra raspoređuju po grafikonu, bez jasno uočljivog pravila.



Grafikon 10. Raspodela vrednosti parametara srednje koncentracije piperacilina i klirensa kreatinina

5.1.7. Farmakokinetski (PK) i farmakodinamski (PD) parametri za meropenem

U tabeli 21. prikazani su zbirni podaci prosečnih koncentracija meropenema u definisanim vremenskim tačkama uzorkovanja. Vrednosti se odnose na slobodnu frakciju meropenema (98%), a u tačkama uzorkovanja prikazane su i vrednosti $\pm SD$ tokom 48 sati praćenja.

Tabela 21. Srednje koncentracije meropenema u krvi nakon primene 2g/8h i.v. tokom 60 min.

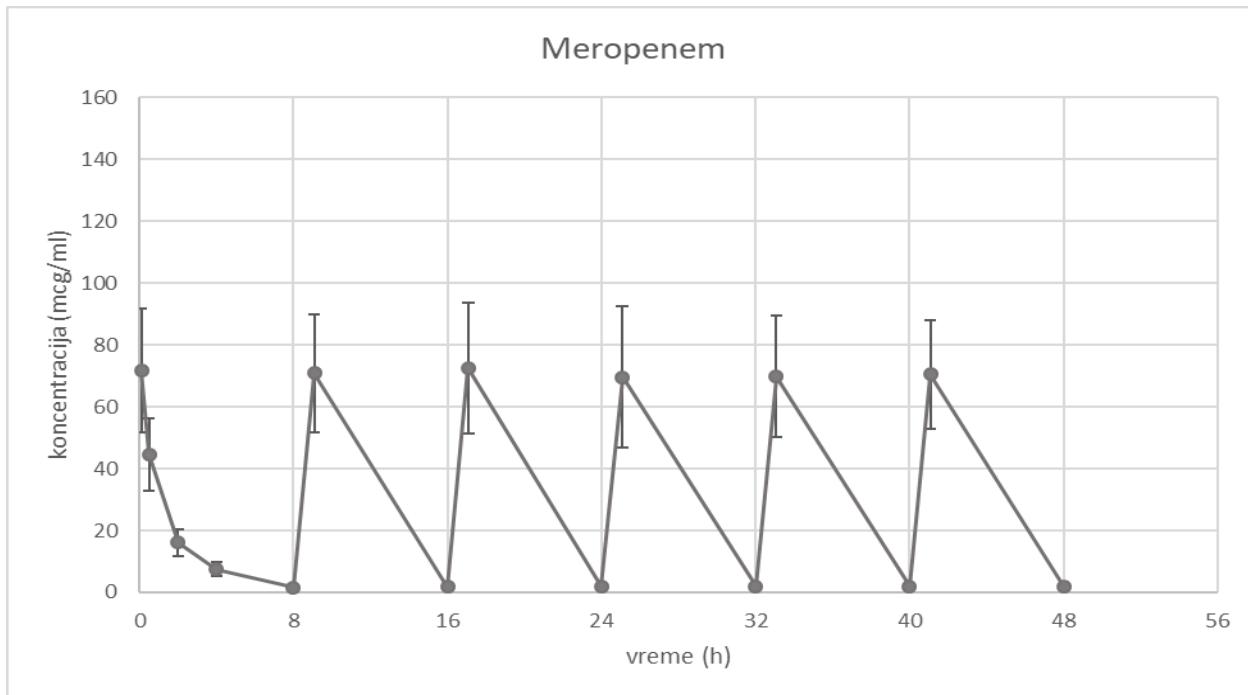
vreme (h)	koncentracije (mcg/ml)	$\pm SD$	min (mcg/ml)	max (mcg/ml)
0,083	71,647	20,06119	91,708	51,586
0,5	44,600	11,59592	56,196	33,004
2	16,059	4,336019	20,395	11,723
4	7,382	2,288405	9,670	5,094
8	1,568	0,4704	2,038	1,098
9,083	70,888	19,13965	90,027	51,748
16	1,698	0,35658	2,055	1,341
17,083	72,568	21,04485	93,613	51,524
24	1,988	0,7952	2,783	1,193
25,083	69,618	22,97403	92,592	46,644
32	2,010	0,5829	2,593	1,427
33,083	69,792	19,54184	89,334	50,250
40	1,956	0,62592	2,582	1,330
41,083	70,540	17,63512	88,176	52,905
48	1,878	0,6573	2,535	1,221

U tabeli 22. prikazani su osnovni farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) dobijeni iz krive koncentracija meropenema/vreme kod ispitanika tokom perioda praćenja od 48 sati. Prikazane su vrednosti AUC određene za prva 24 sata ($AUC_{0-24} = 702,38 \text{ mcg/ml} \times \text{h}$) kao i za period 24-48 sati. Prikazana je i srednja vrednost maksimalnih koncentracija (Cmax) za primjenjeni režim doziranja (71,647 mcg/ml).

Tabela 22. Farmakokinetski parametri (AUC, Cmax) meropenema u krvi nakon primene 2g/8h i.v. tokom 60 min.

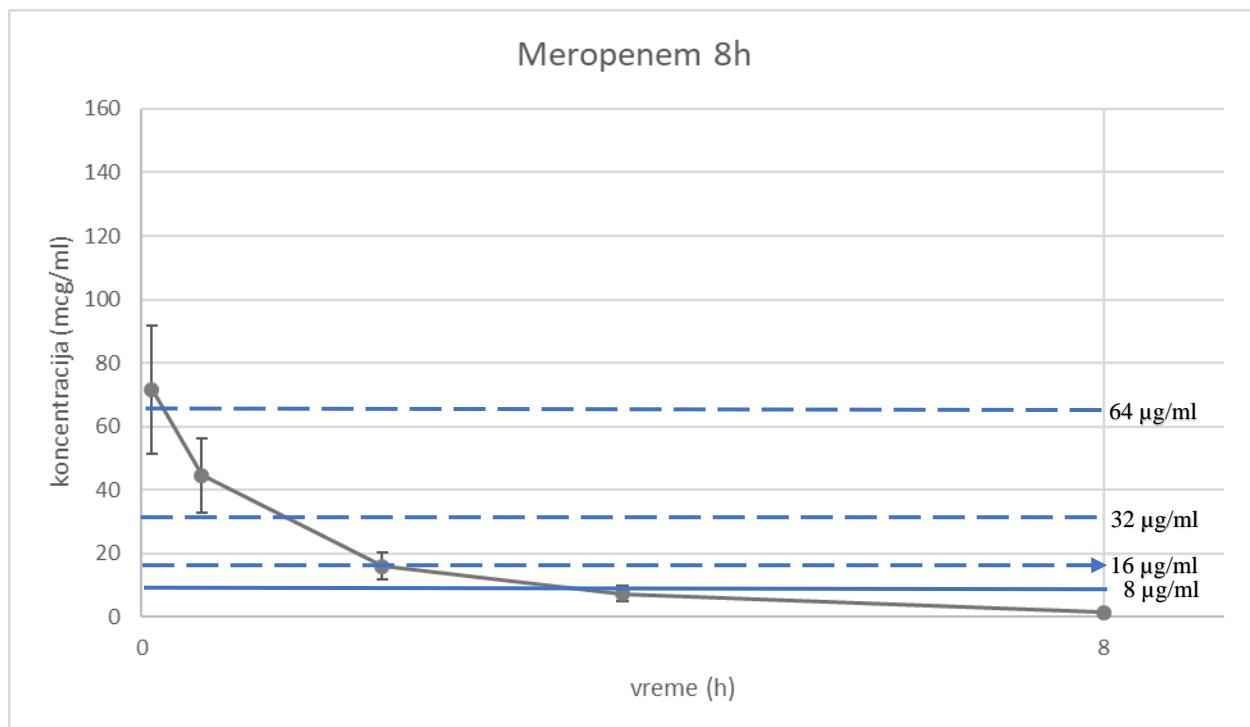
Farmakokinetski parametar	srednja vrednost ($\bar{x} \pm SD$)
AUC $0-24$ mcg/ml \times h	$702,38 \pm 198,07$
AUC $24-48$ mcg/ml \times h	$863,24 \pm 241,71$
Cmax mcg/ml	$71,64 \pm 20,27$

Na grafikonu 11. prikazana je kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme tokom celog perioda praćenja (48h) za primjeni režim doziranja meropenema. Izmerene vrednosti predstavljaju srednju koncentraciju meropenema, a u svakoj mernoj tački prikazane su i vrednosti \pm SD.



Grafikon 11. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme meropenema u krvi pri doziranju 2g/8h i.v. tokom 60 min (prva 24 h i u stanju ravnotežnih koncentracija)

Na grafikonu 12. prikazan je odnos koncentracija meropenema i MIC-a najčešćih bakterijskih uzročnika nakon prve doze. Na krivi koncentracija/vreme date su srednje vrednosti koncentracije meropenema (slobodna frakcija 98%) u uzorkovanim tačkama sa prikazom vrednosti \pm SD. Horizontalne linije na grafikonu odgovaraju MIC-u najčešćih uzročnika pri čemu isprekidana linija predstavlja MIC za 90% sojeva koji poseduju mehanizme rezistencije (tabela 23). Ovako slikovito predstavljen grafikon predstavlja osnovu za određivanje PK/PD parametara.



Grafikon 12. Kriva srednjih vrednosti koncentracija/vreme meropenema u krvi pri doziranju 2g/8h i.v. tokom 60 min nakon prve doze (sojevi sa fenotipskim mehanizmom rezistencije - baza EUCAST MIC₉₀ ——)

U tabeli 23. prikazane su vrednosti MIC i MIC₉₀ (baza EUCAST) za najčešće izolate iz hemokulture u jedinicama intenzivne nege KCV. Za svaki soj su prikazani PK/PD parametri ($fT > MIC$ i $fT > 4 \times MIC$) dobijeni na osnovu farmakokinetskih podataka meropenema i farmakodinamskih vrednosti (MIC) uzročnika. Određen je i odnos AUC/MIC za sve sojeve. U tabeli je prikazana i granična tačka osetljivosti za farmakodinamski cilj definisan na osnovu literaturnih podataka.

Tabela 23. Određivanje PK/PD parametara iz krive koncentracija/vreme meropenema u krvi

Najčešći izolati iz hemokulture u jedinici intenzivne nege KCV (%) zastupljenost) ^x	MIC (mcg/ml) (EUCAST)	fT>MIC	fT>4xMIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC	granična tačka osetljivosti za PD cilj fT>MIC = 35-54% [#]
<i>CN</i> —	-*	-	-	-	8mcg/ml 48% (39-61%)
<i>staphylococcus</i> (<i>koagulaza negativan</i>) (39,1%)	32**	14% (6-19%)	0%	22	
<i>Acinetobacter</i> spp. (24,1%)	8*	48% (39-61%)	14% (6-19%)	88	
	64**	3% (0-5%)	0%	11	
<i>Klebsiella</i> pn. (13,8%)	8*	48% (39-61%)	14% (6-19%)	88	
	16**	25% (21-35%)	3% (0-5%)	44	
<i>Enterobacter</i> spp. (5,7%)	8*	48% (39-61%)	14% (6-19%)	88	
	8**	48% (39-61%)	14% (6-19%)	88	

*osetljivi sojevi (bez stečenih mehanizama rezistencije – baza EUCAST)

**sojevi sa fenotipskim mehanizmom rezistencije (baza EUCAST MIC₉₀) — —

[#](Chonghua, 2007); (Andrew DeRyke, 2007)

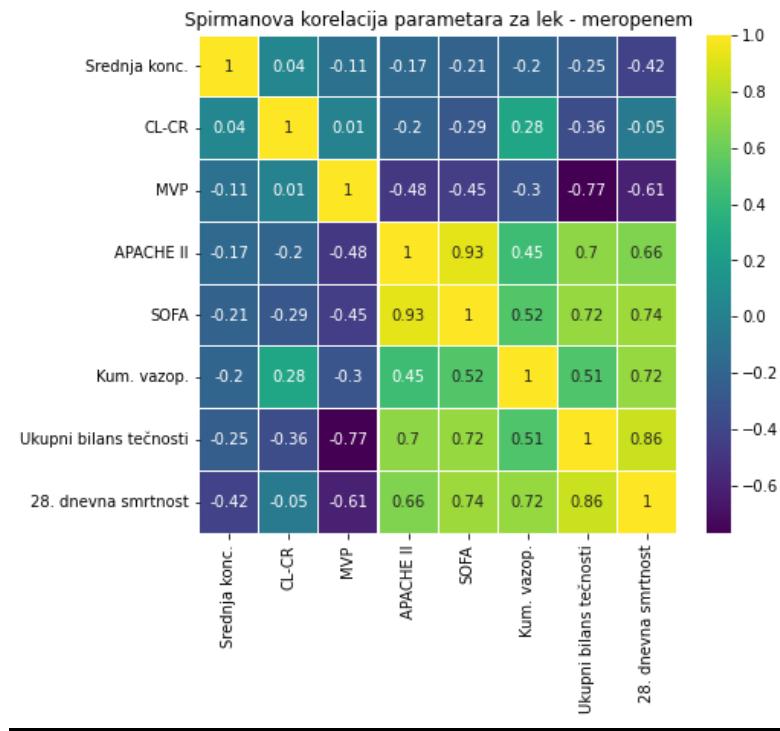
^x(Popović, 2018)

Utvrđena je statistički značajna korelacija između vrednosti srednjih koncentracija meropenema i izmerenih vrednosti fT>MIC i fT>4xMIC ($r=0,989$; $p=0,0002$).

5.1.8. Odnos koncentracije meropenema sa kliničko – biohemijskim parametrima

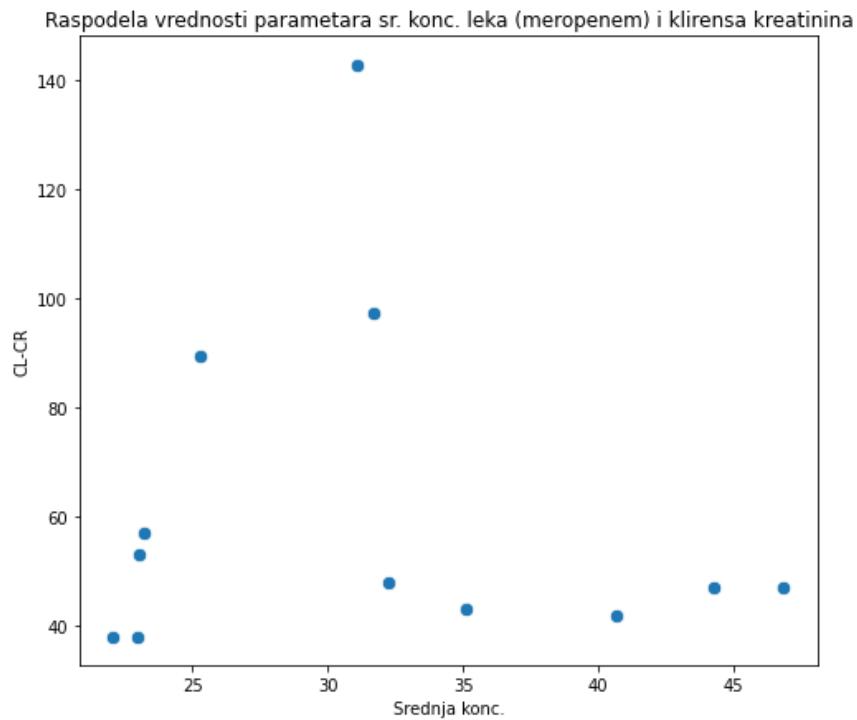
U tabeli 24. prikazana je korelacija između srednjih koncentracije meropenema i kliničko-biohemijskih parametrima koji su uzeti kao značajni za analizu: klirens-kreatinina, vreme na mehaničkoj ventilaciji pluća (MVP), APACHE II skor, SOFA skor, kumulativna doza vazopresora, ukupni bilans tečnosti i 28. dnevna smrtnost.

Tabela 24. Analiza korelacije srednjih koncentracija leka meropenem sa kliničko – biohemijskim parametrima u ispitivanoj grupi



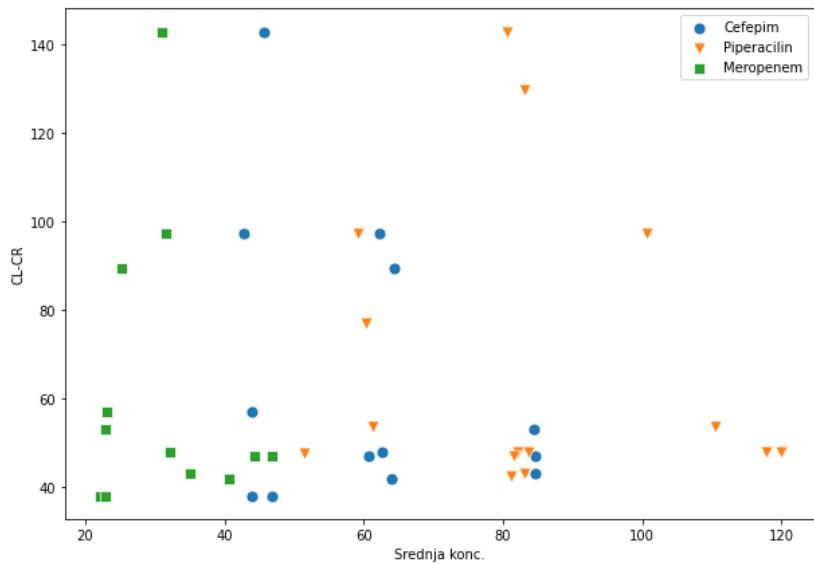
Rezultati prikazani u tabeli ukazuju da nije utvrđena statistički značajna korelacija između parametara srednja koncentracija leka i ostalih parametara koji su analizirani. Sa druge strane, jake korelacije (s, r vrednost ≥ 0.7) pronađene su kod sledećih parova parametara:), kumulativna doza vazopresora -28.dnevna smrtnost ($p= 0.08; s= 0.72$), SOFA-ukupni bilans tečnosti ($p= 0.08; s= 0.72$). Sa druge strane, statistički značajne korelacije pronađene su između sledećih parova: MVP - ukupni bilans tečnosti($p= 0.003; s= -0.77$), APACHE II - SOFA ($p= 1.1 \times 10^{-5}; s= 0.93$), APACHE II - ukupni bilans tečnosti ($p= 0.01; s= 0.7$), SOFA - 28. dnevna smrtnost ($p= 0.05; s= 0.74$), ukupni bilans tečnosti - 28. dnevna smrtnost ($p= 0.003, s= 0.86$).

Na grafikonu 13. prikazana je raspodela vrednosti parametara srednje koncentracije meropenema i klirensa kreatinina. Na grafikonu se ne uočava jasno određena raspodela parametara klirensa-kreatinina i srednje koncentracije leka meropenema ($s = 0.04$). Uočavamo da su tačke raspoređene po grafikonu bez jasno uočljivog pravila.



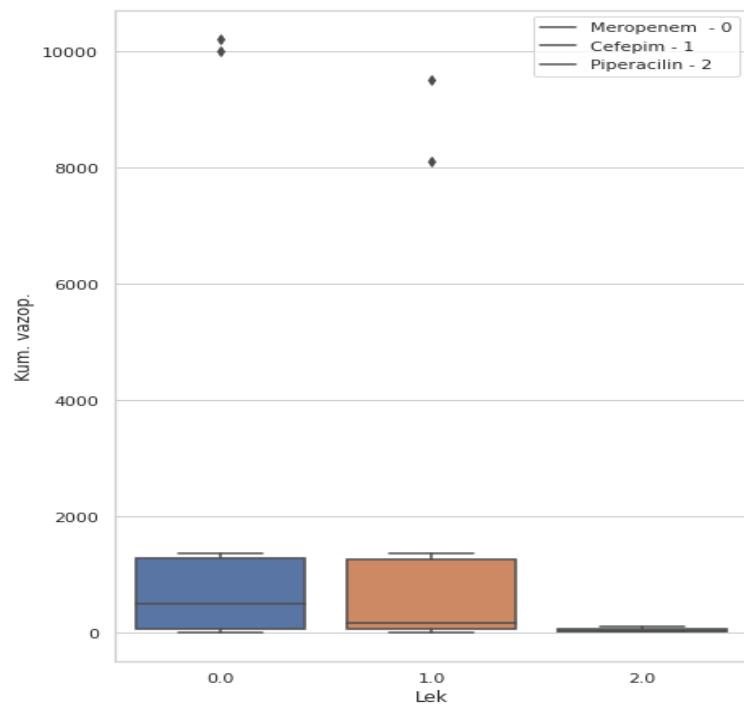
Grafikon 13. Raspodela vrednosti parametara srednje koncentracije meropenema i klirensa kreatinina

Na grafikonu 14. prikazana je raspodele vrednosti parametara srednjih koncentracija sva tri ispitivana antibiotika i klirensa kreatinina ispitivane grupe. Uočava se relativno jasna raspodela tačaka po grupama lekova (meropenem levi deo grafikona, cefepim sredina, piperacilin desni deo). Tačke koje opisuju odnos srednje koncentracije piperacilina i klirensa-kreatinina najviše su raspršene, odnosno najviše koncentracije leka prikazuju se baš kod pacijenata koji su primali piperacilin.



Grafikon 14. Prikaz raspodele vrednosti parametara srednjih koncentracija sva tri ispitivana antibiotika i klirensa kreatinina ispitivane grupe

Na grafikonu 15. prikazana je raspodela vrednosti kumulativne doze vazopesora u zavisnosti od primjenjenog leka korišćenjem *Boxplot* dijagrama. Ovaj dijagram prikazuje kvadrate kod kojih donja linija predstavlja prvi kvartil (vrednost od koje je manje 25% vrednosti), potom liniju koja predstavlja medijanu (vrednost od koje je manje 50% vrednosti), treći kvartil (vrednost od koje manje 75% vrednosti). Pored toga, prikazuje se opseg koji obuhvata 1.5 IKO (inter-kvartilnog opsega) od prvog kvartila i od poslednjeg. Inter-kvartilni opseg predstavlja interval vrednosti između 1. i 3. kvartila. Na grafikonu možemo uočiti i nekoliko ekstremnih vrednosti (pacijenti koji su primali kum. doze vazop. preko 8000 mg).



Grafikon 15. *Boxplot* dijagram ispitivane grupe za parametar kumulativna doza vazopesora

5.2. Rezultati kontrolne grupe pacijenata

5.2.1. Demografski podaci i primjeni režimi antibiotika kod kontrolne grupe

U tabeli 25. prikazani su demografski podaci ispitanika iz kontrolne grupe po polu i starosti. Ukupno je bilo 30 ispitanika, od toga 17 muškaraca i 13 žena. Prosečna starost ispitanika iznosila je 69 godina, od toga prosečna starost kod žena iznosila je 67,88 godina, a kod muškaraca 69,83 godina.

Tabela 25. Demografski podaci kontrolne grupe

pol	broj ispitanika (%)	starost/god ($\bar{x} \pm SD$)
muškarci	17 (57,14%)	$69,83 \pm 10,93$
žene	13 (42,86%)	$67,88 \pm 11,82$
ukupno	30 (100%)	$69 \pm 12,59$

U tabeli 26. prikazan je broj ispitanika u odnosu na antibiotik, koji su primali kao i njihovi režimi doziranja. Najveći broj pacijenata primao je meropenem (16), zatim piperacilin (9), a najmanji broj cefepim (5). Pacijenti su antibiotsku terapiju primili putem i.v. infuzije tokom 30 minuta.

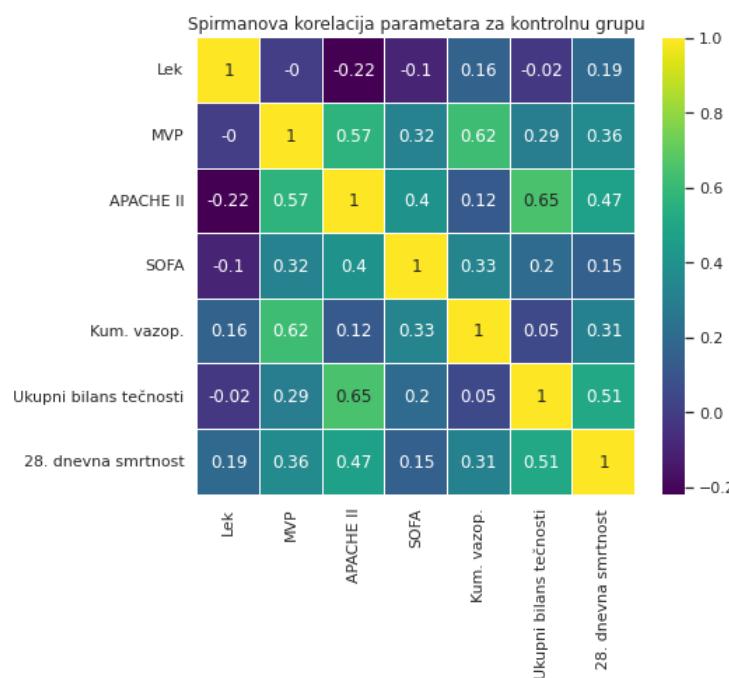
Tabela 26. Primenjeni režimi antibiotika kod kontrolne grupe

Antibiotik	broj pacijenata u kontrolnoj grupi	primenjivani režimi doziranja kod kontrolne grupe i.v. tokom 30 min. (broj pacijenata)
cefepim	5	2g/12h (3) 1g/8h (2)
piperacilin/tazobaktam	9	4,5g/8h (4) 4,5g/6h (5)
meropenem	16	2g/8h (6) 1g/8h (5) 1g/12h (5)
ukupno	30	

5.2.2. Analiza parametara kliničkog ishoda u kontrolnoj grupi

U tabeli 27. prikazani su rezultati analize korelacije pojedinih kliničkih parametara u kontrolnoj grupi. Uočava se da ne postoji statistički značajna korelacija između pojedinih kliničkih parametara u kontrolnoj grupi (p,s vrednost ≥ 0.7).

Tabela 27. Analiza korelacija pojedinih kliničkih parametara u kontrolnoj grupi



5.2.3. Uporedni prikaz kliničkih parametara ispitivane i kontrolne grupe

U tabeli 28. uporedno su prikazane srednje vrednosti kliničkih parametara kod ispitivane i kontrolne grupe pacijenata i statistička razlika između grupa.

Tabela 28. Uporedni prikaz srednjih vrednosti kliničkih parametara kod ispitivane i kontrolne grupe pacijenata i statistička razlika između grupa

	MVP \bar{x} (SD)	APACHE II \bar{x} (SD)	SOFA \bar{x} (SD)	Kum. doza vazop. \bar{x} (SD)	Ukupni bilans teč. \bar{x} (SD)	28. dnevna smrtnost \bar{x} (SD)
Ispitivana grupa (\bar{x})	228 (267,52)	22,43 (19,65)	39,92 (16,86)	1499,47 (3099,68)	3.440,98 (3251,25)	0,48 (0,5)
Kontrolna grupa (\bar{x})	243,05 (190,79)	15,05 (11,01)	35,10 (10,93)	1578,47 (2245,94)	3.198,1 (2991,38)	0,52 (0,51)
Značajnost	p = 0,66 **	p = 0,14 *	p = 0,54 *	p = 0,93 **	p = 0,79 **	p = 0,73 *

* Mann-Whitney test

** T-test nezavisnih uzoraka

Korišćenjem Mann-Whitney testa nije ustanovljena statistički značajna (za prag $p = 0,05$) razlika za tretiranu i kontrolnu grupu pacijenata po parametrima: 28. dnevna smrtnost, APACHE II, SOFA. Korišćenjem T-testa nezavisnih uzoraka nije ustanovljena statistički značajna razlika (za prag $p \leq 0,05$) za parametar kumulativna doza vazopresora, MVP, ukupni bilans tečnosti između posmatranih grupa.

6. DISKUSIJA

Brza i adekvatna primena antibiotika, posebno kod teških sistemskih infekcija poput sepse, smanjuje morbiditet i spasava živote pacijenata (Rhodes i sar, 2017). Međutim, od 30% do preko 50% svih antibiotika propisanih u akutnim stanjima je nepotrebno, suboptimalno dozirano ili pogrešno odabрано (Dellit i sar, 2007; Fridkin i sar, 2014; Popović 2018). Najvažnije posledice ovakve neracionalne primene po pojedinca su neefekasnost terapije i neželjena dejstva, a po celo društvo razvoj rezistencije bakterija, koja celu ljudsku populaciju postepeno gura u postantibiotsku eru, čime se ugrožava celokupno javno zdravlje. Zbog toga je optimizacija primene antibiotika i postavljanje jasnih smernica ključna za efikasno lečenje infekcija, a istovremeno predstavlja najznačajniji vid borbe protiv rezistencije.

Program upravljanja primenom antibiotika (Antibiotic stewardship program) je skup smernica za njihovu optimalnu primenu. Jedan od naznačajnih delova Programa jeste optimalno doziranje antibiotske terapije, koje za posledicu ima povećavan procenat izlečenja, odnosno smanjenje smrtnosti, dužine hospitalizacije i troškova lečenja, prvenstveno u jedinicama intenzivne nege (Davey i sar, 2017; CDC, 2019). Optimalno doziranje antibiotika se pre svega zasniva na dobrom poznavanju karakteristika bakterije-uzročnika, MIC-a, kao i PK/PD svojstava antibiotika i individualnih karakteristika pacijenta. To je bio razlog što smo se u našem radu usmerili upravo na ispitivanje odnosa farmakokinetskih/farmakodinamskih parametara i adekvatnosti doziranja. Nedovoljno poznavanje značaja PK/PD parametara kao prediktora kliničkog ishoda od strane većine kliničara, koji odlučuju o antibiotskoj terapiji, samo je potvrdila gledište da je multidisciplinarni pristup ovom problemu potreban i opravdan. Iako su serumske koncentracije merene godinama, njihov klinički značaj je često bio nejasan. Međutim, u zavisnosti od odnosa površine kapilarnog korita i volumena tkivnog kompartmana, fizičko-hemijskih karakteristika leka i posebnih anatomske barijera, nivoi leka na mesto određenih infekcija mogu biti mnogo niži od nivoa slobodnih frakcija leka u plazmi (Levison i sar, 2009).

Da bi se postiglo kliničko izlečenje i bakteriološka eradikacija, tradicionalno se veruje da je dovoljno održavati koncentracije betalaktama u plazmi iznad MIC-a tokom 40-70% vremena u blagim/ umerene infekcijama. Ipak, duže vreme izlaganja (npr. 100% fT>MIC) može biti potrebno za kritično bolesne pacijente. Osim toga, klinički podaci sugerisu da koncentracija betalaktama

treba da bude između četiri i osam puta iznad MIC-a, kako bi ubijanje bakterija bilo maksimalno i izbeglo se stvaranje rezistencije (Robert i sar, 2014b; Chytra i sar, 2012). Budući da se infekcija obično javlja na ekstravaskularnim mestima, upotreba izmerenih koncentracija antibiotika u krvi će biti zadovoljavajuća samo ako su nivoi u krvi adekvatan surrogat za nivoe na mestu infekcije. Teorijski, u stanju ravnoteže, nivoi slobodne frakcije leka u plazmi i ekstraćelijskoj tkivnoj tečnosti treba da su iste (Barza i sar, 1985).

Farmakokinetički podaci iz tabela u kojima su predstavljene izmerene koncentracije cefepima, piperacilina i meropenem (tabela 9, 11, 15, 17 i 21) govore o srednjim koncentracijama analiziranih antibiotika u merenim tačkama uz njihova odstupanja od srednje vrednosti. Prosečno odstupanje koncentracija kod ispitanika u pojedinim tačkama uzorkovanja iznosi do trećine srednjih vrednosti za sva tri antibiotika (20-32%). Analizirani režimi doziranja cefepima, piperacilina i meropenema nisu doveli do kumulativnog efekta tokom perioda praćenja do postizanja ravnotežnog stanja (grafikon 3, 8 i 11). S obzirom da kritično oboleli pacijenti prolaze kroz značajne fiziološke promene koje utiču na farmakokinetiku (PK) antimikrobnih lekova, odstupanja u koncentracijama antibiotika mogu biti značajna. Kod procene postignutih koncentracija leka mora se imati na umu da na početku primene, povećani volumen distribucije može igrati značajnu ulogu u smanjenju koncentracija antimikrobnih lekova. Ravnoteža tečnosti i Vd mogu biti promenjeni kod kritično obolelih pacijenata zbog agresivnog unosa tečnosti kao odgovora na hipotenziju i/ili prelaska tečnosti u tzv. "treći" (nefunkcionalni, intersticijski) prostor. Ovaj efekat je izraženiji kod hidrofilnih antimikrobnih lekova u koje spadaju i ispitivani betalaktami. Pored toga, hipoalbuminemija, koja je česta kod kritično bolesnih pacijenata, može dovesti do povećanja Vd i eliminacije nevezanih kiselih antimikrobnih lekova. Kod sepse ili septičkog šoka, hipoperfuzija može dovesti do "šoka jetre" i značajne disfunkcije jetre što može dovesti do promena u aktivnosti jetrenih enzima, kao i protoka krvi u jetri, što utiče na klirens leka i postignute koncentracije (Blot i sar, 2014). Takođe, akutna povreda bubrega je uobičajena manifestacija kod kritično obolelih pacijenata, koja može dovesti do smanjenja brzine glomerularne filtracije i zahtevati modifikaciju režima doziranja kada su u pitanju hidrofilni lekovi. S druge strane, pacijenti sa povećanim bubrežnim klirensom mogu imati suboptimalno izlaganje betalaktamima upravo zbog ostvarenih nižih koncentracija s obzirom da se primarno eliminišu bubrežima. Klirens leka ostaje glavna determinanta koncentracije leka u ravnotežnom stanju (Udy i sar, 2012).

Na grafikonu 4, koji pokazuje krivu srednjih vrednosti koncentracija nakon primene prve doze cefepima tokom 8 sati, koliko je iznosio vremenski razmak između doza, umetnute su linije koje odgovaraju vrednostima MIC-a najčešćih uzročnika (tabela 13), a koje seku ovu krivu i pokazuju vremenski period tokom kojeg je koncentracija cefepima iznad MIC-a ($fT > MIC$). Određivanje PK/PD parametara (indikatora) iz krive srednjih vrednosti koncentracija/vreme za cefepim (grafikon 4) pokazalo je da je za osetljive uzročnike *Klebsiella pn.* i *Enterobacter spp.* ($MIC = 4 \mu g/ml$) vrednosti $fT > MIC$ iznose 91% (82-97%) (tabela 13) što je dobar prediktor povoljnog kliničkog ishoda. Vreme za koje su koncentracije cefepima tokom doziranja bile $fT > 4 \times MIC$ za navedene vrednosti MIC-a iznose u proseku 37%, što je ispod poželjnog cilja od >50%. Vrednosti AUC_{0-24}/MIC bile su značajno visoke i iznosile su 264. Međutim, kada su u pitanju PK/PD indikatori za sojeve koji su razvili neki vid rezistencije, što je čest slučaj u jedinicama intenzivne nege, zbog visokih MIC-ova, period za koji je $fT > MIC$ kreće se od maksimalnih 37% ($MIC = 16 \mu g/ml$) do gotovo simboličnih vrednosti od 9% ($MIC = 64 \mu g/ml$) što govori u prilog nedovoljnoj efikasnosti primjenjenog režima doziranja kada se radi o uzročnicima koji poseduju neki mehanizam rezistencije odnosno čiji je $MIC > 16 \mu g/ml$. Nažalost, iz tabele 13. možemo videti da se MIC-ovi najčešćih uzročnika koji poseduju mehanizam rezistencije kreću čak i do $MIC = 512 \mu g/ml$ gde bi ovaj režim doziranja bio apsolutno neefikasan. I izmerene vrednosti AUC/MIC su dosta niske i kreću se od 2 ($MIC = 512 \mu g/ml$) do 66 ($MIC = 16 \mu g/ml$). PD cilj kod primene cefepima u dozi 2g/8h tokom i.v. infuzije tokom 60 minuta u vrednosti $fT > MIC = 50-70\%$, daje graničnu tačku osetljivosti od $8 \mu g/ml$ za koje je taj procenat dostižan. Prema tome, na osnovu PK/PD parametara za ispitivani režim primene cefepima, možemo pretpostaviti da bi ovaj režim primene, kada su u pitanju najčešći uzročnici, bio efikasan kod osetljivih sojeva *Klebsiella pn.* i *Enterobacter spp.* ($MIC = 4 \mu g/ml$) odnosno drugih osetljivih uzročnika, nezavisno od vrste, čiji MIC ne bi prelazio $8 \mu g/ml$.

U farmakodinamskoj studiji cefepima kod pacijenata sa infekcijom *Pseudomonas aeruginosa* (Roos i sar, 2006) koja je u metodologiji određivanja koncentracija koristila model populacione kinetike i Monte Carlo simulaciju, CART analiza korišćena za podelu vrednosti $fT > MIC$ u predviđanju mikrobiološkog (ne)uspeha, identifikovana je granična tačka $fT > MIC$ od 60%. U studiju je bilo uključeno 56 pacijenata sa pneumonijom (66,1%), infekcijama kože i strukture kože (25%) i bakteremijom (8,9%). Mikrobiološki neuspeh je bio povezan sa $fT > MIC$ od $\leq 60\%$ (77,8% neuspešnost terapije), dok je u slučajevima kada je $fT > MIC = > 60\%$, procenat

neuspešne terapije iznosio 36,2% ($P = 0,013$). MIC-ovi ispitivanih uzročnika su se kretali od 0,75 do 96 µg/ml ($MIC_{50}=3\text{ }\mu\text{g/ml}$ a $MIC_{90}=16\text{ }\mu\text{g/ml}$). Pacijenti sa $fT > MIC$ vrednostima $\leq 60\%$ imali su 8,1 puta (95% interval poverenja) veću verovatnoću da će doživeti loš klinički odgovor. U studiji se navodi da su doze cefepima od najmanje 2 g svakih 8 sati potrebne da bi se postigao ovaj terapijski cilj protiv osetljivih organizama *P. aeruginosa* kod pacijenata s normalnom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa infekcijama ne-mokraćnih puteva uzrokovanim *P. aeruginosa*, postizanje izloženosti cefepimu od $>60\% fT > MIC$ trebalo bi da minimizira mogućnost lošeg mikrobiološkog odgovora. Druga statistički značajna granična tačka izvedena iz CART-a bila je $fAUC/MIC = 41,6$ ($P = 0,013$). Treba napomenuti da je u studiji nađena povezanost između $fAUC/MIC$ i mikrobiološkog odgovora. Vrednosti $fT > MIC$ i $fAUC/MIC$ bile su visoko kolinearne, pri čemu je samo jedan pacijent imao $fAUC/MIC$ manji od 41,6 koji je imao $fT > MIC > 60\%$ (Roos i sar, 2006).

Korišćenje indeksa AUC/MIC, iako uglavnom rezervisano za predikciju uspešnosti terapije kod antibiotika sa koncentracijski zavisnim ubijanjem, u ovoj studiji se pokazalo kao indeks koji dobro korelira sa vrednostima $fT > MIC$. Jedan od razloga može biti i taj što je ispitivanje postantibiotskog efekta (PAE) kod cefalosporina treće generacije i karbapenema, osim vremenski zavisnog ubijanja bakterija i dužine PAE, pokazalo i da postoji blaga koncentracijska zavisnost u produženju PAE (Tomić, 1998). Naši rezultati, što se tiče vrednosti PD cilja i graničnih vrednosti $fT > MIC$ su bili identični (50-70%) i bili su povezani sa klinički graničnom vrednošću MIC-a od 8 µg/ml i vrednostima AUC/MIC od 132, što samo potvrđuje opravdanost u proceni terapijskog uspeha. Više vrednosti graničnog MIC-a i AUC/MIC u odnosu na studiju Roos-a dobijene su kao posledica našeg višeg režima doziranja cefepima (2g/8h tokom 60 min infuzije). Uostalom, i sam autor preporučuje naš ispitivani režim doziranja kao adekvatan za postizanje granične tačke i navodi da "Na trenutnoj graničnoj tački koju je definisao Institut za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) od 8 µg/ml, samo doza od 2 g svakih 8 sati kao 30-minutna ili 3-časovna infuzija ima $\geq 82\%$ verovatnoće da će se postići najmanje 60% $fT > MIC$ kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega" (Roos i sar, 2006). Ako uzmemo u obzir da je trajanje PAE kod cefalosporina u odnosu na Gram negativne bakterije veoma kratko, onda svakako fokus ostaje na prilagođavanju farmakokinetskih parametara PD cilju. U tom kontekstu, dozni režim koji bi

podrazumeva primenu 2g cefepima na 8h tokom 3 sata ili kontinuirano, verovatno bi omogućio dostizanje farmakodinamskog cilja od 60% $fT>MIC$ i za sojeve sa većim vrednostima MIC-a ($16\mu g/ml$), a koji se češće sreću u jedinicama intenzivne nege. Primena cefepima putem produženih infuzija primenjenih tokom 3-4 sata pokazale je značajno smanjenje mortaliteta (20% u intermitentnoj infuziji naspram 3% u produženoj infuziji) (Bauer i sar, 2013). Sekundarna korist od produženih (kontinuiranih) infuzija cefepima može biti i mogućnost smanjenja ukupne primenjene dnevne doze. Tako npr. cefepim dat u dozi 2g datog i.v. primenjen tokom 6 sati svakih 12 sati u poređenju sa 2g i.v. tokom 30 minuta svakih 8 h može postići slične, ili čak koncentracije koje su duže vreme iznad MIC-a kod produžene primene što za posledicu može imati bolji terapijski ishod pri nižim dozama (Droege i sar, 2016). I druge studije sugerisu da primena cefepima i.v. tokom 3 sata na svakih 8 sati može biti neophodna da bi se postigao adekvatan $T>MIC$ kod kritičnih bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega (Crandon i sar, 2010). Pojedini autori smatraju da koncentracija antibiotika treba da bude iznad MIC-a za 100% perioda doziranja upravo zbog veoma kratkog trajanja PAE (Turnidge, 1998). Međutim, eksperimentalne studije sugerisu da do maksimalnog ubijanja bakterija dolazi kada koncentracija betalaktama prelazi 4-5 puta MIC uzročnika tokom dužeg perioda (Tomić i sar, 2016). U tom kontekstu, naši rezultati za osetljive uzročnike čiji je $MIC=4\mu g/ml$ su vrlo blizu i tim zahtevnim PD ciljevima ($fT>MIC=91\%$; $fT>4xMIC=37\%$ perioda doziranja).

Rezultati korelace analize (korišćenjem Pirsonovog i Spirmanovog koeficijenta korelacije) između srednjih koncentracija cefepima i kliničko-biohemiskih parametara (klirens-kreatinina, vreme na mehaničkoj ventilaciji pluća (MVP), APACHE II skor, SOFA skor, kumulativna doza vazopresora, ukupni bilans tečnosti i 28. dnevna smrtnost), pokazali su da je statistički značajna korelacija (odnos) pronađena kod parova parametara SOFA-APACHE II ($p=7\times 10^{-6}$; $s=0.92$), SOFA - 28. dnevna smrtnost ($p=0.002$; $s=0.76$). Rezultati pokazuju da nije dobijena statistički značajna korelacija između parametara srednja koncentracija leka (cefepim) i ostalih parametara koji su analizirani.

Na tabelama 17 i 18. dati su podaci o srednjim koncentracijama slobodne frakcije piperacilina iz fiksne kombinacije leka piperacilin/tazobaktam (4,5g/6h) tokom vremena, aplikovane putem i.v. infuzije tokom 60 minuta kao i osnovni farmakokinetski parametri (AUC,

C_{max}). Na grafikonu 9 na kojem je prikazana kriva srednjih vrednosti koncentracija nakon primene prve doze piperacilina tokom 6 sati, koliko je iznosio vremenski razmak između doza, umetnute su linije koje odgovaraju vrednostima MIC-a najčešćih uzročnika (tabela 19), a koje seku ovu krivu i pokazuju vremenski period tokom kojeg je koncentracija piperacilina iznad MIC-a ($fT > MIC$). Ovaj visoko dozni režim primene piperacilina omogućio je postizanje prosečne vrednosti $fT > MIC$ od 79% (67-81%) tokom perioda doziranja za 2 od 4 najčešća osetljiva uzročnika (*Klebsiella pn.* i *Enterobacter spp.*) a prema graničnim vrednostima MIC-a ($MIC = 8 \mu\text{g/ml}$) koje je definisao EUCAST, kao i za sojeve *CN staphycococcus* sa stečenim mehanizmom rezistencije, čiji je MIC_{90} takođe iznosio $8 \mu\text{g/ml}$ (tabela 19). Vreme tokom kojeg je koncentracija bila iznad MIC-a za navedene uzročnike (79%) govori u prilog uspešnog kliničkog ishoda ispitivanog režima doziranja piperacilina. Vrednosti MIC_{90} za sojeve sa stečenim mehanizmima rezistencije, prema distribuciji MIC-ova iz baze EUCAST, za uzročnike *Enterobacter spp* i *Klebsiella pn.* kretale su se od $128-256 \mu\text{g/ml}$ što je izuzetno visoka vrednost MIC-a koju ispitivani režim doziranja piperacilina nije uspeo da dostigne ($fT > MIC = 0-2\%$). Period tokom kojeg su koncentracije bile 4 puta veće od MIC-a ($fT > 4xMIC$) kod uzročnika sa vrednostima $MIC = 8 \mu\text{g/ml}$ iznosio je 27% (22-31%), što je niže od prosečno zahtevane vrednosti (50%). Vrednosti AUC/MIC bile su u korelaciji sa vrednostima $fT > MIC$ i iznosile su za $8 \mu\text{g/ml} = 143$ što je dosta visok rezultat koji govori u prilog efikasnosti ispitivanog režima. Za sojeve sa razvijenim mehanizmima rezistencije, izuzev *CN staphycococcus*, vrednosti AUC/MIC su izuzetno male (4-9) i takođe u skladu sa vrednostima $fT > MIC$ (tabela 19).

Farmakodinamski cilj koji podrazumeva vrednost $fT > MIC$ od 40-60%, određen na osnovu literaturnih podataka (Roberts i sar, 2009b; Vinsent i sar, 2021), može biti ostvaren za graničnu tačku osetljivosti do $16 \mu\text{g/ml}$ za ispitivani režim doziranja piperacilina (tabela 19). Naš rezultat se u potpunosti slaže sa podacima iz baze EUCAST (2017) gde se kao granične tačke nezavisno od soja navode vrednosti $MIC = 8-16 \mu\text{g/ml}$.

Na osnovu dobijenih PK/PD podataka za ispitivani režim doziranja piperacilina, možemo pretpostaviti da bi ovaj režim primene, kada su u pitanju najčešći uzročnici i njihova osetljivost (EUCAST), bio efikasan kod osetljivih sojeva *Klebsiella pn.* i *Enterobacter spp* i većine sojeva *CN staphycococcus* sa stečenim mehanizmom rezistencije čiji MIC ne prelazi $8-16 \mu\text{g/ml}$, što je i granična tačka osetljivosti za ispitivani režim doziranja nezavisno od uzročnika ($16 \mu\text{g/ml}$).

Jedan broj studija se bavio procenom uspešnosti terapije na osnovu PK/PD parametara kod kontinuirane primene piperacilina. Tako je studija Esteve-Pitarch i sar. (2021) procenjivala uspešnost postizanja PD cilja primenom fiksne kombinacije piperacilin/tazobaktam putem kontinuirane infuzije kod kritično bolesnih pacijenata bez bubrežne disfunkcije. Pacijenti su primili 4/0,5 g nakon čega je sledilo 12/1,5 g tokom 24h (80 mg/ml u 0,9% fiziološkom rastvoru, stabilnost 24 h na 25°). Testirani MIC u opsegu osetljivosti, na osnovu podataka iz baze EUCAST, iznosio je 8 i 16 µg/ml za *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas spp*. Rezultati studije su pokazali da je standardna ukupna dnevna doza piperacilin/tazobaktam (12/1,5g tokom 24h) koja se daje kao kontinuirana infuzija obično adekvatna. Kod infekcija uzrokovanim mikroorganizmima sa MIC > 8 µg/ml potreban je oprez kako bi se izbjeglo nedovoljno doziranje. Rezultati ove studije su pokazali potpuno uporedive rezultate koji se odnose na granične vrednosti MIC-a iako je vremenski period i.v. primene bio značajno različit (i.v. kontinuirana infuzija 24h vs. i.v. infuzija tokom 60 minuta).

Rezultati drugih farmakokinetičkih studija su pokazali da je kontinuirana infuzija betalaktama pružila prednost u odnosu na intermitentnu primenu zbog većeg procenta perioda tokom kojeg je koncentracija bila iznad MIC-a (75% vs. 36%) (Dulhunty i sar, 2013), čak i sa nižim dnevnim dozama od standardnog režima. Ovi podaci podržavaju primenu kontinuirane infuzije betalaktama kod pacijenata na intenzivnoj nezi u smislu postizanja boljeg terapijskog ishoda koja je zasnovana na vrednostima PK/PD parametara (Tacccone i sar, 2016).

Uporedna analiza PK/PD indikatora ishoda za dva režima doziranja kod kritično obolelih pacijenata sa sepsom sprovedena Monte Carlo simulacijom doziranja za 2.000 pacijenata koja je imala za PD cilj održavanje koncentracija piperacilina iznad MIC za 50% intervala doziranja (50% $fT > MIC$), ustanovila je da kontinuirana infuzija održava superiornu koncentraciju slobodnog piperacilina u poređenju sa bolusnom primenom. Simulacije doziranja su pokazale da je primena 16 g/dan (udarna doza 4g/20 min a zatim 12g/24h) kontinuiranom infuzijom u odnosu na bolus doziranje (4g/tokom 20 min na 6-8 sati) omogućila superiorno postizanje PD cilja na 93% odnosno 53%. Ovi podaci sugerisu da primena piperacilina kontinuiranom infuzijom, sa udarnom dozom, postiže superiorne PD ciljeve u poređenju sa konvencionalnim bolusnim doziranjem (Roberts, 2010). Naš način primene (4g/6h tokom 1- satne infuzije), možemo slobodno svrstati između dva

predhodna i definisati kao produženu infuziju. Pošto se merio kumulativni deo odgovora pacijenata sa različitim vrednostima MIC-a, pretpostavlja se da različiti broj pacijenata koji su postigli PD cilj od $fT > MIC = 50\%$ u okviru istog MIC-a, kod kontinuirane infuzije 12g/dan možemo objasniti značajno većim varijacijama u koncentracijama piperacilina dobijenih modelovanjem. U našem ispitivanju granična tačka osetljivosti bila je 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nezavisno od soja bakterija. U studiji Robertsa i sar. (2016) među onima koji su postigli ovaj PD cilj ima pacijenata sa uzročnicima koji imaju MIC od 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$, dok drugi sa 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nisu uspeli da postignu taj cilj upravo zbog većih oscilacija u koncentracijama piperacilina.

Rezultati meta analize dva otvorena randomizovana kontrolisana ispitivanja i četiri retrospektivne studije sugerise da pacijenti koji primaju produžene ili kontinuirane infuzije piperacilin/tazobaktama imaju nižu smrtnost od pacijenata koji primaju standardne infuzije (Falagas i sar, 2013; Grant i sar, 2002). Nedavne retrospektivne analize govore da nema razlike u mortalitetu između onih koji primaju produžene ili intermitentne infuzije. Iako su rezultati vezani za ishode pacijenata ograničeni, kontinuirana infuzija istih ukupnih dnevnih doza piperacilin/tazobaktama obezbeđuje sličnu vrednost $fT > MIC$ kao intermitentne infuzije primenjene tokom 4 sata (Kim i sar, 2007). Upravo ovaj režim doziranja, preporučen je i podržan od strane EUCAST-a. U preporukama se navodi da manja doza (4 g piperacilina + 0,5 g tazobaktama) /8 h i.v. primenjena kao 30-minutna infuzija, adekvatna je za neke infekcije kao što su komplikovane infekcije urinarnog trakta, intraabdominalne infekcije i infekcije dijabetičkog stopala, ali ne i za infekcije uzrokowane izolatima otpornim na treću generaciju cefalosporina. U tim slučajevima, kao i kod težih infekcija (sepsa) uzrokovanih uzročnicim sa visokim MIC-om, preporučuje se primena 4,5g/6 h primenjena kao 3-časovna infuzija (EUCAST, 2022).

Rezultati koreacione analize (korišćenjem Pirsonovog i Spirmanovog koeficijenta korelacijske) između srednjih koncentracija piperacilina i kliničko-biohemijskih parametara (klirens-kreatinina, vreme na mehaničkoj ventilaciji pluća, APACHE II skor, SOFA skor, kumulativna doza vazopresora, ukupni bilans tečnosti i 28. dnevna smrtnost), pokazali su da je statistički značajna korelacija (odnos) pronađena kod parova parametara MVP - kumulativna doza vazopresora ($p= 0.001$; $r= 0.81$), APACHE II - 28. dnevna smrtnost ($p= 9.3 \times 10^{-5}$; $s= 0.84$), kumulativna doza vazopresora - 28. dnevna smrtnost ($p= 0.05$; $s= 0.76$). Rezultati pokazuju da nije

dobijena statistički značajna korelacija između parametara srednja koncentracija leka (piperacilin) i ostalih parametara koji su analizirani.

U tabelama 21 i 22 i na grafikonima 11 i 12 dati su osnovni farmakokinetski parametri kretanja srednjih vrednosti koncentracije meropenema tokom vremena za primjenjeni režim doziranja 2g/8h putem i.v. infuzije tokom 60 minuta. Pošto je, prema podacima, stepen vezivanja meropema za proteine plazme svega 2 %, nije bilo potrebe za korekcijom ukupnih koncentracija meropenema u slobodnu frakciju kao u slučaju cefepima i piperacilina (Steffens i sar, 2021). Na grafikonima su prikazane krive srednjih vrednosti koncentracija/ vreme pri multiplom doziranju tokom 48g (do postizanja ravnotežnog stanja) (grafikon 11) i kriva koncentracija/vreme nakon prve doze meropenema (grafikon 12). Na grafikonu 12 koji pokazuje krivu srednjih vrednosti koncentracija nakon primene prve doze meropenema tokom 8 sati, koliko je iznosio vremenski razmak između doza, umetnute su linije koje odgovaraju vrednostima MIC-a najčešćih uzročnika (tabela 23), a koje seku ovu krivu i pokazuju vremenski period tokom kojeg je koncentracija meropenema iznad MIC-a ($fT > MIC$). Kod 3 od 4 najčešćih uzročnika izolovanih iz hemokulture, vrednost MIC-a za osetljive sojeve (podaci EUCAST) iznosi 8 µg/ml (*Acinetobacter spp*, *Klebsiella pn.* i *Enterobacter spp.*) i vrednosti $fT > MIC$ iznose 48% (39-61%) perioda doziranja (tabela 18). Ako se, na osnovu literaturnih podataka, za dobijene vrednosti $fT > MIC$ u rasponu 35-54% vezuje povoljan klinički odgovor, onda možemo zaključiti da ispitivani režim doziranja meropenema daje dobre šanse kada su u pitanju uzročnici do vrednosti MIC-a od 8 µg/ml. Nažalost, za ove MIC-ove, koncentracije meropenema koje su 4x veće od MIC-a prisutne su samo tokom 14% (6-19%) vremena doziranja. Ovo može predstavljati problem kod ozbiljnih infekcija kakva je sepsa, gde je veoma važno koncentracije antibiotika iznad 4xMIC održavati tokom 40-50% vremena doziranja odnosno „sto duže to bolje“ zbog vremenski zavisnog ubijanja bakterija koje je pri ovim koncentracijama najjače za sojeve sa razvijenim mehanizmima rezistencije, koji su česti u JIN. Visoke vrednosti MIC_{90} od 16 – 64 µg/ml daju koncentracije meropenema iznad MIC-a tokom samo 3-25% vremena doziranja, što je izuzetno malo za uspešnost terapije. S obzirom da karbapenemi imaju i blago izraženo koncentracijski zavisno ubijanje bakterija (do određenih koncentracija), određivanje indeksa AUC/MIC pokazalo je vrednosti od 88 za MIC od 8 µg/ml, a za sojeve za fenotipskim mehanizmom rezistencije svega AUC/MIC=11-44. U skladu

sa dobijenim rezultatima, ako bi, kao što smo naveli prema literaturnim podacima, PD cilj bio ostvariti vrednost $fT > MIC$ od 35-54% (Chonghua i sar, 2007; Andrew DeRyke, 2007), onda je granična tačka osetljivosti pri datom režimu doziranja meropenema 8 µg/ml, nezavisno od soja bakterija. Naše granične vrednosti se slažu sa graničnim tačkama nezavisno od soja bakterija za meropenem iz baze EUCAST koji iznose 2-8 µg/ml.

Otvorena, prospективna, multicentrična studija u četiri belgijske jedinice intenzivne nege koja je uključivala pacijente sa dijagnozom teške sepse ili septičkog šoka, analizirala je terapijsku efikasnost betalaktama, među kojima je bio i meropenem. U ovoj studiji, adekvatnost betalaktamske terapije je procenjena izračunavanjem vremena tokom kojeg je koncentracija antibiotika bila veća četiri puta od ciljnog MIC-a ($fT > 4 \times MIC$). Za meropenem, optimalni $T > 4 \times MIC$ predstavljala je vrednost iznad 40% kod gram-negativnih bakterijskih infekcija. Koncentracije u serumu ostale su iznad 4 puta MIC ($fT > 4 \times MIC$) za 57% intervala doziranja za meropenem. Granična osjetljivosti MIC-a za *Pseudomonas aeruginosa*, kako je definisao EUCAST, iznosi 2 µg/ml za meropenem (Drusano, 2004; Taccone i sar, 2010). Autori navode da su davane standardne doze antibiotika, prilagođene individualnim karakteristikama pacijenta.

U našoj studiji, primjenjeni dozni režim meropenema nije uspeo da kod najčešćih uzročnika dostigne vrednosti $T > 4 \times MIC > 40\%$. Osnovni razlog je u tome što su MIC-ovi za najčešće osetljive uzročnike kod nas (prema bazi EUCAST) iznose 8 µg/ml jer smo, kako je navedeno u metodologiji, koristili najvišu vrednost MIC-a. U studiji Taccone i sar. (2010). granična osjetljivost prema *Pseudomonas aeruginosa* (koji je analiziran) iznosio je svega 2 µg/ml. U odnosu na taj MIC, naš režim doziranja bi obezbedio vrednosti koncentracija meropenema $> 4 \times MIC$ tokom 48% perioda doziranja i time ispunio farmakodinamski cilj.

Veza između izloženosti antibiotiku i kliničkog ishoda naročito je zanimljiva kod pacijenata sa poremećenim imunološkim statusom, kao što je neutropenija. Kod febrilnih neutropeničnih pacijenata sa bakteriemijom, praćenjem PK/PD indeksa u odnosu na klinički ishod, procenjeno je da je stepen uspešnog kliničkog odgovora od 80% bio povezan sa vrednostima $fT > MIC$ iznad 75% intervala doziranja ($p=0,01$) (Ariano i sar, 2005). Ispitivani režim doziranja podrazumevao je primenu meropenema 1g i.v. na 8 sati. Vrednost MIC-a za prosečno osetljive patogene iznosila je 0,5 µg/ml. Simulacijom različitih režima doziranja meropenema pokazano je da primena 0,5 g na 6 sati daje nešto veći procenat $fT > MIC$ što može biti korak u dobrom smeru

ka ostvarenju PD cilja. U našem radu nismo uspeli dostići vrednosti $fT>MIC \geq 75\%$ intervala doziranja za najčešće uzročnike i on je iznosio 48% (39-61%) pri režimu doziranja koji je duplo veći od onog koji su primenili Ariano i sar. (2005). Velika razlika u vrednostima MIC-a (0,5 vs. 8 $\mu\text{g/ml}$) u ovim studijama, bez obzira na dupliranje doze i istog vremenskog razmaka je glavni razlog što su vrednosti $fT>MIC$ kod nas manje. Što se tiče dužine primene antibiotika, primena meropenema u standardnoj ukupnoj dnevnoj dozi u vidu kontinuirane infuzije kod kritično bolesnih pacijenata bez bubrežne disfunkcije, kada je kao PD cilj postavljeno održavanje slobodne frakcije meropenema iznad definisanih vrednosti MIC-a (1xMIC; 4xMIC i 8xMIC) tokom celog perioda doziranja u ravnotežnom stanju ($100\% Css \geq MIC$), pokazalo se da su se vrednosti kretale, u zavisnosti od vrednosti MIC-a, od 100-96% (stvarni $MIC=0,05 \mu\text{g/ml}$) do 98-47% (za $MIC=2 \mu\text{g/ml}$, a prema EUCAST graničnim tačkama za *Enterobacteriaceae spp.* i *Pseudomonas spp.* (Esteve-Pitarch i sar, 2021).

Kod kritično obolelih osoba sa pneumonijom povezanim sa respiratorom (VAP), primena meropenema u dozi 1-2 g/8h u vidi i.v. infuzije tokom 3 sata je bila nophodna da bi se postigle potrebne vrednosti $fT>MIC$, naročito kod infekcija uzrokovanih bakterijama sa visokim MIC-om (Jaruratasirikul i sar, 2005). Upravo ovakav režim doziranja je analiziran i od strane EUCAST-a prilikom procenjivanja graničnih vrednosti MIC-a za meropenem za pojedine sojeve (EUCAST, 2022).

Rezultati koreacione analize (korišćenjem Pirsonovog i Spirmanovog koeficijenta korelacije) između srednjih koncentracija meropenema i kliničko-biohemiskih parametara (klirens-kreatinina, vreme na mehaničkoj ventilaciji pluća (MVP), APACHE II skor, SOFA skor, kumulativna doza vazopresora, ukupni bilans tečnosti i 28. dnevna smrtnost), pokazali su da je statistički značajna korelacija (odnos) pronađena kod parova parametara: MVP - ukupni bilans tečnosti ($p= 0.003$; $s= -0.77$), APACHE II - SOFA ($p= 1.1 \times 10^{-5}$; $s= 0.93$), APACHE II - ukupni bilans tečnosti ($p= 0.01$; $s= 0.7$), SOFA - 28. dnevna smrtnost ($p= 0.05$; $s= 0.74$), ukupni bilans tečnosti - 28. dnevna smrtnost ($p= 0.003$, $s= 0.86$). Rezultati pokazuju da nije dobijena statistički značajna korelacija između parametara srednja koncentracija leka (meropenem) i ostalih parametara koji su analizirani.

Ispitivani režimi doziranja, uspeli su da dostignu PD cilj kada su u pitanju većina osetljivih najčešćih uzročnika. Kada su u pitanju uzročnici koji poseduju neki mehanizam rezistencije (a

veoma su česti u JIN), ispitivani režimi doziranja nisu uspeli da dostignu koncentracije leka od 4 x MIC za duži vremenski period odn. za 50-100% intervala doziranja, što je preporuka kod kritično bolesnih pacijenata sa nestabilnim PK/PD parametrima kakvi su bolesnici sa sepsom (Guilhaumou i sar, 2019; Heffernan i sar, 2018; Abdul- Aziz i sar, 2020). Upravo zbog toga treba naglasiti da u primeni ovih antibiotika kod pacijenata sa sepsom (gde očekujemo više vrednosti MIC-a i promenljivu PK) ozbiljno treba razmišljati o primeni antibiotika putem infuzija tokom barem 3 sata ili kontinuirano (zavisno od fizičko-hemijskih karakteristika leka).

Stalno praćenje osetljivosti najčešćih uzročnika u lokalnim sredinama u korelaciji sa PK/PD parametrima kod pojedinih režima doziranja antibiotika predstavlja odličnu priliku da našu terapiju učinimo efikasnijom.

Kontrolnu grupu ispitivalo je 30 pacijenata koji su u prethodnom jednogodišnjem periodu (pre ispitivanja) primali ispitivane antibiotike (cefepim, piperacilin, meropenem) u različitim režimima doziranja putem i.v. infuzije tokom 30 minuta. Korelaciona analiza parametara koji su ispitivani u kontrolnoj grupi pokazala je da ne postoji statistički značajna korelacija između kliničkih parametara (tabela 27). Uporedna analiza kliničkih parametara ispitivane i kontrolne grupe pokazala je da ne postoje statistički značajne razlike kod ispitivanih parametara između grupa (tabela 28). Korišćenjem *Mann-Whitney* testa nije ustanovljena statistički značajna razlika za ispitivanu i kontrolnu grupu pacijenata po parametrima: 28. dnevna smrtnost, APACHE II, SOFA. Sa druge strane, primenom T-testa nezavisnih uzoraka nije ustanovljena statistički značajna razlika između upoređivanih grupa za parametre kumulativna doza vazopresora, MVP i ukupni bilans tečnosti.

Razlozi za ovakve rezultate mogu biti brojni. Relativno heterogena grupa pacijenata koja je činila kontrolnu grupu u pogledu promenljivih PK/PD parametara, potreba za dvojnom odnosno trojnom antibiotskom terapijom (eskalacioni odnosno deescalacioni pristup) u zavisnosti od stanja pacijenta i mikrobiološkog nalaza koji može značajno uticati na ishod lečenja, relativno kratko produženje vremena primene antibiotika (30 min. vs. 60 min) itd. Studija procene PK karakteristika hirurških pacijenata je pokazala da uprkos individualnim varijabilnostima između prvog i četvrtog dana terapije kod 11 hirurških pacijenata (povećanje CrCl sa prosečne vrednosti

od 63,9 do 79,1 mL/min), volumen distribucije (Vd), klirens leka (Cl) i površina ispod krive (AUC) ostaju nepromjenjeni. Ipak, autor konstatuje da su promene PK izazvane sepsom u velikoj meri nepredvidive i da nijedan od evaluiranih kliničkih parametara (starost, telesna masa, prisustvo šoka, upotreba vazopresora i mehanička ventilacija) ne predviđa adekvatnost PK, a time ni sigurnost postizanja PD cilja (Loveringa i sar, 1995; Taccone i sar, 2010).

Naša studija je imala i određena ograničenja. Određivanje PK/PD parametara β -laktama urađeno je samo nakon prve doze, ali zbog veoma niskih kocentracija pre sledećih doza nije bilo kumulativnog efekta pa se veruje da bi oni bili identični i nakon doza po uspostavljanju ravnotežnog stanja. Sledeće, Vd se može smanjiti tokom terapije kada se kapilarno curenje povuče i sepsa povuče; u takvim okolnostima, zajedno sa perzistentnom bubrežnom disfunkcijom, standardne doze betalaktama mogu biti dovoljne za postizanje nešto viših terapijskih koncentracija. Takođe, vrednosti PK/PD parametara računati su u odnosu na empirijski MIC (baza EUCAST) i mogu se razlikovati po osetljivosti drugih uzročnika u lokalnoj sredini. Zato je potrebno obratiti pažnju na utvrđivanje MIC-ova uzročnika kako bi se prilagodili režimi doziranja. Konačno, grupe su bile heterogene i relativno male da bi zbog individualnih razlika u potpunosti odražavali sve PK i PD parametre u izboru optimalne terapije, posebno kod onih uzročnika koji su manje osetljivi.

7. ZAKLJUČCI

Lečenje infekcija kod kritično obolelih pacijenata ostaje značajan izazov za kliničare. Princip "jedan režim doziranja za sve" i dalje je nemoguća misija pogotovo kada su u pitanju pacijenti sa komorbiditetima i teškom bakterijskom infekcijom kakva je sepsa. Zbog toga je, za uspešnost terapije, veoma važno da se pri odlučivanju za optimalni režim doziranja uzmu u obzir farmakokinetički i farmakodinamski parametri. Budući da se antimikrobnom lečenjem sepsa često započinje empirijski, kada su uzročnici i MIC-ovi još uvek nepoznati, analiza opravdanosti primenjivanih režima doziranja prema osetljivosti najčešćih uzročnika definisanu EUCAST-om predstavlja veoma dobar način u proceni opravdanosti primene pojedinih režima doziranja kod pacijenata sa sepsom.

- Ispitivanje farmakokinetike 3 betalaktamska antibiotika (cefepim, piperacilin i meropenem) u definisanom doznom režimu kod pacijenata sa sepsom pokazuje značajno odstupanje koncentracija za oko trećine izmerenih vrednosti.
- Dobijeni PK/PD parametri, u okviru ispitivanog režima doziranja cefepima u odnosu na empirijski MIC najčešćih uzročnika, govore u prilog tome da je moguće dostići PD cilj ($fT > MIC = 50-70\%$) kada su u pitanju osetljivi uzročnici ($MIC \leq 8 \mu\text{g}/\text{ml}$). Kada je u pitanju većina uzročnika sa razvijenim mehanizmima rezistencije (MIC_{90}), ispitivani režim doziranja cefepima ne zadovoljava PK/PD parametre. Granična tačka osetljivosti iznosi $8 \mu\text{g}/\text{ml}$. Postizanje PD cilja kod lečenja teških infekcija ($fT > 4 \times MIC > 50\%$), kao što je sepsa, pri datom režimu doziranja cefepima za analizirane uzročnike ostaje i dalje nedostižno.
- Dobijeni PK/PD parametri, u okviru ispitivanog režima doziranja piperacilina u odnosu na empirijski MIC najčešćih uzročnika, govore u prilog tome da je moguće dostići PD cilj ($fT > MIC = 40-60\%$) za osetljive uzročnike ($MIC = 8 \mu\text{g}/\text{ml}$). Kada je u pitanju većina uzročnika sa razvijenim mehanizmima rezistencije (MIC_{90}), ispitivani režim doziranja piperacilina ne zadovoljava PK/PD parametre, sem u slučaju *CN-staphylococcus*. Granična tačka osetljivosti iznosi $16 \mu\text{g}/\text{ml}$. Postizanje PD cilja kod lečenja teških infekcija ($fT > 4 \times MIC > 50\%$), kao što je sepsa, pri datom režimu doziranja piperacilina za analizirane uzročnike ostaje i dalje nedostižno.
- Dobijeni PK/PD parametri, u okviru ispitivanog režima doziranja meropenema u odnosu na empirijski MIC najčešćih uzročnika, govore u prilog tome da je moguće dostići PD cilj

($fT > MIC = 35-54\%$) za osjetljive uzročnike ($MIC = 8 \mu g/ml$). Kada je u pitanju većina uzročnika sa razvijenim mehanizmima rezistencije (MIC_{90}), ispitivani režim doziranja piperacilina ne zadovoljava PK/PD parametre, sem u slučaju *Enterobacter spp.* Granična tačka osjetljivosti iznosi $8 \mu g/ml$. Postizanje PD cilja kod lečenja teških infekcija ($fT > 4 \times MIC > 50\%$), kao što je sepsa, pri datom režimu doziranja meropenema za analizirane uzročnike ostaje i dalje nedostižno.

- Nije pronađena statistički značajna korelacija za vrednost $p \leq 0.05$ između srednjih vrednosti koncentracija antibiotika i bilo koje kliničko - biohemijske varijable za sva tri antibiotika, uključujući 28. dnevnu smrtnost, vreme provedeno na mehaničkoj ventilaciji, APACHE II skor, SOFA skor, klirens kreatinina, kumulativnu dozu vazopresora ili ukupni bilans tečnosti. Sa druge strane, nađena je statistički značajna korelacija između vrednosti srednjih koncentracija ispitivanih antibiotika i PK/PD parametara $fT > MIC$ i $fT > 4 \times MIC$.

- Kontinuirana infuzija betalaktama produžava vreme u kojem koncentracija antibiotika premašuje MIC i time povećava izloženost uzročnika antibiotiku, što bi omogućilo dostizanje PK/PD cilja kod pacijenata sa sepsom. Pacijenti koji mogu imati koristi od kontinuirane infuzije su kritično bolesni pacijenti sa visokim stepenom ozbiljnosti bolesti i graničnim vrednostima MIC-a. Budući da još uvek nema dovoljno čvrstih dokaza između primene antibiotika kao kontinuirane ili intermitentne infuzije u smislu terapijskog ishoda merenog preživljavanjem pacijenata, buduća opsežna klinička ispitivanja trebaju dati jasne odgovore. Do tada, primena kontinuirane infuzije u višim dozama, individualizacija terapije i terapijski monitoring antibiotika uz korišćenje PK/PD parametara kao indikatora uspeha terapije, ostaju dobra opcija u lečenju pacijenata sa sepsom.

8. LITERATURA

1. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1127-53.
2. Akane A, Matsubara K, Nakamura H, Takahashi S, Kimura K. Identification of the heme compound copurified with deoxyribonucleic acid (DNA) from bloodstains, a major inhibitor of polymerase chain reaction (PCR) amplification. *J Forens Sci.* 1994; 39:362–72.
3. ALIMS. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. [online] SPC Merocid; 2020 [pristupljeno 11.02.2022.] Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=424452>
4. Al-Soud WA, Radstrom P. Purification and characterization of PCR inhibitory components in blood cells. *J Clin Microbiol.* 2001; 39:485–93.
5. Álvarez JC, Cuervo SI, Silva E, Díaz JA, Jiménez LL, Parra DS et al.. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime in Adults with Hematological Malignancies and Febrile Neutropenia after Chemotherapy. *Antibiotics.* 2021; 10(5):504.
6. DeRyke CA, Banerjee MA, Fan HW, Nicolau DP. Bactericidal activities of meropenem and ertapenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a neutropenic mouse thigh model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(4):1481-6.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7):1303–10.
8. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):840-51.
9. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Febrile Neutropenic Patients with Bacteremia. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(1):32-8.
10. Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Smith JR, Juang PH, Hampton NB et al. Prolonged infusion antibiotics for suspected gramnegative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(2):170–80.
11. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: A narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46(2):225–35.

12. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014; 18(3):R87.
13. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(4):1203–10.
14. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ et al. Executive summary: implementing an antibiotic vremenskiprogram: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(10):1197-202.
15. Barza M, Cuchural G. General principles of antibiotic tissue penetration. *J Antimicrob Chemother*. 1985; 15(Suppl A):59–75.
16. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion ceftazidime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(7):2907-12.
17. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3–11
18. Boldt J. Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care*. 2002; 6:52–9.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6):864–74.
20. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39(2):259–65.
21. Bumbaširević V, Stanisljević J , Veličković J, Hadžibegović A , Milenković M, Ivančević N. Sepsis and septic shock – recognize early, act fast, treat right. *Srp Arh Celok Lek*. 2020; 148(7-8):497-502.
22. Bumbaširević V, Veličković J, Palibrk I, Jovanović B, Avramović J. Updates in the diagnostics and treatment of sepsis and septic shock (Diagnostics and treatment of sepsis and septic shock). *SJAIT*. 2017; 39(7–8):171–80.
23. Burges DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther*. 2002; 24(7):1090-104.
24. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med*. 2002; 28:1208–17.
25. Campion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med*. 2018; 33(12):647-55.

26. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31(4):298-315.
27. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015; 43(3):567–73.
28. Cefim, SPC (2017). ALIMS. [online] [pristupljeno 15.03.2022] Dostupno na: https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-04843-16-001.pdf
29. Center for disease control. CDC. 2019. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. [online] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. [pristupljeno 16.02.2022] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.
30. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology.* 2007;45:230–41.
31. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2009; 37(7):2268–82.
32. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(5):1725-30.
33. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Conley AT et al. Comparing the outcomes of adults with Enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity scorematched cohort. *Clin Infect Dis* 2018; 66(2):172-7.
34. Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care.* 2012; 16(3):R113.
35. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(3):1111-6.
36. Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res.* 2019; 47(4):1573-9.
37. Davey P, Marwick CA, Scott CL Charani E, McNeil K, Brown E et.al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. The Cochrane database of systematic reviews. 2017; 2(2):Cd003543.
38. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006; 34(2):403–8.

39. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):819-27.
40. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2012. *Practice Guideline Crit Care Med*. 2013; 41(2):580-637.
41. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Levy P, Maravi-Poma E, Petrov MS, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intens Care Med*. 2008; 34:17–60.
42. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(2):159-77.
43. Dombrovsky VY, Martin AA, Sunderram, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care med* 2007; 35(5):1244-50.
44. Droege ME, Van Fleet SL, Mueller EW. Application of Antibiotic Pharmacodynamics and Dosing Principles in Patients With Sepsis. *Crit Care Nurse*. 2016; 36(2):22-32.
45. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2:289-300.
46. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-Lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(2):236–44.
47. ECDC Europe. 2019. Healthcare-associated infections in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2017 Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe Time period covered: 1 January 2017 - 31 December 2017 [online] [pristupljeno 20.10.2022] dostupno na <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-1>
48. Eisert A, Lanckohr C, Frey J, Frey O, Wicha SG, Horn D et al. Comparison of two empirical prolonged infusion dosing regimens for meropenem in patients with septic shock: A two-center pilot study. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57(3):106289.
49. EMA/CPMP/594085/2015. Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products [online] [pristupljeno 14.12.2022] dostupno na

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf
50. EMA/CPMP/EWP2655/99 (European medicines agency). 2000. Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal product [online] The European agency for evaluation of medicinal products. [pristupljeno 13.12.2022] dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antibacterial-medicinal-products_en.pdf
51. EMC. 2021. Piperacillin 4g / Tazobactam 500mg powder for solution for infusion vials.SmPC.[online] [pristupljeno 08.02.2022] dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8771/smpc#gref>
52. Esteve-Pitarch E, Gumicio-Sanguino VD, Cobo-Sacristan S, Shaw E, Maisterra-Santos K, Sabater-Riera J et al. Continuous Infusion of Piperacillin/Tazobactam and Meropenem in ICU Patients Without Renal Dysfunction: Are Patients at Risk of Underexposure? Eur J Drug Metab Ph. 2021; 46(4):527–38.
53. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Piperacillin-tazobactam: Rationale for the Clinical Breakpoints, version 1.0. 2010. [pristupljeno 01.12.2021] dostupno na: Available at <http://www.eucast.org>.
54. EUCAST. 2022. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [online] Version 12.0, 2022. [pristupljeno 08.02.2022] dostupno na: <http://www.eucast.org>.
55. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C et al. 2021. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021; 49(11):e1063-e1143
56. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(2):272-82.
57. Fernandez-Lazaro CI, Brown KA, Langford BJ, Daneman N, Garber G, Schwartz KL. Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. Clin Infect Dis 2019; 69(9):1467–75.
58. Ferrer R, Martinez ML, Goma G, Suárez D, Álvarez-Rocha L, de la Torre MV et al. Improved empirical antibiotic treatment of sepsis after an educational intervention: the ABISS-Edusepsis study. Crit Care. 2018; 22(1):167.
59. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(3):259-72.

60. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S et al. Hospital Incidence and Mortality rates of Sepsis. An analysis of hospital episode statistics in Germany from 2007 to 2013. *Deutsch Aztebl Int.* 2016; 113(10): 159-66.
61. FRESENIUS KABI. 2019. Cefepim, SpC. [online] Beograd [pristupljeno 10.10.2021] dostupno na <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03370-18-001.pdf>
62. Fridkin SK, Baggs J, Fagan R Magill S, Pollack LA, Malpiedi P et al. 2014. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(9):194-200.
63. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38(4):1045-53.
64. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth.* 2011; 107:57–64.
65. Gerding DN. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv.* 2001; 27:403-4.
66. Goncalves-Pereira J, Povoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care.* 2011; 15(5):R206.
67. Gonzalez F, Vincent F. Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients. *Minerva Anestesiol.* 2012; 78:1394-403.
68. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoconomics of a continuous infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2002; 22(4):471-83.
69. Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 1993, 32(Suppl B):87-94.
70. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier D, Dailly E, Gandia P et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR). *Crit Care.* 2019; 23(1):104.
71. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing definitions of sepsis. *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg.* 2017; 45(3):129–38.
72. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19:788–802.
73. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, Brunton J, Papadimitropoulos EA, Wong GG et al. Delay of adequate empiric antibiotic therapy is associated with increased mortality among solid-organ transplant patients. *Am J Transplant* 2009; 9(7):1657-65.

74. Hao C, Hu Q, Zhu L, Xu H, Zhang Y. Combined prognostic value of serum lactic acid, procalcitonin and severity score for short-term prognosis of septic shock patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021; 33(3):281-85.
75. Harmankaya M, Oreskov JO, Burcharth J, Gögenur I. The impact of timing of antibiotics on in-hospital outcomes after major emergency abdominal surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020; 46(1):221-7.
76. Hawker F. Liver dysfunction in critical illness. *Anaesth Intensive Care*. 1991; 19:165–81.
77. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1232-40.
78. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs*. 2018; 78(6):621-41.
79. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348:138–50.
80. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
81. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L et al. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45(4):385-92.
82. Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Rice B, Hey J, Krause A, Schonfeld SA et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in patients with suspected or confirmed sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018; 46(5):691-8.
83. Ivančević N, Radenković D, Bumbaširević V, Karamarković A, Jeremić V, Kalezić N, et al. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(3):397– 403.
84. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(4):1337-9.
85. Jones EM. The pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin 400 mg 12 hourly in patients with severe sepsis: the effect of renal function and intra-abdominal disease. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40(1):121–4.
86. Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(4):561-75.

87. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2001; 29(2):385–91.
88. Jung B, Molinari N, Nasri M, Hajjej Z, Chanques G, Jean-Pierre H et al. Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock. *Crit Care.* 2013;17(5):R255.
89. Kameda K, Ikawa K, Ikeda K, Morikawa N, Nakashima A, Ohge H, Sueda T. HPLC method for measuring meropenem and biapenem concentrations in human peritoneal fluid and bile: application to comparative pharmacokinetic investigations. *J Chromatogr Sci.* 2010; 48(5), 406–11.
90. Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy.* 2007; 27(11):1490-7.
91. Klompas M, Calandra T, Singer M: Antibiotics for sepsisfinding the equilibrium. *JAMA.* 2018; 320:1433–4.
92. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1589-96.
93. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol.* 2016; 7:895.
94. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(4):791-815.
95. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46(10):1171-8.
96. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, Cotta MO, Davis JS, Finfer S et al: A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc.* 2019; 21(1):63–8.
97. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL, Society of Infectious Diseases Pharmacists. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on β -lactam antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(9):1320-32.
98. Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(1):461–3.

99. Lovering AM, Vickery CJ, Watkin DS, Leaper D, McMullin CM, White LO et al. The pharmacokinetics of meropenem in surgical patients with moderate or severe infections. *J Antimicrob Chemother.* 1995; 36:165-72.
100. MacKenzie IM. The haemodynamics of human septic shock. *Anaesthesia.* 2001; 56(2):130–44.
101. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: An analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017; 43(5):625–32.
102. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform-derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009; 37(9):2642-7.
103. Martínez ML, Plata-Menchaca EP, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):1007-21.
104. Martin-Lloeches I, Levy MM and Artigas A. Management of severe sepsis: advances, challenges, and current status. *Drug Des Devel Ther.* 2015, 9:2079-88.
105. Merocid, SPC (2017). ALIMS. [online] [pristupljeno 15.03.2022] Dostupno na: https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-02306-19-001.pdf
106. Mihajlovic D, Brkic S, Uvelin A, Draskovic B, Vrsajkov V. Use of Presepsin and Procalcitonin for Prediction of Septifast Results in Critically Ill Patients. *J Crit Care.* 2017; 40:197–201.
107. Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ. The toll of innate immunity on microbial pathogens. *N Engl J Med.* 1999; 340(23):1834–5.
108. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA. Continuous infusion vs. bolus dosing: Implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiol* 2012; 78(1):94–104.
109. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD. ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015; 372(14):1301–11.
110. Na Cui, Hongwei Zhang, Zhi Chen, Zhanbiao Yu. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res.* 2019; 47(4):1573-9.
111. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Sepsa, teška sepsa i septični šok (2013). [pristupljeno 15.03.2022] Dostupno na:
<http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaPrevencijuDijagnostikuLecenjeSepsaTeskeSepseiSepticnogSoka.pdf>

112. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17(6):497–504.
113. O'Neill J. *Antimicrobial Resistance: tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. 2014. [pristupljeno 11.03.2022] Dostupno na: <https://bit.ly/36u4nKB>
114. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2013; 41(10):2336-43.
115. Opota O, Jaton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect*. 2015a; 21(4):323-31.
116. Opota O, Croxatto A, prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015b; 21(4):313-22.
117. Oviaño M, Sparbier K, Barba MJ, Kostrzewska, Bou G. Universal protocol for the rapid automated detection of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli directly from blood cultures by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48(6):655-60.
118. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003344.
119. Peake SL, Delaney A, Bellomo R; ARISE Investigators. Goaldirected resuscitation in septic shock. *N Engl J Med*. 2015; 372(2):190–1.
120. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2019; 85:158–66.
121. Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2005; 9(6):566–72.
122. Popović R, Tomić Z, Tomas A, Andelić N, Vicković S, Jovanović Get al. Five-year surveillance and correlation of antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria at an intensive care unit in Serbia. *J Chemother*. 2020; 32(6):294-303.
123. Popović R. 2018. Фармакотерапијски протоколи за примену антибиотика у хируршкој јединици интензивне терапије. Dotsrska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad, s. 156.
124. Qu R, Ji Y, Ling Y, Ye CY, Yang SM, Liu YY. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J*. 2012; 33(4):382–7.

125. Rafati MR, Rouini MR, Mojtabahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(2):122-7.
126. Rama Krishna Veni P, Sharmila N, Narayana KJP, Hari Babu B, Satyanarayana PVV. Simultaneous determination of piperacillin and tazobactam in pharmaceutical formulations by RP-HPLC method. *J Pharm Res*. 2013; 7(1):127-31.
127. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017; 377(5):414-7.
128. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45(3):486–552.
129. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D et al. The Surviving Campaign Care Bundle and outcome: results from the International Multicenter Prevalence Study on Sepsis (The IMPRESS study). *Intensive Care Med*. 2015; 41(9):1620–8.
130. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006; 56(1):57–62.
131. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(10):776–87.
132. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368–77.
133. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy – a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*. 2012; 40(5):1523–8.
134. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J et al. Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194(6):681–91.
135. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 35(2):156-63.

136. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009; 37(6):2071–8.
137. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36(4):332-9.
138. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014b; 14(6):498–509.
139. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/ PD. *Intensive Care Med.* 2016; 42(11):1797-800.
140. Rodriguez JC, Bratos MA, merino E, Ezpeleta C. Utilización de MALDI-TOF en el diagnóstico rápido de la sepsis. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2016; 34(Supl 2):19-25.
141. Roos JF, Bulitta J, Lipman J, Kirkpatrick CM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(5):987–93.
142. Rubens M, Saxena A, Ramamoorthy V , Das S, Khera R, Hong J et al. Increasing Sepsis Rates in the United States: Results From National Inpatient Sample 2005 to 2014. *J Intensive Care Med.* 2020; 35(9):858-68.
143. Sabo A, Tomić Z, Rašković A. 2010. Antibakterijski lekovi. Medicinski fakultet Novi Sad.
144. Saeed K, Gonzalez Del Castillo J, Backous C, Drevet S, Ferrer R, Gavazzi G et al. Hot topics on procalcitonin use in clinical practice, can it help antibiotic stewardship? *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54(6):686-96.
145. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017; 15:15.
146. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care.* 2015; 3:48.
147. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL et al. Trial of shortcourse antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(21):1996-2005.
148. Schentag JJ, Nix DE, Forrest A, Adelman HM. AUIC—the universal parameter within the constraint of a reasonable dosing interval. *Ann Pharmacother.* 1996; 30:1029–31.
149. Sharma KK, Sangraula H, Mediratta PK. Some new concepts in antibacterial drug therapy. *Indian J Pharmacol.* 2002; 34(6): 390-6.

150. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801–10.
151. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M. Empirical monoversus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect*. 2017; 74(3):331–44.
152. Sjovall F, Alabaid AS, Wallis SC, Perner A, Lipman J, Roberts JA. Maximally effective dosing regimens of meropenem in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(1):191–8.
153. Steffens NA, Zimmermann ES, Nichelle SM, Brucker N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(3):610–21.
154. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF et al: Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: A position statement from a task force of the European Society of Int Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Int Care Med*. 2020; 46(2):245–65.
155. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J et al. A Systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(8):1009–17.
156. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010; 14(4):R126.
157. Taccone FS, Laupland KB, Montravers P. Continuous infusion of β-lactam antibiotics for all critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2016; 42(10):1604–6.
158. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(12): 4920–7.
159. Tam VH, Abodakpi H, Wang W, Ledesma KR, Merlau PR, Chan K et al. Optimizing pharmacokinetics/pharmacodynamics of β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations against high inocula of ESBL-producing bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(1):179–83.
160. Tazocin, SPC (2019). ALIMS. [online] [pristupljeno 15.03.2022] Dostupno na: https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-00937-18-001.pdf
161. Thomas L. Germs. *N Engl J Med*. 1972; 287(11):553–5.
162. Tomić Z, Tomas A, Vukmirović S, Mikov M, Horvat O, Tomić N et al. 2016. Do We Bury Antibacterials When Launching? Cefaclor Example. *J Pharm Sci*. 2016;105(3):1295-300.

163. Tomić Z. Postantibiotski efekat: određivanje, značaj i mogućnost primene u kliničkoj praksi. Doktorska disertacija. 1998. Medicinski fakultet u Prištini, Srbija.
164. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007; 49(1):88–98.
165. Turnidge JD: The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(1):10-22.
166. Turza KC, Politano AD, Rosenberger LH, Riccio LM, McLeod M, Sawyer RG. De-escalation of antibiotics does not increase mortality in critically ill surgical patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(1):48-52.
167. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012; 142(1):30–9.
168. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness is critical. *Crit Care Clin*. 2011; 27(1):35-51.
169. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*. 2011; 139(5):1210-20.
170. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibiotic dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011b; 50(2):99–110.
171. Uvelin A. Prediktivni faktori nastanka akutne bubrežne insuficijencije na odeljenju intenzivnog lečenja. Doktorska disertacija, 2014. Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija.
172. van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1(3):165–74.
173. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T.: Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018; 34(1):139–52.
174. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(1):108–120.
175. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2014; 42(11):2342-9.
176. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 2018; 22(1):233.

177. Veličković J, Palibrk I, Miličić B, Veličković D, Jovanović B, Rakić G, et al. The association of early postoperative lactate levels with morbidity after elective major abdominal surgery. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019; 19(1):72–80.
178. Veličković, J, Thiery G, Veličlović D, Rakić G, Doklesić K, Jovanović B, et al. Serum lactate: Role in the assessment of microhemodynamics in critically ill patients. *Acta chir lugosl.* 2016; 63(2):41–7.
179. Vincent JL, Bassetti M, Francois B, Karam G, Chastre J, Torres A et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2016; 20(1):133.
180. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2014; 370(6):583.
181. Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34(5):1333–7.
182. Vujaklija Brajković A, Košuta I, Tomek D, Rora M, Babel J, Rogić D et al. Utility of procalcitonin in a medical intensive care unit in Croatia. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133(15-16):832-9.
183. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5):426–35.
184. Williams P, Menino OC, Jason AR. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of β -Lactams and Therapeutic Drug Monitoring: From Theory to Practical Issues in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(4):476–87.
185. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85(8):1454–60.
186. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J. Protein Binding of beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients: Can We Successfully Predict Unbound Concentrations? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(12):6165–70.
187. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F et al. ProCESS Investigators: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370(18):1683–93.
188. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Maier B, Scharf C, Zada MH et al. Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients - a prospective observational study. *Crit Care.* 2016; 20:79.
189. Zhonghua Wei, Zhong Bing, Ji Jiu ,Yi Xue. Combined prognostic value of serum lactic acid, procalcitonin and severity score for short-term prognosis of septic shock patients. 2021; 33(3):281-5.

9. PRILOZI

PRILOG 1. INFORMACIJA ZA ISPITANIKE I TEKST INFORMISANOG PRISTANKA

Klinički centar Vojvodine, Urgentni centar

Odeljenje anestezije i reanimacije

Poštovani gospodine/gospođo,

u Urgentnom centru Kliničkog centra Vojvodine (UC KCV) u Novom Sadu, sprovodi se ispitivanje pod nazivom „Optimalizacija doziranja beta laktamskih antibiotika kod pacijenata sa sepsom“. Ovom prilikom Vas pozivamo da pročitate priloženi informacioni deo, i da ukoliko se slažete, date svoj pristanak za učešće u ispitivanju.

Cilj ispitivanja je da se kod pacijenata koji su hospitalizovani u Urgentnom centru Vojvodine ispituju i prate koncentracije antibiotika koje dobijaju u cilju lečenja osnovne bolesti nakon čega će se one dalje analizirati u cilju poboljšanja ishoda lečenja.

Tokom ispitivanja, uzimali bi se uzorci krvi kroz kanilu koja će biti plasirana radi rutinskog uzorkovanja krvi za laboratorijske analize i ordiniranja terapije. Pojedinačna količina krvi iznosiće 1ml, a ukupna količina krvi iz koje će se određivati koncentracije antibiotika iznosiće do 15 ml (jedna supena kašika), koja će se postepeno, prema unapred utvrđenom planu uzimati tokom tri dana. Za vreme ispitivanja pratiće se kliničko stanje pacijenata kao i laboratorijski nalazi kako bi se pratilo tok lečenja.

Napominjemo da Vaši lični podaci neće biti objavljeni, i oni su poverljivi. Podaci iz zdravstvene dokumentacije će biti obrađeni i korišćeni samo u naučne svrhe za lečenje pacijenata koji boluju od iste bolesti.

Za učestvovanje u ovom ispitivanju nije predviđena materijalna (novčana) niti bilo kakva druga nadoknada. Učešće u ispitivanju je dobrovoljno i iz njega možete istupiti u svakom trenutku bez uticaja na dalji tok lečenja.

Ako ne pristanete na učestvovanje u ispitanju, Vaša odluka neće imati bilo kakvih posledica po dalje lečenje koje se sprovodi u sklopu osnovne bolesti.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi sa ispitanjem možete se obratiti kontakt osobi čiji se podaci nalaze na dnu informacionog dela.

Ukoliko se odlučite da date pristanak za učešće u ispitanju molim Vas da potpišete informisani pristanak.

Kontakt osoba

dr Nataša Tomić 064/013 79 01

Informisani pristanak

Ja (ime i prezime) sam pročitao/la informaciju o ispitivanju koje se sprovodi u Urgentnom centru Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu pod nazivom „Optimalizacija doziranja beta laktamskih antibiotika kod kritično obolelih pacijenata“. Takođe su mi na razumljiv način usmenim putem predočene informacije o ispitivanju od strane lekara nadležnog za ispitivanje.

Razumeo/la sam da se učešće u ispitivanju sastoji u višekratnom vađenju krvi i davanju dozvole da se zdravstveni podaci ispitanika koriste u naučne svrhe. Takođe sam razumeo/la da za učestvovanje u ovom ispitivanju ispitanik neće dobiti materijalnu (novčanu) niti bilo kakvu drugu nadokandu.

Razumeo/la sam da je učešće dobrovoljno i da ako ne pristanem ispitanik neće snositi nikakve posledice po dalje lečenje.

Pristajem i svojom potpisom potvrđujem da dajem dozvolu za učešće u ispitivanju:

Ime i prezime ispitanika/zakonskog zastupnika*

Potpis ispitanika/ zakonskog zastupnika*

Mesto i datum

Ime i prezime lekara

Potpis lekara

* U skladu sa članom 25. Zakona o pravima pacijenata („Službeni glasnik RS“, br.45/2013.) zakonski zastupnici pacijenta su roditelj, usvojitelj ili staratelj pacijenta koji daju pristanak za učešće u ispitivanju ukoliko je pacijent (ispitanik) liшен poslovne sposobnosti ili iz drugih razloga nije u stanju da saopšti svoj pristanak.

PRILOG 2. TEST LISTE

OPTIMIZACIJA DOZIRANJA BETALAKTAMSKIH ANTIBIOTIKA KOD PACIJENATA SA SEPSOM

POPULACIJA ISPITANIKA

U ispitivanje će biti uključen 100% uzorak pacijenta sa sepsom i septičnim šokom tokom perioda praćenja od 6 meseci

Test lista datum: _____

- **Prva vizita: 1 dan ispitivanja**

Demografski podaci ispitanika:

Broj i inicijali ispitanika	pol	starost	broj protokola	visina (cm)	TM (kg)	ITM (kg)	vrsta prijema
	M Ž						hitan druga OJ KCV ZU van KCV

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju	
Kriterijum	zaokruži
sepsa i/ili septični šok -sekundarni peritonitis, -infekcije žučne kese i biljarnog stabla -infekcije mekih tkiva	DA/NE

antibiotici	već prima	DA/NE
	indikovana je primena beta laktamskog antibiotika (meropenem, cefepim, piperacilin)	DA/NE
Potpisani informisani pristanak		DA/NE

Kriterijumi za isključivanje	
kriterijum	<i>zaokruži</i>
završetak lečenja unutar 3 dana ili smrtni ishod	DA/NE
Potreba za sprovođenjem zamene bubrežne funkcije (dijaliza)	DA/NE
promena antibiotika unutar 3 dana	DA/NE
pojava ozbiljnog neželjenog dejstva betalaktamskog antibiotika	DA/NE

Dg:

Prateće Dg:

Uzimanje uzorka krvi za:		
Analiza	Planirano (zaokruži)	NAPOMENA
<i>mikrobiološke analize</i> pre početka antibiotiske terapije	*Hemokultura *bris intraoperativno *ništa od navedenog	
<i>Biohemijske analize</i> Preoperativno/početne vrednosti	*PCT *CRP *neutrofili (aps.br.) *limfociti *eozinofili *monociti *laktati *ukupni proteini *albuminI * Cystatin C *urea *kreatinin *ClCr *ALT *AST *GGT *LDH *ALK.PH *ŠUK (najniži) *kortizol *IgM *IgA *IgG	

Anamnistički podaci bitni za izbor i doziranje antibiotske terapije:

Ukoliko se počinje primena i uzimanje uzorka intraoperativno:

- vreme početka operacije:
- vreme završetka operacije:
- vreme ordiniranja i doza datog antibiotika

Bilans tečnosti intraoperativno:

*unos:

*gubici +(uračunati 7ml/kg/h gubitke za velike operacije):

*zbir:

PACIJENT	
već prima antibiotik:	NE prima antibiotik
<i>INN</i>	
<i>početak primene (datum)</i>	
<i>doza i interval doziranja</i>	
<i>način primene i vreme poslednje doze</i>	

Ostala terapija koju pacijent prima*:	dozni režim i način primene	datum primene

*zbog mogućeg uticaja lekova na biohemijske analize

Bilans tečnosti u JIT:

Vrsta tečnosti	07-14h	15-24h	01-06h
kristaloidi			
koloidi			
albumini			
parenteralna ishrana			
krv i krvni derivati			
ostalo			
ukupni gubici			
zbir			

Uzimanje uzorka krvi za određivanje farmakokinetike meropenema ili cefepima (na 8 h)

1.*Meropenem (Merocid) prašak za rastvor za injekciju/infuziju. Doziranje: 2g/8h iv.

S obzirom da Meropenem (Merocid) prašak za iv.infuziju sadrži 1000mg (2 boćice) razblaživaće se u 100ml 0,9%NaCl (10mg/ml) i davati tokom 60 minuta kao iv.infuzija. MAX 6g/dan.

***dosadašnji režim doziranja 1-2g/8h**

2.*Cefepim (Cefim) jedna boćica praška za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 1000mg cefepima u obliku cefepim hidrohlorida. Doziranje 2g/8h iv. Cefepim od 1000mg (2 boćice) razblaživati sa 100ml 0,9%NaCl i aplikovati tokom 60 minuta.*dosadašnji režim doziranja 2g/12h iv.

Analizirani leka:	antibiotik,	doza,	vreme	i	način	primene
Dozni režim (zaokruži)			intraoperativno - postoperativno			
1. meropenem			(zaokruži)		2. cefepim	
planirano uzorkovanja primene leka	vreme od	stvarno vreme uzorkovanja	broj uzorka	oznaka uzorka		

0 min (pre infuzije)		1	
5 min (posle infuzije antibiotika)		2	
15 min		3	
30 min		4	
1 sat		5	
2 sata		6	
4 sata		7	
8 sati (pre druge doze)		8	
pre 3. doze		9	
pre 4. doze		10	
pre 5. doze		11	
pre 6. doze		12	
pre 7. doze		13	
pre 8. doze		14	
pre 9. doze		15	

Uzimanje uzorka krvi za određivanje farmakokinetike piperacilina (na 6h)

3.*Tazocin Jedna bočica sadrži 4 g piperacilina (u obliku 4,170 g piperacilin-natrijuma) i 0,5g tazobaktama (u obliku 0,536 g tazobaktam-natrijuma). Doziranje **4,5g/6h iv.** Razblažiti rekonstituisani rastvor sa **100 ml 0,9% rastvora NaCl (2,25mg/ml)** i davati tokom **60minuta.**

***dosadašnji režim doziranja 4,5g/8h**

Analizirani antibiotik, doza, vreme i način primene leka: _____					
Dozni režim _____ intraoperativno - postoperativno (zaokruži)					
Piperacilin/tazobaktam					
planirano uzorkovanja primene leka	vreme od	stvarno vreme uzorkovanja	broj uzorka	oznaka uzorka	
0 min (pre infuzije)			1		
5 min (posle infuzije antibiotika)			2		
15 min			3		
30 min			4		

1 sat		5	
2 sata		6	
3 sata		7	
4 sati		8	
6 sati (pre druge doze)		9	
pre 3. Doze		10	
pre 4. Doze		11	
pre 5. Doze		12	
pre 6. Doze		13	
pre 7. Doze		14	
pre 8. Doze		15	

Test lista

Radna vizita: dan 2, 3, 4 (zaokružiti)

datum: _____

SKOROVI				
APACHE II				
SOFA	1.DAN:	2.DAN:	3.DAN	4.DAN

		IZMERENE VREDNOSTI				
Laboratorijske analize	Normalna vrednost	1.dan	2.dan	3.dan	4.dan	NAPOMENA
PCT						
CRP						
neutrofili						
limfociti						
eozinofili						
monociti						
laktati						
Ukupni proteini						
albumini						
Cystatin C						

Urea			
Kreatinin			
ClCr (ml/min)			
ALT			
AST			
GGT			
LDH			
ALK.PH.			
ŠUK			
KORTIZOL			
IgM			
IgA			
IgG			

Mikrobiološke analize (hemokultura/BRIS)

datum	rezultat (uzročnik):	
	Senzitivno	MIC

KLINIČKI ISHOD:

Neželjena dejstva AB	
28.dnevna smrtnost	
Kumulativna doza vazopresora	
Vreme provedeno na MVP	

Neželjeno dejstvo ili neželjeni događaj:

PRILOG 3. ODOBRENJE ETIČKOG ODBORA KLINIČKOG CENTRA VOJVODINE



КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР ВОЈВОДИНЕ Република Србија
Аутономна Покрајина Војводина
KLINIČKI CENTAR VOJVODINE КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР
ВОЈВОДИНЕ
21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 1 Број: 05-20/610
telefon: +381 21/484 3 484 30 MAY 2018
www.kcv.rs, e-mail: uprava@kcv.rs 20... год
НОВИ САД

Na osnovu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl. glasnik RS broj 30/2010 i 107/2012), u skladu sa Smernicama dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju (Sl. glasnik RS 108/2017) i Poslovnika o radu Etičkog odbora Kliničkog centra Vojvodine broj 00-08/332 od 26.05.2010. godine, Etički odbor Kliničkog centra Vojvodine u sastavu: predsednik Etičkog odbora prof. dr Edita Stokić – lekar specijalista interne medicine i članovi: prof. dr Katarina Šarčev – opšti hirurg, prof. dr Vladimir Kljajić – otorinolaringolog, prof. dr Svetlana Simić – neurolog, dr Vladimir Pilija - spec. sudske medicine, prof. dr Ivana Urošević – hematolog i Ivanka Krajčir, dipl.pharm. odlučujući o zahtevu dr Nataše Tomić na sednici održanoj dana 28.05.2018. godine Etički odbor je doneo

O D L U K U

Daje se saglasnost za sprovođenje istraživanja u cilju izrade doktorske disertacije pod nazivom "Optimalizacija doziranja beta laktamskih antibiotika kod kritično obolelih pacijenata", a na zahtev dr Nataše Tomić.

Istraživanje će se sprovoditi u Urgentnom centru Kliničkog centra Vojvodine.

Mentori su: doc. dr Arsen Uvelin i doc. dr Saša Vukmirović.

U prilogu:

1. Molba sa saglasnošću upravnika Urgentnog centra
2. Zaključak stručnog kolegijuma Urgentnog centra
3. Saglasnosti mentora
4. Prijava teme
5. Informacija za ispitanika
6. Informisani pristanak



Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Оптимизација дозирања беталактамских антибиотика код пацијената са сепсом
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
a) Ургентни центар КЦВ б) Завод за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију, Медицински факултет у Новом Саду в) Центар за микробиологију, Инситут за јавно здравље Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Дисертација је била део научно истраживачког пројекта „Оптимализација дозирања беталактамских антибиотика код критично оболелих пацијената“, број пројекта 142-451-2797/2018-01, руководилац проф. др Зденко Томић. Пројекат је финансиран од стране Покрајинског секретаријата за високо образовање и научноистраживачку делатност Аутономне покрајине Војводине.
1. Опис података
1.1 Врста студије <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> Испитивање је било проспективно - ретроспективно, отворено, контролисано. _____

1.2 Врсте података

- а) квантитативни
- б) квалитативни

1.3. Начин прикупљања података

а) анкете, упитници, тестови

б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи

в) генотипови: навести врсту _____

г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____

е) текст, навести врсту _____

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- а) Excel фајл, датотека 194KB
- б) SPSS фајл, датотека _____
- с) PDF фајл, датотека _____
- д) Текст фајл, датотека _____
- е) JPG фајл, датотека _____
- ф) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли 63

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 40 + 30

1.3.3. Поновљена мерења

да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на биохемијске параметре
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип Испитивање је било проспективно - ретроспективно, отворено, контролисано
- б) корелационо истраживање, навести тип _____
- ц) анализа текста, навести тип _____
- д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

a) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) Колики је број недостајућих података? < 5%
 - б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
 - в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
-

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Методама дефинисаним у оквиру принципа Добре лабораторијске праксе за поједине анализе

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Стандардном методом контроле уноса података

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у личном (приватном) репозиторијум.

3.1.2. URL адреса _____

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

a) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____

в) (Не)

Ако је одговор не, навести разлог – због поверљивости података

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

у складу са захтевима Добре клиничке праксе

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? до 5 година

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

у складу са Законом о заштити података

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етички одбор Клиничког центра Војводине, 30. мај 2018. године

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
 - б) Подаци су анонимизирани
 - ц) Остало, навести шта
-
-

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

- а) јавно доступни
- б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области
- ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Наташа Томић, tomicna@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Максим Томић, mtompmf@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Наташа Томић, tomicna@gmail.com