



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Немања Ранчић**

**Процена односа концентрација/доза такролимуса као  
параметра за терапијски мониторинг у пацијената  
подвргнутих трансплантацији бубрега**

докторска дисертација

Крагујевац, 2015. год.

*Докторат посвећујем  
Јовани и Стефану*

## **Захвалница:**

*Огромну захвалност дугујем проф. др Викторији Драгојевић-Симић, за сво стрпљење и несебичну помоћ, корисне савете и изванредне идеје, које ми је пружила у току писања доктората. Такође се захваљујем проф. др Момиру Микову, проф. др Дубравку Бокоњићу, мр. др Невену Вавићу и проф. Загорки Лозанов-Црвенковић чији је допринос у изради ове дисертације био велики.*

*Захваљујем се и проф. др Михајлу Јаковљевићу који ми је омогућио да кренем путем академске каријере и направим прве кораке у свету науке. Такође се захваљујем професору Јаковљевићу на великој финансијској подршци коју сам добио као учесник пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под бројем 175014, чији је он био руководилац. Искрену захвалност дугујем и члановима његове породице, Јелени и Анастасији.*

*Највећу захвалност дугујем својој супрузи Јовани, која је била уз мене од првих студентских дана до дана данашњег и без чије подршке, разумевања, помоћи и љубави не бих успео да пребродим овај тежак и дуг пут. Хвала ти што си ми подарила сина, хвала ти што си била моја непресушна инспирација!*

*Захваљујем и проф. др Слободану Савићу под чијим менторством сам начинио прве студентске кораке на пољу науке и истраживања, као и писања научних радова.*

*Захвалност дугујем и својој породици. Посебну захвалност дугујем течи и тетки, без чије помоћи сигурно не бих докторирао и која ми је пуно значила током читавог школовања.*

*Такође се захваљујем свим колегама из Центра за клиничку фармакологију и Центра за трансплантацију солидних органа ВМА, као и установама у којима је овај докторат реализован, Војномедицинској академији и Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Захваљујем се и фармацеутској компанији Астелас која је спонзорисала сав материјал неопходан за фармакогеномску анализу.*

*Хвала свима!*

## Идентификациона страница докторске дисертације

<b><i>I. Аутор</i></b>
Име и презиме: Немања Ранчић
Датум и место рођења: 28. јун 1984. год. у Лесковцу
Садашње запослење: Асистент на предмету Фармакологија и Клиничка фармакологија на Медицинском факултету Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду
<b><i>II. Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега
Број страница: 150
Број табела: 42, број графикана: 39
Број библиографских података: 212
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд, Србија (Центар за клиничку фармакологију и Центар за трансплантацију солидних органа)
Научна област (УДК): Медицина (Клиничка и експериментална фармакологија)
Ментор: Проф. др Викторија Драгојевић-Симић
<b><i>III. Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 05.02.2014. год.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-3924/3-4 од 16.04.2014. год.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Момир Миков Проф. др Михајло Јаковљевић Проф. др Ђоко Максић
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. др Момир Миков Проф. др Михајло Јаковљевић Проф. др Ђоко Максић
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. др Момир Миков Проф. др Михајло Јаковљевић Проф. др Ђоко Максић
Датум одбране дисертације:

## САДРЖАЈ:

1. УВОД.....	08
1.1. Увод у трансплантацију бубрега.....	08
1.2. Имунолошки одговор домаћина.....	09
1.3. Имуносупресивна терапија.....	11
1.3.1. Такролимус.....	13
1.3.2. Кортикостероиди.....	22
1.3.3. Микофенолат-мофетил.....	25
1.3.4. Индукциона терапија.....	27
1.4. Најчешћа комедикација која може утицати на имуносупресију.....	28
1.4.1. Инхибитори протонске пумпе.....	28
1.4.2. Диуретици.....	31
1.4.3. Калцијумски антагонисти.....	32
1.5. Терапијски мониторинг лекова.....	33
1.5.1. Терапијски мониторинг такролимуса.....	36
2. ЦИЉЕВИ.....	39
3. ХИПОТЕЗЕ.....	40
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	41
4.1. Дизајн студије.....	41
4.2. Протокол лечења.....	41
4.3. Терапијски мониторинг такролимуса и параметри који су коришћени.....	43
4.4. Клинички параметри праћења пацијената.....	44
4.5. Генотипизација за СYP3A5 А6986G, СYP3A4 А392G и АВСВ1 С3435Т.....	44
4.6. Статистичка анализа података.....	45
4.7. Одлука Етичког одбора.....	45
5. РЕЗУЛТАТИ.....	46
5.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената.....	46
5.2. Терапијски мониторинг такролимуса.....	50

5.3. Испитивање утицаја пола трансплантираних пацијената на међусобне односе параметара терапијског мониторинга такролимуса.....	52
5.4. Додатна математичка анализа међусобних односа параметара терапијског мониторинга такролимуса.....	59
5.5. Испитивање утицаја пола донора и реципијента на параметре терапијског мониторинга такролимуса у пацијената са трансплантираним бубрегом.....	62
5.6. Испитивање утицаја старости и индекса телесне тежине трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса.....	64
5.7. Испитивање утицаја хематокрита трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса.....	65
5.8. Утицај истовремене примене терапије на параметре терапијског мониторинга такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом.....	68
5.8.1. Утицај кортикостероида.....	68
5.8.2. Утицај инхибитора протонске пумпе.....	73
5.8.3. Утицај калцијумских антагониста.....	74
5.8.4. Утицај диуретика.....	76
5.9. Препоруке за фармакогеномску анализу.....	78
5.9.1. Резултати фармакогеномске анализе.....	89
5.10. Дозирање такролимуса- препоруке.....	90
6. ДИСКУСИЈА.....	94
6.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената.....	96
6.2. Терапијски мониторинг такролимуса.....	97
6.3. Испитивање утицаја пола трансплантираних пацијената на међусобне односе параметара терапијског мониторинга такролимуса.....	99
6.4. Испитивање утицаја пола донора и реципијента на параметре терапијског мониторинга такролимуса у пацијената са трансплантираним бубрегом.....	100
6.5. Испитивање утицаја старости и индекса телесне тежине трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса.....	101
6.6. Испитивање утицаја хематокрита трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса.....	103

6.7. Утицај истовремене примене терапије на параметре терапијског мониторинга такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом.....	104
6.7.1. Утицај кортикостероида.....	104
6.7.2. Утицај инхибитора протонске пумпе.....	106
6.7.3. Утицај калцијумских антагониста.....	107
6.7.4. Утицај диуретика.....	108
6.8. Препоруке за фармакогеномску анализу.....	109
6.8.1. Резултати фармакогеномске анализе.....	110
6.9. Дозирање такролимуса- препоруке.....	112
7. ЗАКЉУЧАК.....	114
8. ЛИТЕРАТУРА.....	116
9. ПРИЛОЗИ.....	135
9.1. Кључна документацијска информатика.....	135
9.2. Key Words Documentation.....	137
9.3. Биографија аутора.....	139
9.4. Библиографија радова аутора.....	140

# 1. УВОД

## 1.1. Увод у трансплантацију бубрега

Трансплантација (пресађивање) је облик лечења терминалне инсуфицијенције органа или ткива заменом оболелог органа или ткива одговарајућим здравим који се назива калем или графт.

Трансплантација бубрега јесте крајњи вид лечења пацијената са бубрежним обољењем у терминалном стадијуму, односно, код оних код којих се развила хронична бубрежна инсуфицијенција до терминалног стадијума. Терминална бубрежна инсуфицијенција најчешће се развија као последица гломерулонефритиса, дијабетес мелитуса и хроничне артеријске хипертензије [1, 2].

Кандидати за трансплантацију бубрега су обично пацијенати са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом који су већ на хемодијализи или перитонеалној дијализи, мада је најбоље планирати трансплантацију пре него што дође до потпуног отказивања бубрега и стављања пацијента на режим дијализе, тзв. преддијализна трансплантација бубрега. Предност трансплантације у односу на дијализу је то што се пацијенту на овај начин омогућава бољи квалитет живота и дуже преживљавање, а такође се нормализује и исхрана, јер трансплантиран бубрег најчешће синтетиче довољну количину еритропоетина, па није потребно примењивати еритропоетин како би се превенирала анемија [3, 4]. Због тога, код жена се поново успоставља менструални циклус, па је у генеративном периоду могуће планирање и трудноће [1].

У САД годишње на трансплантацију бубрега чека више од 82 хиљаде болесника који имају бубрежно обољење у терминалном стадијуму [5], али се реализује свега око 17 хиљада трансплантација бубрега са живих или кадаверичних донора, односно око 21% од укупних потреба [6]. У Европи се такође на годишњем нивоу уради сличан број, око 15 хиљада трансплантација бубрега (од тога 2.000 са живих, а 13.000 са кадаверичних донора) [7].

У мање развијеним земљама, каква је и Србија, број реализованих трансплантација бубрега је далеко мањи. Иако је у Србији на годишњем нивоу потребно око 400-500 трансплантација бубрега, током 2011. године урађено је свега 113 трансплантација бубрега у пет Центара за трансплантацију бубрега [8, 9]. Стопа морталитета пацијената са трансплантираним бубрегом у нашим условима била је око 1%. Од укупног броја трансплантација бубрега, 61,1% су биле кадаверичне



трансплантације, док је са живих донора то био случај у 38,9%. Ови подаци указују да се и у нашој земљи уради недовољан број трансплантација бубрега, уз познату чињеницу да су листе чекања огромне. Током 2009. године на листи чекања за трансплантацију бубрега је било око 1.500 пацијената [9], док се данас сматра да је ова листа још дужа и да велики број пацијената који се налазе на листи чекања и не дочека трансплантацију због смртог исхода (више од 10% ових пацијената). Ако се на годишњем нивоу уради око 100 трансплантација бубрега у Србији, онда је то око 7% од укупних потреба, што је скроман број у односу на наше потребе, а посебно у поређењу са многим развијеним здравственим системима.

Трансплантација бубрега је терапијска процедура која је скопчана са многобројним проблемима (нпр. одабир пацијената, листе чекања, финансијски аспекти, етичке дилеме итд.), али је терапија избора за пацијенте са бубрежним обољењима у терминалној фази. Петогодишња стопа преживљавања код пацијената на дијализи је 35,8%, док је код трансплантације бубрега 85,5%. Десетогодишње преживљавање графта је у данашњим условима побољшано, тако да је у САД преживљавање графта у периоду од 1999-2009. било 44,9%, за разлику од периода од 1980-1990. у коме је стопа преживљавања графта била свега 25,7% [6]. Сви ови статистички подаци указују да кад год је могуће требало би урадити трансплантацију бубрега као вид прве терапијске линије код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом или прећи са дијализе на трансплантацију код пацијената који су већ на дијализном режиму.

Донор бубрега може бити жива особа (крвни сродник или не) или се ради о кадаверичном бубрегу који се добија од особе код које је дошло до мождане смрти. При томе, мора се обратити пажња на многе факторе који могу условити успешност трансплантације: подударност крвних група, HLA подударност, пол, старост, предвиђено преживљавање (не ради се код пацијената код којих се предвиђа да ће живети краће од 2 године), време проведено на дијализи и друго [1].

## **1.2. Имунолошки одговор домаћина**

Од самог почетка трансплантације ткива уочено је да у популацијама јединки које нису високосродне долази до одбацивања калема једне јединке од стране друге. Одбацивање је последица запаљенске реакције која доводи до оштећења пресађених ткива (облик специфичне имуности). Још од давнина је формиран став да је

одбацивање калема имунолошки феномен, јер показује специфичност и меморију и посредован је лимфоцитима. Након тога је установљено да је одбацивање калема одређено наслеђем тј. генима чији се производи експримирају у свим ткивима [10, 11]. Како се најчешће ради о алотрансплантацији (пресађивање са једне особе на другу унутар исте врсте), донор развија имуни одговор према страном ткиву (у овом случају то је пресађен бубрег).

Молекули које прималац калема препознаје као стране и који покрећу реакцију одбацивања јесу антигени ткивне подударности [10, 11]. Главни комплекс гена ткивне подударности (МНС- *major histocompatibility complex*) је онај чији производи изазивају најјачу реакцију одбацивања калема несродне особе, а то су хумани леукоцитни антигени (HLA или *human leukocyte antigens*). Постоје две класе HLA гена и њима кодираних протеина. Прва класа су HLA-A, HLA-B и HLA-C, док су HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR друга класа HLA гена и њихових продуката. Њихова основна функција јесте да препознају антигенске пептиде Т лимфоцита. Тиме изазивају алореактивност, односно снажан имунски одговор на алоантигене посредством многобројних прекурсорских Т лимфоцита способних да препознају алоантигене.

Сам процес одбацивања започиње након трансплантације када CD4<sup>+</sup> Т лимфоцити домаћина препознају алогене продукте МНС молекула II класе на антиген-предентујућим ћелијама алокалема или тако што стране антигене прихватају и презентују антиген-предентујуће ћелије домаћина [10, 11]. Тако активисани CD4<sup>+</sup> Т лимфоцити стимулишу пролиферацију и диференцијацију алореактивних CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита. Постоје три ефекторска механизма које имунски систем користи за одбацивање калема. Најпре алореактивни Т лимфоцити продукују цитокине уз помоћ којих привлаче и активирају макрофаге, који затим оштећују графт. Алореактивни цитотоксични Т лимфоцити могу и директно да убијају ендотелне ћелије и паренхим калема. На крају, алоантитела специфично реагују са антигенима ендотела калема и активирају систем комплемената који доводи до оштећења калема.

Основни принципи у циљу спречавања или успоравања одбацивања трансплантата су смањење имуногености самог калема или/и супресија имунског одговора примаоца графта (инхибиција активације и ефекторских функција Т-лимфоцита). Смањење имуногености калема се постиже усклађивањем крвних група, провером присуства антитела (*crossmatch*- унакрсно испитивање слагања) и усклађивањем МНС молекула даваоца и примаоца (МНС типизација), док се супресија имунског одговора постиже давањем имуносупресивних лекова примаоцу [10, 11].

### 1.3. Имуносупресивна терапија

Имуносупресија може бити остварена на неколико начина: смањењем броја лимфоцита, смањењем миграције лимфоцита из косте сржи у крвоток или блокадом лимфоцитног одговора [12]. Међутим, приликом примене имуносупресивне терапије, поред жељених терапијских ефеката (супресија одбацивања алотрансплантата) јављају се и многобројни лакши или озбиљни нежељени ефекти: превелика имуносупресија са последичном имунодефицијенцијом (што доводи до развоја инфекција и карцинома, као што су посттрансплантационе лимфопролиферативне болести) [13] и неимунолошка токсичност ових лекова на другим ткивима домаћина (нефротоксичност, неуротоксичност, кардиоваскуларна токсичност, хематотоксичност и посттрансплантациони дијабетес мелитус) [12]. У табели 1 дата је класификација лекова који се најчешће користе у терапији одбацивања трансплантата [12, 14]. Насупрот превеликом степену имуносупресије, ако се примени премала доза имуносупресива и не постигне жељени имуносупресивни ефекат, долази до одбацивања трансплантата.

У превенцији одбацивања трансплантата бубрега најпре се користи индукциона терапија која подразумева интензивну употребу имуносупресивних лекова одмах након трансплантације. Овде се користе антитела против лимфоцита (антитимоцитни глобулин, тимоглобулин или муромонаб-CD<sub>3</sub> моноклонско антитело) или моноклонска антитела против рецептора за интерлеукин-2 (базиликсимаб или даклизумаб) заједно са метилпреднизолоном интравенски као болус ињекција. Ефикаснија су антитела против лимфоцита и зато се она користе код пацијената са високим ризиком од одбацивања трансплантата. Моноклонска антитела против рецептора за интерлеукин-2 користе се код пацијената са умереним или малим ризиком од одбацивања [7, 15, 16].

Пацијенти под високим ризиком од одбацивања су најчешће они код којих је урађена несродна жива и кадаверична трансплантација, док се код сродних живих трансплантација веома ретко примењује индукциона терапија. Око 50% пацијената са трансплантираним бубрегом добија индукциону терапију [17]. Она смањује трајање и инциденцију одложене функције графта код повећаног имунолошког ризика (гојазни, високе вредности креатина у серуму код донора, расне разлике, старији донори и реципијенти, дуго трајање хладне исхемије, присутна реактивна антитела и друго), односно смањује могућност хиперакутног и акутног одбацивања графта [18]. Још давно је показано да ова индукциона терапија значајно побољшава преживљавање и

функцију графта у односу на пацијенте који нису примали индукциону терапију анти-тимоцитним глобулином, а имали су имунолошки ризик од одбацивања, што је потврђено и скорашњим истраживањима [18-20].

Табела 1. Класификација имуносупресивних лекова

Кортикостероиди	метилпреднизолон, преднизон
Инхибитори калцинеурина	такролимус, такролимус са продуженим ослобађањем, циклоспорин, воклоспорин
Селективни <i>mTOR</i> инхибитори	еверолиму, сиролимус
Моноклонска антитела	базиликсимаб, дакликсимаб, ASKP1240, инфликсимаб, муромонаб-CD <sub>3</sub> , алефацепт, алемтузумаб, ритуксимаб, белатацепт, бортезомиб, екулизумаб, ефализумаб, тофацитиниб
Цитотоксични лекови	азатиоприн, циклофосфамид
Интерферони	интерферон-алфа, интерферон-бета, интерферон-гама
Инхибитори синтезе нуклеотида	микофенолат мофетил, лефлуномид, микофенолична киселина
Остали имуносупресиви	талидомид, глатирамер

Индукциона терапија је значајна на самом почетку трансплантације и у смислу дозирања такролимуса, једног од камена темељаца у терапији трансплантираних пацијената. Након трансплантације примењује се нешто нижа доза такролимуса и циљ је нижи жељени опсег концентрације лека у крви пацијената него код оних код којих није примењена индукциона терапија, а то је између 5-10 ng/ml. Код пацијената који нису добијали индукциону терапију жељени опсег је од 8-12 ng/ml, а по неким ауторима и до 15 ng/ml [21-23].

Након иницијалне индукционе терапије даје се имуносупресивна терапија одржавања. Најчешће се у ту сврху користи класична трострука имуносупресивна терапија: кортикостероиди (иницијално парентерално метилпреднизолон, а касније орално преднизон), калцинеурински инхибитори (циклоспорин или такролимус) и антимераболити (микофенолат мофетил или азатиоприн). Такролимус има предност над циклоспорином, сем у случају када код пацијената постоји висок ризик од развоја дијабетес мелитуса, јер је познато да код терапије такролимусом постоји изражен ризик од развоја дијабетеса. Микофенолат мофетил се примењује скоро увек, јер је мање токсичан и ефикаснији је од азатиоприна [7, 15, 16].

Трећи вид имуносупресије јесте лечење акутног одбацивања трансплантата. Оно може бити у облику хиперакутног одбацивања, које настаје одмах по васкуларизацији графта (до 1 сат после васкуларизације графта) и овде неминовано долази до одбацивања графта. Убрзано акутно одбацивање настаје у периоду од 24 сати до 7 дана од трансплнтације, а лечи се применом муромонаб-CD<sub>3</sub> антитела или антитимоцитног глобулина или интравенског имуноглобулина, са или без плазмафарезе. Обично акутно одбацивање настаје у првих 6 месеци након трансплантације, а лечи се променом једног од лекова из имуносупресивног режима, нпр. циклоспорин се може заменити такролимусом. Такође се мора повећати доза кортикостероида, а у крајњој линији се примењује муромонаб-CD<sub>3</sub> [7, 15, 16].

### 1.3.1. Такролимус

Такролимус, макролидни антибиотик, јесте лек мале терапијске ширине, који је јако липофилан и нерастворљив у води. Физичко-хемијске карактеристике лека условљавају интензиван метаболизам и велике варијације у степену ресорпције лека, што се огледа у великој варијабилности биорасположивости такролимуса [24]. Због тога, од свих имуносупресива који се примењују код пацијената са трансплантираним бубрегом, такролимус је најчешћи предмет истраживања. Међутим, због своје потентности, он се широко користи у превенцији акутног и хроничног одбацивања алогофта код пацијената са трансплантираним бубрегом [25].

#### Механизам дејства

Такролимус, инхибитор калцинеурина, делимично супримира хуморалну имуност, а већи утицај има на целуларни имунски одговор (посредован Т-лимфоцитима) као што је алогографска реакција, болест калема против домаћина (*Graft-Versus-Host Disease*, GVHD) итд. Он испољава своје ефекте преко блокаде експресије гена циљних ћелија. Такролимус се везује за имунофилин, FK-506 везујући протеин (*FK-506 binding protein*- FKBP). Овако изграђен комплекс инхибира ензим калцинеурин. Калцинеурин је протеинска фосфатаза која активира Т-ћелије имунског система и може се блокирати лековима. Калцинеурин активира нуклеарни фактор активираних Т-ћелија, цитоплазматски транскрипциони фактор (NFATc), путем његове дефосфорилације. Активирани NFATc се затим транслоцира у једро, где повећава експресију интерлеукина-2 (IL-2), који затим стимулише раст и диференцијацију Т-

лимфоцита [26]. Дакле, блокадом калцинеурина се инхибирају сви калцијум зависни догађаји: смањује се генска транскрипција цитокина IL-2, синтеза азот монооксида (NO), дегранулација ћелија и апоптоза. На тај начин, инхибира се и експресија IL-2 рецептора на CD4<sup>+</sup> Т хелпер ћелијама, али овај ефекат је доминантан пре свега на CD8<sup>+</sup> (цитотоксичним или супресорским) Т-лимфоцитима [27]. Раст Б-ћелија и продукција антитела су погођени индиректно супресијом Т-ћелијски зависних фактора раста који су неопходни за ове функције. Антигенска презентација је поштеђена од дејства такролимуса [28]. Такролимус такође потенцира дејство гликокортикоида и прогестерона везујући се за FKBP који је садржан у хормон-рецепторском комплексу и тиме спречава њихову деградацију. Такролимус инхибира и продукцију IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF и IFN- $\gamma$  [29].

#### Фармакокинетика

Такролимус се може примењивати интравенским или оралним путем. Интравенска доза за одрасле пацијенте износи 25-50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{дан}$ , док је њихова орална доза 150-200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{дан}$  подељена у две дозе са размаком од 12 сати или једном дневно ујутру када се даје фармацеутска формулација са продуженим ослобађањем- *Advagraf*® [14]. Такролимус треба давати интравенски само када је орална ресорпција онемогућена.

Различите фармацеутске формулације такролимуса справљене су са циљем да се побољша орална биорасположивост такролимуса. Суштински, ефекат различитих формулација се огледа у повећању растворљивости такролимуса и следственом повећању ресорпције из дигестивног тракта, или смањењу П-гликопротеинског ефлукса и CYP3A-посредованог метаболизма такролимуса. Међутим, скоро је показано да се *in vitro* побољшања биорасположивости нису адекватно пресликала и у *in vivo* моделима [30]. Данас се због тога покушава и са формулацијама у облику фластера (могуће је јер је такролимус липофилан лек), како би се побољшала и уравнотежила биорасположивост.

Ресорпција из гастроинтестиалног тракта је варијабилна и неправилна. Код неких пацијената, такролимус се генерално брзо ресорбује након оралног уноса (максималне концентрације у крви се постижу након 1 до 2 h), док је код појединих пацијената ресорпција спора или чак одложена (такролимус се континуирано ресорбује у пролонгираном временском периоду, што доводи до продуженог профила ресорпције).

Због пресистемске елиминације, просечна биорасположивости је мала (око 20%), али може да варира између 4 и 93% [31, 32].

Присуство хране смањује ресорпцију такролимуса, а степен смањења биорасположивости у многоме зависи и од састава хране. Храна са великим процентом масноће (око 46% масти) смањује вредност главних фармакокинетичких параметара: површина испод криве (*Area Under the Curve*- AUC) и максимална концентрација такролимуса у крви ( $C_{\max}$ ) су смањени за 37%, односно 77%. Храна засићена угљеним хидратима (око 85% угљених хидрата) смањује AUC и  $C_{\max}$  за 28%, односно 65%. Пошто масна храна значајно смањује биорасположивост лека у поређењу са узимањем на таште, чак и временски период од 1,5 сат од узимања оброка није довољан да се то не одрази на концентрацију лека у плазми, па се због тога, увек саветује да се лек узима пре оброка [33, 34].

Удео везаног лека у крви износи око 99%, а невезаног мање од 1%. Такролимус се у највећем проценту везује за еритроците (просечно 83,2%, између 74,6-94,9%) [35]. Концентрација такролимуса је око 15 пута (опсег од 4 до 114 пута) већа у пуној крви него у плазми, јер еритроцити имају високу концентрацију FK-506 везујућег протеина, што управо објашњава ову диспропорцију [36, 37]. Његово везивање за протеине плазме варира између 72-98% у зависности од аналитичке методологије коришћене за испитивање [31]. Такролимус се од протеина плазме највише везује за албумин и  $\alpha_1$  кисели гликопротеин, а затим за HDL (*High Density Lipoproteins*), LDL (*Low Density Lipoproteins*) и VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) [36-40]. Фармакокинетички радови потврдили су да је пуна крв, у односу на плазму, много бољи медијум да се објасне фармакокинетичке карактеристике такролимуса, па се зато она узима за терапијски мониторинг такролимуса. Расподела такролимуса између пуне крви и плазме зависи од неколико чиниоца као што су: хематокрит, температура одвајања плазме, концентрација лека и концентрација протеина у плазми [40]. Процент везивања такролимуса за еритроците расте са повећањем хематокрита. Утврђено је да невезана фракција такролимуса зависи од концентрације  $\alpha_1$  киселог гликопротеина и HDL липопротеина [35]. Са повећањем концентрације ових протеина смањује се проценат невезане фракције. Због варијације ових протеина у крви током посттрансплантационог периода (нпр. употреба кортикостероида током троструке имуносупресивне терапије доводи до повећања холестерола), смањује се и концентрација слободног лека у плазми. Пошто је познато да је једини активан облик

такролимуса слободна фракција, онда се може говорити и о утицају ових промена на јачину имуносупресије и на сам дуготрајни исход трансплантације. Равнотежно стање се постиже унутар 3 дана код већине трансплантираних пацијената. Због интензивног везивања за еритроците, привидни волумен дистрибуције базиран на концентрацији у пуној крви је много нижи (1-1,5 l/kg) у поређењу са концентрацијом у плазми (око 30 l/kg) [31].

Такролимус се екстензивно метаболише у јетри преко цитохрома P450 (CYP-P450) изоензимског система, а једним делом се метаболише и у микрозомима интестинума. Идентификовано је 8 различитих метаболита такролимуса, а неколико од тих метаболита нађено је и тестирано у пуној крви. Активност такролимуса потиче углавном од самог лека, а не од метаболита. Само M-II метаболит показује да има еквивалентну имуносупресивну активност такролимусу, док M-I има нешто слабију имуносупресивну активност. Остали метаболити имају веома слабу имуносупресивну активност или је уопште немају [32]. Из тога се закључује да метаболити не доприносе значајно фармаколошкој активности такролимуса.

Такролимус је супстрат за CYP3A4 и CYP3A5 изоензиме и зато полиморфизам њихових гена условљава разлике у брзини елиминације овог лека код појединаца [37, 41]. Због тога, такролимус се карактерише великом интериндивидуалном и интраиндивидуалном фармакокинетском варијабилношћу, која се управо делимично може објаснити генским полиморфизмом CYP3A гена.

Повећан клиренс лека уз краће време полуелиминације код трансплантиране популације у односу на здраву је јасно потврђен. Време полуелиминације варира између 11,7 и 15,6 сати код болесника са трансплантираним бубрегом у поређењу са 43 сата код здравих особа. Највећи део такролимуса, > 90%, елиминише се преко жучи након метаболизма преко P450 изоензимског система [36, 37, 42]. Мање од 5% лека се елиминише преко бубрега, а око 1% је у непромењеном стању [43]. Мање од 1% неизмењеног такролимуса пронађеног у урину и столици указује на то да се такролимус готово потпуно метаболише пре излучивања и да је жуч главни пут излучивања овог лека [44]. Такролимус је лек с ниским клиренсом. Код здравих испитаника просечни клиренс такролимуса из целог тела, процењен на темељу концентрација у пуној крви, износио је 2,25 l/сат, док је код одраслих примаоца бубрежног графта био 6,7 l/сат. Фактори, попут ниског хематокрита, ниске концентрације протеина (због чега је удео слободног такролимуса већи) и појачаног



метаболизма због кортикостероида, одговорни су за вишу стопу клиренса примећену након трансплантације органа.

#### Фармакогенетика

Метаболизам такролимуса и његовог главног метаболита М-1 катализован је ензимима CYP3A4 и CYP3A5 [45]. Међутим, метаболизам М-1 је обимнији преко CYP3A4, док метаболизам самог такролимуса у подједнакој мери зависи од оба изоензима, мада аутори у последње време сматрају да је ипак најзначајнији ензим CYP3A5 [46, 47].

Поред тога, пресистемски метаболизам такролимуса зависи и од транспортера П-гликопротеина (MDR1 или ABCB1), чији је супстрат такролимус [48]. П-гликопротеин је транспортни протеин за многе ксенобиотице. Присутан је у епителу интестинума, епителу бубрежних тубула, хепатоцитима, крвно-можданој баријери и плаценти [49]. Он има улогу да већ ресорбован такролимус врати из ентероцита у лумен црева и на тај начин смањи биорасположивост такролимуса. Ова ефлукс пумпа се налази на луминалној страни ових ћелија.

CYP3A5 ген има 11 различитих полиморфизама забележених до данас. CYP3A5 6986 A>G полиморфизам је најзначајнији и карактерише се транзицијом аденина (A) и гуанина (G) на позицији 6986 у оквиру интрона 3 гена који кодира CYP3A5 [41, 46, 50]. Концентрације такролимуса у крви код пацијената са трансплантираним бубрегом су биле ниже код генотипова CYP3A5\*1\*1 (AA) и CYP3A5\*1\*3 (AG) него оних са CYP3A5\*3\*3 (GG) [51]. Због тога, носиоци CYP3A5\*3\*3 генотипа се означавају као „CYP3A5 неекспресори“ овог гена, јер се код њих синтетише нефункционални протеин. Насупрот њима, CYP3A5\*1\*1 и CYP3A5\*1\*3 су функционалне форме овог ензима, док је CYP3A5\*1\*1 „дивљи“ тип гена. Овај дивљи тип гена код белаца је присутан код 5-15% популације. Показано је да пацијенти носиоци CYP3A5\*1 алела захтевају дозу такролимуса која је у просеку око 50% већа у поређењу са неекспресорима за CYP3A5- CYP3A5\*3\*3 [50].

CYP3A4 -392 A>G полиморфизам је такође значајан и карактерише се транзицијом аденина (A) и гуанина (G) на позицији 392 [46]. CYP3A4\*1\*1 (AA) изоформа је дивљи тип гена и ово је функционална форма ензима, док након транзиције A и G настаје CYP3A4\*1B форма која је нефункционална форма ензима (CYP3A4\*1B или GG). Ова тип нефункционалног гена код белаца је присутан код 2-10% популације. Показано је да су носиоци овог полиморфизма имали мању

биорасположивост такролимуса (мањи однос концентрације и дозе такролимуса) од пацијената који су били носиоци дивљег типа гена.

Што се тиче ABCB1 гена, који кодира П-гликопротеин, овде се трага за полиморфизмом на позицији 3435 на егзону 26, где долази до транзиције цитозина (C) и тимина (T), ABCB1 3435 C>T [46]. Овај тип мутације је присутан код 32% беле популације. Изоформа ABCB1 CC и TC је функционалне форме (дивљи тип је CC форма), док је TT форма са смањеном функцијом. Поред тога, ту је још полиморфизам ABCB1 1236 C>T и 2677 G>T/A. Досадашња испитивања су показала да не постоји значајна разлика у фармакокинетичким параметрима такролимуса ( $AUC_{0\rightarrow\gamma}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  и  $t_{1/2}$ ) између популација са различитим полиморфизмима ABCB1 гена, као ни значајна веза између полиморфизма и примењене укупне дневне дозе такролимуса или концентрације такролимуса у крви [52].

У последње време, многи аутори наглашавају значај и других генетских полиморфизама, као што је полиморфизам P450 оксидоредуктазе\*28 (*P450 oxidoreductase (POR)\*28*) и ензима CYP3A4\*22, који могу утицати на фармакокинетику такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом [46].

Наиме, POR је основни систем за донирање електрона у микрозомалној CYP450 посредованој монооксигенацији. Идентификовано је око 40 SNP изоформи POR гена [46]. POR\*28 C>T мутација може повећати активност овог ензима и мењати основне метаболичке капацитете изоформи CYP ензима. Биорасположивост такролимуса пацијената који су „CYP3A5 експресори“ и носиоци дивљег типа POR генотипа (CC) је била већа у односу на пацијенте који су били POR\*28 T носиоци. С друге стране, није показана значајна разлика између POR\*28 CC хомозигота и POR\*28 T носиоца код „CYP3A5 неекспресора“ [53, 54]. Због тога, POR генотип може утицати на метаболизам такролимуса само код CYP3A5 експресора.

Такође, CYP3A4\*22 алел (rs35599367 C>T на интрону 6) може имати значајан утицај на фармакокинетику такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом [46]. Показано је да пацијенти који су носиоци једног или два T алела захтевају значајно мању дозу такролимуса, у поређењу са хомозиготним носиоцима дивљег типа C алела [55, 56]. Овај полиморфизам, CYP3A4\*22, је значајно повезан са смањеном продукцијом информационе RNK и ензимском CYP3A4 активношћу у хуманој јетри [55].

## Утицај пола

Полне разлике у фармакокинетици лекова потврђене су на свим нивоима метаболизма [57]. Најпре се ресорпција лека разликује између мушкараца и жена. Исхрана, интеракције са храном, рН црева, мотилитет црева, секреција жучи, транзитно време цревног садржаја (дупло дуже код жена него код мушкараца), цревна флора и други фактори, могу значајно да утичу на ресорпцију лека из црева. Ту су и разлике у ензимима желуца и транспортним протеинима. Показано је да је П-гликопротеин концентрисанији у цревима код мушкараца него код жена, тако да је код мушкараца, када се даје лек супстрат за ову ефлукс пумпу, биорасположивост овог лека мања него код жена [58]. Што се тиче дистрибуције лека, укупна телесна вода (екстрацелуларна, интрацелуларна, укупни телесни волумен, плазма волумен) и волумен еритроцита су значајно већи код мушкараца него код жена. Показано је да не прилагођавање дозе лека према kg телесне тежине доводи од 20-85% више вредности АUC-а у жена у поређењу са мушкарцима, што је последица веће телесне тежине код мушкараца, а самим тим и већег волумена дистрибуције лекова [59]. То је посебно важно код лекова са малом терапијском ширином. Постоје и полне разлике у метаболизму. Жене имају значајно бржи метаболизам преко ензима цитохрома Р-450, 2-5 пута, у поређењу са мушкарцима [60]. На крају, елиминација се такође разликује између полова. Гломеруларна филтрација, тубуларна секреција, тубуларна реапсорпција, али и проток крви на нивоу бубрега, су већи код мушкараца него код жена. Због тога је бубрежни клиренс већи код мушкараца. Такође, у јетри је код жена спорији проток крви, што за резултат има, упркос већем садржају СYP3A4 ензима и вишој активности овог ензима код жена, нижи клиренс лекова у односу на мушкарце [58].

Због свих ових разлика у фармакокинетици лекова између мушкараца и жена, може се предпоставити да слична разлика постоји и у метаболисању лекова, а посебно оних који се метаболишу преко цитохрома Р450.

Данас постоји све више доказа да се одговор на један исти лек између мушкараца и жена може разликовати, као резултат полних разлика у фармакокинетици лека [57, 61]. Битно је да се разумеју ове полне разлике, јер оне могу довести до модификованог фармаколошког одговор и могу утицати како на ефикасност тако и на безбедност лека. Због тога, истраживања у вези са полним разликама у одговору на такролимус, као и у фармакокинетици такролимуса код пацијената након трансплантације бубрега су у последње време веома актуелна [62-66].

Пол пацијената је до данас идентификован као један од многобројних фактора који доприносе великој интра- и интериндивидуалној фармакокинетичкој варијабилности такролимуса. Такролимус се, како је већ речено, првенствено метаболише у цревима и јетри, од стране СYP3A породице ензима и супстрат је за П-гликопротеин [36, 67]. Неки лекови који су супстрати СYP3A4, укључујући и такролимус, показују већи клиренс код жена него код мушкараца, а та разлика постоји и након кориговања утицаја неких физиолошких фактора, као што је телесна тежина [60, 68]. Резултати указују да давањем истих доза такролимуса код оба пола, жене имају значајно мање концентрације такролимуса. Подврда тога је и знатно нижа вредност AUC-а такролимуса код жена, али и дуже време полуелиминације код мушкараца [64]. Укупан клиренс неких супстрата СYP3A (какав је и такролимус) бржи је код жена у поређењу са мушкарцима, а ово се може барем делимично објаснити већим садржајем СYP3A4 ензима код жена у поређењу са мушкарцима [69, 70].

#### Индикације

Такролимус је индикуван као превенција одбацивања трансплантата. Користи се у иницијалној дози од 2 mg/kg/дан код трансплантације бубрега, 0,1-0,15 mg/kg/дан код јетре, 0,075 mg/kg/дан код срца, док су дозе за педијатријску популацију значајно мање.

#### Нежељена дејства такролимуса

Могући нежељени ефекти услед високих концентрација у крви су: неуротоксичност, нефротоксичност, гастроинтестиналне компликације, хипертензија, хиперкалемија, хипергликемија и дијабетес. Такође, овај лек повећава инциденцију секундарних тумора и опортунистичких инфекција.

#### Интеракције такролимуса

Такролимус је лек који ступа у интеракције на различитим нивоима са храном и лековима [71, 72]. Све се то значајно одражава на минималну концентрацију лека у крви (*tacrolimus trough concentration- TTC* или *C<sub>min</sub>*), а сами тим и на активну концентрацију такролимуса, што може довести до пада или раста концентрације овог лека у крви у односу на препоручене вредности. Све то може довести до одбацивања трансплантата или до појаве токсичних ефеката на самом трансплантираном бубрегу или на другим ткивима и органима. У табели 2 представљене су интеракције

такролимуса које утичу на његову концентрацију у крви [2, 73]. Инхибитори СУРЗА ензима везују се за овај ензим и инхибирају његову функцију, тако да лекови који се метаболишу преко њега мање се елиминишу и зато се у циркулацији налазе више концентрације тог лека. И супстрати се везују за овај ензим, па је он заузет метаболисањем овог супстрата, тако да је ефекат исти као и са инхибиторима, а то је скок концентрације лека у циркулацији. Супротан ефекат се постиже са индукторима СУРЗА ензима. Ови лекови убрзају рад овог ензима, тако да се лек који се метаболише преко овог ензима брже се метаболише и последично су концентрације овог лека у крви мање.

Табела 2. Најзначајније интеракције такролимуса са другим лековима

<b>Инхибитори CYP3A4</b>		<b>Супстрати CYP3A4</b>	
бромокриптин	макролиди	алпразолам	лидокаин
верапамил	метилпреднизолон	алфентанил	ловастатин
вориконазол	метоклопрамид	амиодарон	лоратадин
глибенкламид	метронидазол	амлодипин	невирапид
грејпфрут	мидазолам	аторвастатин	никардипин
далфопристин	мидекамицин	варфарин	нифедипин
даназол	миконазол	венлафаксин	омепразол
делавирдин	нелфинавир	винбластин	паклитаксел
дилтиазем	нефазодон	дабигатран	прогестероне
еритромицин	никардипин	дантролен	пропафенон
етинилестрадиол	преднизолон	дапсон	сертралин
зафирлукаст	преднизон	диазепам	симвастатин
индинавир	прогестерон	дизопирамид	тамоксифен
итраконазол	ритонавир	еналаприл	тестостероне
квинупристин	саквинавир	естрадиол	триазолам
кетоконазол	тролендомицин	естроген	фелодипин
klarитромицин	флувоксамин	етопосид	флутамид
клотримазол	флуконазол	золпидем	хлорпромазин
кортизол	флуоксетин	квинидин	циклофосфамид
лансопразол	хлоранфеникол	клоназепам	цилостазол
левофлоксацин	циклоспорин	кокаин	цисаприд
лопинавир	циметидин	кортизол	
<b>Индуктори CYP3A4</b>			
алуминијум-хидроксид		преднизон	
дексаметазон		рифабутин	
етосуксимид		рифампицин	
изониазид		сиролимус	
карбамазепин		сода-бикарбона	
магнезијум-оксид		сулфапиразон	
метилпреднизолон		фенилбутазон	
невирапин		фенитоин	
орлистат		фенобарбитал	

### 1.3.2. Кортикостероиди

Кортикостероиди су лекови, између осталог, са имуносупресивним деловањем. Код трансплантације органа користе се пре свега преднизон и метилпреднизолон који успешно развијају имунотолеранцију пацијената на трансплантиран орган.

## Механизам дејства

Након оралне или парентералне примене они улазе у ткива и дифундују кроз ћелијску мембрану до интраћелијских гликокортикоидних рецептора који су везани за посебне „*heatshock*“ протеине. Након везивања кортикостероида за рецепторе, овај комплекс лек-рецептор се ослобађа од „*heatshock*“ протеина и из цитоплазме овај комплекс се транспортује у једро где се одвија даља реакција са „гликокортикоидним елементима“ на различитим генима и регулаторним протеинима [14]. Због тога се каже да су рецептори за кортикостероиде из суперфамилије рецептора који контролишу транскрипцију гена.

У превенцији и терапији одбацивања пресађеног органа кортикостероиди су ефикасни и због тога се користе непосредно пре, али и продужено као терапија одржавања, након трансплантације органа. Они врше инхибицију транскрипционих фактора чиме смањују транскрипцију гена за IL-2, IL-1, пироген, колагеназу, еластазу, активатор плазминогена и фактор туморске некрозе [74, 75]. Антиинфламаторно и лимфолитичко деловање засновано је на спречавању пролиферације Т-лимфоцита, стабилизацији мембране лизозома и блокади синтезе антитела [76]. Директним и индиректним спречавањем синтезе интерферона и IL-1, IL-2 и IL-6, кортикостероиди смањују ослобађање антигена из пресађеног ткива, одлажу реваскуларизацију и интерферирају са сензибилизацијом ћелија које стварају антитела.

Целокупна дејства гликокортикоида су: антиинфламаторно, антиалергијско, имуносупресивно, делују на хематопоетски систем (повећавају број неутрофила са смањењем броја лимфоцита, моноцита, еозинофила и базофила), ефекти негативне повратне спреге на предњи режањ хипофизе и хипоталамус (инхибирају секрецију АСТН), антагонизују дејство витамина D, стимулишу секрецију хлороводоничне киселине, испољавају ексцитаторни ефект на централни нервни систем, поседују метаболички ефекат (стимулише се глуконеогенеза), појачавају липолизу, катаболизам, ретенцију натријума и воде са губитком калијума и делују на раст и деобу ћелија.

## Фармакокинетика

Метилпреднизолон се даје парентерално непосредно пре и након саме трансплантације бубрега, па је биолошка расположивост 100%, док је биолошка расположивост преднизона након оралне примене 70-80% и то због брзе биотрансформације приликом првог проласка лека кроз јетру. У плазми се везују за

протеине плазме до 95%. Редукцијом и коњугацијом стварају се неактивни метаболити који се затим излучују преко бубрега. У непромењеном облику се елиминише 3-5% унетог лека. Полувреме елиминације преднизона износи 1,5-6 сати, а метилпреднизолон 2-4 сата. Биолошки ефекти се јављају тек 2-8 сати након примене кортикостероида.

У фармакотерапији трансплантираних пацијената доза кортикостероида се значајно мења у зависности од времена протеклог од трансплантације [77, 78]. Од посебног значаја је одређивање дозе кортикостероида којом престаје значајан утицај стероида на индукцију микрозомалних ензима јетре, односно на фармакокинетику такролимуса [65, 79]. При истовременој примени кортикостероида и микофенолне киселине смањује се биорасположивост микофенолне киселине што може имати клинички значај [80].

#### Индикације

Индиковани су као суспституциона терапија код адренкортикалне инсуфицијенције, ургентних стања (шок, *status asthmaticus*, анафилактичка реакција), реуматских и колагених болести, алергијских стања, дерматолошких и нефролошких обољења, обољења дигестивног тракта и ока, нефротског синдрома без уремије, акутног погоршања мултипле склерозе, едема мозга и плућа, саркоидозе, мучнине и повраћања код цитостатске терапије и трансплантације органа.

#### Нежељена дејства

Дуготрајном употребом кортикостероида долази до супресије коре надбубрега и потенцијалних нежељених дејства у виду: Кушинговог синдрома, поремећаја у расту, болести коштаног-мишићног система, бактеријских и микотичних инфекција, психоза, катаракте, дијабетеса, поремећаја ендогених стероида, дислипидемије, пептичког улкуса, хипертензије, повећања телесне масе, спорог зарастања рана, појави стрија, телеангиектазија, акни, пурпуре, хипокалиемије и хипохлоремичне алкалозе. Савремени фармакотерапијски приступ подразумева што раније смањење дозе кортикостероида и дужине трајања терапије како би се минимизирали бројни нежељени ефекти [81].



## Интеракције

Индукцијом микрозомалних ензима јетре кортикостероиди утичу на концентрације лекова који се метаболишу посредством истих ензима [82, 83]. Индуктори микрозомалних ензима убрзавају метаболизам кортикостероида, док га инхибитори успоравају. Поред индукционог дејства на микрозомалне ензиме јетре, кортикостероиди могу да делују и супротно од тога, односно инхибиторно [84, 85]. Антациди смањују ресорпцију кортикостероида из дигестивног тракта.

### 1.3.3. Микофенолат-мофетил

Микофенолат-мофетил јесте 2-морфолиноетил естар микофенолне киселине. То је про-лек који се хидролизује у организму до микофенолске киселине која је активни облик лека [14].

#### Механизам дејства

Микофенолат-мофетил је селективни, некомпетитивни и реверзибилни инхибитор дехидрогеназе инозин-монофосфата, ензима који има значаја у *de novo* синтези гванин нуклеотида [14, 67]. А пошто су Т и Б лимфоцити високо зависни од овог пута ћелијске пролиферације, имуносупресивни ефекат овог лека је веома изражен. Због тога, микофенолат-мофетил селективно инхибише пролиферацију и функцију лимфоцита, укључујући и синтезу антитела, адхезију ћелија и њихову миграцију. Пошто се ради о реверзибилном везивању, сва дејства микофенолат-мофетила могу се сузбити давањем гванозина или деоксигванозина.

#### Фармакокинетика

Микофенолат-мофетил се добро ресорбује из гастроинтестиналног тракта, тако да је биорасположивост око 94%. Затим се брзо и комплетно метаболише, било после оралне било после интравенске примене, помоћу глукуронил трансферазе до метаболита облика фенол-глукуронил-микофенолне киселине [67, 86]. Полувреме елиминације за микофенолну киселину износи око 16 сати. Мање од 1% микофенолне киселине се елиминише непромењен путем урина. Око 87% се елиминише преко урина у облику метаболита, док 6% иде преко фецеса. Код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, плазма концентрације про-лека и активног облика су нешто више у односу на пацијенте са функционалним бубрегом.

### Индикације

Лек се примењује у профилакси одбацивања трансплантата бубрега, јетре и срца и то скоро увек у комбинацији са кортикостероидима или инхибиторима калцинеурина, али никада са азатиоприном. Терапијске дозе су 2 до 3 грама на дан оралним путем. Код трансплантације бубрега, са применом лека се почиње 2 сата након трансплантације у дози од 1 грам дневно и наставља у истој дози на даље [86].

### Нежељена дејства

Гастроинтестинални и хематолошки поремећаји, типа леукопеније, аплазије еритроцита, дијареје и повраћања, су најчешћи могући нежељени ефекти микофенолат-мофетила. Њихова инциденција расте код пацијената са истовременом инфекцијом, посебно сепсе повезане са цитомегало вирусом. Могућа је појава и прогресивне мултифокалне леукоенцефалопатије. Његова употреба код трудница је повезана са конгениталним аномалијама и абортусом [86]. Честе компликације су и опортунистичке инфекције, различити лабораторијски поремећаји, тромбоза и флебитис и друго.

### Интеракције

Могуће интеракције микофенолне киселине са другим лековима су честе: циклоспорин, триметоприм-сулфаметоксазол или орални контрацептиви [86]. Такролимус успорава елиминацију микофенолат-мофетила преко смањења конверзије микофенолат-мофетила у микофенолну киселину. Кoadминистрација антацида смањује ресорпцију лека из гастроинтестиналног тракта. Истовремену терапију са холестирамином и другим лековима који утичу на ентерохепатичну циркулацију потребно је избегавати. Такође су забележене интеракције и са неким антиинфективним агенсима (рифампицин, норфлоксацин, метронидазол, ципрофлоксацин, амоксицилин са клавулонском киселином), антивиралним лековима (ацикловир, ганцикловир, валганцикловир), салицилатима, севеламером, пробенацидом и живим вирусним вакцинама [86].

### 1.3.4. Индукциона терапија

Као део индукционе терапије поред метилпреднизолона најчешће се користи антитимоцитни глобулин. Антитимоцитни глобулин јесте пречишћени гама глобулин из серума зечева имунизованих хуманим тимоцитима.

#### Механизам дејства

Антитимоцитни глобулин садржи цитотоксична антитела која се везују за CD2, 3, 4, 8, 11a, 18, 25, 44 и 45 молекуле и за HLA I и II класу молекула на површини хуманих Т лимфоцита [67]. Антитела троше на тај начин циркулишуће лимфоците преко директне цитотоксичности посредоване комплементима или ћелијама и на тај начин блокирају лимфоцитну функцију која је посредована преко површинских молекула који имају важну функцију у регулацији ћелијске функције.

#### Фармакокинетика

Примењује се интравенски па му је биорасположивост 100%. Полувреме елиминације је око 14 дана, али варира од 4 до 45 дана у зависности од примењене дозе.

#### Индикације

У комбинацији са другим имunosупресивним лековима користи се да спречи акутно одбацивање графта. Даје се у току саме трансплантације пре затварања васкуларне анастомозе у дози од 2-5 mg/kg, и наставља се са апликацијом 3-5 дана након трансплантације у облику споре интравенске инфузије. Контраиндикуван је код пацијената са тешком тромбоцитопенијом, активним инфекцијама које се не могу успешно излечити и код пацијената са малигнитетом.

#### Нежељена дејства

Могуће нежељене реакције су температура, дрхтавица, главобоља, мучнина, дијареја, слабост, вртоглавица, леукопенија, тромбоцитопенија и генерализовани бол [73]. Такође се често јављају инфекције цитомегало вирусом.

## Интеракције

Контраиндикована је вакцинација живим вакцинама, док одговор на друге вакцине може бити ослабљен. У комбинацији са другим имуносупресивима повећава се стопа инфекција, тромбоцитопеније и анемије.

Данас се све чешће уместо антитимоцитног глобулина примењује базиликсимаб. Он је људско/мишје моноклонско химерско антитело, које је усмерено на рецептор за интерлеукин 2 у алфа ланцу (CD25 антиген), произведено у мијеломским ћелијама миша рекомбинантном DNK технологијом [87]. Базиликсимаб се са високим афинитетом везује за CD25 антиген на активираним Т лимфоцитима са експресијом високог афинитета за рецептор за IL-2, спречавајући тиме везивање IL-2 за њега, што је критични сигнал за пролиферацију Т ћелија у ћелијском имуном одговору који учествује у одбацивању алогофта.

### 1.4. Најчешћа комедикација која може утицати на имуносупресију

#### 1.4.1. Инхибитори протонске пумпе

Инхибитори протонске пумпе су лекови који спадају у гастричне антисекреторне лекове и данас су водећи лекови у лечењу ацидо-пептичких поремећаја. Они смањују или потпуно заустављају секрецију хлороводоничне киселине у желуцу. Најјачи су до данас познати инхибитори секреције хлороводоничне киселине. У групу инхибитора протонске пумпе спадају омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол и есомепразол [88].

#### Механизам дејства

Инхибитори протонске пумпе делују на нивоу паријеталних ћелија желуца као блокатори протонске пумпе. Они се везују ковалентном везом на нивоу ензимске мембранске пумпе  $H^+/K^+ATP-aze$  и иреверзибилно је блокирају, што за последицу има смањење секреције хлороводоничне киселине из паријеталних ћелија у лумен желуца. Значајно смањују и базалну и стимулисану секрецију јер блокирају крајњи заједнички корак у секрецији хлороводоничне киселине. У стандардним дозама они инхибишу 90-98% 24-часовне секреције.

Након пероралне примене, ови про-лекови за своју активацију захтевају киселу средину. Међутим, да би се они сами заштитили од киселине у желуцу, примењују се у облику капсула испуњених гастрорезистентним гранулама, јер се при ниском рН брзо разграђују. После проласка желуца, у алкалној средини танког црева пролек се ослобађа омотача и ресорбује у крв [89-91]. Након тога, доспевају циркулацијом до паријеталних ћелија и улазе у секреторне каналиће где је кисела средина. Ту се концентришу и прелазе у активни облик лека који смањује секрецију хлороводоничне киселине.

#### Фармакокинетика

Биолошка расположивост различитих представника се креће у опсегу од 77-90% (77% за пантопризол, 80-90% за лансопризол, 89% за есомепризол итд. [92-95]. Биолошка расположивост се смањује за 50% у присуству хране, па се примењују на празан стомак, а подлежу и брзом метаболизму након првог проласка кроз јетру [89]. У стању гладовања само 10% протонских пумпи је активно и подложно инхибицији. Инхибитори протонске пумпе морају се примењивати око 1 сат пре јела (обично доручак или вечера), тако да се максимална концентрација у серуму поклапа са максималном активношћу протонске пумпе. Иако је њихово полувреме елиминације кратко (око 1,5 сат), инхибиција секреције је 24-часовна због, као што је речено, иреверзибилне инактивације протонске пумпе (потребно је најмање 18 сати за синтезу нове  $H^+/K^+ATP-aze$ ).

Због чињенице да се применом једне дозе не могу у потпуности инхибисати све протонске пумпе, потребно је да прође 3-4 дана да би терапија постигла пуни ефект. Слично томе, после престанка узимања лека, потребно је 3-4 дана за повратак пуне секреције хлороводоничне киселине.

Инхибитори протонске пумпе се метаболишу у јетри преко система ензима цитохрома Р450, посебно CYP2C19, а инактивни продукти метаболизма се излучују путем мокраће [96].

#### Нежељена дејства

Инхибитори протонске пумпе се добро подносе. Они сами смањују ресорпцију витамина  $B_{12}$  јер је киселина желуца важна за ослобађање и ресорпцију овог витамина из хране [97]. Остала нежељена дејства су: дијареја или опстипација, мучнина, повраћање, метеоризам, раш, абдоминални бол, миалгије и атралгије, слабост,

замагљен вид, депресија, сува уста, *Stevens-Johnson*-ов синдром, токсична епидермална некролиза, анафилакса, еозинофилија, тромбоцитопенија, леукопенија, алопеција, фотосензитивност, бронхоспазам, интерстицијални нефритис, конфузија, сомноленција или инсомнија и грозница.

### Интеракције

Посебно су важне интеракције са другим лековима (нпр. клопидогрел, такролимус), као резултат метаболизма инхибитора протонске пумпе преко цитохрома CYP3A4, као и преко CYP2C19 [98-100]. Омепразол јесте компетитивни инхибитор CYP3A4-посредованог метаболизма лекова, па на тај начин може утицати и на метаболизам такролимуса [101]. Инхибитори протонске пумпе су такође и супстрати за П-гликопротеин, па и на том нивоу могу ступити у интеракцију са другим лековима, који су такође супстрати за П-гликопротеин [47, 102].

Смањен рН желуца може да утиче на ресорпцију других лекова и њихову биолошку расположивост (нпр. кетоконазол и дигоксин).

Због поменутог метаболизма у јетри преко ензимима цитохрома P450, омепразол може да инхибише метаболизам кумарина, диазепама и фенитоина. Есомепразол смањује метаболизам диазепама. Лансопрозол може да повећа клиренс теофилина. Новији инхибитори протонске пумпе, као што су рабепразол и пантопрозол, немају значајне интеракције.

Примена инхибитора протонске пумпе не доводи до толеранције, иако долази до још већег пораста гастрична. По престанку примене инхибитора протонске пумпе може настати повратна нагла хиперсекреција, па је због тога неопходна постепена обустава ових лекова или давање антацида неко време.

### Индикације

Инхибитори протонске пумпе се користе у терапији пептичких улкуса желуца и дуоденума, гастроэзофагеалне рефлуksне болести, *Barrett*-овог езофагуса и *Zollinger-Ellison* синдрома, као и у ерадикацији *Helicobacter pylori* у комбинацији са другим лековима [103, 104].

### 1.4.2. Диуретици

Диуретици су лекови који спречавају тубуларну реапсорпцију натријума и повећавају диурезу. Према хемијском саставу се деле на тазиде (хидрохлортазид), диуретике Хенлеове петље (фуросемид, етакринска киселина), диуретике који штеде калијум (спиронолактон, триамтерен), осмотске диуретике (манитол), инхибиторе карбо-анхидразе (ацетазоламид) и остале (препарати живе, амонијум-хлорид). У трансплатацији бубрега се најчешће користи фуросемид [14].

#### Механизам дејства

Диуретици Хенлеове петље смањују реапсорпцију натријума и хлора на нивоу асцендентног дела Хенлеове петље и доводе до снажног и брзог диуретског дејства [105]. У овом делу петље налази се транспортни систем  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  који се инхибише под дејством ових диуретика. Поред смањења реапсорпције натријума и хлора, овде се придружено повећава излучивање магнезијума и калцијума. Ови диуретици такође индукују синтезу простагландина у бубрезима и појачавају проток крви у њима.

#### Фармакокинетика

Фуросемид се добро ресорбује после оралне примене, а излучује се путем бубрега. Диуретични ефекат се, након овог пута примене, постиже за 1 сат и траје 4-6 сати, док се након парентералног давања испољава за 20 минута, а траје 2 сата. За протеине плазме се веже снажно и у великом проценту.

#### Нежељена дејства

Проузрукују хипокалемијску метаболичку алкалозу, хипонатремију, хиперкалцемију, хипомагнезијемiju, ототоксичност, хиперурицемију, алергијске реакције, дехидратацију и друго. Има и тератогени потенцијал.

#### Интеракције

Пробенацид и индометацин могу смањити диуретски ефекат, јер смањују излучивање фуросемида због тога што је диуретски ефекат фуросемида у позитивној корелацији са брзином његове елиминације путем урина [106]. Нестероидни антиинфламаторни лекови инхибишу ензим циклооксигеназу и смањују синтезу простагландина и тиме ометају диуретски ефекат. Ако се узимају са

аминогликозидима, карбоплатином или паклитакселом повећава се ототоксичност. Они повећавају ниво пропранолола у циркулацији. Заједно са амфотерицином Б повећавају потенцијал за нефротоксичност и електролитни дисбаланс.

#### Индикације

Индикације за давање фуросемида су акутни плућни едем, рефрактерни едеми, хиперкалциемија, тровање јодидима, флуоридима и бромидима, акутна инсуфицијенција бубрега и хиперкалемија.

### 1.4.3. Калцијумски антагонисти

Калцијумски антагонисти блокирају улазак калцијума у ћелију из екстрацелуларне средине кроз споре волтажно зависне калцијумске канале. На основу хемијске структуре, деле се у четири групе: деривати фенилалкиламина (верапамил), деривати дихидропиридина (нифедипин, амлодипин, никардипин, нимодипин), деривати бензотиазепина (дилтиазем) и лекови разнородних структура (цинаризин, теродилин, флунаризин).

#### Механизам дејства

Контракција мишића (скелетних, глатких и срчаног мишића) подразумева интеракцију између актина и миозина у току које се АТФ хидролизује у АDР, уз развијање затезне силе између танких и дебelih филамената у мишићу [14]. Овде је калцијум неопходан, тако да за контракцију, битан предуслов представља улазак калцијума из екстрацелуларне средине у ћелију. Калцијумски антагонисти се селективно везују за споре, волтажно зависне калцијумске канале и блокирају улазак калцијума у ћелију из екстрацелуларне средине. Они се везују за алфа подјединицу L-типа ових канала који се налазе на нивоу крвних судова, мозга, миокарда, као и атриовентрикуларног и синоатријалног чвора [107]. Због смањене концентрације калцијума у побројаним ткивима, долази до вазодилатације, смањења контрактилности миокарда, смањења аутоматизма и успоравања спровођења у срцу.

#### Фармакокинетика

Биолошка расположивост калцијумских антагониста је мала због првог проласка ових лекова кроз јетру и креће се у широком опсегу од 10-90% (верапамил



10-20%, амлодипин 50-90%, нифедипин 50%) [105]. Осим верапамила, сви представници ове групе се након оралне примене релативно брзо ресорбују. У високом проценту се везују за протеине плазме, од 80% за дилтиазем до 99% за фелодипин.

Калцијумски антагонисти се екстензивно метаболишу у јетри преко ензима CYP3A4 до неактивних метаболита, а у мокраћи се излучује око 10% непромењене супстанце и 60% метаболита.

#### Нежељена дејства

Она се могу предвидети на основу механизма дејства: главобоља, црвенило лица, знојење, зујање у ушима, едеми чланака, тахикардија и хипотензија. У току њихове примене у терапији ангине пекторис могуће је погоршање исхемије миокарда услед феномена „коронарне крађе“ (смањење коронарног протока услед прекомерне периферне вазодилатације). Код терапије хипертензије у пацијената са исхемијом миокарда и пропратном хипертрофијом леве коморе повећава се стопа морталитета (посебно карактеристично за препарате нифедипина са брзим ослобађањем).

#### Интеракције

Комбинација верапамила и бета блокатора је потенцијално опасна, посебно кад постоји АВ-блок кад може настати и срчани застој, због тога што оба лека успоравају спровођење импулса кроз атриовентрикуларни чвор. Циметидин и рифампицин смањују биолошку расположивост верапамила. Калцијумски блокатори као инхибитори П-гликопротеина утичу на елиминацију дигоксина и многих других лекова који су такође супстрати за ову ефлукс пумпу [107].

#### Индикације

Њихово прописивање индиковано је код ангине пекторис, артеријске хипертензије, срчаних аритмија, церебралног вазоспазма и инфаркта након субарахноидалног крварења.

### **1.5. Терапијски мониторинг лекова**

Терапијско праћење концентрације лекова у крви (енг. *Therapeutic drug monitoring*- ТДМ) примењује се у свакодневној клиничкој пракси у циљу побољшања деловања и безбедности терапије [108, 109]. Подразумева мерење концентрације лека

и/или метаболита у биолошком узорку, пре свега у плазми или серуму, у равнотежном стању, за чије постизање је потребно у просеку пет полувремена елиминације лека, сем у случајевима када се сумња на појаву нежељених ефеката лека током увођења у терапију или непредвидивим фармакокинетичким интеракцијама лекова [110]. Осим мерења концентрације лекова у крви, ТДМ подразумева и правилно добијање узорака биолошког материјала, исправно мерење присутних концентрација лекова у узорку и адекватно тумачење добијених резултата у зависности од клиничког стања пацијента, што директно утиче на прописивану дозу лека [111, 112].

Терапијски мониторинг лекова јесте саставни део рационалне фармакотерапије, односно индивидуализације терапије. То значи да различити пацијенти захтевају различите дозе лека за постизање истог терапијског одговора, због чега је неопходно терапију прилагодити њиховим индивидуалним потребама. ТДМ нам помаже да постигнемо жељени терапијски ефекат лека и избегнемо/смањимо испољавање нежељених/токсичних ефеката лекова у пацијента, а тиме уједно и смањимо трошкове лечења. Основни циљ ТДМ је стога избегавање терапијског неуспеха због несарадње пацијената или премалих доза/концентрација лекова, односно токсичних ефеката лекова услед превеликих доза/концентрација.

Терапијски мониторинг лекова се спроводи за лекове код којих постоји корелација између измерене концентрације и њиховог терапијског/токсичног ефекта и када се њихови ефекти тешко могу пратити преко клиничких или биохемијских параметара, односно код лекова код којих постоји боља корелација између концентрације лека и ефекта него између дозе и ефекта [113]. ТДМ се примењује за лекове са: високом фармакокинетичком варијабилношћу, уском терапијском ширином, сатурационом кинетиком, када неочекивано изостаје терапијски ефекат лека, тешко препознатљивим знацима токсичности. Значајан је и код полипрагмазије због могућности интеракција између лекова и код специфичних популација (деца, труднице, старији, пацијенти са оштећеним органима задуженим за метаболизам и елиминацију лекова и код поремећаја ресорпције на нивоу гастроинтестиналног тракта) [108, 110-112]. Четири основна критеријума која морају да се испуне како би се ТДМ радио јесу:

- Постојање одговарајућег лабораторијског теста одговарајуће осетљивости за мерење концентрације лека
- Клиничка ефикасност или токсичност лекова презентује се одложено или је тешко мерљива

- Лек показује знатне интериндивидуалне разлике у фармакокинетици које се не могу проценити, па није могуће ни одговарајуће дозирање према емпиријском режиму дозирања и
- Постојање корелације између концентрације лека и његове клиничке ефикасности/токсичности.

Групе лекова код којих се најчешће ради ТДМ јесу: имуносупресиви, антиепилептици, антипсихотици (трициклични антидепресиви, литијум), антиаритмици, кардиотонични гликозиди (дигоксин), аминокликозиди, антибиотици (хлорамфеникол, ванкомицин), теофилин итд. За лекове код којих се фармакодинамски ефекат може лако, брзо и прецизно мерити не препоручује се спровођење ТДМ, јер је рационалније директно клиничко мерење ефекта лека (мерење крвног притиска код примене антихипертензивне терапије, мерење гликемије у крви код примене оралних хипогликемика и препарата инсулина итд.) [111]. Биолошки узорак се најчешће узима непосредно пре следеће дозе лека (минимална концентрација лека у крви) или одређено време након узимања лека, када се очекује максимална концентрација лека у крви, али је то знатно ређе. Након мерења концентрације лека у крви одговарајућом аналитичком методом потребна је одговарајућа клиничка интерпретација резултата. Због тога је битно још једном нагласити да „не лечимо концентрацију већ пацијента“ и да је битна интерпретација резултата ТДМ у реалним клиничким условима.

За већину лекова постоји препоручен опсег концентрације лекова у крви, који је временски и искуствено променљив. Тај терапијски распон је у ствари распон концентрација лека у у биолошком узорку у оквиру кога лек показује максималну ефикасности и минималну токсичност код већине пацијената [111]. Резултат ТДМ се може интерпретирати на три начина: у жељеном терапијском опсегу, изнад терапијског опсега, када је неопходно смањење дозе лека и испод терапијског опсега, када је неопходно повећање дозе лека. Након модификовања дозе лека, неопходно је да прође опет период од пет полувремена елиминације лека, да би се опет успоставило равнотежно стање и тек онда се опет ради ТДМ [113].

Због свега претходног, ТДМ не може гарантовати постизање терапијског ефекта али може значајно помоћи или бити добар водич у постизању рационалне фармакотерапије многих лекова. Заједно са ТДМ данас значајну улогу у постизању рационалне фармакотерапије имају и популациона фармакокинетика и фармакогенетика [114, 115].

Што се тиче терапијског мониторинга имunosупресива, који се примењују у трансплантацији солидних органа, он има посебну важност због вулнерабилности популације која им је подвргнута. Свака концентрација лека која је испод препорученог терапијског опсега може довести до акутног одбацивања графта, док концентрације изнад препорученог опсега могу довести до токсичности на нивоу различитих органа па и на нивоу самог графта. А ако се узму у обзир чињенице да постоји недовољан број трансплантација у свету, да је то веома скупа терапијска опција код пацијената са терминалном инсуфицијенцијом органа који је потребно пресади, да након губитка графта вероватноћа да се опет уради трансплантација са другог донора је веома мала и да се губитком графта значајно нарушава квалитет живота, али и да постоји животна угроженост оваквих пацијената, онда је потпуно јасно колико је битно одржавати концентрацију лека у препорученом терапијском опсегу и смањити варијације на минимални ниво. Због свега тога, ТДМ има посебну важност и примењивост у трансплантацији органа.

### **1.5.1. Терапијски мониторинг такролимуса**

Такролимус спада у лекове код којих је обавезно праћење концентрације лека у крви (терапијски мониторинг лека) због дозно-зависне токсичности, мале терапијске ширине, могуће интеракције са другим лековима и значајне интраиндивидуалне и интериндивидуалне варијабилности [2, 36, 67, 116]. Такролимус је добар имunosупресивни лек и у САД је 2006. год. у 82,4% болесника са трансплантираним бубрегом коришћен управо такролимус као имunosупресив првог избора [117]. Због тога је постигнут концензус да се ради терапијски мониторинг лека, при чему се крв од пацијента узима непосредно пре јутарње дозе након постизања равнотежног стања. Да би се постигло равнотежно стање потребно је да протекне пет полувремена елиминације (*steady-state trough tacrolimus concentrations, C<sub>min</sub>*). Жељени опсег за C<sub>min</sub> у првих три месеца од трансплантације бубрега јесте 7-20 ng/ml, док након тога опсег је 5-15 ng/ml [116]. Тренутно су дате и нове препоруке да су након три месеца од трансплантације жељене концентрације између 6 и 10 ng/ml, а у прва три месеца 8 до 12 ng/ml [21, 118].

Што се тиче жељеног опсега такролимуса у крви, види се да још увек нема концензуса. Стручњаци већине центара који се баве трансплантацијом бубрега сматрају да се може прихватити да концентрације такролимуса у крви буду од 8-12

ng/ml током прва три месеца након трансплантације, а после тога 6-10 ng/ml [21, 86]. Неки аутори наводе да у првих месец дана након трансплантације би требало да се концентрације такролимуса у крви одржавају на вишем нивоу, а да после тога циљна вредност буде нижа, 6-10 ng/mL [2, 21, 86]. Ако је концентрација такролимуса у крви испод 6 ng/ml, ови пацијенти се сматрају недовољно дозираним и код њих је неопходно повећање оралне дозе такролимуса. Насупрот њима, код пацијената где је измерена концентрација преко 10 ng/ml, они се сматрају предозираним и код њих је неопходно смањивање дозе такролимуса.

У клиничкој пракси, овај проблем, са којим се суочавају људи који се налазе у тиму за трансплантацију, појаве ниских или високих концентрација такролимуса у крви представља свакодневницу. Разлози ове варијабилности су многобројни: пол [62, 64, 119], године старости [119], индекс телесне масе [119], храна [33, 34], хематокрит [37, 120], интеракције лекова [2, 67, 84, 121-123], аналитичка метода квантификације лека у крви [116], генски полиморфизам [46, 124-126] и статус хепатитис Ц вируса [119].

Због свега тога за сада не постоји јединствени концензус око жељених концентрација такролимуса у крви. Жељена концентрација у нашој установи је од 5-10 ng/ml и она је прихваћена од већине истраживача и клиничара [21, 86]. У табели 3 дата је подела препоручених вредности  $C_{min}$  у зависности од одабраног имуносупресивног терапијског режима и протеклог времена након трансплантације бубрега [21-23]. Може се уочити да уз примену индукционе терапије или селективних *mTOR* инхибитора вредности концентрација такролимуса у крви су од почетка примене нешто ниже, за разлику од групе које нису на индукционој терапији, код којих су вредности нешто више, а онда се постепено са временом смањују.

Табела 3. Препоручене минималне концентрације такролимуса у крви (C<sub>min</sub> ng/ml) код пацијената са трансплантираним бубрегом

Без индукционе терапије			
Посттрансплантациони период (у месецима)	Без индукционе терапије	Селективни инхибитори <i>mTOR</i>	
0-3	10-15	3-7	
3-12	5-15	3-7	
>12	5-10	3-7	
Са индукционом терапијом			
	Моноклонска антитела против рецептора за интерлеукин-2	Поликлонска антитела против лимфоцита	Антихумани Т-лимфоцитни Имуноглобулин кунића
0-3	3-7	5-10	10-15
3-12	3-7	5-10	10-15
>12	3-7	5-10	8-12

## 2. ЦИЉЕВИ

1. Израчунавање и праћење фармакокинетичких параметара такролимуса (минимална концентрација такролимуса у крви непосредно пре давања поновне дозе лека, однос концентрације такролимуса у крви и дозе такролимуса стандардизоване на килограм телесне тежине- односа концентрације и дозе)
2. Испитивање утицаја пола донора, пола примаоца и његове старости, индекса телесне масе и хематокрита, као најважнијих фактора везаних за пацијента, који утичу на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса у крви
3. Испитивање утицаја инхибитора протонске пумпе, блокатора калцијумских канала, и диуретика, као и величине примењене дозе кортикостероида на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса у крви, као и анализа природе тог утицаја
4. Процена предности примене израчунатог односа концентрације и дозе такролимуса у крви, као фармакокинетског параметра у односу на измерену минималну концентрацију лека у крви непосредно пре следеће дозе у сврху терапијског мониторинга овог лека
5. Развијање алгоритма и давање препорука за индивидуализацију примене такролимуса, у зависности од конкомитантне терапије другим групама лекова и наведених испитиваних карактеристика пацијената од значаја, коришћењем поменутог израчунатог односа концентрација/доза

### 3. ХИПОТЕЗЕ

1. Израчунати однос концентрације такролимуса у крви и примењене дозе такролимуса (стандардизоване на килограм телесне тежине пацијента) адекватнији је биомаркер терапијског мониторинга овог лека у односу на измерену концентрацију такролимуса у крви непосредно пре следеће дозе лека.
2. Пол донора, пол примаоца, његова старост, индекс телесне масе и хематокрит имају значајан утицај на израчунати однос концентрација/доза такролимуса, па су важни фактори о којима се мора водити рачуна током терапијског праћења пацијента са трансплантираним бубрегом.
3. Истовремена примена инхибитора протонске пумпе, блокатора калцијумских канала и диуретика са такролимусом има значајан утицај на израчунати однос концентрација/доза овог имуносупресива, па се и о томе мора водити рачуна током праћења пацијента са трансплантираним бубрегом.
4. У зависности од наведених испитиваних карактеристика пацијената са трансплантираним бубрегом, који примају такролимус и лекове из других фармаколошких група, као што су инхибитори протонске пумпе, блокатори калцијумских канала и диуретици, могуће је развити алгоритам и дати препоруку за индивидуализацију дозирања овог имуносупресива, и то применом поменутог израчунатог односа концентрација/доза такролимуса.



## 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

### 4.1. Дизајн студије

У овом истраживању анализирана је серија пацијената којима је урађена трансплантација бубрега у Центру за трансплантацију солидних органа у Војномедицинској академији у периоду од 01. септембра 2010. до 31. децембра 2013. године. Међутим, укупан период праћења је био од 01. септембра 2010. до 31. децембра 2014. године и на тај начин су сви пацијенти праћени најмање годину дана након трансплантације. Укупан број пацијената који је праћен у нашој студији био је 54.

Критеријуми за укључивање пацијената у студији су били:

- пацијенти са трансплантираним бубрегом на терапији такролимусом током целокупног периода праћења,
- оба пола,
- свих старосних категорија и
- пацијенти који су праћени најмање годину дана након трансплантације бубрега.

Сви пацијенти су најпре праћени у току првих месец дана након трансплантације бубрега и овај период је због велике варијабилности издвојен као засебан, а затим су праћени минимум током једногодишњег периода, а већина и дуже.

Истраживање је дизајнирано делом као проспективно, а делом као ретроспективно, при чему су подаци добијени из амбулантне базе података која се води у облику *Excel* базе у Центру за трансплантацију солидних органа, из историја болести у току хоспиталног лечења трансплантираних пацијената и из извештаја лекара у току њихових амбулантних контролних прегледа. Такође су коришћени подаци лабораторијских извештаја у којима су забележене измерене концентрације такролимуса у крви пацијената, али и подаци о полиморфизму гена који кодирају ензиме који су битни у метаболизму такролимуса.

### 4.2. Протокол лечења

Пацијенти чији су подаци укључени у анализу подвргнути су трансплантацији бубрега као крајњем виду лечења код дугогодишње хроничне инсуфицијенције

бубрега. На дан саме трансплантације, пацијентима је давана имуносупресивна терапија, која се састојала из такролимуса, микофенолат мофетила и кортикостероида, а одређеном броју пацијената је дата и индукциона терапија, тј. анти-тимоцитни глобулин. Примена такролимуса (Prograf<sup>®</sup>, Astellas Ireland Co, Ltd., Killorgin, Irska) започиње на дан трансплантације у дози 0,15-0,30 mg/kg телесне тежине, а после тога се прилагођава на основу измерене концентрације лека у крви (терапијски мониторинг лека). Примењује се у две дневне дозе, ујутру у 8 h и увече у 20 h. За мерење концентрације такролимуса узима се узорак крви непосредно пре јутарње дозе лека. Након тога, доза такролимуса се смањује или повећава у зависности од измерене концентрације лека у крви. Метилпреднизолон (Lemod Solu<sup>®</sup>, Hemofarm a.d., Vršac, Srbija) на дан трансплантације се даје у дози од 500 mg интравенски, а следећа два дана се примењује у дози од 250 mg/дан, такође интравенским путем. Трећег и четвртог посттрансплантацијског дана доза се смањује на 125 mg/дан, а затим се у следећа три дана апликује доза овог лека од 1,5 mg/kg/дан. Након тога се прелази на орални облик кортикостероида, преднизон (Pronison<sup>®</sup>, Galenika a.d., Beograd, Srbija), који се даје у дози од 0,3 mg/kg/дан до краја првог посттрансплантацијског месеца, када се његова доза смањује на 10 mg/дан до краја прве године, а онда 10 mg сваки други дан током друге посттрансплантацијске године и након тога. Микофенолат мофетил (CellCept<sup>®</sup>, Roche d.o.o., Beograd, Srbija) је даван у дози од 1 g орално два пута на дан. Са давањем се почиње два дана пре планираног дана трансплантације. Три месеца после трансплантације доза се смањује на 500 mg, два пута на дан. У случајевима када се јави нека од гастроинтестиналних и инфективних компликација, доза микофенолат мофетила се смањује за 50%. Као индукциона терапија коришћен је анти-Т лимфоцитни глобулин (ATG-Fresenius S<sup>®</sup>, Fresenius Biotech GmbH, Nemačka). Он се даје већ у току саме трансплантације пре затварања васкуларне анастомозе у дози од 2-5 mg/kg, са чијом се применом наставља током 3-5 дана након трансплантације у облику споре интравенске инфузије. Због пирогених и анафилактогених особина анти-Т лимфоцитног глобулина, неопходна је премедикација метилпреднизолоном, антихистаминицима и антипиретицима. Од укупно 54 пацијената у нашем узорку, 53,7% је примило индукциону терапију анти-тимоцитним глобулином (20 мушкараца и 9 жена), док 46,3% није добило индукциону терапију (14 мушкараца и 11 жена).

Други лекови се примењују у зависности од индикација. У лечењу хипертензије примењују се калцијумски блокатори (нифедипин, амлодипин, лерканидипин),  $\beta$  блокатори (пропранолол, карведилол, бисопролол, атенолол, метопролол, небиволол)

и/или диуретици (фуросемид), зависно од тежине клиничке слике и одговора на терапију. Инхибитори протонске пумпе (пантопризол, езомепризол) давани су као профилакса настанка гастроинтестиналног улкуса и стресом изазваног посттрансплантацијског крварења, а након 6 месеци од трансплантације прелази се на давање  $H_2$ -антагониста (ранитидин). Ако дође до појаве уринарне инфекције, али и као профилакса исте током првих 6 месеци након трансплантације бубрега, примењује се антибиотик триметоприм-сулфаметоксазол (Baktrim<sup>®</sup>, Galenika, Србија).

### **4.3. Терапијски мониторинг такролимуса и параметри који су коришћени**

Мерење концентрације такролимуса у крви рађено је у циљу индивидуализације терапијске примене лека у пацијената са трансплантираним бубрегом. За одређивање концентрације такролимуса у крви коришћена је имуноензимска метода (Chemiluminescent Microparticles ImmunoAssay- CMIA) (ARCHITECT i1000SR Abbott Laboratories; Abbott Park, Illinois, USA), а мерења су вршена у Институту за медицинска истраживања, Војномедицинске академије. Ова метода за одређивање концентрације такролимуса у крви користи магнетне микрочестице обложене специфичним анти-такролимус-антителом. Такролимус из узорка (антиген) и такролимус коњугован са хемилуминесцентним обележивачем “надмећу се” за места на магнетним микрочестицама. Обележивач побуђен хемијском енергијом емитије светлост. Количина емитоване светлости изражава се релативним светлосним јединицама и обрнуто је пропорционална количини антигена из узорка (чију концентрацију одређујемо).

Прво одређивање концентрације такролимуса у крви рађено је три дана након увођења лека, јер се зна да је за то време већ постигнуто равнотежно стање. Пуна крв за одређивање концентрације такролимуса у крви узимана је увек пре саме јутарње дозе у  $8 \text{ h} \pm 10$  минута. Мерење је рађено сваки други дан током прве две недеље од трансплантације, а касније када се пацијенти отпусте на кућну негу онда при свакој редовној и ванредној амбулантној контроли. Контролни прегледи су обављани два пута недељно током следеће две недеље после трансплантације; једном недељно до краја трећег посттрансплантационог месеца; два пута месечно до краја шестог месеца после трансплантације; једном месечно до краја друге посттрансплантационе године, а надаље једном у три месеца.

Поред концентрације такролимуса у циљу терапијског мониторинга лека уведен је и однос његове концентрације и дозе који је израчунаван на следећи начин:

**однос концентрације и дозе (Ц/Д однос) (ng/ml/mg/kg) = ниво такролимуса у крви или  $C_{min}$  (ng/ml) / дневна доза такролимуса по kg телесне тежине (ДДТ/kg) (mg/kg)**

Да би се овај однос израчунао било је потребно пратити: дневну дозу такролимуса изражену у mg/kg телесне тежине и концентрацију таколимуса у крви, увек узиману као минимална концентрација лека измерена непосредно пре његове јутарње дозе, а изражена у ng/ml.

#### **4.4. Клинички параметри праћења пацијената**

Пацијентима је током сваке контролне посете лекару рађен физикални преглед, биохемијске анализе, као и додатне претраге.

Од биохемијских анализа рађена је комплетна крвна слика, као и општа биохемија: вредности Ц-реактивног протеина, креатинина, урее, глукозе, натријума, калијума, аспартат-аминотрансферазе, аланин-аминотрансферазе и седиментације.

Што се тиче испитивања урина, рађена је хемијска анализа урина (рН, специфична тежина, протеини, хемоглобин, леукоцити, глукоза, аскорбинска киселина, кетони, уробилиноген, билирубин и нитрити), седимент урина и његово микробиолошко испитивање.

Поред мерења крвног притиска и пулса, рађен је рутински и колор доплер крвних судова графта.

#### **4.5. Генотипизација за CYP3A5 A6986G, CYP3A4 A392G и ABCB1 C3435T**

Код пацијената код којих су установљена значајна одступања односа концентрације и дозе такролимуса, тј. значајна повећања или смањења концентрација односно укупних дневних доза такролимуса, урађена је генотипизација изоформи ензима цитохром-оксидазе CYP3A5 6986 A>G и CYP3A4 -392 A>G и транспортера П-гликопротеина (ABCB1 3435 C>T). Генотипизација је рађена на најчешће облике полиморфизма, полиморфизам појединачних нуклеотида (SNP), за мутације за које је доказано да имају значајну улогу у метаболизму такролимуса- CYP3A5\*1/\*3 (CYP3A5

A6986G), CYP3A4\*1B (CYP3A4 A392G) и ABCB1 (C3435T). Генотипизација је урађена на апарату 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, SAD) помоћу есеја за алелску дискриминацију који су базирани на TaqMan<sup>®</sup> методологији.

#### **4.6. Статистичка анализа података**

Комплетна статистичка анализа урађена је у компјутерском статистичком програму *PASW Statistics version 18*. Све категоријске варијабле су приказане у облику апсолутних и релативних бројева, док су непрекидне варијабле приказане у облику средње вредности  $\pm$  стандардна девијација, а када се указала потреба коришћена је и минимална и максимална вредност и 95% интервал поверења. Повезаност је процењивана уз помоћ корелације, док је значајност разлике испитивана одговарајућим статистичким тестовима, у зависности да ли се ради о нормалној расподели или расподели која није испунила услове за нормалност, што је процењено уз помоћ Колмогоров-Смирновог теста. За категоријске варијабле је коришћен  $\chi^2$  тест, док је код непрекидних варијабли коришћен Студентов т тест за зависне и независне узорке, односно Вилкоксонов тест или Ман-Витнијев У тест. Рачуната је и униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа, као и логистичка регресиона анализа онда када се указала прилика за то. Такође је рађена двофакторска анализа варијансе за различите групе. Све статистичке анализе рађене су на ниво статистичке значајности  $p < 0,05$ . Након урађене анализе, сви резултати су приказани табеларно и графички.

#### **4.7. Одлука Етичког одбора**

Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Војномедицинске академије. У истраживању су испоштовани принципи Добре клиничке праксе, Хелсиншке декларације и другх етичких докумената битних у процесу истраживања и публикавања резултата.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

Након започињања имуносупресивне терапије после трансплантације бубрега потребно је да пацијенти узимају такролимус неколико дана да би његова концентрација у крви постигла равнотежно стање и око месец дана како би се они стабилизовали у клиничком смислу. Пошто су показане значајне разлике у свим параметрима терапијског мониторинга такролимуса између боравка у болници (првих месец дана) и каснијег (табела 4), ова два периода након трансплантације бубрега морају бити посматрана одвојено. Како је у првих месец дана стање пацијента клинички веома нестабилно, уз већи број додатних варијабли које утичу на праћене фармакокинетске параметре такролимуса, у даљем истраживању смо се ограничили на период након месец од трансплантације бубрега, тј када су клинички стабилизовани и отпуштени кући.

Табела 4. Параметри терапијског мониторинга такролимуса у првих месец дана након трансплантације и током наставка терапије (од 2. месеца па надаље)

Параметри	Средња вредност $\pm$ СД		p вредност
	1. месец	Наставак терапије	
ДДТ (mg)	8,72 $\pm$ 5,519	5,13 $\pm$ 3,13	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,133 $\pm$ 0,075	0,077 $\pm$ 0,050	p < 0,001 <sup>1</sup>
Cmin (ng/ml)	8,94 $\pm$ 4,69	6,54 $\pm$ 2,38	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	38,65 $\pm$ 67,84	121,77 $\pm$ 90,36	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

### 5.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената

У нашој студији укупно је праћено 54 пацијента са трансплантираним бубрегом (34 мушког пола; 63% и 20 женског пола; 37%). Просечна старост свих пацијената била је 40,46  $\pm$  11,38 година (опсег година старости је био од 22 до 65 година). Поређењем мушкараца и жена није нађена статистички значајна разлика у односу на године старости (p = 0,346). Када је реч о основним телесним параметрима (висина, телесна тежина, индекс телесне масе), нађена је значајна разлика између полова. Просечан индекс телесне масе за све пацијенте је био 21,49  $\pm$  3,18 kg/m<sup>2</sup>, али је он код мушкараца

био статистички значајно већи у односу на женске пацијенте (мушкарци  $22,38 \pm 3,31 \text{ kg/m}^2$ ; жене  $19,97 \pm 2,31 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 0,006$ ) (табела 5).

Табела 5. Основне карактеристике пацијената са трансплантираним бубрегом

Параметри	Средња вредност $\pm$ СД		p вредност
	Мушкарци (n = 34)	Жене (n = 20)	
Старост (године)	$41,44 \pm 11,73$	$38,80 \pm 10,85$	$p = 0,346^1$
Висина (cm)	$178,59 \pm 6,25$	$165,85 \pm 6,84$	$p < 0,001^1$
Телесна тежина (kg)	$71,42 \pm 11,24$	$54,89 \pm 6,63$	$p < 0,001^1$
ВМИ ( $\text{kg/m}^2$ )	$22,38 \pm 3,31$	$19,97 \pm 2,31$	$p = 0,006^2$
Број контролних прегледа	$33,94 \pm 11,17$	$35,90 \pm 10,78$	$p = 0,530^1$

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; <sup>2</sup> t-тест за независна обележја; ВМИ- индекс телесне масе

Просечан период праћења пацијената са трансплантираним бубрегом, од дана трансплантације па све до завршетка наше студије, био је  $636,70 \pm 209,28$  дана (опсег праћења је био од 282 до 1053 дана), а на графикону 1 приказан је период праћења сваког пацијента појединачно. С друге стране, укупан број амбулантних контролних прегледа свих пацијената био је 1872, док је просечан број контролних прегледа по пацијенту након урађене трансплантације бубрега био  $34,67 \pm 10,96$  (од 13 до 63 пута по пацијенту; 95% интервал поверења = 31,63 - 37,66) (графикон 2).

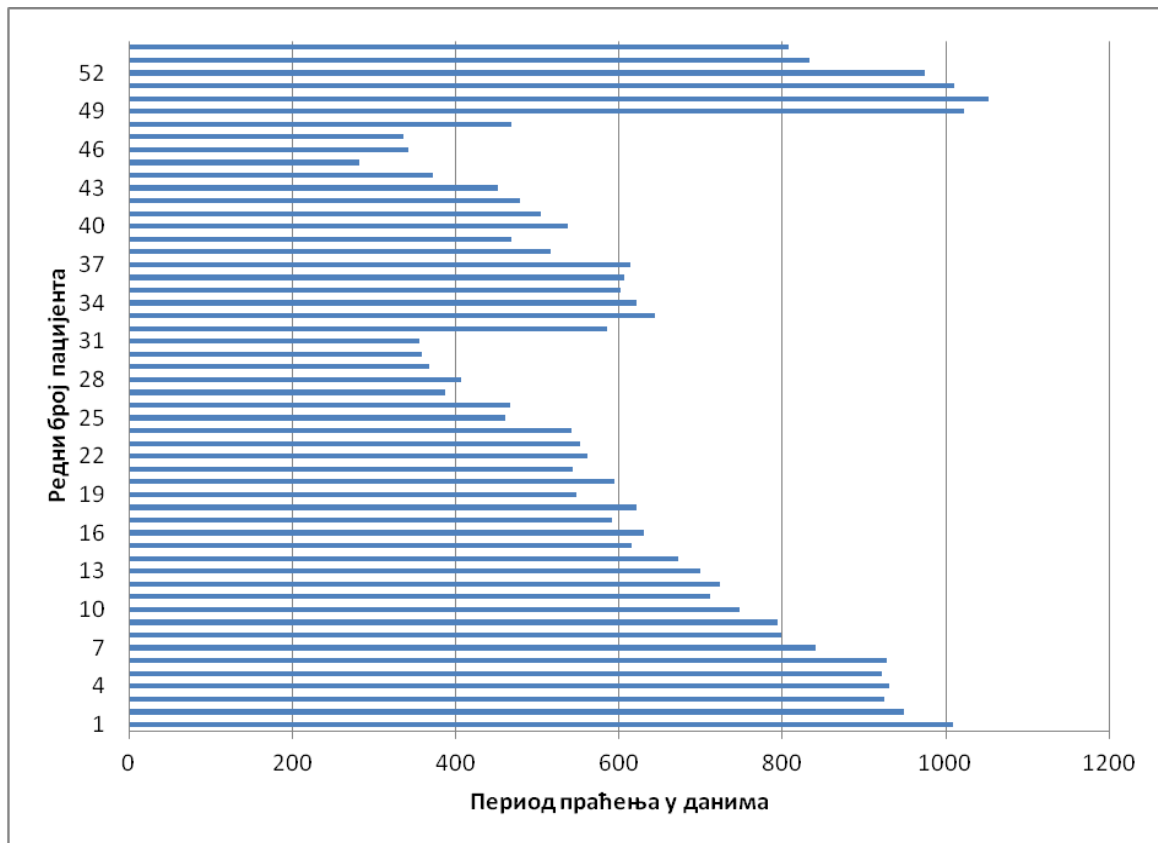
Трансплантација бубрега рађена је са живог или кадаверичног донора. Највећи број је урађен са живог донора (34 или 63%), док је кадаверичних трансплантација бубрега било 26% мање (20 или 37%) (табела 6). Ако посматрамо само трансплантације са живог донора, најчешће су то биле урађене са сродника (31 од укупно 34 са живих донора).

Трансплантације са живих донора најчешће су рађене са мајке на дете (16 или 47,1% од свих живих трансплантација) (табела 7). За кадаверичне трансплантације пол донора није био познат. Код трансплантација са живог донора најчешће је рађена трансплантација са донора женског пола (19 од укупно 34 живих донора).

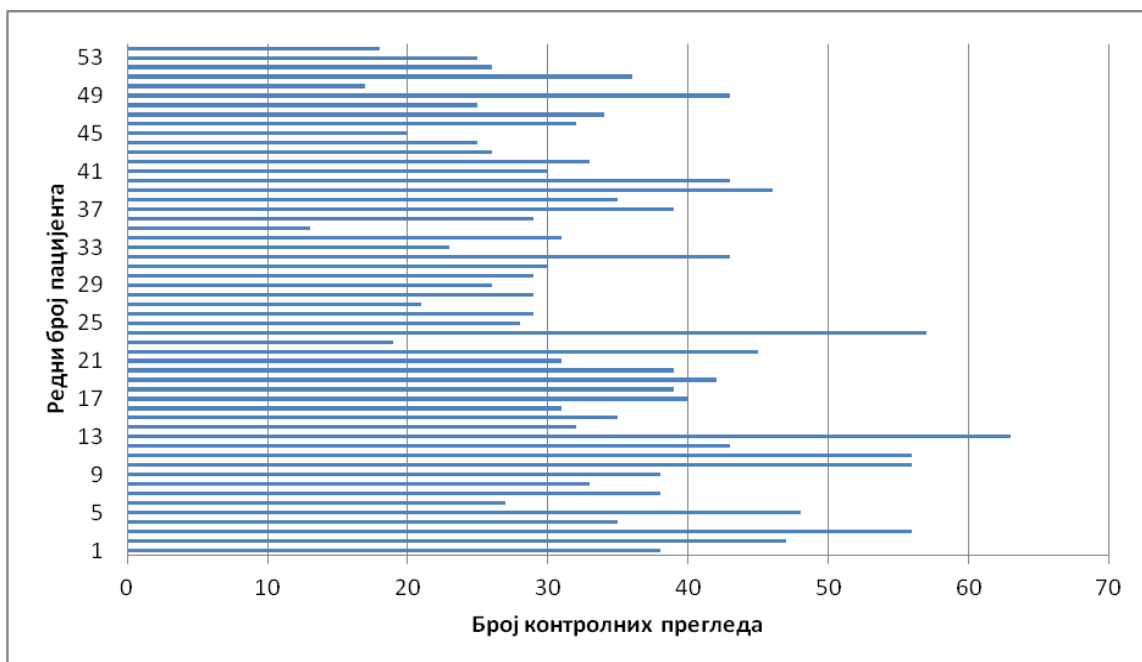
Табела 6. Дистрибуција донора бубрега за трансплантацију према пореклу

	Укупно	Живи давалац		Кадавер
		Сродни	Несродни	
Број (%)	54 (100)	31 (57,4)	3 (5,6)	20 (37,0)

Графикон 1. Појединачна дистрибуција пацијената према дужини периода праћења након урађене трансплантације бубрега



Графикон 2. Појединачна дистрибуција пацијената у односу на укупан број контролних прегледа након урађене трансплантације бубрега





Табела 7. Дистрибуција донора бубрега за трансплантацију (живи даваоци)

Донор	Број (%)
Сродни	
мајка	16 (47,1)
отац	9 (26,5)
сестра	3 (8,8)
брат	1 (2,9)
ујак	1 (2,9)
стриц	1 (2,9)
Несродни	
брачни друг	2 (6,0)
пријатељ	1 (2,9)
Укупно	34 (100)

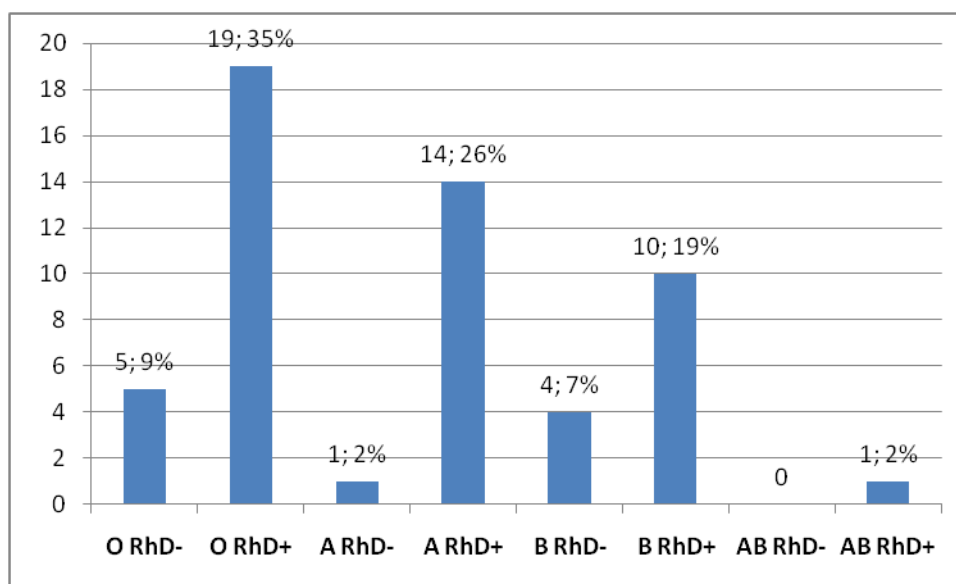
Најчешћи узрок настанка терминалне инсуфицијенције бубрега у нашем узорку, због кога је и била урађена трансплантација бубрега, био је гломерулонефритис (51,8%). На другом месту су били пијелонефритис и хипертензија, док је на трећем месту био дијабетес мелитус (табела 8).

Табела 8. Дистрибуција узрока терминалне инсуфицијенције бубрега пацијената са урађеном трансплантацијом бубрега

Дијагноза	Број	%
Гломерулонефритис	28	51,8
Пијелонефритис	6	11,1
Хипертензија	6	11,1
Дијабетес	5	9,3
Непозната	3	5,6
Ендемска нефропатија	2	3,7
Полицистична болест	2	3,7
Реноваскуларна болест	2	3,7
Укупно	54	100

Најзаступљенија крвна група код пацијената којима је трансплантиран бубрег била је нулта позитивна (графикон 3). На другом месту је била А позитивна, затим Б позитивна, док су остале крвне групе биле ретко заступљене.

Графикон 3. Дистрибуција пацијената са трансплантираним бубрегом према крвној групи



У табели 9 су приказани најважнији лабораторијски параметри на основу којих се прати квалитет функције трансплантираног бубрега. Из ње се види да између мушкараца и жена постоји статистички значајна разлика у основним клиничким показатељима, али и да су средње вредности уреје, креатинина и протеинурије по пацијенту изнад референтних граница за нормалне здраве људе.

Табела 9. Просечне вредности основних биохемијских параметара трансплантираних пацијената

Параметри	Средња вредност ± СД		р вредност	Укупно
	мушкараци	жене		
Хематокрит (%)	0,40 ± 0,05	0,38 ± 0,05	p < 0,001 <sup>1</sup>	0,39 ± 0,05
Уреја (mmol/l)	11,42 ± 18,58	8,17 ± 8,90	p < 0,001 <sup>1</sup>	10,03 ± 15,29
Креатинин (μmol/l)	152,38 ± 55,13	108,54 ± 42,17	p < 0,001 <sup>1</sup>	133,64 ± 54,49
Протеинурија (g/24h)	0,35 ± 0,30	0,19 ± 0,24	p < 0,001 <sup>1</sup>	0,30 ± 0,29

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест

## 5.2. Терапијски мониторинг такролимуса

Код пацијената са трансплантираним бубрегом урађена је и анализа параметара терапијског мониторинга такролимуса. Показано је да су пацијенти након 48,1% контролних прегледа имали концентрацију лека у крви мању него што је то било

пожељно (ниво такролимуса у крви мањи од 6 ng/ml), док је у 6,8% прегледа нађено да је ниво такролимуса у крви већи од 10 ng/ml. Дакле, у мање од 50% контролних прегледа (45,1%) пацијенти су били у жељеном терапијском осегу. Због великих варијабилности концентрације овог лека у крви трансплантираних пацијената, а да би се омогућило прецизније дозирање такролимуса, а самим тим и лакше увођење у жељени терапијски опсег, уведени су, већ поменути, потенцијално корисни показатељи терапијског мониторинга такролимуса. Тако је између дневне дозе такролимуса изражене по kg телесне тежине и односа концентрације и дозе нађена веома јака корелација ( $r = -0,700$ ,  $p < 0,001$ ), док је корелација између дневне дозе такролимуса изражене по kg телесне тежине и концентрације такролимуса у крви, иако статистички значајна, била слаба ( $r = 0,218$ ,  $p < 0,001$ ), као и корелација између односа концентрације и дозе и концентрације такролимуса у крви ( $r = 0,257$ ,  $p < 0,001$ ).

Ако се вредности односа концентрације и дозе такролимуса (сви аналитички резултати) класификују у складу са растућим низом а затим поделе у четири квантила (сваки квантил по 25% података), добијамо расподелу која нема изглед нормалне Гаусове криве (графикон 4). Преовлађују вредности односа концентрације и дозе у распону од 30 до 100 ng/ml/mg/kg.

Са порастом односа концентрације и дозе расту и просечне концентрације такролимуса у крви (табела 10). Насупрот порасту просечних концентрација такролимуса у крви, долази до смањења просечних вредности примењене дозе овог лека, било укупне дозе, било дозе изражене по kg телесне тежине.

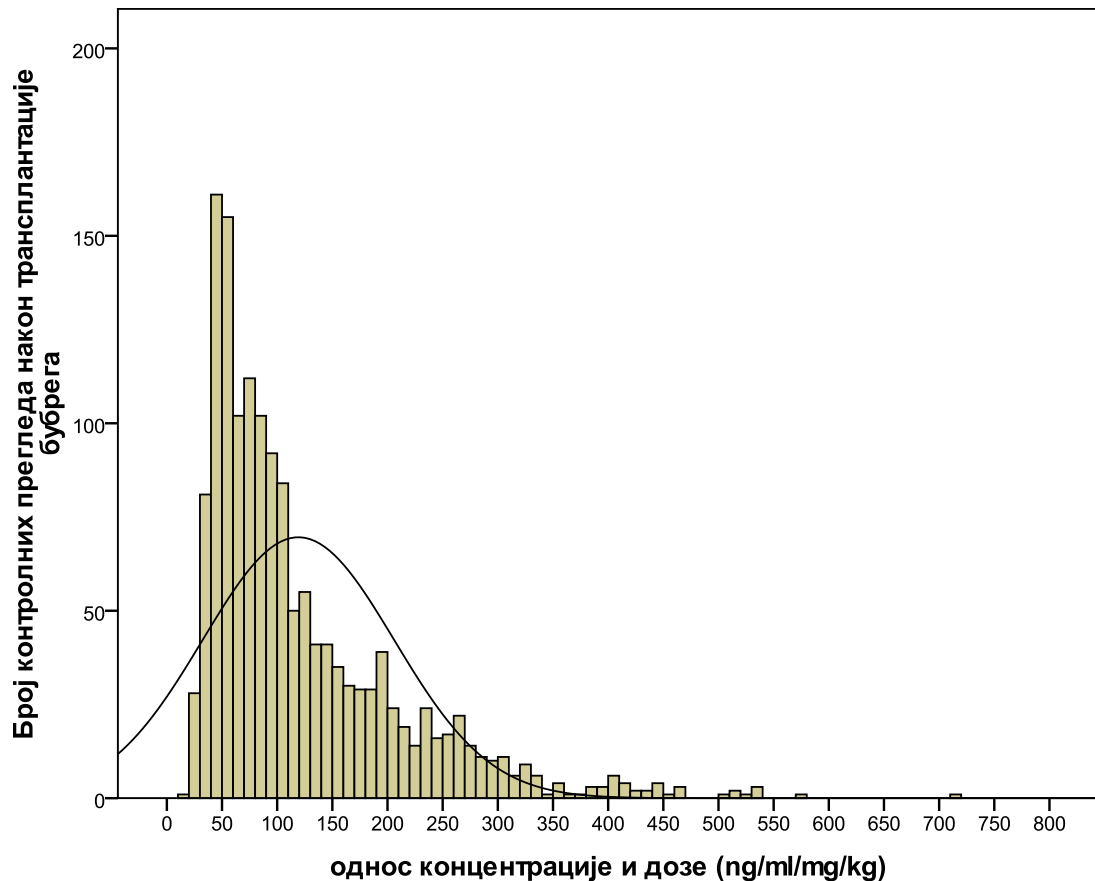
Табела 10. Дистрибуција параметара терапијског мониторинга такролимуса код трансплантираних пацијената према односу концентрације и дозе

Параметри	Средња вредност $\pm$ СД				p вредност
	1. квантил ( $< 56,80$ )	2. квантил ( $56,80 - 92,08$ )	3. квантил ( $92,08 - 158,61$ )	4. квантил ( $> 158,61$ )	
ДДТ (mg)	$8,22 \pm 2,85$	$6,16 \pm 2,55$	$4,03 \pm 1,71$	$2,17 \pm 0,98$	$p < 0,001^1$
ДДТ/kg (mg/kg)	$0,127 \pm 0,035$	$0,091 \pm 0,032$	$0,059 \pm 0,023$	$0,031 \pm 0,014$	$p < 0,001^1$
Cmin (ng/ml)	$5,52 \pm 1,60$	$6,59 \pm 2,13$	$6,83 \pm 2,47$	$7,21 \pm 2,82$	$p < 0,001^1$
Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	$44,06 \pm 8,53$	$73,50 \pm 10,23$	$119,15 \pm 19,29$	$250,62 \pm 84,62$	$p < 0,001^1$

<sup>1</sup> Kruskal Wallis тест; ДДТ- дневна доза такролимуса; Cmin- ниво такролимуса у крви;

Ц/Д- однос концентрације и дозе

Графикон 4. Дистрибуција броја контролних прегледа трансплантираних пацијената према односу концентрације и дозе такролимуса



### 5.3. Испитивање утицаја пола трансплантираних пацијената на међусобне односе параметара терапијског мониторинга такролимуса

У нашем узорку, мушкарци су добијали значајно више укупне дневне дозе такролимуса и имали су значајно виши ниво такролимуса у крви као и прерачунат параметар однос концентрације и дозе лека (табела 11). Међутим, када је укупна примењена дневна доза такролимуса изражена по kg телесне тежине, онда нису нађене значајне полне разлике.

Такође, када је процењиван утицај телесне тежине на однос концентрације и дозе и ниво такролимуса у крви, показано је да су мушкарци имали значајно већу телесну тежину и да постоји слаба корелација телесне тежине са нивоом такролимуса код њих ( $r = -0,042$ ,  $p = 0,214$ ), али и код жена ( $r = -0,039$ ,  $p = 0,328$ ) (графикон 5). Међутим, телесна тежина и однос концентрације и дозе такролимуса код жена су били у бољој

корелацији него код мушкараца (мушкарци:  $r = 0,001$ ,  $p = 0,967$ ; жене:  $r = 0,212$ ,  $p < 0,001$ ) (графикон 6).

Табела 11. Просечне вредности параметара терапијског мониторинга такролимуса у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега

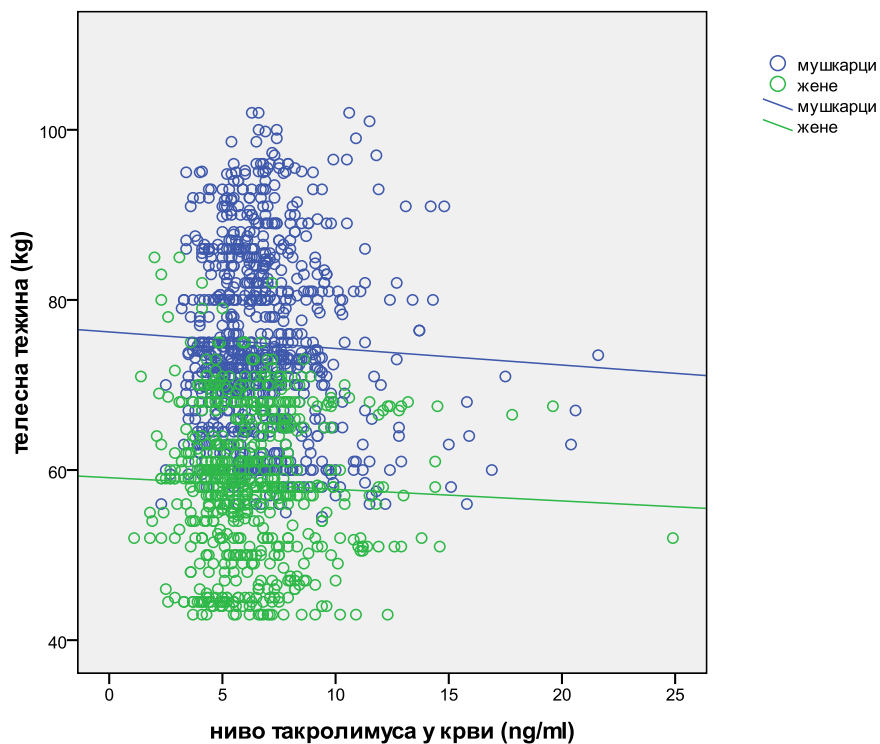
Параметри	Средња вредност $\pm$ СД		p вредност	Укупно
	мушкарци	жене		
Број контролних прегледа	33,94 $\pm$ 11,17	35,90 $\pm$ 10,78	$p = 0,530^1$	34,67 $\pm$ 10,96
ДДТ (mg)	5,56 $\pm$ 3,53	4,50 $\pm$ 2,31	$p < 0,001^1$	5,13 $\pm$ 3,13
ДДТ/kg (mg/kg)	0,075 $\pm$ 0,047	0,079 $\pm$ 0,041	$p = 0,087^1$	0,077 $\pm$ 0,045
Cmin (ng/ml)	6,74 $\pm$ 2,31	6,26 $\pm$ 2,45	$p < 0,001^1$	6,54 $\pm$ 2,38
Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	137,56 $\pm$ 102,50	100,45 $\pm$ 64,99	$p < 0,001^1$	121,78 $\pm$ 90,37

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

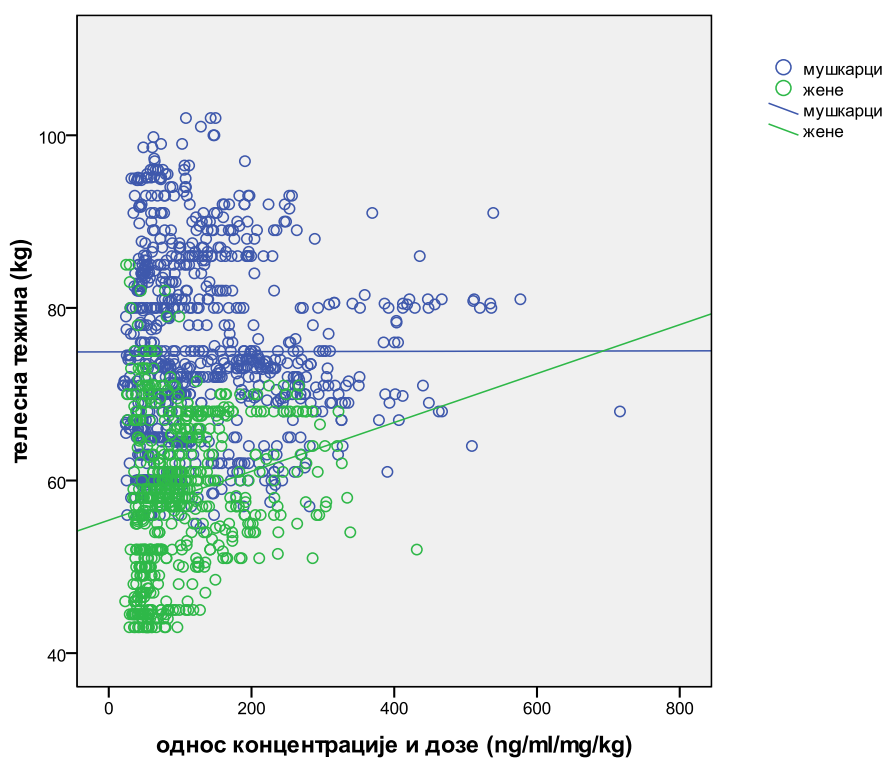
Кад сагледамо утицај дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине, можемо утврдити јаку корелацију између ње и нивоа такролимуса у крви и то нешто јачу код жена (мушкарци:  $r = 0,193$ ,  $p < 0,001$ ; жене:  $r = 0,272$ ,  $p < 0,001$ ), док је нађена још јача корелација дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине са односом концентрације и дозе (мушкарци:  $r = 0,734$ ,  $p < 0,001$ ; жене:  $r = 0,661$ ,  $p < 0,001$ ) (графикони 7 и 8). Слично је показано и ако се посматра утицај укупне примењене дневне дозе такролимуса на ова два параметра: корелација са нивоом такролимуса у крви- мушкарци:  $r = 0,172$ ,  $p < 0,001$ ; жене:  $r = 0,262$ ,  $p < 0,001$ ; корелација са односом концентрације и дозе: мушкарци:  $r = 0,723$ ,  $p < 0,001$ ; жене:  $r = 0,626$ ,  $p < 0,001$  (графикони 9 и 10).

На крају, ако се погледа корелација између нивоа такролимуса у крви и односа концентрације и дозе овог лека, онда се види да постоји јака корелација и код жена и код мушкараца, али и да је ипак јача код жена (мушкарци:  $r = 0,201$ ,  $p < 0,001$ ; жене:  $r = 0,348$ ,  $p < 0,001$ ) (графикон 11).

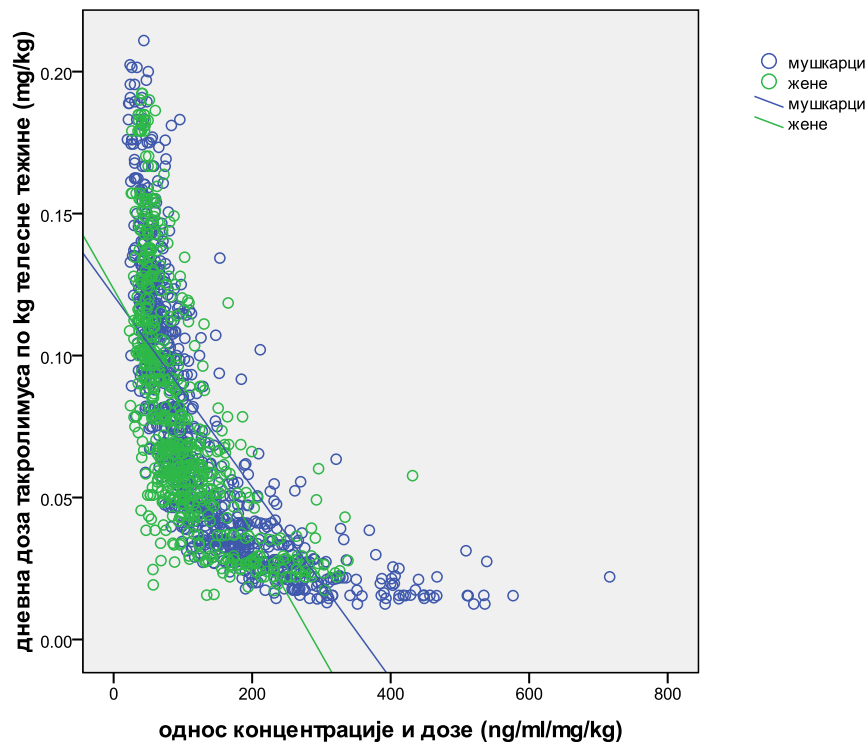
Графикон 5. Упоредни приказ односа телесне тежине и нивоа такролимуса у крви код трансплантираних пацијената према полу



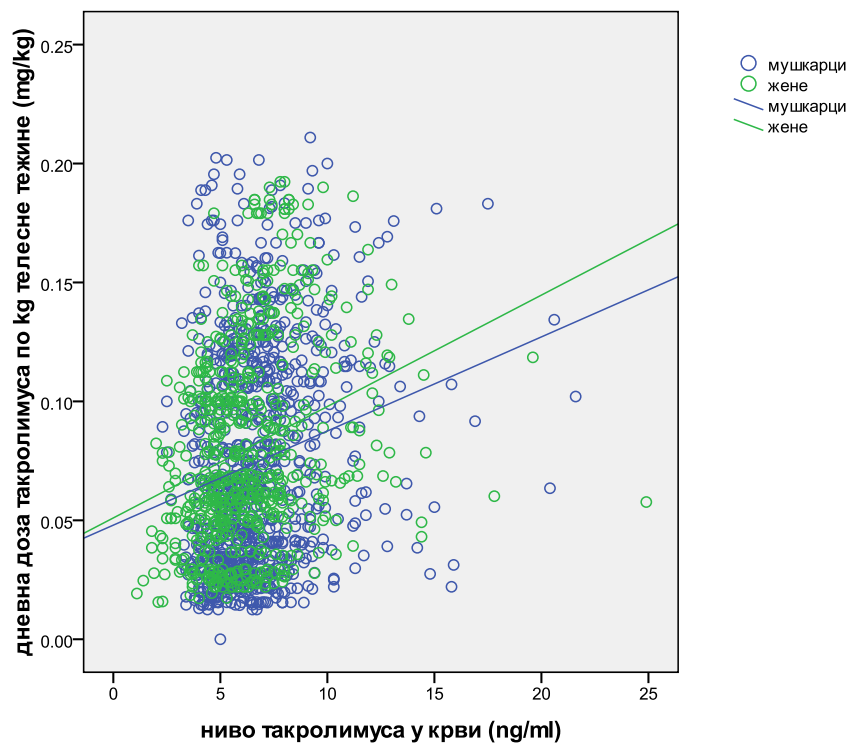
Графикон 6. Упоредни приказ односа телесне тежине и прорачунатог односа концентрације и дозе такролимуса код трансплантираних пацијената према полу



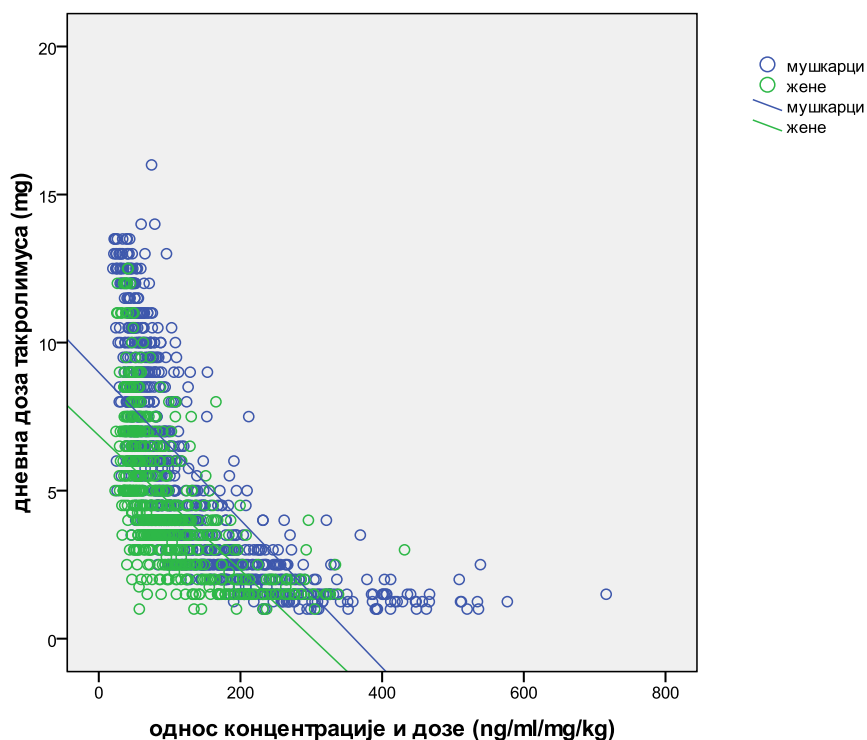
Графикон 7. Упоредни приказ односа дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине и прорачунатог односа концентрације и дозе код трансплантираних пацијената према полу



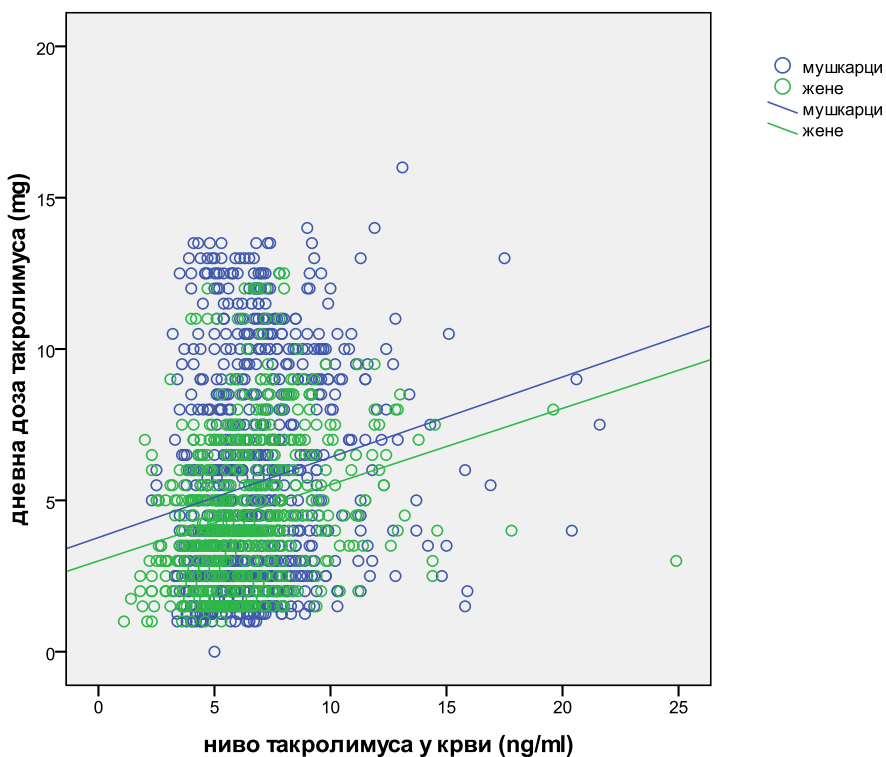
Графикон 8. Упоредни приказ односа дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине и нивоа такролимуса у крви код трансплантираних пацијената према полу



Графикон 9. Упоредни приказ односа дневне дозе такролимуса и прорачунатог односа концентрације и дозе такролимуса код трансплантираних пацијената према полу

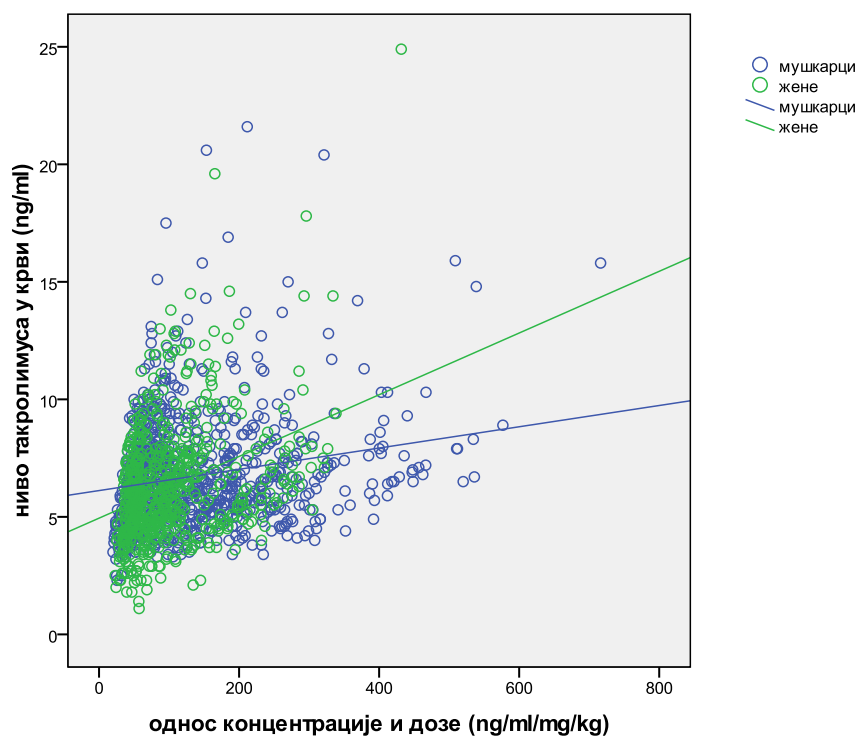


Графикон 10. Упоредни приказ односа дневне дозе такролимуса и нивоа такролимуса у крви код трансплантираних пацијената према полу





Графикон 11. Упоредни приказ односа нивоа такролимуса у крви и прорачунатог односа концентрације и дозе такролимуса код трансплантираних пацијената према полу



У нижем дозном распону такролимуса (до 5 mg) региструје се да статистички значајно веће дозе такролимуса у жена доводе до статистички значајно нижих концентрација лека у крви. Приликом давања већих доза (изнад 5 mg) код мушкараца су регистроване статистички значајно веће просечне дозе такролимуса које нису довеле до значајног пораста концентрација лека у крви, у односу на женску популацију (табела 12). Наведени налази су утврђени упркос чињеници да су жене приближно за 20% мање телесне тежине од мушкараца.

Ако се пак сагледа дистрибуција контролних прегледа према концентрацији такролимуса у крви, онда се запажа правилност да мушкарци остварују више концентрације и да за то захтевају знатно више дозе такролимуса када је доза такролимуса изражена као укупна дневна доза у mg, али када се доза изрази по kg телесне тежине онда жене добијају значајно више дозе такролимуса (табела 13).

Табела 12. Упоредне вредности параметара терапијског мониторинга такролимуса трансплантираних пацијената у односу на њихов пол и дневну дозу лека

Параметри	Средња вредност ± СД		p вредност (М:Ж)
	Мушкарци (n = 445)	Жене (n = 388)	
ДДТ ( ≤ 5 mg)			
Cmin (ng/ml)	6,37 ± 2,08	5,92 ± 2,37	p = 0,003 <sup>1</sup>
ДДТ (mg)	2,67 ± 1,05	3,03 ± 1,03	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,036 ± 0,015	0,053 ± 0,021	p < 0,001 <sup>1</sup>
ТТ (kg)	73,98 ± 9,40	58,64 ± 7,19	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (ng/ml/mg/kg)	204,61 ± 102,35	128,77 ± 67,99	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ (> 5 mg)			
Cmin (ng/ml)	7,13 ± 2,47	6,79 ± 2,48	p = 0,081 <sup>1</sup>
ДДТ (mg)	8,60 ± 2,53	6,93 ± 1,80	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,115 ± 0,035	0,120 ± 0,031	p = 0,016 <sup>1</sup>
ТТ (kg)	75,92 ± 11,79	57,65 ± 10,55	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (ng/ml/mg/kg)	67,35 ± 30,07	57,54 ± 23,77	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина; n- број контролних анализа-прегледа

Табела 13. Упоредне карактеристике параметара од значаја за терапијски мониторинг такролимуса у односу на њихов пол и Cmin

Параметри	Средња вредност ± СД		p вредност (М:Ж)
	Мушкарци (n = 179)	Жене (n = 219)	
Cmin ( ≤ 5 ng/ml)			
Cmin (ng/ml)	4,29 ± 0,55	4,07 ± 0,84	p = 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ (mg)	4,86 ± 3,57	3,82 ± 1,96	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,037 ± 0,016	0,053 ± 0,024	p = 0,001 <sup>1</sup>
ТТ (kg)	73,80 ± 9,04	58,96 ± 9,05	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (ng/ml/mg/kg)	112,14 ± 84,81	79,52 ± 45,97	p < 0,001 <sup>1</sup>
Cmin (> 5 ng/ml)			
Cmin (ng/ml)	7,36 ± 2,17	7,40 ± 2,23	p = 0,800 <sup>1</sup>
ДДТ (mg)	5,75 ± 3,50	4,97 ± 2,45	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,079 ± 0,048	0,082 ± 0,042	p = 0,051 <sup>1</sup>
ТТ (kg)	75,21 ± 11,04	57,88 ± 8,48	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (ng/ml/mg/kg)	144,01 ± 105,60	111,24 ± 70,53	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина; n- број контролних анализа-прегледа

#### 5.4. Додатна математичка анализа међусобних односа параметара терапијског мониторинга такролимуса

Да би се још прецизније истражила међусобна веза наведених потенцијалних параметара терапијског мониторинга такролимуса, додатна процена је урађена уз помоћ мултипле регресионе анализе, чиме је испитан утицај независних (предикторских) параметара на ниво такролимуса у крви ( $C_{min}$ ) и однос концентрације и дозе.

Ако се у анализи користи ниво такролимуса у крви ( $C_{min}$ ) као зависна променљива а независне (предикторске) варијабле буду дневна доза такролимуса, телесна тежина пацијента и однос концентрације и дозе, добија се да сва три независна параметра објашњавају 37,5% варијансе (променљивости) зависне варијабле (табела 14). Изабрани модел (3 независне варијабле) је коректан будући да то потврђује статистички значајна вредност АНОВА-е ( $F = 227,72$ ;  $p < 0,001$ ). Најјачи степен повезаности нађен је између односа концентрације и дозе и  $C_{min}$ . Додатна потврда овог налаза представља и постојање статистички значајне линеарне корелације између односа концентрације и дозе и  $C_{min}$  ( $r = 0,2570$ ;  $p < 0,001$ ; табела 15).

С обзиром на природу података које смо анализирали и на присутно одсуство нормалне дистрибуције података (посебно важи за  $C_{min}$ ), приступили смо, трансформацији наших података (коришћене су вредности квадратног корена добијених података уместо оригиналних вредности; табеле 16 и 17).

И овог пута, али са још већом статистичком снагом, утврђена је међусобна повезаност односа концентрације и дозе и  $C_{min}$ . И друга два параметра (дневна доза такролимуса, телесна тежина) испољавала су значајну повезаност и усклађеност са  $C_{min}$  али је њихов међусобни однос са  $C_{min}$  био слабијег интензитета (табеле 16 и 17).

Табела 14. Мултипла регресиона анализа утицаја предиктора на ниво такролимуса у крви ( $C_{min}$ )

Валидност модела: $r^2 = 0,375$ ; $F = 227,72$ ; $p < 0,001$		
Независни параметри	стандардни $\beta$ коефицијент	p вредност
ДДТ (mg)	0,271	p = 0,030
ТТ (kg)	-0,092	p = 0,056
Ц/Д ( $C_{min}/\text{ДДТ}/\text{kg}$ ) (ng/ml/mg/kg)	0,814	p < 0,001

$C_{min}$ - минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Табела 15. Корелација независних параметара и концентрације такролимуса у крви (C<sub>min</sub>)

Параметри	C <sub>min</sub> (ng/ml)	
	коэффициент корелације	p вредност
ДДТ (mg)	r = 0,2100	p < 0,001
ТТ (kg)	r = 0,0320	p = 0,104
Ц/Д (C <sub>min</sub> /ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	r = 0,2570	p < 0,001

C<sub>min</sub>- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Табела 16. Мултипла регресиона анализа утицаја предиктора на ниво такролимуса у крви (C<sub>min</sub>), трансформисани подаци

Валидност модела: r <sup>2</sup> = 0,709; F = 921,77; p < 0,001		
Независни параметри	стандардни β коэффициент	p вредност
ДДТ (mg)	0,772	p < 0,001
ТТ (kg)	-0,258	p < 0,001
Ц/Д (C <sub>min</sub> /ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	1,440	p < 0,001

C<sub>min</sub>- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Табела 17. Корелација независних параметара и концентрације такролимуса у крви (C<sub>min</sub>), трансформисани подаци

Параметри	C <sub>min</sub> (ng/ml)	
	коэффициент корелације	p вредност
ДДТ (mg)	r = 0,2340	p < 0,001
ТТ (kg)	r = 0,0470	p = 0,034
Ц/Д (C <sub>min</sub> /ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	r = 0,2740	p < 0,001

C<sub>min</sub>- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Са друге стране, ако зависна променљива буде однос концентрације и дозе, а независне (предикторске) варијабле буду дневна доза такролимуса, телесна тежина пацијента и ниво такролимуса у крви, C<sub>min</sub>, добија се да сва три независна параметра објашњавају 68% варијансе (променљивости) зависне варијабле. Изабрани модел (3 независне варијабле) је коректан, а то потврђује статистички значајна вредност АНОВА-е (F = 805,133, p < 0,001) (табела 18). Најјачи степен повезаности нађен је између односа концентрације и дозе и дневне дозе такролимуса. Потврда овог налаза

представља и постојање статистички значајне линеарне корелације између односа концентрације и дозе и дневне дозе такролимуса ( $r = -0,693$ ;  $p < 0,001$ ; табела 19).

С обзиром на природу података које смо анализирали и на присутно одсуство нормалне дистрибуције података (посебно важи за  $C_{min}$ ), и овде смо приступили, у складу са препорукама статистичких приручника, трансформацији наших података као и са претходним подацима (коришћене су вредности квадратног корена добијених података уместо оригиналних вредности; табеле 20 и 21).

И овог пута, али са још већом статистичком снагом, утврђена је међусобна повезаност односа концентрације и дозе и  $C_{min}$ . И друга два параметра (дневна доза такролимуса, телесна тежина) испољавала су значајну повезаност и усклађеност са  $C_{min}$  али је њихов међусобни однос са  $C_{min}$  био слабијег интензитета (табеле 20 и 21). Ово је значајно бољи модел и тиме смо показали да је однос концентрације и дозе значајно бољи параметар терапијског мониторинга такролимуса у односу на  $C_{min}$ .

Табела 18. Мултипла регресиона анализа утицаја предиктора на однос концентрације и дозе такролимуса у крви

Валидност модела: $r^2 = 0,680$ ; $F = 805,13$ ; $p < 0,001$		
Независни параметри	стандардни $\beta$ коефицијент	p вредност
$C_{min}$ (ng/ml)	0,416	$p < 0,001$
ДДТ (mg)	-0,693	$p < 0,001$
ТТ (kg)	0,291	$p < 0,001$

$C_{min}$ - минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Табела 19. Корелација независних параметара и односа концентрације и дозе такролимуса у крви

Параметри	Однос концентрације и дозе (ng/ml/mg/kg)	
	коефицијент корелације	p вредност
$C_{min}$ (ng/ml)	$r = 0,2570$	$p < 0,001$
ДДТ (mg)	$r = 0,6450$	$p < 0,001$
ТТ (kg)	$r = 0,1750$	$p < 0,001$

$C_{min}$ - минимална концентрација такролимуса у крви; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Табела 20. Мултипла регресиона анализа утицаја предиктора на однос концентрације и дозе такролимуса у крви (Ц/Д), трансформирани подаци

Валидност модела: $r^2 = 0,903$ ; $F = 3537,69$ ; $p < 0,001$		
Независни параметри	стандардни $\beta$ коефицијент	p вредност
Cmin (ng/ml)	1,478	p < 0,001
ДДТ (mg)	-0,777	p < 0,001
ТТ (kg)	0,276	p < 0,001

Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Табела 21. Корелација независних параметара и односа концентрације и дозе такролимуса у крви, трансформирани подаци

Параметри	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	
	коефицијент корелације	p вредност
Cmin (ng/ml)	r = 0,2740	p < 0,001
ДДТ (mg)	r = -0,7640	p < 0,001
ТТ (kg)	r = 0,1950	p < 0,001

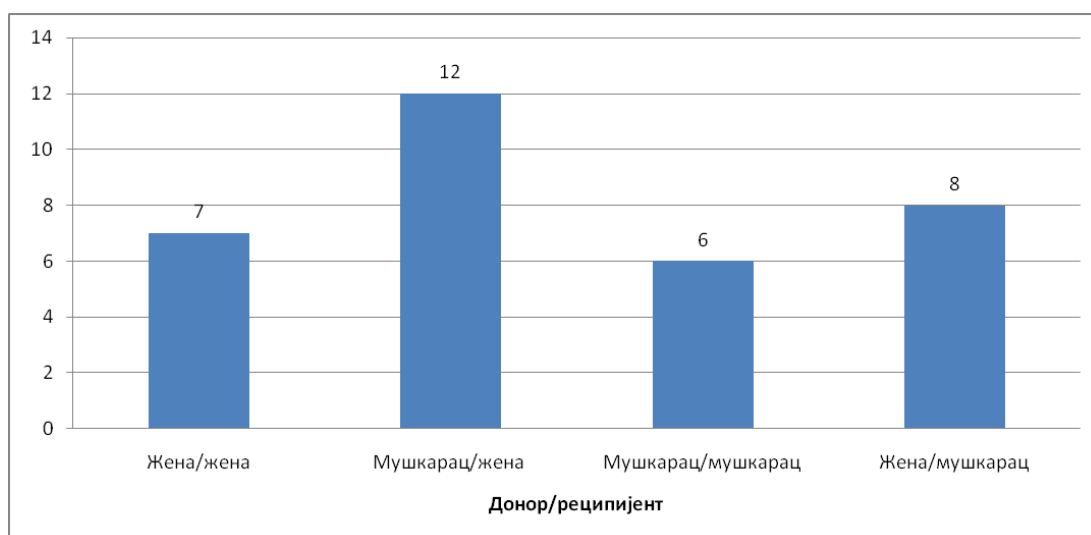
Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

### 5.5. Испитивање утицаја пола донора и реципијента на параметре терапијског мониторинга такролимуса у пацијената са трансплантираним бубрегом

Новија истраживања иду у прилог претпоставци да пол донора и реципијента могу имати значајан утицај на параметре терапијског мониторинга. У нашој студији није био познат пол кадаверичних донора већ само пол живих донора, тако да је анализа утицаја пола урађена само на 33 пацијента. Најчешће је донор био мушког а реципијент женског пола, али је скоро подједнако често било и осталих три комбинација: жена жени, жена мушкарцу или мушкарац мушкарцу, а статистички значајна разлика у учесталости није нађена (Chi-square тест;  $p = 1,000$ ) (графикон 12). Ако се анализирају просечне вредности изабраних параметара терапијског мониторинга, онда видимо да постоји значајна разлика између ових четири могућих варијанти (табела 22). Када је мушкарац био прималац, било са женског било са мушког донора, онда су вредности односа концентрације и дозе били значајно већи у односу на комбинације када је жена била прималац, опет независно од пола донора.

Када се упореде мушки и женски примаоци код женских донора, нађена је значајна разлика у сва три параметра (Mann-Whitney тест;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), при чему су они били већи код мушких примаоца. Насупрот њима, када се издвоје само мушки доноси, код мушких примаоца такође је био статистички значајно већи однос концентрације и дозе (Mann-Whitney тест;  $p < 0,001$ ), али не и ниво такролимуса у крви (Mann-Whitney тест;  $p = 0,317$ ), што је постигнуто са статистички значајно нижом дневном дозом такролимуса по kg телесне тежине у односу на женске реципијенте (Mann-Whitney тест;  $p < 0,001$ ).

Графикон 12. Дистрибуција трансплантираних пацијената у односу на пол донора и реципијента



Табела 22. Утицај пола донора и реципијента на параметре терапијског мониторинга такролимуса

Донор/реципијент	Средња вредност $\pm$ СД		
	ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Жена/жена	0,065 $\pm$ 0,041	5,98 $\pm$ 2,62	118,68 $\pm$ 75,35
Мушкарац/жена	0,094 $\pm$ 0,036	6,73 $\pm$ 2,51	78,90 $\pm$ 37,47
Мушкарац/мушкарац	0,061 $\pm$ 0,033	6,99 $\pm$ 2,35	136,49 $\pm$ 70,95
Жена/мушкарац	0,097 $\pm$ 0,053	6,76 $\pm$ 2,36	121,23 $\pm$ 116,18
p вредност	$p < 0,001$ <sup>1</sup>	$p < 0,001$ <sup>1</sup>	$p < 0,001$ <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis test; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

## 5.6. Испитивање утицаја старости и индекса телесне тежине трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса

Приликом сагледавања утицаја старости реципијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса, могло се закључити да што су реципијенти били старији, то је статистички значајно већи био однос концентрације и дозе овог лека (табела 23). Корелација између параметара терапијског мониторинга и старости реципијената, иако статистички значајна, била је слаба, али ипак најјача са односом концентрације и дозе (дневна доза такролимуса по kg телесне тежине  $r = 0,03$   $p = 0,921$ ;  $C_{min}$   $r = 0,329$   $p < 0,001$ ; однос концентрације и дозе  $r = 0,346$   $p < 0,001$ ).

Табела 23. Утицај старости трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса

Старост (године)	Средња вредност $\pm$ СД		
	ДДТ/kg (mg/kg)	$C_{min}$ (ng/ml)	Ц/Д ( $C_{min}$ /ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
21-30	0,093 $\pm$ 0,041	7,04 $\pm$ 2,54	87,25 $\pm$ 45,43
31-40	0,087 $\pm$ 0,048	6,19 $\pm$ 2,28	103,04 $\pm$ 92,39
41-50	0,061 $\pm$ 0,041	6,42 $\pm$ 2,16	150,37 $\pm$ 95,04
51-60	0,069 $\pm$ 0,033	6,85 $\pm$ 2,34	128,62 $\pm$ 79,03
61-70	0,030 $\pm$ 0,015	6,73 $\pm$ 2,91	238,93 $\pm$ 70,69
p вредност	$p < 0,001^1$	$p < 0,001^1$	$p < 0,001^1$

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis test;  $C_{min}$ - минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

У нашем истраживању такође је показано да што је индекс телесне масе већи долази и до повећања односа концентрације и дозе и нивоа такролимуса у крви, и то се постиже са значајно мањом дозом такролимуса по kg телесне тежине (табела 24).



Табела 24. Утицај индекса телесне масе реципијента на параметре терапијског мониторинга такролимуса

Индекс телесне масе (kg/m <sup>2</sup> )	Средња вредност ± СД		
	ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
< 18,5 (неухрањеност)	0,081 ± 0,043	6,45 ± 2,30	105,61 ± 91,82
18,5-24,9 (идеална маса)	0,077 ± 0,046	6,50 ± 2,47	124,51 ± 92,35
25-29,9 (прекомерна маса)	0,072 ± 0,043	6,77 ± 2,08	126,79 ± 78,92
р вредност	p < 0,018 <sup>1</sup>	p = 0,030 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis test; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

### 5.7. Испитивање утицаја хематокрита трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса

У нашем истраживању показано је да што је хематокрит био већи код трансплантираних пацијената, то је био већи и однос концентрације и дозе такролимуса, а смањивала се дневна доза такролимуса по kg телесне тежине (табела 25).

Табела 25. Испитивање утицаја хематокрита трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса

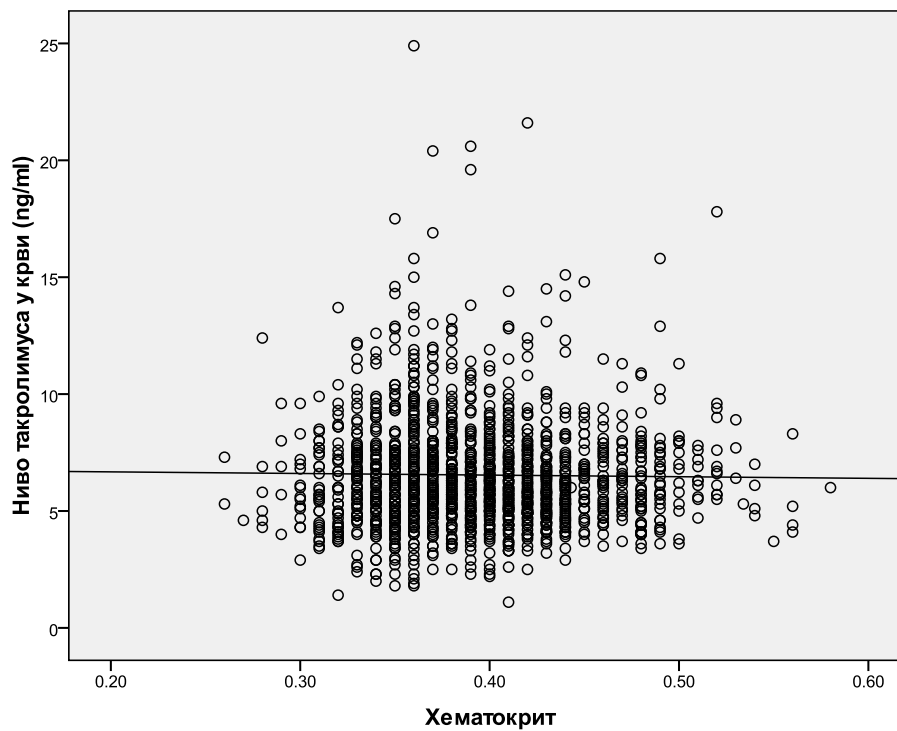
Хематокрит (%)	Средња вредност ± СД		
	ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
< 35	0,088 ± 0,044	6,43 ± 2,33	98,66 ± 71,12
35-45	0,075 ± 0,045	6,58 ± 2,47	121,27 ± 87,80
> 45	0,056 ± 0,034	6,54 ± 2,05	165,14 ± 109,14
р вредност	p = 0,601 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis test; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

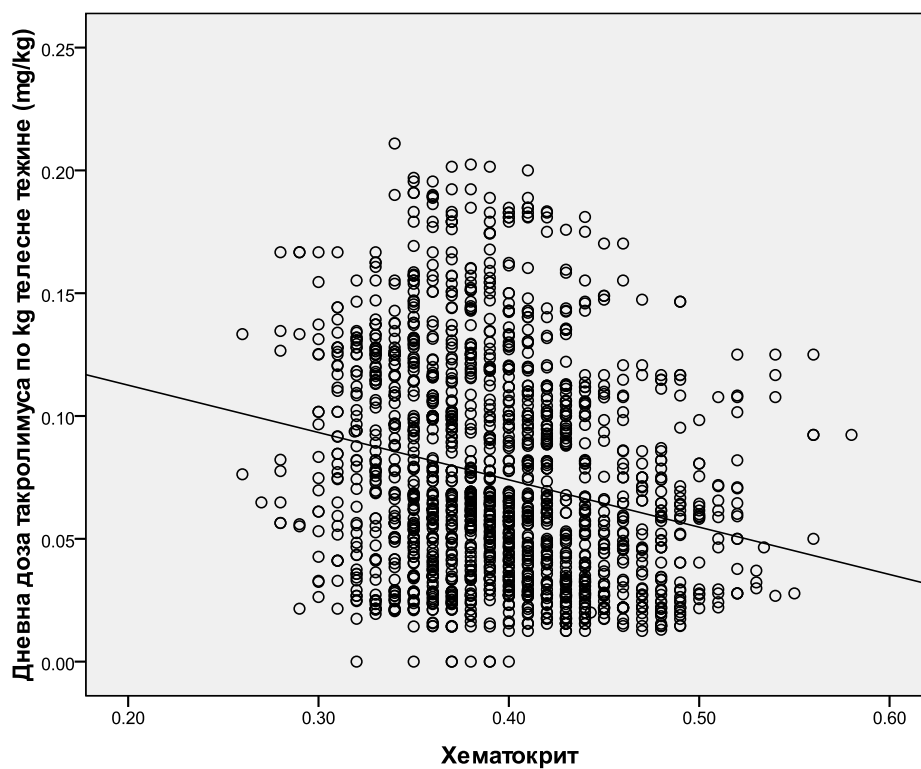
Између хематокрита и параметара терапијског мониторинга, иако је нађена статистички значајна повезаност, клинички није била значајна (r < 0,029; p < 0,001), што се може видети и са графикона 13-15. Међутим, ако се погледа графикон 15, онда се види да са порастом хематокрита долази до раста и односа концентрације и дозе. На

графикону је приказана линеарна зависност, али ова расподела би се могла најбоље објаснити преко линије нормалне дистрибуције, јер са порастом хематокрита расте и однос до одређене вредности, а онда са даљим порастом хематокрита долази до пада односа концентрације и дозе, што уствари представља нелинерану полиномску зависност.

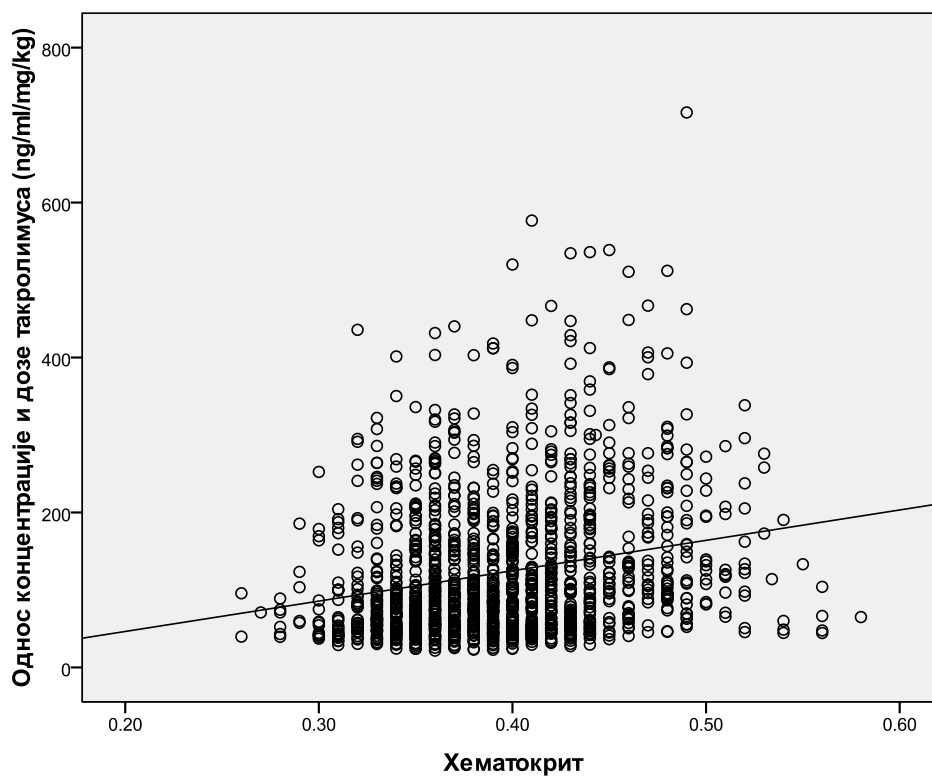
Графикон 13. Утицај хематокрита трансплантираних пацијената на ниво такролимуса у крви



Графикон 14. Утицај хематокрита трансплантираних пацијената на укупну дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине



Графикон 15. Утицај хематокрита трансплантираних пацијената на однос концентрације и дозе такролимуса



## **5.8. Утицај истовремене примене терапије на параметре терапијског мониторинга такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом**

### **5.8.1. Утицај кортикостероида**

Сви пацијенти су примали кортикостероидну терапију (преднизон). Просечна дневна доза кортикостероида је била  $14,40 \pm 5,85$  mg или  $0,22 \pm 0,09$  mg/kg. Мушкарци су добијали значајно више дозе кортикостероида изражене у mg (мушкарци  $15,16 \pm 6,37$ ; жене  $13,29 \pm 4,82$ ;  $p < 0,001$ ), док када се дневна доза стероида изрази по kg телесне тежине онда су жене добијале значајно више дозе (мушкарци  $0,21 \pm 0,09$ ; жене  $0,23 \pm 0,09$ ;  $p < 0,001$ ).

Ако се контролни прегледи пацијената поделе у три групе према препорукама литературе у којима је показано да доза кортикостероида по kg телесне тежине значајно утиче на параметре терапијског мониторинга такролимуса [84]: група са дозом  $< 0,15$  mg/kg, група са дозом од  $0,15$  до  $0,25$  mg/kg и група са дозом  $> 0,25$  mg/kg, показано је да стероиди значајно утичу на параметре терапијског мониторинг лека. У групи која је добијала мање од  $0,15$  mg/kg као и она која је добијала од  $0,15$  до  $0,25$  mg/kg, женски пацијенти су третирани значајно вишим дозама такролимуса у поређењу са мушкарцима (табела 26, графикони 16-21). Међутим, у групи која је добијала више од  $0,25$  mg/kg, мушкарци су лечени значајно вишим дозама такролимуса. Код мушкараца, заједно са повећањем дозе кортикостероида ( $> 0,25 : 0,15 - 0,25$ ;  $> 0,25 : < 0,15$ ;  $0,15 - 0,25 : < 0,15$  mg/kg) и дневна доза такролимуса и ниво такролимуса у крви се значајно повећавају, док се однос концентрације и дозе значајно смањује (табеле 27 и 28). Међутим, код жена ово значајно повећање дневне дозе такролимуса и нивоа такролимуса у крви, заједно са повећањем кортикостероидне дозе није било праћено никаквим значајним променама у односу концентрације и дозе такролимуса.

Табела 26. Просечне вредности дневне дозе такролимуса (ДДТ) у односу на примењене дозе кортикостероида код пацијената са трансплантираним бубрегом

Доза стероида (mg/kg)	Средња вредност ± СД ДДТ/kg (mg/kg)			p вредност (М:Ж)
	Укупно	Мушкарци (М)	Жене (Ж)	
< 0,15	0,058 ± 0,038	0,057 ± 0,039	0,064 ± 0,035	p = 0,001 <sup>2</sup>
0,15 - 0,25	0,081 ± 0,042	0,080 ± 0,046	0,081 ± 0,039	p = 0,250 <sup>2</sup>
> 0,25	0,090 ± 0,049	0,091 ± 0,050	0,087 ± 0,047	p = 0,023 <sup>2</sup>
p вредност	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis тест; <sup>2</sup> Mann-Whitney тест

Табела 27. Просечне вредности нивоа такролимуса у крви (Cmin) трансплантираних пацијената у односу на примењене дозе кортикостероида

Доза стероида (mg/kg)	Средња вредност ± СД; Cmin (ng/ml)			p вредност (М:Ж)
	Укупно	Мушкарци (М)	Жене (Ж)	
< 0,15	5,95 ± 1,85	6,17 ± 1,89	5,28 ± 1,54	p < 0,001 <sup>2</sup>
0,15 - 0,25	6,44 ± 2,12	6,69 ± 2,01	6,12 ± 2,24	p < 0,001 <sup>2</sup>
> 0,25	7,26 ± 2,88	7,57 ± 2,87	6,93 ± 2,86	p = 0,004 <sup>2</sup>
p вредност	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	

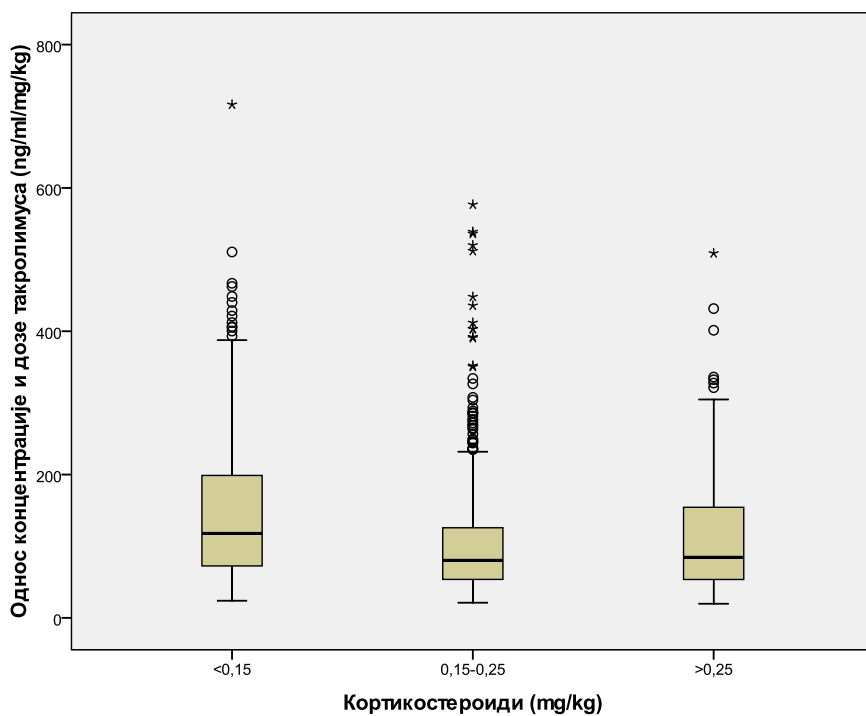
<sup>1</sup> Kruskal-Wallis тест; <sup>2</sup> Mann-Whitney тест

Табела 28. Просечне вредности односа концентрације и дозе такролимуса (Ц/Д однос) у односу на примењене дозе кортикостероида код пацијената са трансплантираним бубрегом

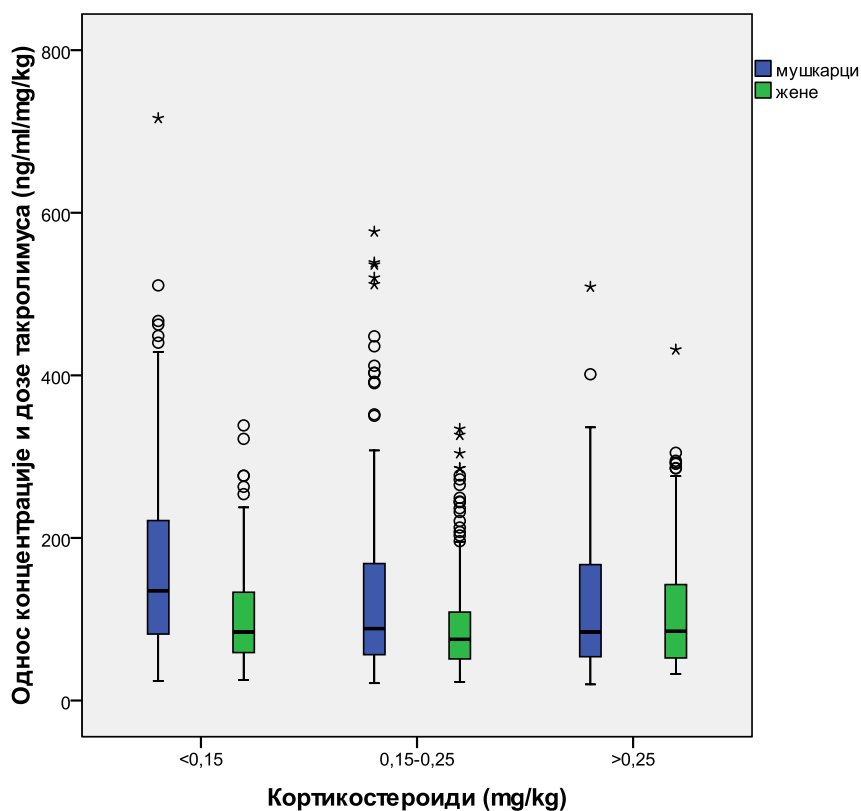
Доза стероида (mg/kg)	Средња вредност ± СД; Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)			p вредност (М:Ж)
	Укупно	Мушкарци (М)	Жене (Ж)	
< 0,15	147,58 ± 99,83	161,35 ± 105,31	106,52 ± 66,45	p < 0,001 <sup>2</sup>
0,15 - 0,25	106,86 ± 83,44	129,15 ± 109,36	93,61 ± 59,16	p = 0,001 <sup>2</sup>
> 0,25	111,59 ± 76,63	116,08 ± 81,54	106,82 ± 70,92	p = 0,369 <sup>2</sup>
p вредност	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,114 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis тест; <sup>2</sup> Mann-Whitney тест

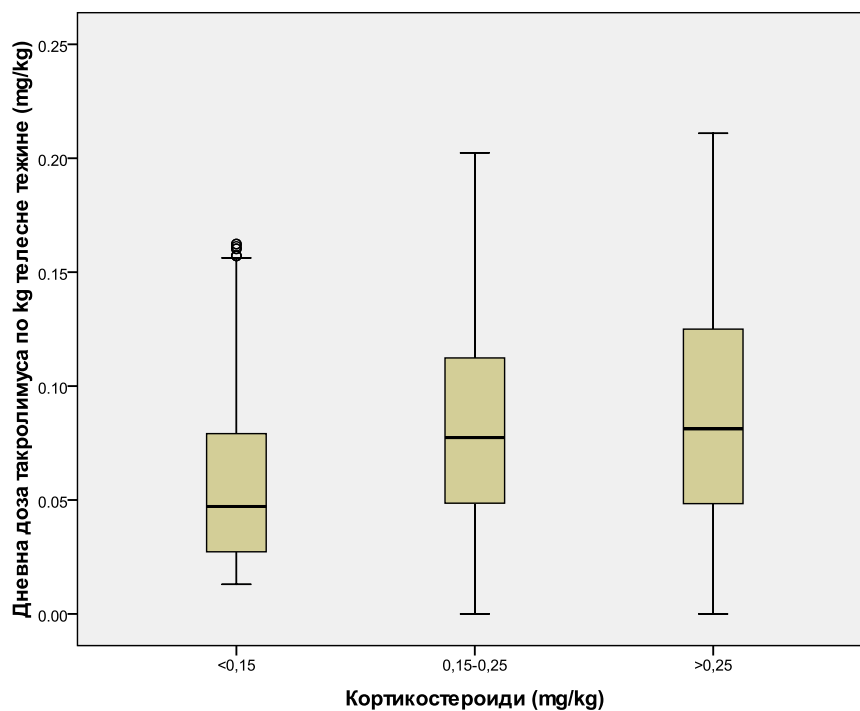
Графикон 16. Утицај дозе кортикостероида на однос концентрације и дозе такролимуса у пацијената са трансплантираним бубрегом



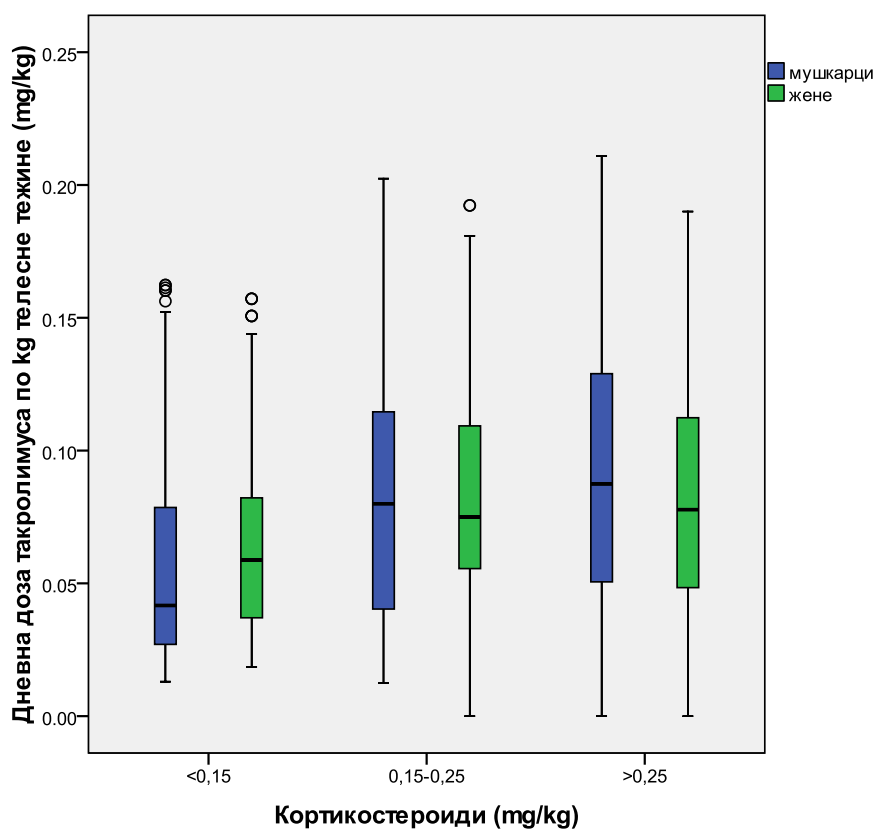
Графикон 17. Упоредни приказ утицаја дозе кортикостероида на однос концентрације и дозе такролимуса код трансплантираних пацијената према полу



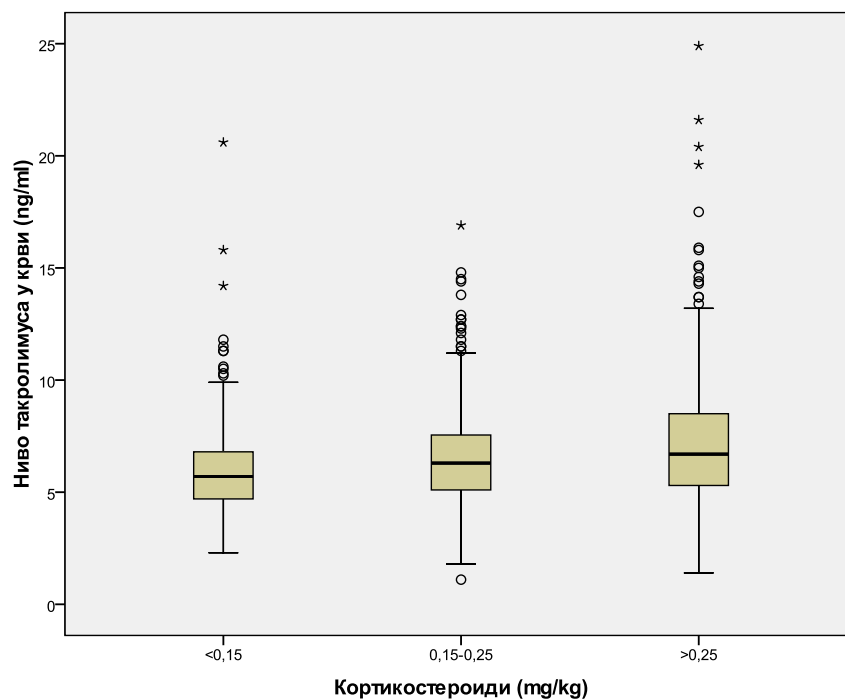
Графикон 18. Утицај дозе кортикостероида на дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине пацијената са трансплантираним бубрегом



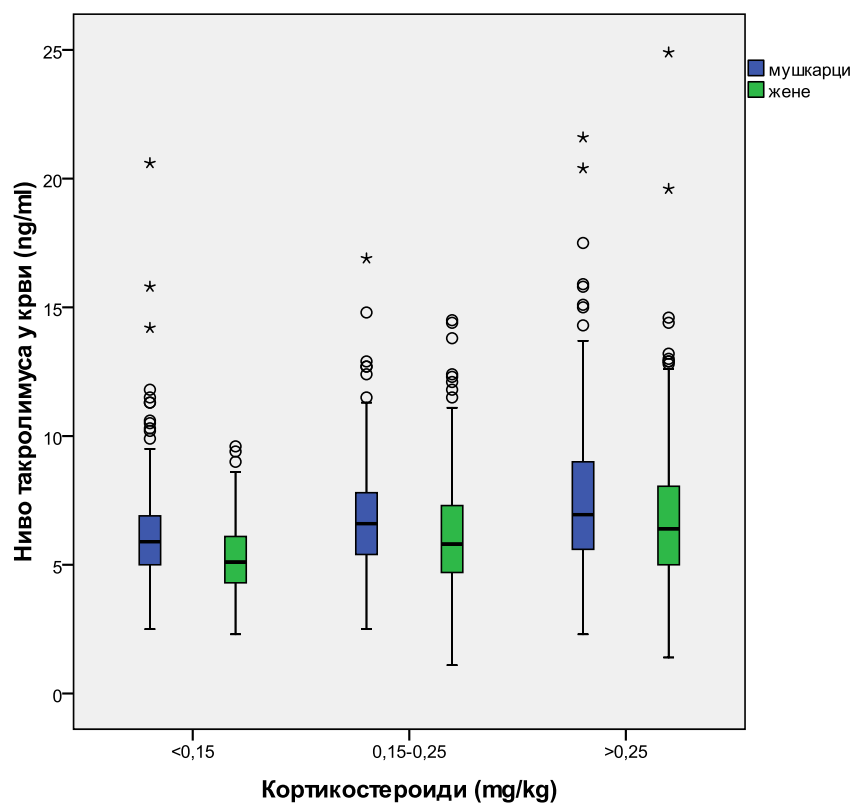
Графикон 19. Упоредни приказ утицаја дозе кортикостероида на дневну дозу такролимуса трансплантираних пацијената према полу



Графикон 20. Утицај дозе кортикостероида на ниво такролимуса у крви трансплантираних пацијената



Графикон 21. Упоредни приказ утицаја дозе кортикостероида на ниво такролимуса у крви трансплантираних пацијената према полу





### 5.8.2. Утицај инхибитора протонске пумпе

У 75,2% контролних прегледа пацијената који су подвргнути трансплантацији бубрега поред основне троструке имуносупресивне терапије третирани су и лековима из групе инхибитора протонске пумпе. Ови пацијенти су имали значајно више нивое такролимуса у крви и дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине, док је однос концентрације и дозе био значајно нижи у поређењу са пацијентима који нису добијали ни један лек из ове групе (табела 29). Када разматрамо пол пацијената, сличан је однос као и на нивоу целог узорка (табела 30). Међутим, код мушкараца дневна доза такролимуса по kg телесне тежине значајно је нижа, док је ниво такролимуса у крви и однос концентрације и дозе значајно виши у поређењу са женским пацијентима (табела 30). Ако се пак погледају представници инхибитора протонске пумпе који су примењивани, пацијенти који су узимали пантопразол добијали су значајно вишу дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, док су ниво такролимуса у крви и однос концентрације и дозе били значајно нижи у поређењу са есомепразолом (табела 31).

Табела 29. Утицај инхибитора протонске пумпе на параметре терапијског мониторинга такролимуса у трансплантираних пацијената

Група лекова	Терапија	Средња вредност ± СД		
		ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Инхибитори протонске пумпе	Не	0,066 ± 0,044	6,16 ± 1,83	140,09 ± 99,70
	Да	0,080 ± 0,045	6,66 ± 2,52	115,70 ± 86,24
p вредност		p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,009 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

Табела 30. Утицај пола на параметре терапијског мониторинга такролимуса код трансплантираних пацијената на терапији инхибиторима протонске пумпе

Параметри	Инхибитори протонске пумпе	Средња вредност ± СД		
		ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Мушкарци (М)	Не	0,065 ± 0,051	6,52 ± 1,81	166,23 ± 114,74
	Да	0,078 ± 0,046	6,78 ± 2,42	130,44 ± 98,03
р вредност		p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,700 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>
Жене (Ж)	Не	0,066 ± 0,038	5,85 ± 1,80	117,93 ± 78,61
	Да	0,085 ± 0,041	6,46 ± 2,68	92,35 ± 55,86
р вредност		p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,032 <sup>1</sup>	p = 0,001 <sup>1</sup>
Поређење М : Ж	Не : Не	p = 0,172 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>
	Да : Да	p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,004 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

Табела 31. Утицај различитих представника инхибитора протонске пумпе на параметре терапијског мониторинга такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом

Инхибитори протонске пумпе	Средња вредност ± СД		
	ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Нису примењени	0,066 ± 0,044	6,16 ± 1,83	140,09 ± 99,70
Пантопразол	0,081 ± 0,043	6,62 ± 2,57	112,27 ± 84,26
Есомепразол	0,075 ± 0,053	6,93 ± 2,08	145,81 ± 97,09
р вредност	p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis test; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

### 5.8.3. Утицај калцијумских антагониста

У 38% контролних прегледа је у терапији трансплантираних пацијената поред троструке имуносупресивне терапије коришћен и лек из групе калцијумских антагониста. Ови пацијенти су узимали значајно већу дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине у односу на пацијенте који нису примали ни један лек из групе калцијумских антагониста, док је однос концентрације и дозе био већи (табела 32). Ако се посматрају сви параметри терапијског мониторинга такролимуса (дневна доза

такролимуса по kg телесне тежине, ниво такролимуса у крви, однос концентрације и дозе) између групе која је узимала и која није узимала лек из групе калцијумских антагониста, нису нађене статистички значајне разлике код оба пола (табела 33). Ако узмемо у обзир само групу која је била на калцијумским антагонистима, онда видимо да су жене добијале значајно више дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине, али су имале мањи ниво такролимуса у крви и однос концентрације и дозе у односу на мушкарце (табела 33). Пацијенти којима је био прописан амлодипин у односу на пацијенте са ординираним нифедипином имали су виши однос концентрације и дозе ( $157,15 \pm 118,11$  vs.  $118,76 \pm 93,67$ ;  $p < 0,001$ ), док је дневна доза такролимуса по kg телесне тежине била значајно нижа ( $0,066 \pm 0,043$  vs.  $0,078 \pm 0,043$ ;  $p < 0,001$ ) (табела 34).

Табела 32. Утицај калцијумских антагониста на параметре терапијског мониторинга такролимуса у трансплантираних пацијената

Група лекова	Терапија	Средња вредност $\pm$ СД		
		ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Калцијумски антагонисти	Не	$0,078 \pm 0,046$	$6,49 \pm 2,40$	$136,00 \pm 107,90$
	Да	$0,074 \pm 0,043$	$6,62 \pm 2,35$	$112,87 \pm 76,11$
p вредност		$p < 0,049^1$	$p = 0,287^1$	$p < 0,003^1$

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

Табела 33. Утицај пола на параметре терапијског мониторинга такролимуса код трансплантираних пацијената на терапији калцијумским антагонистима

Параметри	Калцијумски антагониста	Средња вредност ± СД		
		ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Мушкарци (М)	Не	0,078 ± 0,050	6,77 ± 2,30	127,79 ± 85,33
	Да	0,072 ± 0,045	6,71 ± 2,33	147,70 ± 116,94
р вредност		p = 0,069 <sup>1</sup>	p = 0,911 <sup>1</sup>	p = 0,153 <sup>1</sup>
Жене (Ж)	Не	0,078 ± 0,043	6,23 ± 2,46	99,33 ± 63,78
	Да	0,080 ± 0,037	6,37 ± 2,41	103,96 ± 68,71
р вредност		p = 0,118 <sup>1</sup>	p = 0,806 <sup>1</sup>	p = 0,673 <sup>1</sup>
Поређење М : Ж	Не : Не	p = 0,166 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>
	Да : Да	p = 0,002 <sup>1</sup>	p = 0,010 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

Табела 34. Утицај различитих представника калцијумских антагониста на параметре терапијског мониторинга такролимуса код трансплантираних пацијената

Калцијумски антагонисти	Средња вредност ± СД		
	ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Нису примењени	0,079 ± 0,046	6,50 ± 2,40	112,85 ± 76,32
Амлодипин	0,066 ± 0,043	6,68 ± 2,62	157,15 ± 118,11
Нифедипин	0,078 ± 0,043	6,57 ± 2,08	118,76 ± 93,67
р вредност	p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,526 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis test; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

#### 5.8.4. Утицај диуретика

У 23,6% контролних прегледа поред основне троструке имуносупресивне терапије пацијенти су добијали и лекове из групе диуретика (фуросемид). Ови пацијенти су примали значајно нижу дневну дозу по kg телесне тежине такролимуса, док је однос концентрације и дозе овог лека био значајно виши у поређењу са пацијентима који нису добијали ни један лек из групе диуретика (табела 35). Код мушкараца који су добијали диуретик дневна доза такролимуса по kg телесне тежине и

однос концентрације и дозе лека значајно су били нижи у поређењу са пацијентима истог пола који нису добијали ни један лек из ове терапијске групе (табела 36). Код жена које су добијале диуретик дневна доза такролимуса по kg телесне тежине била је значајно нижа, док су однос концентрације и дозе лека и концентрација такролимуса у крви били значајно виши у поређењу са пацијентима женског рода који нису добијали диуретик. Ако се погледа само група пацијената која је била на терапији диуретиком, онда између полова постоје значајне разлике. Мушкарци, иако су добијали значајно мању укупну дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, имали су значајно веће нивое такролимуса у крви, као и однос концентрације и дозе лека.

Табела 35. Утицај диуретика на параметре терапијског мониторинга такролимуса у трансплантираних пацијената

Група лекова	Терапија	Средња вредност ± СД		
		ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Диуретици	Не	0,078 ± 0,046	6,54 ± 2,40	121,31 ± 94,66
	Да	0,072 ± 0,041	6,51 ± 2,30	123,56 ± 71,55
p вредност		p = 0,043 <sup>1</sup>	p = 0,912 <sup>1</sup>	p = 0,011 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

Табела 36. Утицај пола на параметре терапијског мониторинга такролимуса код трансплантираних пацијената на терапији диуретикима

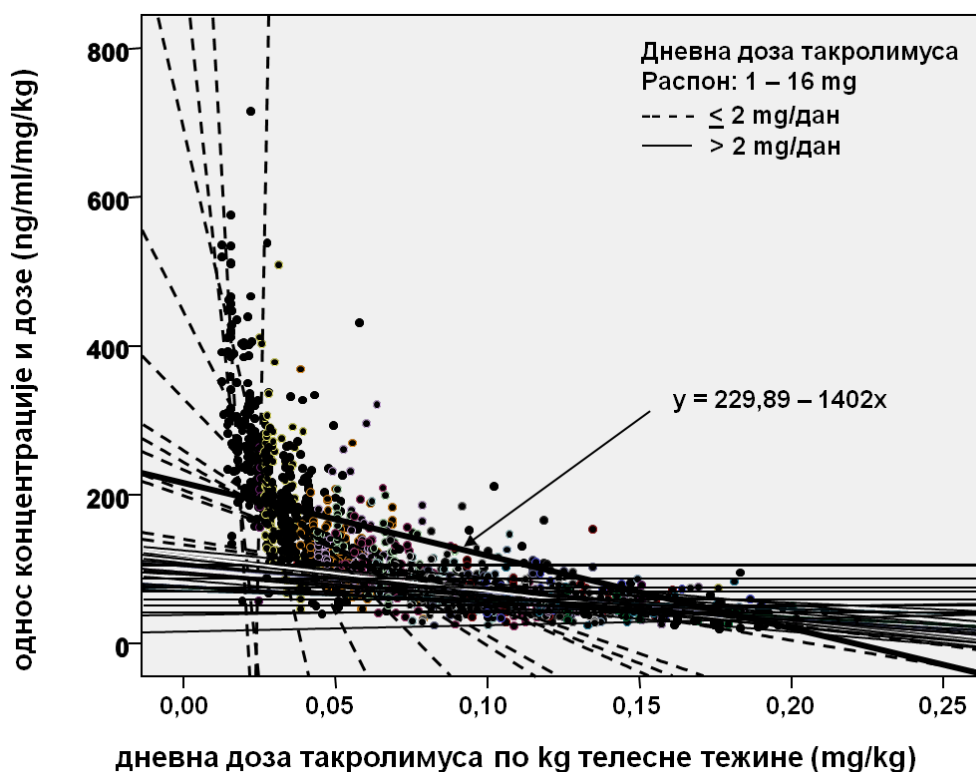
Параметри	Диуретици	Средња вредност ± СД		
		ДДТ/kg (mg/kg)	Cmin (ng/ml)	Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)
Мушкарци (М)	Не	0,079 ± 0,049	6,77 ± 2,30	138,87 ± 113,21
	Да	0,068 ± 0,042	6,66 ± 2,33	134,47 ± 71,21
p вредност		p = 0,009 <sup>1</sup>	p = 0,485 <sup>1</sup>	p = 0,015 <sup>1</sup>
Жене (Ж)	Не	0,091 ± 0,028	5,78 ± 2,01	70,22 ± 44,26
	Да	0,077 ± 0,042	6,31 ± 2,48	103,16 ± 65,88
p вредност		p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,099 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>
Поређење М : Ж	Не : Не	p = 0,667 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>
	Да : Да	p < 0,001 <sup>1</sup>	p = 0,003 <sup>1</sup>	p < 0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

## 5.9. Препоруке за фармакогеномску анализу

На графикону 22 је приказана дистрибуција контролних прегледа пацијената којима је трансплантиран бубрег у зависности од дневне дозе такролимуса. Са њега се види да постоји добра корелација између односа концентрације и дозе и дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине ( $r = -0,700$ ,  $p < 0,001$ ). Међутим, постоје и одступања код пацијената који су добијали мање укупне дневне дозе такролимуса, до 2 mg на дан. Они су имали високе вредности односа концентрације и дозе, преко 150 ng/ml/mg/kg. Препорука је да сви пацијенти који након месец дана од трансплантације бубрега имају однос концентрације и дозе лека већи од 150 а мањи од 30 ng/ml/mg/kg, буду кандидати за фармакогеномску анализу, како би се утврдио ко је спор а ко брзи елиминатор лека, односно који се полиморфизам гена који су „задужени“ за метаболизам такролимуса појављује код ових пацијената.

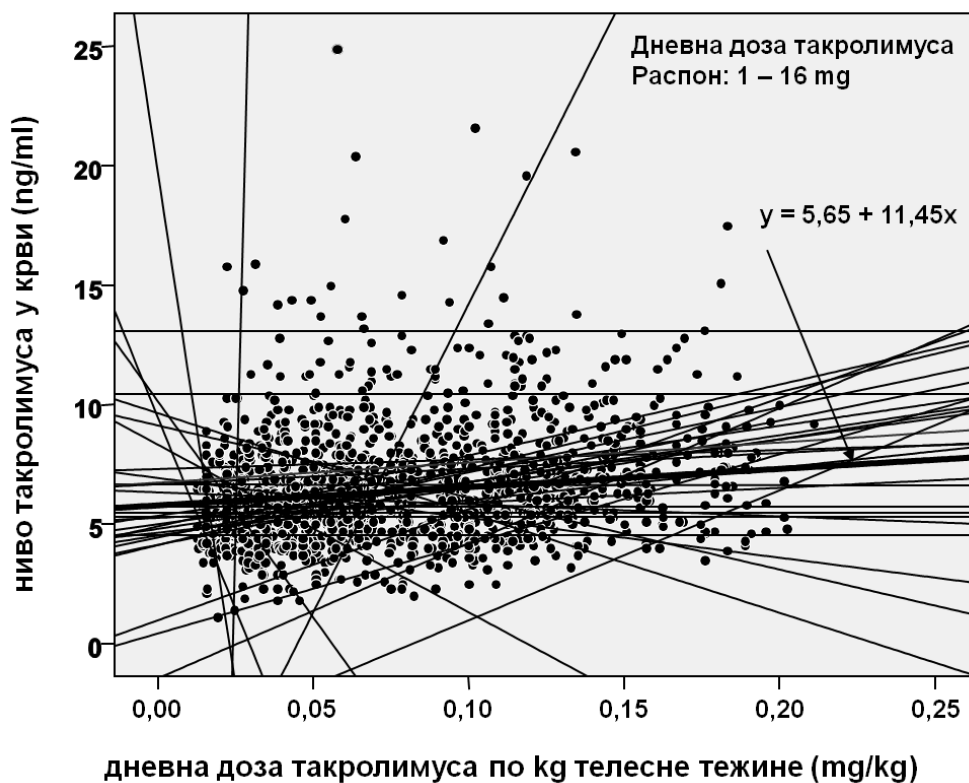
Графикон 22. Утицај дневне дозе такролимуса на однос концентрације и дозе лека у трансплантираних пацијената



Слични резултати су добијени и када је разматран утицај дневне дозе такролимуса на ниво такролимуса у крви пацијената (графикон 23). Опет се уочава да

пацијенти са малим вредностима укупне ординиране дневне дозе такролимуса показују високе нивое такролимуса у крви, док они са великим дневним дозама такролимуса постижу ниске вредности концентрација такролимуса у крви. Међутим, највећи број пацијената је имао добру корелацију између ова два параметра терапијског мониторинга такролимуса ( $r = 0,217$ ,  $p < 0,001$ ) и код већине се концентрације овог лека налазиле у распону од 5 до 10 ng/ml.

Графикон 23. Утицај дневне дозе такролимуса на ниво такролимуса у крви пацијената са трансплантираним бубрегом



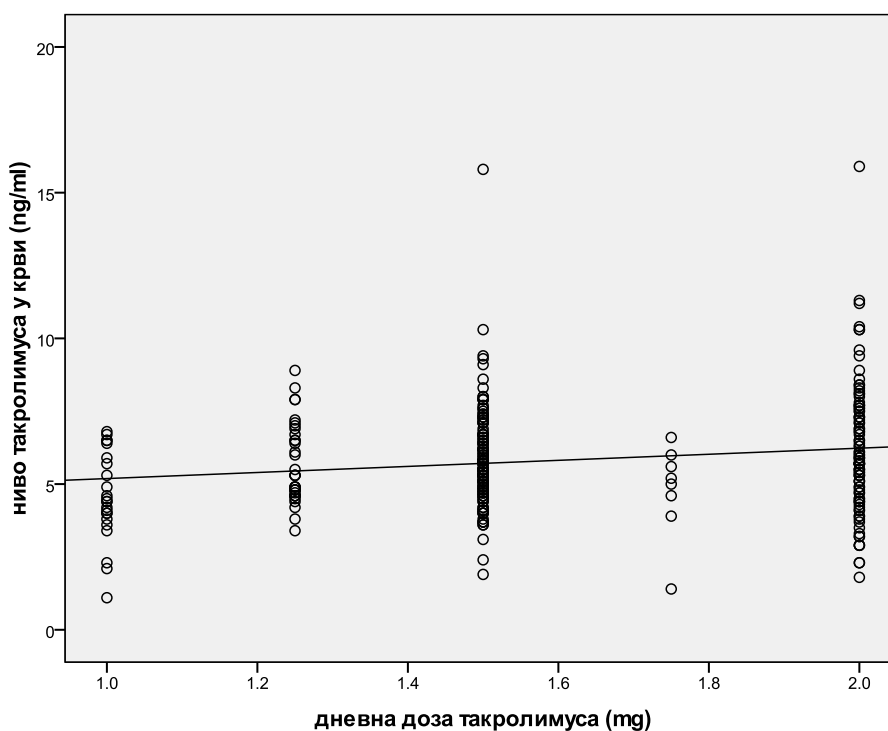
Ако се упореде пацијенти који су добијали мање од 2 или 2 mg такролимуса на дан са онима који су добијали преко 2 mg на дан, нађено је да постоји статистички значајна разлика у свим параметрима терапијског мониторинга такролимуса (табела 37). Пацијенти се нису међусобно разликовали у односу на телесну тежину. Након анализе базе података, уочено је да се радило о 15 пацијената који су добијали ове мале дневне дозе такролимуса. Након тога извршена је упоредна графичка анализа ових параметара.

Табела 37. Параметри терапијског мониторинга такролимуса у зависности од његове дневне дозе у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега

Параметри	Средња вредност ± СД		р вредност
	≤ 2 mg	> 2 mg	
ДДТ (mg)	1,60 ± 0,33	5,94 ± 2,91	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,024 ± 0,006	0,089 ± 0,041	p < 0,001 <sup>1</sup>
Телесна тежина (kg)	66,73 ± 8,31	68,16 ± 13,44	p = 0,416 <sup>1</sup>
Cmin (ng/ml)	5,82 ± 1,92	6,70 ± 2,44	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	252,82 ± 101,19	92,56 ± 55,01	p < 0,001 <sup>1</sup>

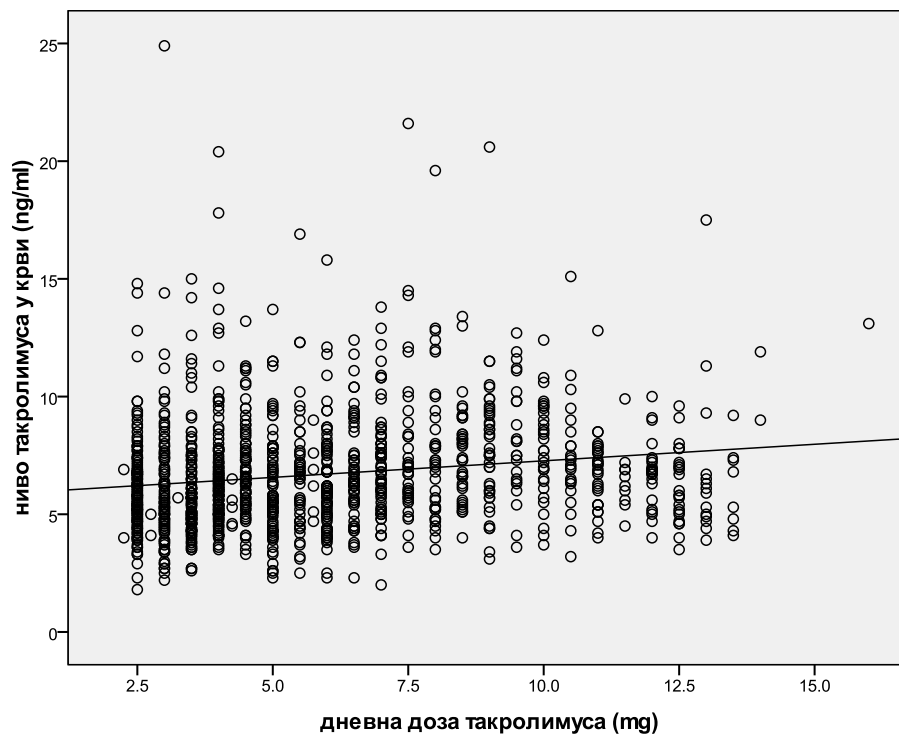
<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса

Графикон 24. Анализа концентрација такролимуса у крви код трансплантираних пацијената који су добијали мање од 2 mg такролимуса на дан

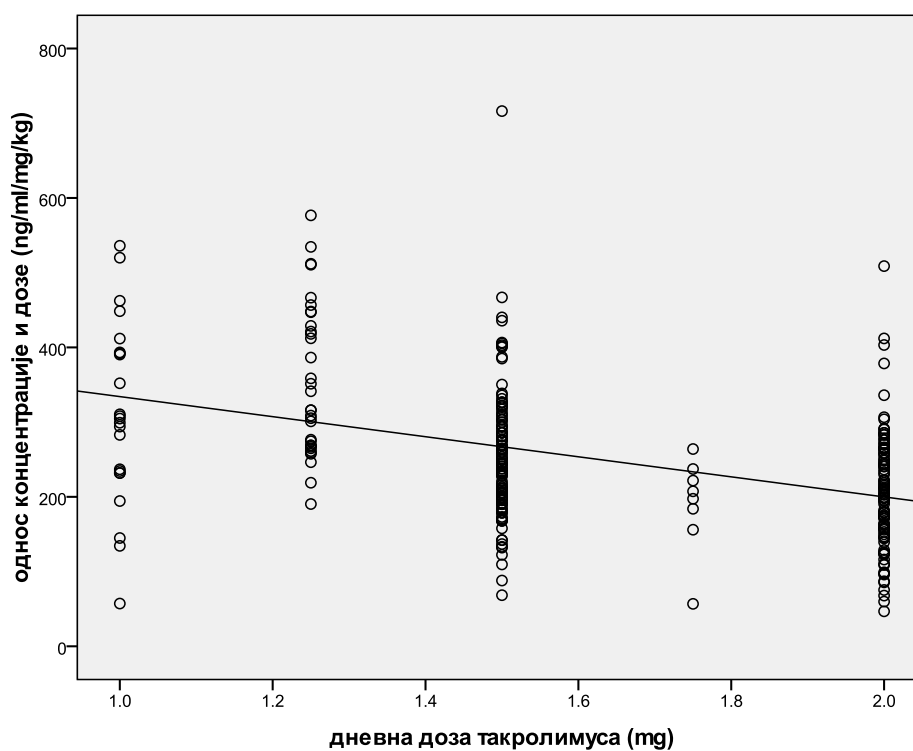




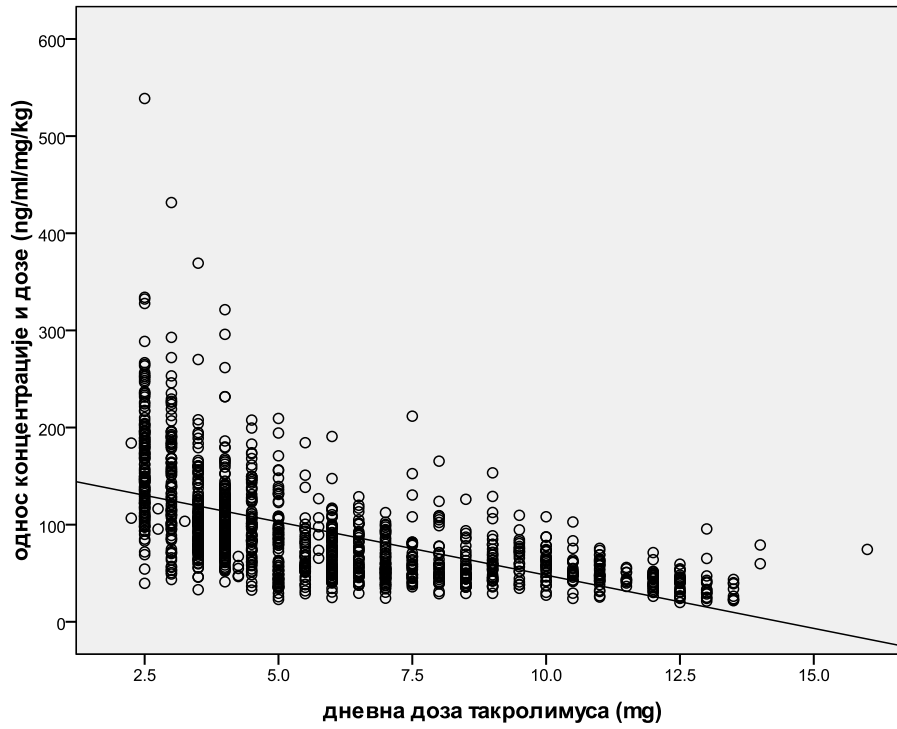
Графикон 25. Анализа концентрација такролимуса у крви код трансплантираних пацијената који су добијали више од 2 mg такролимуса на дан



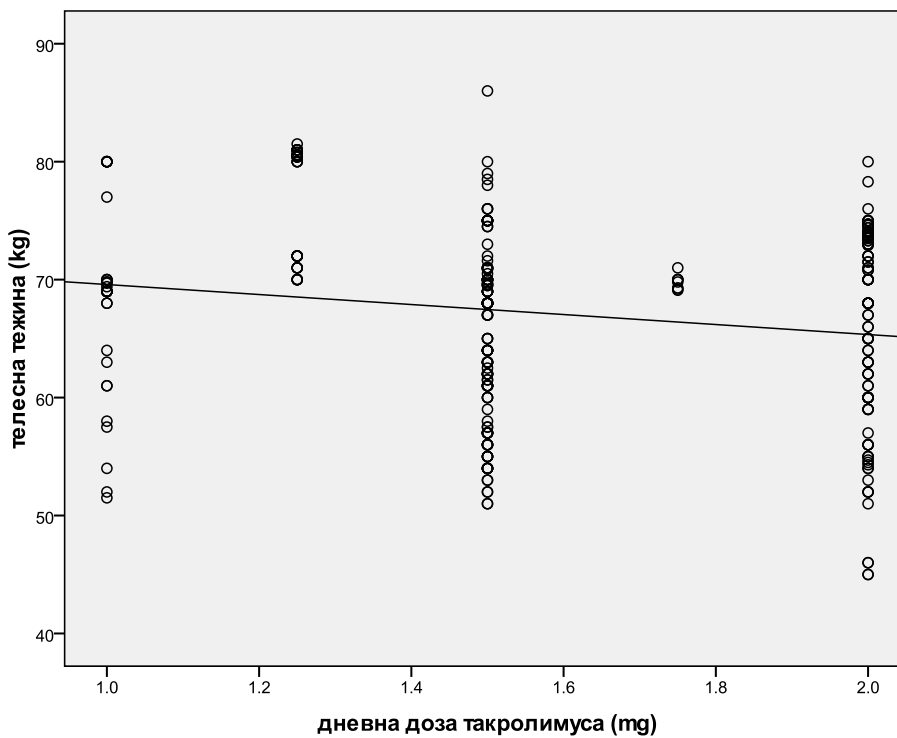
Графикон 26. Анализа односа концентрације и дозе такролимуса код трансплантираних пацијената који су добијали мање од 2 mg такролимуса на дан



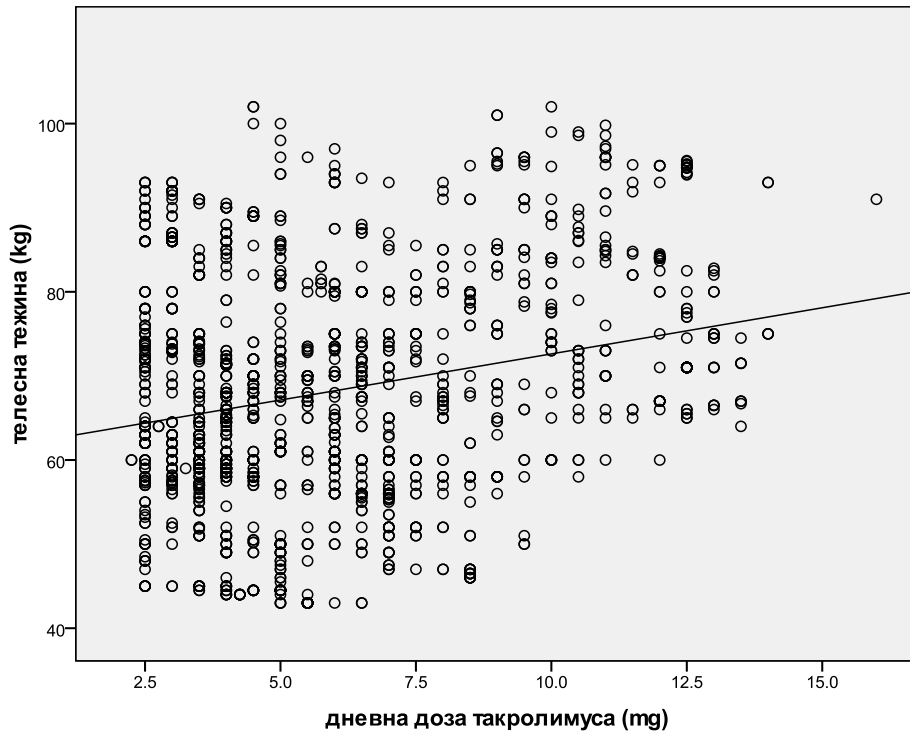
Графикон 27. Анализа односа концентрације и дозе такролимуса код трансплантираних пацијената који су добијали више од 2 mg такролимуса на дан



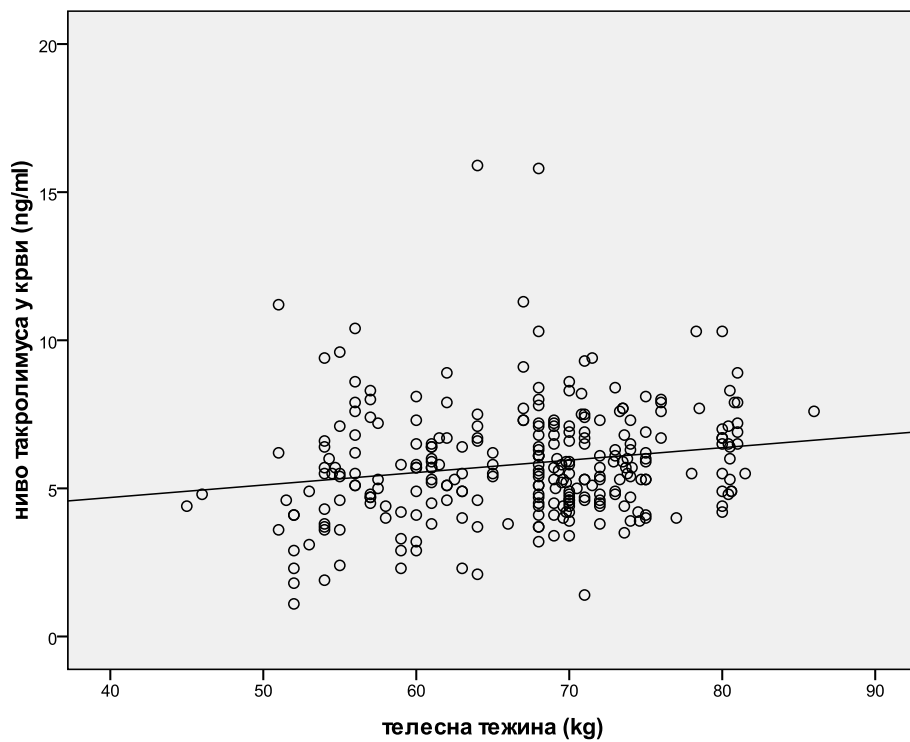
Графикон 28. Анализа телесне тежине трансплантираних пацијената који су добијали мање од 2 mg такролимуса на дан



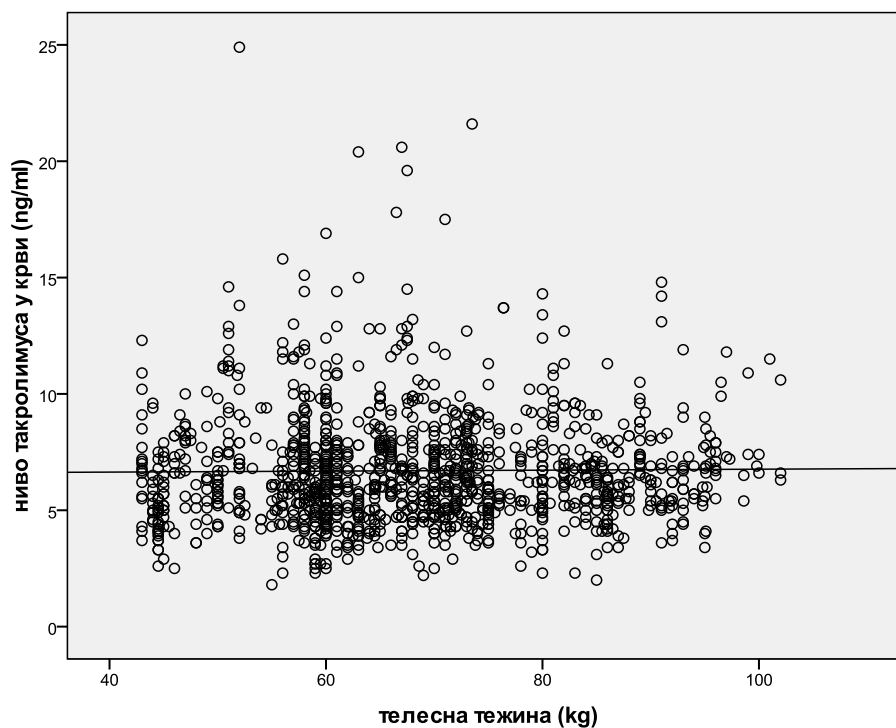
Графикон 29. Анализа телесне тежине трансплантираних пацијената који су добијали више од 2 mg такролимуса на дан



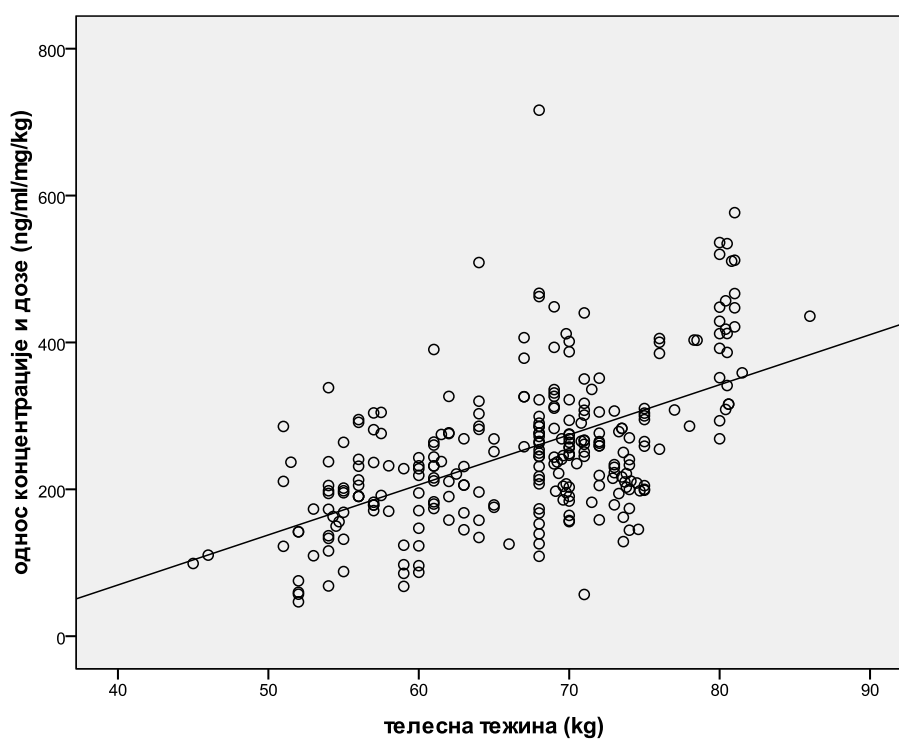
Графикон 30. Упоредна анализа нивоа такролимуса у крви и телесне тежине трансплантираних пацијената који су добијали мање од 2 mg такролимуса на дан



Графикон 31. Упоредна анализа нивоа такролимуса у крви и телесне тежине трансплантираних пацијената који су добијали више од 2 mg такролимуса на дан

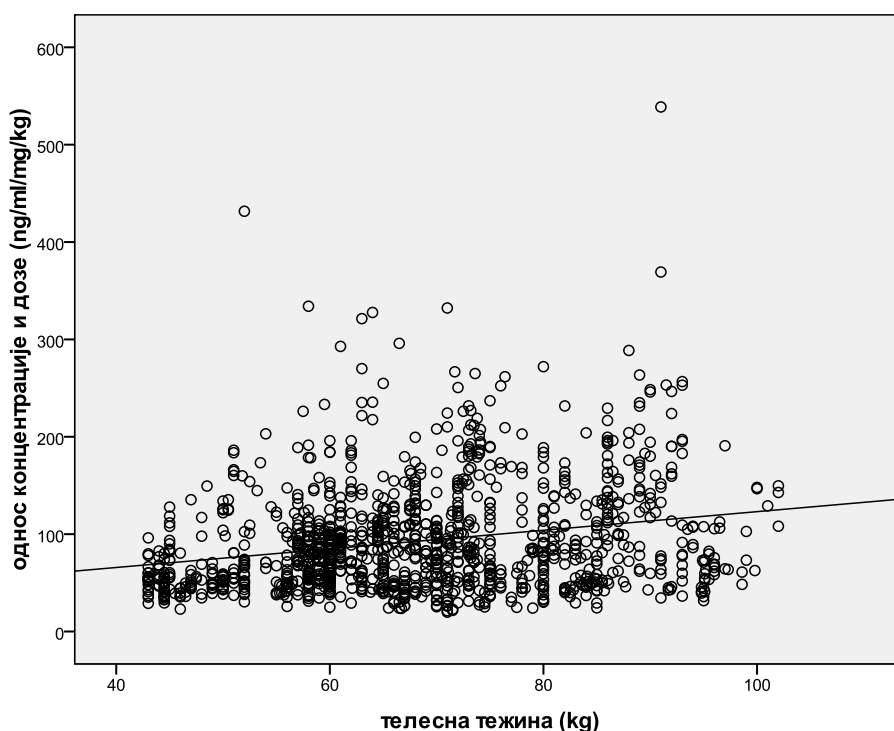


Графикон 32. Упоредна анализа односа концентрације и дозе такролимуса и телесне тежине трансплантираних пацијената који су добијали мање од 2 mg такролимуса на дан



Графикон 33. Упоредна анализа односа концентрације и дозе такролимуса и телесне тежине трансплантираних пацијената који су добијали више од 2 mg такролимуса на

дан



На графиконима 24-33 приказана је упоредна анализа параметара мониторинга такролимуса код пацијената који су добијали до 2 mg такролимуса на дан и они који су добијали више од 2 mg овог лека. Јасно се види да пацијенти код којих је био израчунат висок однос концентрације и дозе, преко 150 ng/ml/mg/kg, по правили су добијали укупну дневну дозу такролимуса до 2 mg, док пацијенти који су добијали преко 2 mg такролимуса ретко су имали овако висок израчунати однос (графикони 26 и 27). Ако се разматрају само концентрације такролимуса у крви, онда ове разлике нису видљиве, јер се ординирајући лекари труде да концентрације лека истих пацијената буду у опсегу од 6 до 10 ng/ml (графикони 24 и 25). Такође се уочава да пацијенти који су добијали до 2 mg такролимуса на дан са порастом телесне тежине имали су благи пад укупне дневне дозе, док је код оних који су добијали преко 2 mg, са порастом телесне тежине добијали су и већу дневну дозу такролимуса (графикони 28 и 29). Такође је показано да код пацијената са порастом телесне тежине расте и однос концентрације и дозе код пацијената који су примали до 2 mg, док је тај раст код оних који су примали преко 2 mg значајно мањи (графикони 32 и 33).

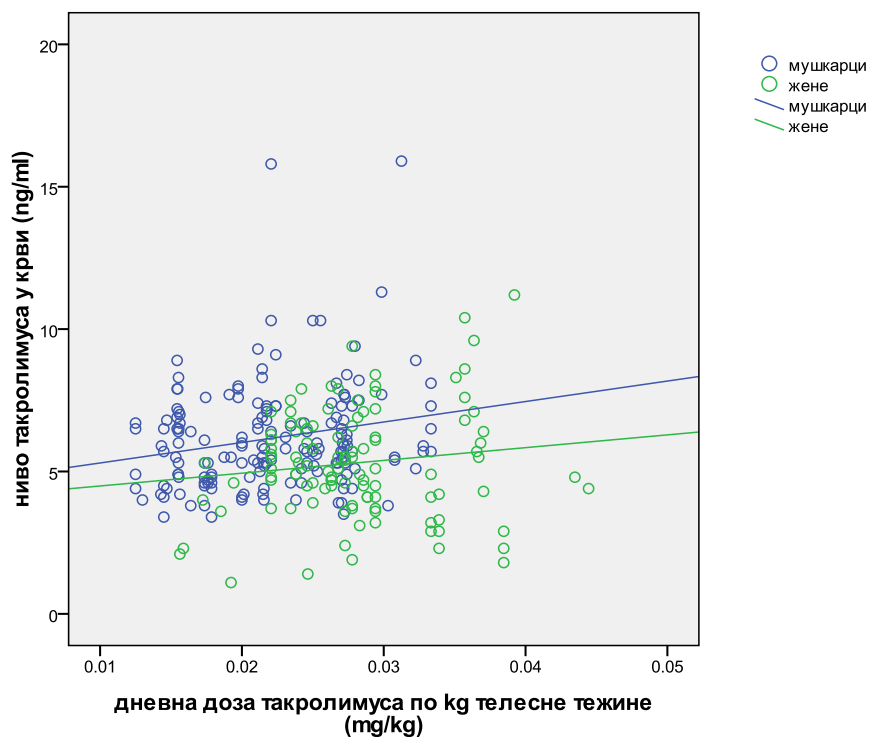
Табела 38. Упоредни преглед параметара терапијског мониторинга такролимуса код трансплантираних пацијената који су добијали до 2 mg такролимуса на дан и код оних који су добијали преко 2 mg лека према полу

Параметри	Средња вредност ± СД		p вредност (М : Ж)
	Мушкарци	Жене	
ДДТ ( ≤ 2 mg)			
Cmin (ng/ml)	6,17 ± 1,85	5,30 ± 1,90	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ (mg)	1,57 ± 0,47	1,67 ± 0,29	p = 0,002 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,022 ± 0,005	0,028 ± 0,006	p < 0,001 <sup>1</sup>
ТТ (kg)	71,08 ± 5,77	60,10 ± 6,70	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	292,10 ± 100,09	194,44 ± 70,06	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ (> 2 mg)			
Cmin (ng/ml)	6,88 ± 2,38	6,46 ± 2,50	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ (mg)	6,52 ± 3,26	5,11 ± 2,06	p < 0,001 <sup>1</sup>
ДДТ/kg (mg/kg)	0,088 ± 0,044	0,089 ± 0,037	p = 0,039 <sup>1</sup>
ТТ (kg)	75,32 ± 11,40	58,08 ± 8,87	p < 0,001 <sup>1</sup>
Ц/Д (Cmin/ДДТ/kg) (ng/ml/mg/kg)	101,39 ± 61,05	80,88 ± 43,16	p < 0,001 <sup>1</sup>

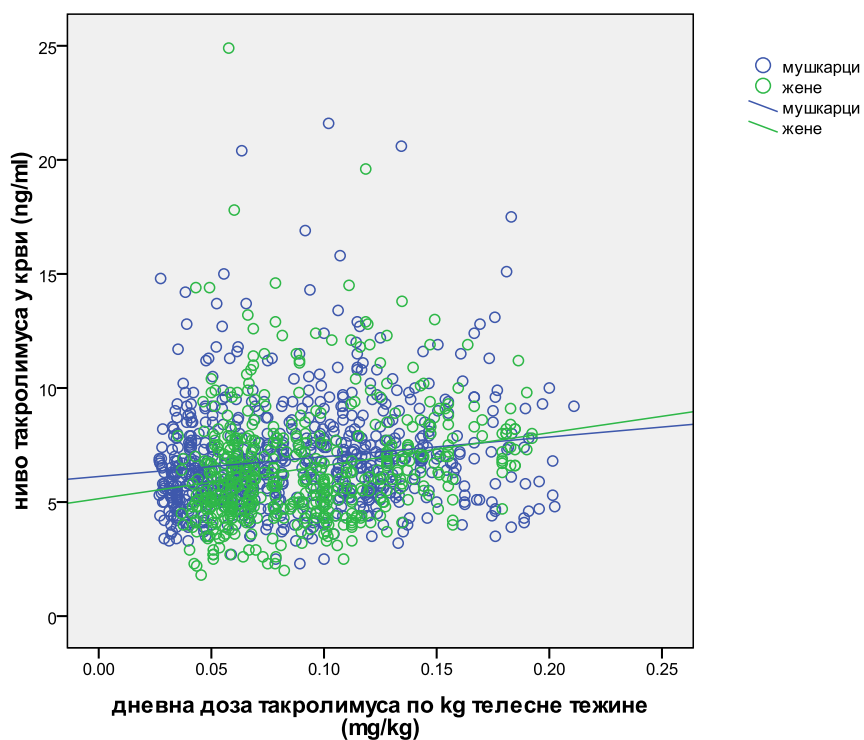
<sup>1</sup> Mann-Whitney тест; Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; Ц/Д- однос концентрације и дозе такролимуса; ДДТ- дневна доза такролимуса; ТТ- телесна тежина

Када погледамо утицај пола, може се закључити да постоје полне разлике између оних пацијената који су добијали до 2 mg такролимуса на дан у односу на оне који су добијали више од 2 mg (табела 38, графикони 34-37). Мушкарци из групе до 2 mg су примали значајно мање дозе лека у односу на жене, док су мушкарци из групе која је примала више од 2 mg такролимуса на дан добијали значајно више дневне дозе такролимуса у односу на жене. Ако се доза изрази по kg телесне тежине, онда су у обе изабране групе жене добијале већу дозу лека. Однос концентрације и дозе и ниво такролимуса у крви били су већи код мушкараца у обе посматране групе пацијената.

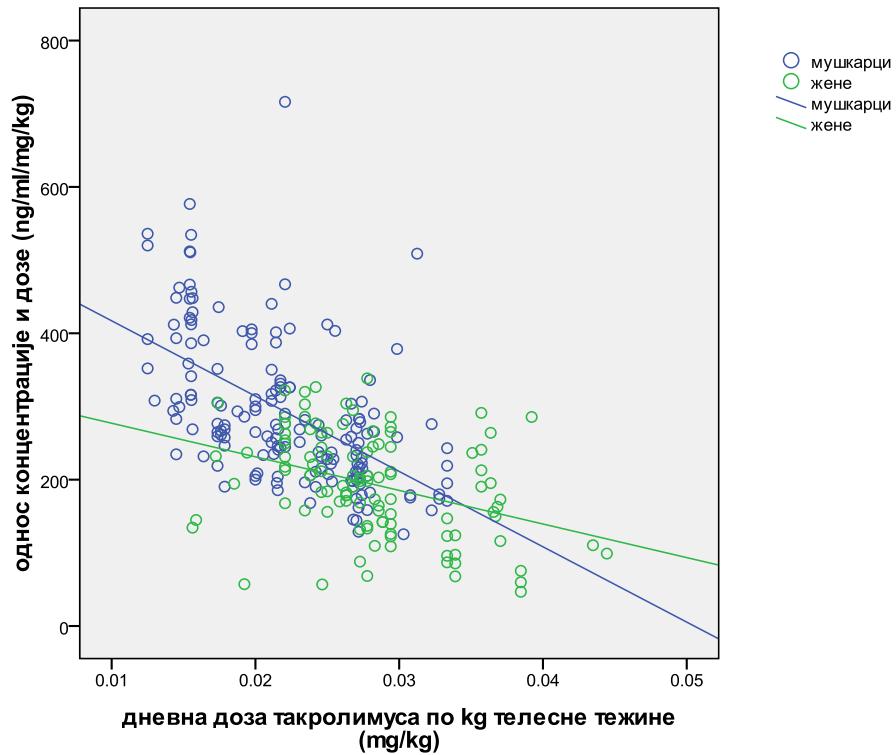
Графикон 34. Упоредна анализа нивоа такролимуса у крви пацијената који су добијали до 2 mg лека на дан изражено по kg телесне тежине према полу



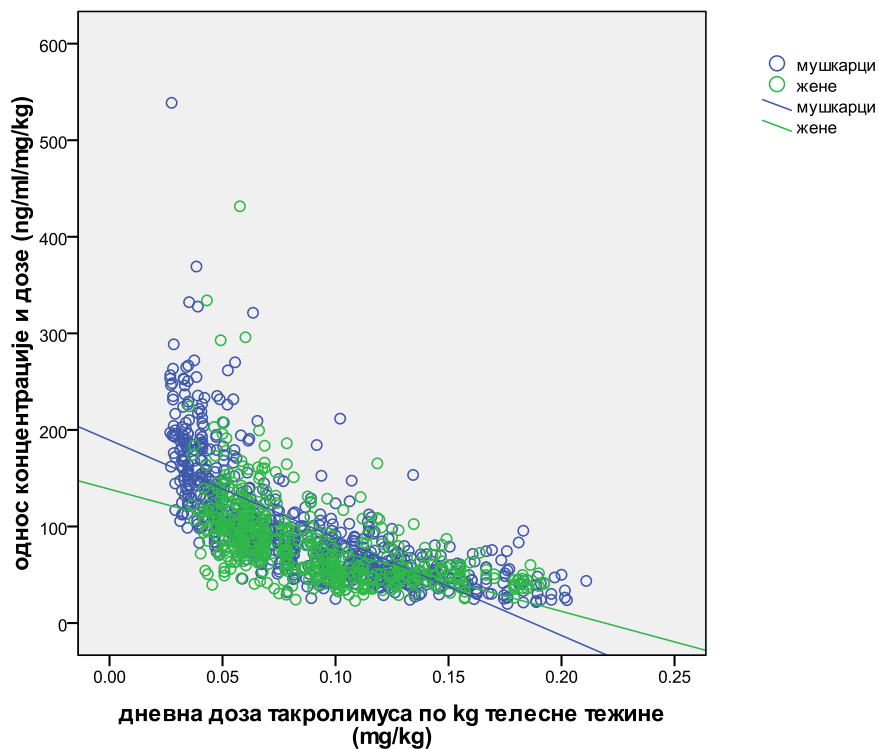
Графикон 35. Упоредна анализа нивоа такролимуса у крви пацијената који су добијали преко 2 mg лека на дан изражено по kg телесне тежине према полу



Графикон 36. Упоредна анализа односа концентрације и дозе такролимуса пацијената који су добијали до 2 mg лека на дан изражено по kg телесне тежине према полу



Графикон 37. Упоредна анализа односа концентрације и дозе такролимуса пацијената који су добијали преко 2 mg лека на дан изражено по kg телесне тежине према полу





За све пацијенте који су имали израчунати однос концентрације и дозе такролимуса преко 150 ng/ml/mg/kg препоручено је да се уради фармакогеномска анализа због немогућности да се ниво такролимуса у крви овим пацијентима уведе у жељени терапијски опсег уобичајеним дозирањем и праћењем.

### 5.9.1. Резултати фармакогеномске анализе

Како су за метаболизам такролимуса одговорни у највећој мери ензими CYP3A5 и CYP3A4 и транспортер П-гликопротеин, урађена је анализа генских локуса који су одговорни за њихову синтезу.

У нашем истраживању је 84,6% пацијената имало CYP3A5\*3\*3 (GG) изоформу алела, а то је хомозиготна форма за G нуклеотид, која кодира нефункционални CYP3A5 ензим (табела 39). Насупрот томе, 92,3% пацијената је имало CYP3A4\*1\*1 (AA) функционалну изоформу алела која кодира синтезу функционалног CYP3A4 ензима (табела 39).

Што се тиче генског полиморфизма П-гликопротеина, показана је уједначена дистрибуција све три алелске варијанте гена за П-гликопротеин (табела 39).

Табела 39. Преглед појединачних генских полиморфизама трансплантираних пацијената код којих је израчунати однос концентрације и дозе такролимуса био преко 150 ng/ml/mg/kg

Број пацијента	CYP3A5 6986 A>G	ABCB1 3435 C>T	CYP3A4 -392 A>G
1	AA	TT	AA
2	GG	CC	AA
3	GG	CT	AA
4	AG	CT	AA
5	GG	TT	AA
6	GG	CC	AA
7	GG	TT	AA
8	GG	CC	AA
9	GG	CT	AA
10	GG	CT	AA
11	GG	CC	AA
12	GG	TT	AA
13	GG	CC	AG

Табела 40. Дистрибуција генотипа и фенотипа трансплантираних пацијената код којих је израчунати однос концентрације и дозе био преко 150 ng/ml/mg/kg

	% (број пацијената)		
CYP3A5 6986 A>G	AA 7,69% (1)	AG 7,69% (1)	GG 84,61% (11)
CYP3A4 -392 A>G	AA 92,30% (12)	AG 7,69% (1)	GG -
ABCB1 3435 C>T	CC 38,46% (5)	CT 30,76% (4)	TT 30,76% (4)

Анализа CYP3A5 изоформи ензима је показала да су већина наших трансплантираних пацијената тзв. неекспресори за CYP3A5, што је у корелацији са нефункционалном формом овог ензима (табела 40). Што се тиче ABCB1 генотипа није показана доминација једне форме, али око две трећине пацијената је имала форме CC и CT, док је облик са смањеном функцијом, TT, био заступљен у 30,76% случајева. CYP3A4\*1A\*1B (AG) изоформа код нас је регистрована у 7,69%, а то је форма са смањеном функцијом CYP3A4, што значи да је већина пацијента имала ензим са нормалном функцијом (92,3%).

Већина пацијената је имала функционалну форму CYP3A4 ензима, док је CYP3A5 код већине био нефункционалан (10 или 79,92%). Два пацијента су имала функционалне обе форме ензима, док је, с друге стране, 1 имао нефункционалне обе форме (табела 39).

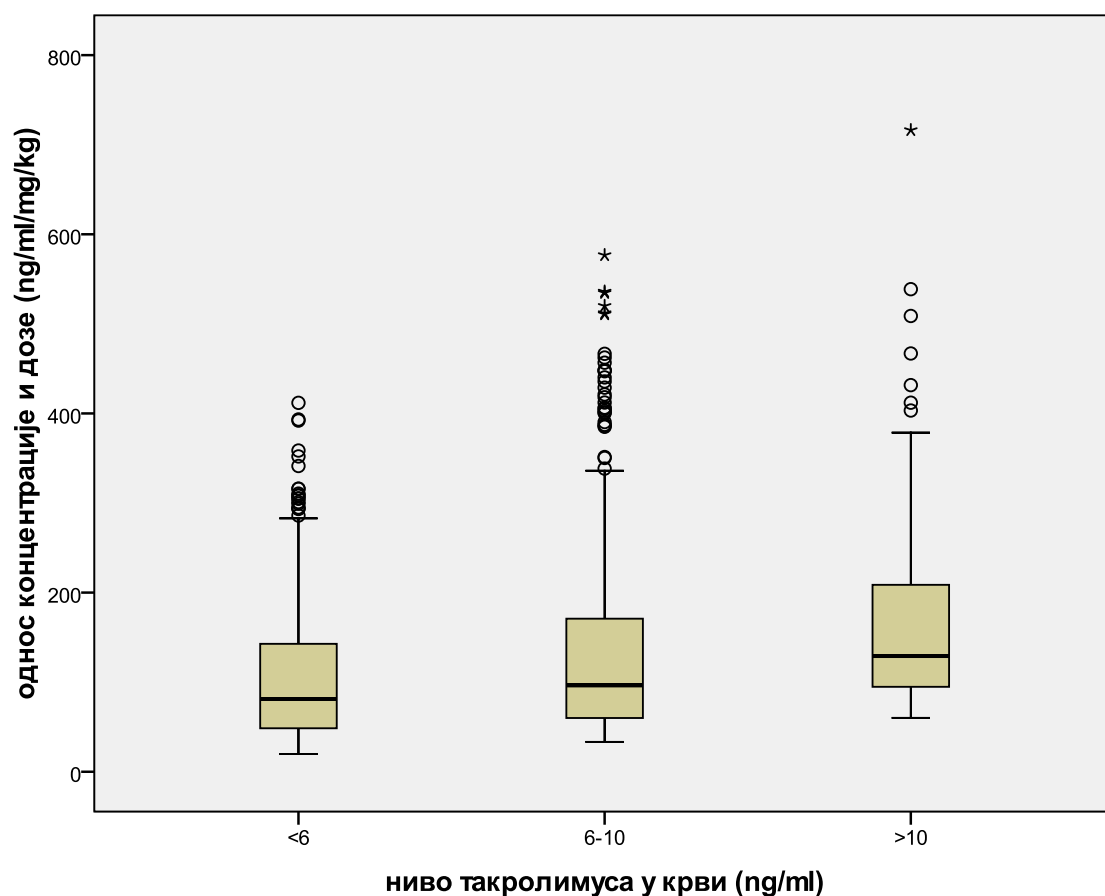
#### 5.10. Дозирање такролимуса- препоруке

На дозирање такролимуса утиче велики број варијабли које је у светлу досадашњих сазнања за сада немогуће сагледати у потпуности. Међутим, ми смо узели у обзир одређен број варијабли за које смо утврдили да могу утицати на метаболизам такролимуса, што је реализовано уз помоћ двофакторске анализе варијансе за различите групе. Најпре је анализиран утицај пола и комедикације на C<sub>min</sub> и однос концентрације и дозе такролимуса. Када је зависна променљива била C<sub>min</sub>, показан је статистички значајан индивидуални утицај пола, комедикације са инхибиторима протонске пумпе и дозе кортикостероида ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,003$ ,  $p < 0,0001$ ), док њихов заједнички утицај није био значајан. С друге стране, када је зависна варијабла био однос концентрације и дозе, појединачни утицај већ поменутих варијабли је такође био значајан ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ). Међутим, када је сагледан њихов заједнички утицај на однос концентрације и дозе, доза кортикостероида је показала

статистички значајан утицај у било којој комбинацији са другим независним варијаблама (са полом,  $p = 0,001$ ; са инхибиторима протонске пумпе,  $p = 0,044$ ; са калцијумским блокаторима,  $p < 0.0001$ , са полом + инхибиторима протонске пумпе,  $p = 0,005$ ; са полом + калцијумским блокаторима,  $p = 0,001$ ; са инхибиторима протонске пумпе + калцијумским антагонистима,  $p < 0,0001$ ).

Однос концентрације и дозе такролимуса израчунат је у односу на циљни ниво такролимуса у крви (графикон 38). Када је  $C_{min}$  био између 6-10 ng/ml, однос је имао просечну вредност од  $130,98 \pm 97,11$  ng/ml/mg/kg. Код пацијената који су имали  $C_{min}$  изнад пожељног терапијског опсега ( $> 10$  ng/ml) овај однос је био  $174,36 \pm 118,57$ , док је код субдозираних пацијената ( $< 6$  ng/ml) био  $104,46 \pm 72,23$ .

Графикон 38. Однос концентрације и дозе такролимуса процењен у односу на ниво такролимуса у крви трансплантираних пацијената



На крају анализе, конструисан је алгоритам дозирања такролимуса у зависности од анализираних варијабли. Мултирегресионом анализом добијен је алгоритам који је

повезао укупну дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, дозу кортикостероида, пол и употребу инхибитора протонске пумпе. Између поменутих варијабли је утврђена линеарна зависност, што је приказано на графикону 39. Након тога је изведен алгоритам (чиниоци алгоритма су приказани у табели 41):

$$\text{ДДТ (mg/kg)} = 0,032628 + 0,00312 * \text{Cmin} + 0,005220 * \text{пол} - 0,013887 * \text{ИПП} + 0,012488 * \text{кортикостероиди}$$

Непознате у једначини:

- Cmin - унесе се жељена вредност којој бисмо тежили приликом промене дневне дозе такролимуса,
- пол - вредност 1 за жене а 0 за мушкарце,
- инхибитори протонске пумпе (ИПП) - ако се користе 1 а ако не 0
- кортикостероиди - ако је доза < 0,15 онда се множи са 1, ако је од 0,15-0,25 онда се множи са 2, а ако је > 0,25 множи се са 3.

Овај алгоритам се може лако и брзо применити у пракси и једноставном заменом непознатих у једначини, израчунава се укупна дневна доза такролимуса по kg телесне тежине. На тај начин се врши прецизније дозирање лека код ове вулнерабилне категорије пацијената. У табели 42 су представљене вредности укупне дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине које се могу очекивати код пацијената са трансплантираним бубрегом према алгоритму дозирања.

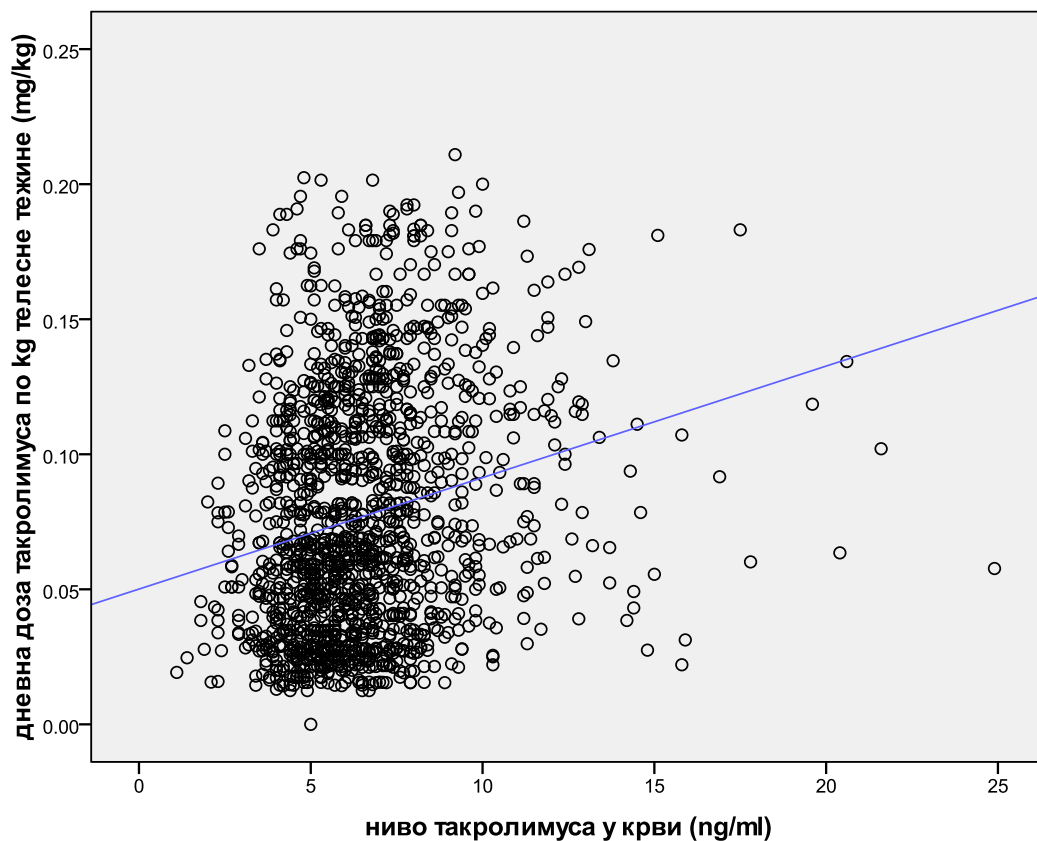
Табела 41. Модел мултирегресионе анализе независних варијабли када је као зависна варијабла коришћена дневна доза такролимуса по kg телесне тежине

Параметри	b*	СГ за b*	b	СГ за b	t (1509)	p вредност
<i>Intercept</i>			0,032628	0,004072	8,01366	p < 0,001
Cmin	0,165069	0,025176	0,003129	0,000477	6,55660	p < 0,001
Пол	0,057208	0,025106	0,005220	0,002291	2,27863	p = 0,0228
ИПП	-0,133119	0,024569	-0,013887	0,002563	-5,41806	p < 0,001
Стероиди	0,213567	0,025392	0,012488	0,001485	8,41065	p < 0,001
R = 0,33443297; R <sup>2</sup> = 0,11184541; Прилагођени R <sup>2</sup> = 0,10949112; Валидност модела: F = 47,507; p < 0,0001; Процењена СГ: 0,04259						

ДДТ- дневна доза такролимуса по kg телесне тежине; p- ниво статистичке значајности;

Cmin- минимална концентрација такролимуса у крви; ИПП- инхибитори протонске пумпе; СГ- стандардна грешка; b- коефицијент; b\*- стандардизовани коефицијент

Графикон 39. Scatter plot нивоа такролимуса у крви у односу на дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине



Табела 42. Препоручене вредности укупне дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине на основу алгоритма дозирања

Пол	доза стероида	Инхибитори протонске пумпе	
		да	не
Мушкарци	<0,15	<b>0,056257</b> (0,050315-0,062199)	<b>0,070145</b> (0,065845-0,074444)
Жене		<b>0,061477</b> (0,055047-0,067908)	<b>0,075365</b> (0,069894-0,080835)
Мушкарци	0,15-0,25	<b>0,068746</b> (0,063618-0,073873)	<b>0,082633</b> (0,079447-0,085818)
Жене		<b>0,073966</b> (0,068769-0,079162)	<b>0,087853</b> (0,083822-0,091885)
Мушкарци	>0,25	<b>0,081234</b> (0,075382-0,087086)	<b>0,095121</b> (0,090788-0,099454)
Жене		<b>0,086454</b> (0,081012-0,091897)	<b>0,100341</b> (0,095920-0,104763)

Вредности су представљене као средња вредност (95% интервал поверења: горња-доња граница)

## 6. ДИСКУСИЈА

О значају метода којима се замењује функција бубрега не треба посебно ни говорити. И дијализа и трансплантација бубрега су нашле своје незаменљиво место у терапији пацијената са терминалном инсуфицијенцијом бубрега и данас се подједнако често примењују кад год се укаже потреба, али и створе услови за то. Међутим, у поређењу са дијализом, било хемодијализом било перитонеалном дијализом, трансплантација бубрега значајно продужава животни век ових пацијената и значајно побољшава њихов квалитет живота тако да има предност над дијализом [3, 4, 6, 127]. Као потврда тога, данас се раде кад год је могуће и преддијализне трансплантације бубрега, којима су показани изванредни резултати [128-131]. У овим студијама је показано да је значајно побољшан квалитет живота и продужено време преживљавања пацијената у односу на трансплантацију бубрега код пацијената који су били претходно подвргнути хемодијализи или перитонеалној дијализи.

Међутим, сама трансплантација бубрега је скопчана са многобројним проблемима, од проналажења донора бубрега (премали број донора бубрега), преко припреме пацијента за трансплантацију, хируршке процедуре пресађивања бубрега, адекватне имуносупресивне терапије, до праћења функције пресађеног бубрега и сталног надзора и неге оваквог пацијента. Након трансплантације јављају се многобројни проблеми код ових пацијената. Најозбиљнија компликација је свакако акутно одбацивање графта, због чега се примењује имуносупресивна терапија. Ту су и проблеми са инфекцијама [132-137], анемијом [138-140], појавом малигнитета [141-144], токсичним оштећењима органских система, а као последице имуносупресивне терапије [145-147], као и другим компликацијама. У последње време је идентификован још један веома значајан фактор, а то је адхеренција, односно у ком степену се пацијент придржава савета лекара [148, 149]. Показано је да су пацијенти код којих је адхеренција била боља, имали и знатно боље преживљавање. Због тога, данас се покушава да се стандардни фармацеутски облик такролимуса замени такролимусом са продуженим ослобађањем, како би се прешло са дозирања два пута на дан на једнодневно дозирање, што би требало да обезбеди мање флукуације концентрације лека у крви, али и бољу адхеренцију ових пацијената, што би све скупа резултирало бољом имуносупресијом и бољим преживљавањем пресађеног графта и пацијента, односно бољој ефикасности и безбедности ове имуносупресивне терапије [150-154].

Посебан проблем представља имуносупресија ових пацијената, јер ако се употреби недовољна доза лека, може доћи до акутног одбацивања графта, а ако је она сувише велика, онда настају токсична оштећења многих органских система. Такви проблеми се јављају и са такролимусом, који се данас широко примењује код пацијената са трансплантираним органима, а посебно код оних са трансплантираним бубрегом, где је ово лек избора кад год је то могуће.

Због својих фармакокинетских и фармакодинамских особина, код терапије такролимусом неопходно је радити терапијски мониторинг такролимуса. Он подразумева не само мерење концентрације такролимуса у крви него и корекције примењене дозе. На основу измерених нивоа лека, ако су концентрације испод препоручених, онда се повећава укупна дневна доза лека, а ако су изнад, онда се укупна дневна доза такролимуса смањује. Након 2000. године, почео је да се заговара принцип интервенције у циљу постизања терапијских концентрација (*therapeutic concentration intervention*). Према њему се не врши корекција дозе само на основу концентрације лека у крви, као што се то ради код терапијског мониторинга лека, већ се осим фармакокинетских параметара посматрају и фармакодинамски, односно ефекат лека на нивоу организма [155]. Као једно од побољшања терапијског мониторинга такролимуса сматрамо примену односа концентрације и дозе овог лека. Пошто овај однос у себи укључује измерени ниво такролимуса у крви и примењену дозу лека изражену по kg телесне тежине, неки аутори сматрају да је ово добар фармакокинетски показатељ, који нам указује на биорасположивост лека [119], док ми сматрамо да он указује и на степен ресорпције лека али и брзину метаболизма и екскреције лека. На тај начин овај однос би могао бити нови стандард и приликом разматрања могућих интеракција такролимуса са другим лековима. На крају би се могло рећи да се све ово посматра са циљем исказивања потребе за смањењем или повећањем укупне дневне дозе такролимуса, како би се спречила појава акутног одбацивања или токсичности имуносупресије.

Осим такролимуса наши пацијенти су добијали и микофенолат мофетил и кортикостероиде. Међутим, како је показано да њихов терапијски мониторинг нема значаја (није нађена корелација између преживљавања графта и пацијената и терапијског мониторинга микофенолата), онда се прати само концентрација такролимуса [156].

## 6.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената

У нашој студији је праћено 54 пацијента са трансплантираним бубрегом. На годишњем нивоу у Центру за трансплантацију солидних органа у Војномедицинској академији реализује се око 20 трансплантација бубрега, а у овој студији су праћени сви пацијенти којима је трансплантиран бубрег у трогодишњем периоду, а који су испунили критеријуме укључења. Они су прегледани чак 1872 пута у току редовних амбулантних контрола након првих месец дана од трансплантације бубрега, односно у просеку  $34,67 \pm 10,96$  пута. То је дуг период праћења и за то време није било ни једног губитака графта, нити смртог исхода пацијента.

Знатно чешће се радило о мушким пацијентима (26% је било више мушкараца у нашој студији), што је у складу са нашим ранијим истраживањем [17], али и са многим светским студијама [23, 41, 119, 157, 158]. То је у складу са чињеницом да се хронична бубрежна инсуфицијенција значајно чешће развија код мушког пола [159]. Аутори су показали да је преваленција хроничне бубрежне инсуфицијенције код популације старије од 18 година у току двогодишњег периода у Ел Салвадору била 11%, односно 17,1% код мушкараца и 6,8% код жена. Они су такође показали да је мушки пол један од значајнијих фактора ризика за настанак хроничних обољења бубрега.

Наши пацијенти су били просечне старости око 40 година, што је знатно млађа популација у односу на неке друге светске студије [23, 119]. Сличност у старости примаоца бубрега је показана са студијом Стефановића и сарадника која је такође рађена на популацији пацијената из Србије [41], као и са старашћу пацијента из наше раније студије [17]. Ово је показатељ да су у нашој популацији бубрежни болесници нешто млађи у односу на светску популацију, и да је због тога веома битно радити на превенцији и раном скринингу пацијената на бубрежна обољења и бубрежну инсуфицијенцију као компликацију ових озбиљних обољења. Посебно је битно водити рачуна о главним факторима ризика за настанак бубрежне инсуфицијенције, а то су артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, метаболички синдром и друго.

Трансплантација је чешће рађена са живог донора и то се најчешће радило о сродничкој трансплантацији, док је кадаверичних трансплантација било значајно мање. Овакви подаци су слични и у другим светским студијама [23, 160-163], јер у многим земљама није решено донирање органа, односно завештање органа након смрти. Слични проблеми су присутни и у нашој земљи, где хиљаде људи чека на трансплантацију, а уради се тек неколико на недељном нивоу и то углавном од живих



даваоца. Због тога би требало радити на подизању свести код људи јер је то једно од најхуманијих дела које би свако могао да уради. Да то није проблем само у слабије развијеним земљама потврђују подаци из САД, где је на листи чекања за трансплантацију бубрега око 82.000 људи [5].

Најчешћи узроци настанка терминалне бубрежне инсуфицијенције, која је довела и до трансплантације бубрега, били су гломерулонефритис, пијелонефритис, артеријска хипертензија и дијабетес мелитус. Ово су уједно и најчешћи узроци трансплантације бубрега и на нивоу целе наше земље [8], али су подаци у сагласности и са литературним подацима [23, 164]. Код поменутих обољења долази до прогресивне гломерулосклерозе и фиброзе тубулоинтерстицијума бубрега, тако да временом долази до смањења бубрежне функције у виду пада гломеруларне филтрације и тубуларне секреције, што резултира бубрежном инсуфицијенцијом која захтева примену метода за замењивање функције бубрега.

Код свих пацијената мерене су и лабораторијске вредности најважнијих показатеља функције графта. Најзначајнији показатељ јесте креатинин у серуму. Просечне вредности у нашем узорку су биле  $133,64 \pm 54,49 \mu\text{mol/l}$ , што је слично серумском креатинину пацијената других аутора [165]. Међутим, они су показали да су најбоље вредности креатинина биле у просеку око  $106,08 \mu\text{mol/l}$ , а то је значајно мање од наших просечних вредности. Аутори су препоручили да двоструки скок креатинина јесте сурогат маркер за акутно одбацивање графта и да је за преживљавање графта и пацијента, али и контролу функције графта, најбитније пратити серумски креатинин. Он је прихваћен као сурогат параметар јер најбоље одражава вредности гломеруларне филтрације бубрега и најбољи је предиктор развоја хроничне бубрежне инсуфицијенције. Ово је потврђено и биопсијом бубрега, па се она ради само онда када и након промене имunosупресивног режима немамо задовољавајући ефекат, односно пад креатинина. Због тога је битно пратити вредности серумског креатинина кроз време, и кад год дође до његовог повећања у односу на претходно мерење за више од двоструких вредности, мора се кренути са појачавањем имunosупресивне терапије, јер је реакција акутног одбацивања графта присутна.

## **6.2. Терапијски мониторинг такролимуса**

Током терапијског мониторинга такролимуса одређује се његова концентрација у крви. Месец дана након трансплантације, када пацијенти буду клинички

стабилизовани, његов жељени опсег у крви јесте 6-10 ng/ml. У нашем истраживању је у свега 45,1% контролних прегледа пацијената вредност била у жељеном терапијском опсегу. Сличне резултате смо показали и у ранијем истраживању, где је велики број прегледа пацијената било ван терапијског опсега, 26,4% испод и 3,2% изнад препоручених вредности [17]. Пошто је тада коришћен значајно шири опсег концентрација такролимуса у крви, од 5 до 15 ng/ml, резултати би били још алармантнији када би се користио ужи опсег који се сада препоручује.

Поред нивоа такролимуса у крви као параметар терапијског мониторинга, данас се примењује и однос концентрације и дозе такролимуса [166]. Просечна вредност овог односа за све пацијенте у нашем истраживању је била  $121,78 \pm 90,37$  ng/ml/mg/kg. Значајно више просечне вредности ( $167 \pm 108$  ng/ml/mg/kg) су показали Страта и сарадници у свом раду [119]. Они су запазили да што је већи овај однос то је и већа концентрација такролимуса у крви, а мања укупна дневна доза овог лека. Ово је слично резултатима наше студије, али ту законитост могу да ремете многи фактори, као што су доза кортикостероида и употреба друге конкомитантне терапије, пол, генски полиморфизам и друго [119]. Због тога смо желели да покажемо да је овај однос бољи показатељ терапијског мониторинга такролимуса од нивоа такролимуса у крви, као и да омогућује бољу процену утицаја додатних фактора, као што су пол и комедикација, у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега.

Однос концентрације и дозе као значајан параметар терапијског мониторинга такролимуса има велики значај у пракси, што је показано још пре неколико година [119]. Страта и сарадници су показали да је ово сурогат маркер биорасположивости такролимуса. Они су на основу растућих вредности односа концентрације и дозе такролимуса поделили пацијенте у четири групе и показали да што је овај однос већи то пацијенти захтевају мању укупну дневну дозу а имају већи ниво такролимуса у крви. Исте резултате смо добили и ми на нашем узорку. Разлог за то су генетски полиморфизам, пол, индекс телесне масе, доза стероида и године старости. Због свега наведеног, ми сматрамо да је овај однос не само добар показатељ биорасположивости лека, већ и брзине метаболизма. С једне стране, ако је пацијент спори елиминатор лека, онда ће он са малом дозом такролимуса остварити високе нивое такролимуса у крви, па ће његов однос концентрације и дозе имати високу вредност, док с друге стране супротна законитост такође важи ако је пацијент брзи елиминатор лека, па ови пацијенти захтевају значајно више дозе такролимуса.

### **6.3. Испитивање утицаја пола трансплантираних пацијената на међусобне односе параметара терапијског мониторинга такролимуса**

Основни параметри терапијског мониторинга такролимуса који се посматрају су дневна доза такролимуса и ниво такролимуса у крви, а додатни параметри које ми посматрамо су и дневна доза такролимуса по kg телесне тежине и однос концентрације и дозе [166]. На основу литературних података и на основу наших резултата показано је да постоји јасна разлика у овим параметрима у односу на пол [62-64, 66].

Ми смо показали да постоји корелација између параметара терапијског мониторинга такролимуса код оба пола, међутим та корелација је значајно боља код жена [166]. Занимљиво је да је корелација између укупне дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине и нивоа такролимуса у крви слабија од корелације између укупне дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине и односа концентрације и дозе. То је показало да се значајно боље може предвидети однос него ниво такролимуса у крви уз помоћ укупне дневне дозе такролимуса по kg телесне тежине. Веома је битно користити дневну дозу такролимуса изражену по kg телесне тежине, јер се индекс телесне масе, количина масти, мишићног ткива, воде и брзина метаболизма мушкараца и жена значајно разликују и неки аутори сматрају да ће коришћењем дозе лека изражене по kg телесне тежине превазићи барем делимично јаз између полова [167].

Мултиплом регресионом анализом је такође показано да ако се користи као зависна променљива однос концентрације и дозе добија се модел који је значајно бољи у односу на модел када се као зависна променљива користи ниво такролимуса у крви. Због тога би требало као параметар терапијског мониторинга користити однос концентрације и дозе, и на тај начин би могло значајно боље да се предвиђа судбина такролимуса у организму, односно каква је биорасположивост лека, какав је обим и брзина елиминације лека, што би све утицало на прецизнији мониторинг такролимуса у организму, а самим тим и бољу имуносупресију пацијената са трансплантираним бубрегом.

Када смо у току сагледавања контролних прегледа извршили поделу пацијената на оне који су примили до 5 mg такролимуса на дан и преко 5 mg, запажено је да жене које су примале до 5 mg такролимуса имају значајно виши ниво лека у крви али и нижи однос концентрације и дозе од мушкараца. У групи са вишом дозом од 5 mg није нађена статистички значајна разлика у нивоу такролимуса у крви, иако су у овој групи жене примале значајно мању дневну дозу лека од мушкараца. Ово се може објаснити

чињеницом да жене имају неколико пута више CYP ензима у односу на мушкарце, тако да оне са већим дозама остварују мање концентрације лека у крви, због бржег метаболизма [60]. Међутим, ова разлика изгледа да се губи кад се посматрају пацијенти са већим дозама од 5 mg на дан јер вероватно долази до засићења ензимског система CYP3A. За многе лекове је већ показано да се метаболишу преко цитохрома P450, при чему се они понашају по законима сатурационе кинетике [168], а могуће је да иста правила важе и за такролимус. Показано је да код већих доза такролимуса долази до засићења процеса ресорпције, тако да се лек понашао по правилима кинетике нултог реда [169]. Могуће да је за то одговоран П-гликопротеин који је концентрисанији у цревима код мушкараца него код жена, тако да је код мушкараца, када се даје такролимус, лек супстрат за ову ефлукс пумпу, биорасположивост мања него код жена [58]. Могуће је да се ова разлика губи код дође до засићења овог процеса код давања већих доза овог лека.

Слична ситуација је и када се поделе сви контролни прегледи на основу нивоа такролимуса у крви. Иако су мушкарци примали већу укупну дневну дозу од жена, када се изрази по kg телесне тежине онда се види да су ипак жене добијале већу дозу такролимуса, али и да су мушкарци имали већи просечни ниво такролимуса у крви у групи прегледа са концентрацијом такролимуса до 5 ng/ml, док се та разлика у нивоу губи у групи преко 5 ng/ml. Изгледа да је и за ову разлику одговорна активност ензима којима се лек метаболише. У мањим концентрацијама код жена је био бржи метаболизам због виших концентрација ензима P450, док код већих концентрација ова разлика између полова се губи због засићења ензима [169].

#### **6.4. Испитивање утицаја пола донора и реципијента на параметре терапијског мониторинга такролимуса у пацијената са трансплантираним бубрегом**

Недавно су рађена истраживања о утицају пола донора и реципијента на појављивање реакције акутног одбацивања, при чему пол донора није идентификован као значајан фактор за исход трансплантације, док је пол реципијента имао значајан утицај, тако што су мушкарци имали око два пута већи ризик за акутно одбацивање у поређењу са женама [163]. Међутим, они се нису бавили директним повезивањем утицаја пола и параметара терапијског мониторинга. Због тога, мечовање донора и

реципијената према полу је препоручено, јер је показано да постоји могући утицај на дугорочно преживљавање графта [170].

Наши резултати су показали да није исто да ли се трансплантација бубрега ради са женског односно мушког донора на жену односно мушкарца. Мушки примаоци, без обзира на пол донора, су имали виши однос концентрације и дозе у поређењу са женским примаоцима. Док, када се упореде мушки и женски примаоци најпре код женских а онда и код мушких донора, нађен је значајно виши однос концентрације и дозе код мушких примаоца. Ово је веома битно и разлике је барем могуће делимично објаснити разликама у метаболизму мушкараца и жена. Пошто је код жена количини СYP ензима одговорних за метаболисање такролимуса у јетри 2-5 пута већа [60], може се претпоставити да се код жена такролимус значајно брже елиминише него код мушкараца, па се због тога са сличним дозама лека код мушкараца постиже већа концентрација лека у крви а самим тим и већи однос концентрације и дозе. Због тога, у овом тренутку ми претпостављамо да је утицај пола реципијента доминантан у односу на пол донора, али и да пол донора има веома значајну улогу. То је због тога што кад се трансплантира бубрег, пошто он и сам садржи одређену концентрацију СYP ензима који су, како смо већ рекли, значајно активнији код жена, може имати барем након саме трансплантације утицај на брзину метаболисања такролимуса, тако да женски донорски бубрег може допринети бржем метаболисању такролимуса код примаоца.

#### **6.5. Испитивање утицаја старости и индекса телесне тежине трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса**

Старост примаоца графта је веома важна и може утицати значајно на исход трансплантације. Наши резултати указују да што су примаоци графта били старији, то је однос концентрације и дозе био већи. Ово је чињеница која се може објаснити успорењем метаболизма са старењем пацијената, јер са годинама живота долази до опадања мишићне масе која је веома значајно метаболичко ткиво [171]. Такође, са годинама долази и до атрофије и изумирања многих ћелија у организму, а претпоставља се и у јетри, тако да опада и метаболички капацитет јетре. Због тога би са старењем пацијената постепено требало смањивати и дозу такролимуса како би се смањила могућност настанка њихових токсичних ефеката. Показано је на примеру да код педијатријских пацијената у односу на одрасле потребно два до четири пута већа

доза такролимуса како би се постигао сличан ниво такролимуса у крви, што је објашњено значајним разликама у садржају ензима цитохрома P450, дужином црева, хепатичним протоком крви и нивоом експресије П-гликопротеина [172-175]. Слични резултати су добијени и у више других студија [176-180], али адекватно објашњење није нађено. Сматра се да је то последица широког опсега биолошке расположивости лека која је повезана са годинама живота, генетским полиморфизмом, различитим садржајем укупних протеина и еритроцита за које се везује лек, волуменом дистрибуције и функцијом бубрега. Међутим, постоје и радови који показују да са старењем долази до смањења активности CYP ензима, тако да се смањује капацитет за метаболисање такролимуса, и на тај начин код старијих особа постоји значајно виши однос концентрације и дозе него код млађих [181]. То је могуће објаснити и физиолошким променама организма са старењем у смислу смањења ефикасности срчане пумпе, функције бубрега, еластицитета и капацитета плућа што води смањеној оксегенацији крви итд. [182]. Ово даље има за последицу смањење циркулације на нивоу јетре, а самим тим и смањеног метаболисања такролимуса у њој. Поред тога, током година долази и до значајног смањења укупног садржаја ензима цитохрома P450, што опет води успореном метаболисању такролимуса у јетри.

Што је индекс телесне масе већи, већи је и однос концентрације и дозе и ниво такролимуса у крви, и то се постиже са значајно мањом дозом такролимуса по kg телесне тежине. Ово се може довести у везу са смањењем метаболизма са старењем јер са годинама живота углавном се мишићно ткиво смањује а повећава се масно ткиво. Масно ткиво је слабије прокрвљено, а то је такође повезано са старењем и смањењем циркулације и протока крви на нивоу јетре.

Неколико аутора је показало да су старење и индекс телесне масе повезани са спорим метаболизмом такролимуса [183-185]. Страта и сарадници су такође показали да је спори метаболизам такролимуса повезан како са старењем пацијената тако и са индексом телесне масе, и то што су старији пацијенти (посебно они преко 60 година) и што имају већи индекс телесне масе (пре свега већи од 25) то је и метаболизам спорији и имају већи ризик да код употребе уобичајених доза дође до предозирања и настанка токсичних оштећења под дејством такролимуса [119]. До сличних резултата су дошли и Савамота и сарадници који су показали да пацијенати са вишим индексом телесне масе у односу на оне са нормалним или нижим постижу терапијске концентрације такролимуса у крви са значајно нижим укупним дневним дозама такролимуса, а то се објашњава повећаном биорасположивошћу услед смањења активности CYP ензима у

јетри одговорних за метаболисање такролимуса, али не и у цревима, и П-гликопротеина у цревима, што све заједно резултује повећаном биорасположивошћу такролимуса [186].

#### **6.6. Испитивање утицаја хематокрита трансплантираних пацијената на параметре терапијског мониторинга такролимуса**

О значају хематокрита у току терапијског мониторинга такролимуса до недавно се није ни дискутовало. Међутим, ако знамо да удео везаног лека у крви износи око 99%, невезаног мање од 1%, а да највећи део везаног лека иде у еритроците [35], онда се може претпоставити да хематокрит има велики значај у фармакокинетици такролимуса и утицај на параметре терапијског мониторинга такролимуса. Као доказ депоновања такролимуса у еритроцитима јесте чињеница да је око 15 пута већа концентрација такролимуса у пуној крви него у плазми, јер еритроцити имају високу концентрацију FK-506 везујућег протеина [36, 37]. Показано је и да расподела такролимуса између пуне крви и плазме зависи од неколико чиниоца: хематокрит, температура одвајања плазме, концентрација лека и концентрација протеина у плазми [40]. На основу наших резултата изгледа да проценат везивања такролимуса за еритроците расте са повећањем хематокрита, али до одређеног степена када долази до zasiћења капацитета. Што је хематокрит био већи, то је био већи и однос концентрације и дозе лека, а мања дневна доза такролимуса по kg телесне тежине. Међутим, у једном тренутку долази до постизања максимума у расту односа, тако да са даљим растом хематокрита долази до пада односа концентрације и дозе.

Група аутора је показала да повећање хематокрита доводи до смањења слободне терапијске концентрације такролимуса у крви након трансплантације ако се доза не коригује, иако ниво такролимуса у пуној крви остаје непромењен [187]. Због тога се може јавити реакција акутног одбацивања и при нормалним концентрацијама лека у крви, а да нисмо свесни да је то због смањења слободне фракције лека у крви. Због тога, предлог је да се обрати пажња и на овај „збуњујући фактор“, јер хематокрит може решити многе клиничке дилеме. Хематокрит је предиктор варијабилности концентрације такролимуса у пуној крви, али не и слободне невезане фракције у њој. Због тога је он значајна варијабла код пацијената са трансплантираним бубрегом и његово повећање након трансплантације је изгледа кључан фактор за интерпретацију концентрације такролимуса у пуној крви [188].

## **6.7. Утицај истовремене примене терапије на параметре терапијског мониторинга такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом**

### **6.7.1. Утицај кортикостероида**

Обавезни део троструке имуносупресивне терапије код пацијената са трансплантираним бубрегом јесу кортикостероиди. На почетку је то метилпреднизолон, а касније се прелази на преднизон. Ова терапија траје све док је графт вијабилан, односно док не дође до његовог губитка.

У нашој студији, пацијенти који су примали кортикостероиде у дози већој од 0,15 mg/kg имали су већи ниво такролимуса у крви, али су добијали и већу дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, док је однос концентрације и дозе био значајно мањи у поређењу са пацијентима који су добијали мање од 0,15 mg/kg кортикостероида [166]. Група аутора је, слично нашим резултатима, показала да су пацијенти са вишим дозама стероида имали потребу за вишим дозама такролимуса како би ниво такролимуса у крви био у жељеном терапијском опсегу [84]. Код пацијената који су добијали више дозе стероида нађен је и мањи однос концентрације и дозе. Будући да кортикостероиди „конкуришу“ заједно са такролимусом за ензим СYP3A и П-гликопротеин, ово су места потенцијалних фармакокинетских интеракција између ових лекова. Генерално, кортикостероиди су и супстрати и индуктори СYP3A ензима, али они могу бити и њихови инхибитори [84, 85]. Виши ниво такролимуса у крви и дневна доза такролимуса по kg телесне тежине, као и нижи однос концентрације и дозе код наших пацијената лечених са вишим дозама кортикостероида могао би се објаснити кортикостероидном индукцијом СYP3A и П-гликопротеина. Иако је познато да интеракција између такролимуса и кортикостероида има велики значај [2, 86, 119, 189], не постоји довољно доказа из клиничких студија у погледу њеног значаја код трансплантације бубрега. Међутим, оне указују да протоколи са смањивањем дозе кортикостероида значајно утичу на дозу и ниво такролимуса у крви [190]. Наиме, просечна дневна доза такролимуса неопходна за одржавање нивоа такролимуса у крви у жељеном опсегу била је значајно већа у групи која је добијала кортикостероиде током читаве студије, у поређењу са групом којој је рано током студије укинута кортикостероидна терапија (7 дана након трансплантације). Такође, у недавној публикованој студији је показано да су пацијенти који су добијали кортикостероиде у



поређењу са пацијентима који нису били на кортикостероидној терапији имали статистички значајно нижи однос концентрације и дозе, што је објашњено кортикостероидном индукцијом CYP3A5 ензима [191]. То још једном потврђује чињеницу да пацијенти који примају више дозе кортикостероида захтевају и више укупне дневне дозе такролимуса због индукције CYP3A ензима и П-гликопротеина кортикостероидима.

Резултати студија које су истраживале полне разлике у погледу третмана кортикостероидима код пацијената са трансплантираним бубрегом су често контраверзне. Већина података указује да жене, генерално, имају бржи метаболизам и већи клиренс лекова од мушкараца, захваљујући вишој активности ензима CYP3A4 [192]. Тако на пример, укупни клиренс метилпреднизолонa био је 55% већи код жена него код мушкараца [193]. С друге стране, ако се IC<sub>50</sub> кортикостероида (концентрација лека која инхибира 50% максималне пролиферације лимфоцита) узме у обзир као индикатора његовог имуносупресивног ефекта, показано је да је он мањи је код жена него мушкараца, уколико су преднизон и метилпреднизолон у питању [194]. Према томе, у поређењу са мушкарцима, имуносупресивни ефекат код жена се остварује са мањим концентрацијама кортикостероида у крви. Наши резултати показују да су жене добијале мању укупну дневну дозу кортикостероида, али ако се изрази по kg телесне тежине, може се запазити да су оне ипак добијале значајно већу дозу ових лекова од мушкараца. Међутим, параметри терапијског мониторинга такролимуса наших пацијената (ниво такролимуса у крви, дневна доза такролимуса по kg телесне тежине и однос концентрације и дозе) указују да је примена значајно већих доза кортикостероида у жена повезана са бржим метаболизмом такролимуса у поређењу са мушкарцима. Међутим, наши резултати указују да то није случај само када се ради о групи која је примала више дозе кортикостероида од 0,25 mg/kg.

Наши резултати и ови из литературе указују на велики значај примене кортикостероида код пацијената са трансплантираним бубрегом, уколико се заједно са њима примењује и такролимус. Стога, свака промена у њиховој дози повлачи потенцијално и потребу за модификовањем дозе такролимуса као резултат њихових, очигледно постојећих, фармакокинетских интеракција.

### 6.7.2. Утицај инхибитора протонске пумпе

Након трансплантације бубрега да би се смањио ризик од настанка улкуса желуца, примењује се и терапија инхибиторима протонске пумпе или  $H_2$ -антагонистима. У нашој студији, пацијенти који су третирани инхибиторима протонске пумпе, примали су значајно већу дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине и ниво такролимуса у крви, док је однос концентрације и дозе био значајно нижи у поређењу са пацијентима који нису узимали ни један лек из ове групе, већ су били на терапији ранитидином [166]. Такође, наши резултати су показали да је мушкарцима који су примали инхибиторе протонске пумпе прописивана мања доза такролимуса у односу на жене, док је однос концентрације и дозе био значајно већи у поређењу са женама. Стога, може се закључити да су мушкарци спорији елиминатори за такролимус када се као комедикација користи лек из групе инхибитора протонске пумпе у поређењу са женама. Добро је познато да се инхибитори протонске пумпе могу метаболисати учешћем ензима цитохрома CYP3A4 и CYP2C19 [98-100]. Њихов типичан представник, омепразол, јесте компетативни инхибитор CYP3A4-посредованог метаболизма такролимуса, посебно код оних пацијената са мутацијом гена за CYP2C19 [101]. Код тих пацијената, инхибитори протонске пумпе теже да се метаболишу преко CYP3A4, па због тога имају висок ризик од интеракције између инхибитора протонске пумпе и такролимуса. Штавише, и такролимус и инхибитори протонске пумпе су супстрати за П-гликопротеин, док су инхибитори протонске пумпе такође и инхибитори овог транспортног протеина [47, 49, 102].

У нашој претходној студији је показана значајна повезаност између повећања нивоа такролимуса у крви и примене омепразола у пацијената са трансплантираним бубрегом [17]. Међутим, у садашњој студији већина пацијената је добијала пантопризол, који се само делимично метаболише преко CYP2C19 и CYP3A4 [16, 69] и није супстрат за П-гликопротеин [195]. Ове чињенице могу објаснити налаз да су пацијенти лечени пантопризолом, у поређењу са пацијентима који нису лечени инхибиторима протонске пумпе, показали повећан ниво такролимуса у крви и значајно смањење односа концентрације и дозе. С друге стране, показано је да је однос концентрације и дозе био изразито висок током терапије омепразолом у поређењу са онима који су примали ранитидин и рабепразол [102, 195]. Иако у овом тренутку можемо само предпостављати о утицају пантопризола на метаболизам такролимуса, ипак се може закључити да је излагање такролимусу код ових пацијената било значајно

мање (мањи однос концентрације и дозе) када се упореди са пацијентима који нису добијали ни један лек из групе инхибитора протонске пумпе.

Због свега наведеног, кад год се примењује лек из групе инхибитора протонске пумпе, треба мислити на њихов потенцијал да као супстрати СYP3A4 и П-гликопротеина могу довести до скока нивоа такролимуса у крви, па тиме и до предозирања пацијента са последичним токсичним оштећењима као последице дејства његових високих концентрација. Али како литературни подаци показују да рабепразол има минималан утицај на метаболизам такролимуса, требало би прећи на примену овог инхибитора протонске пумпе и тиме смањити ризик од интеракције са такролимусом [196]. То се може објаснити чињеницом да се рабепразол елиминише преко неензимског пута који није зависан од СYP система [197]. Због тога се препоручује терапијски мониторинг такролимуса код пацијената који се лече и инхибиторима протонске пумпе, посебно оних који се метаболишу преко СYP система, укључујући и новије представнике као што је ланзопразол [196].

### **6.7.3. Утицај калцијумских антагониста**

Већ је познато да код пацијената са трансплантираним бубрегом који су на терапији такролимусом, а као комедикацију узимају неки лек из групе калцијумских антагониста, такролимус често доводи до нежељених ефеката [198-200]. Интеракција између калцијумских блокатора (дилтиазем, верапамил и нифедипин) и такролимуса, оба лека су компетитивни супстрати ензима СYP3A4 и СYP3A5, као и транспортера П-гликопротеина, може довести до брзог скока нивоа такролимуса у крви [200]. Смањење клиренса такролимуса настаје делимично као резултат компетитивне инхибиције овог метаболичког пута, преко ензима задужених за метаболизам, од стране калцијумских блокатора што води ка значајном повећању нивоа такролимуса у крви и могуће токсичности такролимуса [198, 199]. Шта више, дилтиазем је потентни инхибитор ензима СYP3A посредством својих метаболита који настају као резултат његове Н-деметилације путем ових ензима. Инактивација СYP3A се догађа везивањем ових метаболита снажно и иреверзибилно за сам ензимски систем [201].

П-гликопротеинска пумпа може се инхибирати везивањем калцијумских антагониста за транспортна места за лекове. Као резултат, функција ове ефлукс пумпе је смањена, тако да се такролимус мање избацује из ентероцита назад у лумен црева, што може довести до повећања његовог нивоа у крви [202, 203]. Иако ниво

такролимуса у крви није био различит између група, дневна доза такролимуса по kg телесне тежине је била значајно нижа у групи пацијената која је примала калцијумске антагонисте, у поређењу са онима који нису добијали лекове из ове групе, док је однос концентрације и дозе такролимуса био значајно виши у пацијената који су добијали један од лекова из групе калцијумских антагониста [166]. Ово је у складу са налазима других аутора који су показали да ако се узме у обзир ниво такролимуса у крви, више вредности односа концентрације и дозе повезане су са смањеном метаболичком ефикасношћу (пацијенти захтевају ниже дозе такролимуса) [119]. Ова редукција метаболичке ефикасности такролимуса последица је интеракције калцијумских блокатора и такролимуса на нивоу цитохрома P450 и П-гликопротеина. Ово је показано и код здравих испитаника код којих је утврђено да је амлодипин значајно повећао изложеност такролимусу код CYP3A5\*1 носиоца [204]. С друге стране, амлодипин значајно повећава ниво такролимуса у крви код CYP3A4\*1 носиоца, али смањује код CYP3A4\*3 хомозиготних носиоца [204]. У нашој студији, амлодипин је изазвао овакав ефекат, док он није потврђен код пацијената који су узимали нифедипин. Наиме, испитани параметри терапијског мониторинга такролимуса код пацијената који су примали нифедипин имали су сличне вредности као код групе пацијената која није добијала лекове из групе калцијумских антагониста. Разлике у посматраним параметрима терапијског мониторинга такролимуса у односу на пол такође указује да су бржи метаболизери такролимуса жене које су примале лекове из групе калцијумских антагониста у поређењу са мушкарцима који су били на овој терапији.

#### **6.7.4. Утицај диуретика**

У терапији артеријске хипертензије око петина пацијената којима је трансплантиран бубрег је добијала диуретик, фуросемид. Пацијенти који су добијали диуретик а примали су значајно нижу дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, нису имали значајно различит ниво такролимуса у крви, док је однос концентрације и дозе био значајно виши код њих у поређењу са пацијентима који нису добијали ни један лек из групе диуретика. Слично је и када се сагледава утицај пол. Међутим, ако се разматра само група пацијената која је била на терапији диуретиком, онда између мушкараца и жена постоје значајне разлике. Мушкарци, иако су добијали значајно

мању укупну дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, нису имали значајно веће нивое такролимуса у крви и однос концентрације и дозе.

У нашем ранијем истраживању показано је да су пацијенти који су користили диуретике имали пад нивоа такролимуса у крви, односно дошло је до повећања удела прегледа пацијената са концентрацијама такролимуса у крви испод 5 ng/ml, односно у овој групи пацијената није било оних који су имали токсичне нивое [17]. На основу прегледа литературе до сада није показано да диуретик ступа у интеракцију са такролимусом [205].

Међутим, у овом истраживању добијени су контрадикторни резултати са претходним поменутима. Могуће је да диуретик можда ступа на неки начин у интеракцију са такролимусом. На основу ових могло би да се само спекулише да диуретик утиче на ресорпцију такролимуса на нивоу дигестивног тракта или смањује метаболисање и екскрецију такролимуса из организма. Наиме, аутори су на експерименталним животињама показали да диуретик у комбинацији са такролимусом повећава токсични потенцијал такролимуса и доводи до већег степена нефротоксичности, што је показано на основу лабораторијских налаза [206]. Самим тим, као последица оштећења бубрежне функције, било би смањено излучивање такролимуса путем бубрега, што за последицу има благо повећање нивоа такролимуса у крви, с обзиром да се само 5% овог лека елиминише преко бубрега. У будућности, очекује се да се механизам ове интеракције разјасни. С друге стране, због контрадикторности са нашим претходним резултатима, пре ће бити да су пронађене разлике последица дејства других фактора, као што су пол, комедикација, полиморфизам и други значајни фактори.

## **6.8. Препоруке за фармакогеномску анализу**

Код пацијената са трансплантираним бубрегом који су на имуносупресивном режиму са такролимусом ако се израчуна однос концентрације и дозе и добије вредност овог односа да износи више од 150 ng/ml/mg/kg, онда се може предпоставити да се ради код ових пацијената о слабој корелацији између дате дозе такролимуса и нивоа такролимуса у крви. Ово су пацијенти који највероватније имају успорен метаболизам такролимуса у организму на рачун смањене елиминације и/или повећане ресорпције. Насупрот њима, налазе се и пацијенти који имају овај однос мањи од 30, и

код њих се предпоставља да су то пацијенти са ултра брзим метаболизмом, па је код њих убрзана елиминација лека или је пак смањена ресорпција.

С друге стране, када смо поделили пацијенте на оне који су добијали до 2 mg такролимуса на дан и оне који су добијали преко 2 mg, види се да је код пацијената који су добијали до 2 mg однос концентрације и дозе био значајно већи, око 2,5 пута, иако су у просеку добијали 3,7 пута мању дозу такролимуса по kg телесне тежине.

Наши налази су у сагласности са студијом Страта и сарадника, који су показали да са порастом односа концентрације и дозе смањује се доза такролимуса а расте ниво такролимуса у крви [119]. То је вероватно због утицаја кортикостероида који делују као индуктори метаболизма такролимуса, па пацијенти који су имали висок однос концентрације и дозе добијали су мање дозе кортикостероида. Као други значајан фактор наводи се генетски полиморфизам, тако да пацијенти који су били носиоци неекспресорског гена за CYP3A5 (спори метаболизери), имали су значајно већи однос концентрације и дозе, односно 8,1 пута већи ризик да имају спор метаболизам такролимуса. Такође је био битан и полиморфизам за П-гликопротеин, јер носиоци мутантног ABCB1 гена (ABCB1 3435 C>T) имали су 1,66 пута већи ризик да су спори метаболизери за такролимус.

Између полова је такође показана јасна разлика у нашој студији, жене су добијале већу дозу такролимуса по kg телесне тежине, али су однос концентрације и дозе и ниво такролимуса у крви били већи код мушкараца.

Због тога, за све пацијенте који су имали већи однос од 150 урађена је фармакогеномска анализа на CYP3A4, CYP3A5 и ABCB1 гене, који су једни од најзначајнијих за метаболизам такролимуса [46, 119, 207].

### **6.8.1. Резултати фармакогеномске анализе**

Код 13 пацијената испитан је генски полиморфизам. CYP3A5 јесте један од ензима који је одговоран за метаболисање такролимуса [46, 207]. Ген који кодира овај ензим је најзначајнији од свих [46]. Друга група аутора је такође закључила, на основу модела популационе фармакокинетике, да је CYP3A5 једини адекватан предиктор клиренса такролимуса, али због велике интра и интериндивидуалне варијабилности терапијски мониторинг такролимуса и даље остаје један од незаменљивих параметара за праћење пацијената са сличним генотипом [208]. Пошто је CYP3A5 укључен у метаболизам такролимуса, пацијенти са генотипом који кодира мање активне форме

ензима могу имати већу изложеност организма такролимусу, односно у организму код њих имамо присутне веће концентрације лека, па овакви пацијенти захтевају мање дозе лека како би постигли жељену концентрацију лека у крви [207]. Дивљи тип гена је СУР3А5\*1\*1 (АА), док је форма са интермедијалном активношћу СУР3А5\*1\*3. Хомозиготна форма СУР3А5\*3\*3 јесте нефункционалан облик ензима, али пошто се он најчешће среће код беле популације, код нас има велики значај. Ове две форме настају супституцијом аденина гуанином на позицији 6986 на интрону 3 (СУР3А5 6986 А>G). То је потврђено и нашим резултатима, јер 84,61% пацијената је имало форму СУР3А5\*3\*3. У нашој популацији је већ показано на 140 здравих добровољаца да је слична учесталост полиморфизма за генотип СУР3А5\*3\*3 (84,7%), као у нашој студији [209].

Други значајан ензим је СУР3А4. Његов дивљи тип гена је \*1\*1 (АА) и то је функционалан облик ензима. Ако дође до супституције гуанина аденином на позицији 392 (СУР3А4 -392 А>G), настаје нефункционалан облик СУР3А4\*1В ензима, било у хетеро, било у хомозиготном стању [46, 207]. Већина наших пацијената је имала функционалну форму овог ензима, а код ових пацијената, носиоци СУР3А4\*1\*1 ензима, показано је да у просеку захтевају значајно већу дозу такролимуса у односу на носиоце СУР3А4\*1В ензима, како би ниво такролимуса у крви био у жељеном терапијском опсегу [210].

На крају анализиран је АВСВ1 ген за полиморфизам на 3435 генском месту на егзону 26. Такролимус, као и многи други лекови, јесте супстрат за П-гликопротеин који је кодиран овим геном и који пумпа ресорбован лек из ентероцита назад у лумен црева [207]. Генска форма са вишом унутрашњом активношћу П-гликопротеина остварује ниже концентрације лека у крви у поређењу са формама са нижом унутрашњом активношћу [211]. Ми смо пронашли сва три могућа гена, од дивљег типа (СС) до форми које носе супституцију цитозина тимином (СТ или ТТ). Овај полиморфизам АВСВ1 гена је тихи полиморфизам јер не долази до замена аминокиселина у аминокиселинском ланцу [207]. Ово стање, изгледа, може довести до дисеквилибријума тек са другим функционалним полиморфизмом унутар АВСВ1 гена [207]. Значајна чињеница је и да полиморфизам изгледа нема неког значаја све док се не нађе заједно са СУР3А5\*3\*3 полиморфизмом, а како је код нас већина пацијената носилац овог полиморфизма, онда и полиморфизам АВСВ1 гена игра значајну улогу код наших пацијената [207]. С друге стране, постоје и налази да пацијенти са изоформом АВСВ1 ТТ имају смањену активност П-гликопротеина, тако да је код ових

пацијената повећана абсорпција такролимуса, а самим тим они захтевају значајно мању дозу такролимуса у поређењу са пацијентима који су носиоци СТ и СС формама [121].

Већина наших пацијената је имала функционалну форму СYP3A4, док је СYP3A5 био нефункционалан (10 или 79,92%). Два пацијента су имала функционалне обе форме, док је 1 имао нефункционалне обе форме ензима. Из овога се може закључити да ако је СYP3A5 нефункционалан, онда настају проблеми у метаболизму такролимуса у смислу успорења, тако да са малим дозама такролимуса у крви се мере високе концентрације такролимуса.

Због тога би требало код свих пацијената код којих већ током првих месец дана имамо изузетно високе или ниске концентрације такролимуса у крви са уобичајеним дозама такролимуса урадити полиморфизам ових гена и видети о ком полиморфизму се ради и како да третирамо тог пацијента. С друге стране, полиморфизам гена је повезан и са већом стопом акутног одбацивања графта [212], тако да се за дугорочну прогнозу исхода трансплантације бубрега препоручује одређивање генетског полиморфизма.

## **6.9. Дозирање такролимуса- препоруке**

На дозирање такролимуса утиче велики број фактора, пол донора, пол реципијента, индекс телесне масе, генски полиморфизам, интеракције лекова, хематокрит, укупни протеини у крви и други, али се претпоставља да су ту и многи непознати фактори који имају такође значајан утицај на фармакокинетику такролимуса. Двофакторска анализа варијанси различитих група је показала да је однос концентрације и дозе осетљивији параметар такролимусног мониторинга у односу на  $C_{min}$ , при чему многобројне независне варијабле имају значајан утицај на такролимусну изложеност [166]. Међутим, с обзиром да је варијабилност овог односа поприлично велика (стандардна девијација је око две трећине средње вредности), оба параметра, и  $C_{min}$  и овај однос, требало би користити и даље у свакодневној клиничкој пракси, односно оба параметра би требала да помогну у прилагођавању дозе такролимуса.

Алгоритам дозирања такролимуса је веома значајан и требало би да помогне у свакодневном раду клиничара приликом прилагођавања дневне дозе такролимуса у зависности од ниво такролимуса у крви. Према нама доступној литератури, ово је први алгоритам дозирања такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом у



зависности од пола, кортикостероида и инхибитора протонске пумпе, који су код нас у студији идентификовани као најзначајнији фактори варијабилности такролимуса.

Што се тиче односа концентрације и дозе, за сада могао би да послужи у предвиђању биорасположивости такролимуса. Показано је да пацијенти код којих је овај однос био висок, су били спори метаболизери за такролимус, односно захтевали су много мање дозе такролимуса како би постигли жељени ниво такролимуса у крви у оквиру терапијског опсега [119]. Насупрот њима, пацијенти који су имали ниске вредности за овај однос, били су брзи метаболизери и захтевали су много веће дневне дозе како би концентрација такролимуса у крви била у препорученом опсегу. На тај начин, на основу овог односа могло би се индиректно закључивати о генском полиморфизму пацијената, односно о биорасположивости и брзини метаболизма такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом.

## 7. ЗАКЉУЧАК

1. Жене су као примаоци бубрега, али и његови даваоци, имале значајно мањи израчунат однос концентрације и дозе такролимуса у односу на мушкарце, што је, са осталим праћеним параметрима, указало на њихову мању изложеност овом леку у посттрансплантационом периоду.
2. Са повећањем индекса телесне масе и старости пацијента са трансплантираним бубрегом расте и однос концентрације и дозе такролимуса и ниво такролимуса у крви, док се са повећањем њиховог хематокрита, до одређених вредности, повећавао и овај параметар терапијског мониторинга лека.
3. Што је примењивана виша доза кортикостероида код трансплантираних пацијената констатован је нижи однос концентрације и дозе лека. И у овом случају претпоставља се да је мања изложеност такролимусу код жена резултат његове брже елиминације, са изузетком највише дозе преднизона која је већа од 0,25 mg/kg.
4. Болесници који су употребљавали инхибиторе протонске пумпе, већином пантопразол, су примали значајно вишу дозу такролимуса по kg телесне тежине и имали вишу концентрацију лека у крви у односу на оне који нису њима третирани, али је однос концентрације и дозе лека био значајно нижи, што указује да је изложеност такролимусу у присуству поменутог лека била значајно мање изражена.
5. Изложеност трансплантираних пацијената такролимусу у присуству амлодипина била је значајно виша него код болесника који нису третирани овим блокатором калцијумских канала, вероватно као резултат интеракције ових лекова.
6. Пацијенти којима је трансплантиран бубрег, а који су поред троструког имunosупресивног тремана третирани и фуросемидом, су примали значајно нижу дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, док је однос концентрације и дозе

овог лека био значајно виши код њих у поређењу са онима који нису добијали диуретик, а природа њихове могуће интеракције за сада је непозната.

7. Применом мултипле регресионе анализе потврђено је да је однос концентрације такролимуса у крви и примењене дозе такролимуса осетљивији параметар терапијског мониторинга овог лека у односу на измерену концентрацију такролимуса у крви непосредно пре следеће дозе, али је, с обзиром на релативно велику нађену варијабилност поменутог односа, потребна евалуација оба параметра у будућим клиничким студијама.
  
8. Могуће је развити алгоритам дозирања такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом у зависности од пола, комедикације са кортикостероидима и инхибиторима протонске пумпе, који су идентификовани као најзначајнији фактори варијабилности његове примене, па и дати препоруку за индивидуализацију дозирања овог имуносупресива.

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Knotek M. Presađivanje bubrega. Dostupno na: <http://www.svjetskidanbubrega.org/p7-presadjivanje-bubrega.htm> (datum preuzimanja 18.09.2013.).
2. Sweetman SC, ed. Martindale: The Complete Drug Reference 37. [CD-ROM] London: Pharmaceutical Press; 2011.
3. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 Suppl 3:iii3-8.
4. Pham PT, Pham PA, Pham PC, Parikh S, Danovitch G. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Semin Dial* 2010;23(6):595-605.
5. United Network for Organ Sharing (UNOS). Data. UNOS Web site. Updated October 22, 2009. Dostupno na: <http://www.unos.org/donation/index.php?topic=data> (datum preuzimanja 19.09.2013.).
6. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC). Kidney Disease Statistics for the United States. Bethesda. Updated November 15, 2012. Dostupno na: <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/kustats/> (datum preuzimanja 19.09.2013.).
7. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation. London: European Medicines Agency; Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. 24 July 2008. Dostupno na: <http://www.emea.europa.eu> (datum preuzimanja 25.10.2013.).
8. Udruženje nefrologa Srbije. Godišnji izveštaj o lečenju dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji, 2011. Beograd: Udruženje nefrologa Srbije; 2013.
9. Vuković M, Vuković V, Moljević N, Krivokuća D, Zečević M. Istorija transplantacije organa. *Medicina danas* 2009;8(7-9):276-9.
10. Abbas AK, Lichtman AH. Osnovna imunologija: funkcionisanje i poremećaji imunskog sistema. Beograd: Data Status 2006;184-91.
11. O'Gorman MR, Donnenberg AD, editors. *Handbook of Human Immunology*. 2<sup>nd</sup> edition. Taylor and Francis Group; 2008.
12. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715-29.
13. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(2):222-30.

14. Varagić V, Milošević M. Imunosupresivi i imunostimulansi. U: Farmakologija. Dvadesettreće izdanje. Beograd: Elit Medica; 2009;535-46.
15. Janković S. Klinička farmakologija. Kragujevac: Medicinski fakultet; 2012.
16. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-155.
17. Vavic N, Rancic N, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic L, Mikov M. The influence of comedication on tacrolimus blood concentration in patients subjected to kidney transplantation: a retrospective study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014;39(4):243-53.
18. Thiagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *Am J Nephrol* 2013;37(6):586-601.
19. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(11):1771-7.
20. Schenker P, Ozturk A, Vonend O, Krüger B, Jazra M, Wunsch A, Krämer B, Viebahn R. Single-dose thymoglobulin induction in living-donor renal transplantation. *Ann Transplant* 2011;16:50-8.
21. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, Kuypers D, Le Meur Y, Marquet P, Oellerich M, Thervet E, Toenshoff B, Undre N, Weber LT, Westley IS, Mourad M. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009;31(2):139-52.
22. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(2):374-84.
23. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(25):2562-75.
24. Hane K, Fujioka M, Namiki Y, Kitagawa T, Kihara N, Shimatani K, Yasuda T. Physico-chemical properties of (–)-(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,27R)-17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-

- azatricyclo[22.3.1.04,9] octacos-18-ene-2,3,10,16-tetroen hydrate (FK-506). *Iyakuhin Kenkyu* 1992;23:33-43.
25. Bowman LJ, Brennan DC. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(4):635-43.
  26. Spencer CM, Goa KL, Gillis JC. Tacrolimus. An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 1997;54:925-75.
  27. Thomson AW. FK-506-how much potential? *Immunol Today* 1989;10(1):6-9.
  28. Propper DJ, Woo J, Thomson AW, Catto GR, Macleod AM. Influence of FK 506 on anti-MHC class I alloantibody responses to bloodtransfusion. *Transplantation* 1990;50(2):267-71.
  29. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot* 1987;40(9):1249-55.
  30. Patel P, Patel H, Panchal S, Mehta T. Formulation strategies for drug delivery of tacrolimus: An overview. *Int J Pharm Investig* 2012;2(4):169-75.
  31. Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):283-95.
  32. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007;22(5):328-35.
  33. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effects of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *J Clin Pharmacol* 2001;41(2):176-82.
  34. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J Clin Pharmacol* 2001;41(2):289-97.
  35. Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, Nand RA, McLachlan AJ. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(3):298-309.
  36. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, McMichael J, Lever J, Burckart G, Starzl T. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:404-30.
  37. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(10):623-53.

38. Zahir H, Nand RA, Tattam BN, Brown KF, McLachlan AJ. Validation of the methods to study distribution and protein binding of tacrolimus in human blood. *J Pharmacol Toxicol Meth* 2001;46(1):27-35.
39. Warty V, Venkataramanan R, Zendeherouh P, McKaveney T, Chao J, Todo S, Starzl T. Distribution of FK 506 in plasma lipoproteins in transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):954-5.
40. Golubović B, Vučićević K, Radivojević D, Kovačević SV, Prostran M, Miljković B. Total plasma protein effect on tacrolimus elimination in kidney transplant patients--population pharmacokinetic approach. *Eur J Pharm Sci* 2014;52:34-40.
41. Stefanović N, Cvetković T, Veličković-Radovanović R, Jevtović-Stoimenov T, Stojanović D, Živković N. Significance of CYP3A5 gene polymorphism in Serbian renal transplant patients. *Acta Medica Medianae* 2013;52(1):33-7.
42. Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, Brockmüller J, Oellerich M, Armstrong VW, Wojnowski L. Contribution of CYP3A5 to the in vitro hepatic clearance of tacrolimus. *Clin Chem* 2005;51(8):1374-81.
43. Möller A, Iwasaki K, Kawamura A, Teramura Y, Shiraga T, Hata T, Schäfer A, Undre NA. The disposition of <sup>14</sup>C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 1999;27(6):633-6.
44. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H, Teramura Y, Kawamura A, Hata T, Ninomiya S, Esumi Y. Absorption, distribution, metabolism and excretion of tacrolimus (FK506) in the rat. *Xenobio Metab Dispos* 1998;13:259-65.
45. Shiraga T, Niwa T, Teramura Y, Kagayama A, Tsutsui M, Ohno Y, Iwasaki K. Oxidative metabolism of tacrolimus and its metabolite by human cytochrome P450 3A subfamily. *Xenobio Metab Dispos* 1999;14:277-385.
46. Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P, Provenzani A, Polidori C, Vizzini G, Polidori P, D'Alessandro N. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J Gastroenterol* 2013;19(48):9156-73.
47. Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, Davis CL, Marsh C, Shen DD, Thummel KE. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metab Dispos* 2006;34(5):836-47.
48. Jeong H, Chiou WL. Role of P-glycoprotein in the hepatic metabolism of tacrolimus. *Xenobiotica* 2006;36(1):1-13.

49. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem* 1993;268:6077-80.
50. Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(2):123-39.
51. Thervet E, Anglicheau D, King B, Schlageter MH, Cassinat B, Beaune P, Legendre C, Daly AK. Impact of cytochrome P450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:1233-5.
52. Shi Y, Li Y, Tang J, Zhang J, Zou Y, Cai B, Wang L. Influence of CYP3A4, CYP3A5 and MDR-1 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and early renal dysfunction in liver transplant recipients. *Gene* 2013;512(2):226-31.
53. Zhang JJ, Zhang H, Ding XL, Ma S, Miao LY. Effect of the P450 oxidoreductase 28 polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(4):807-12.
54. de Jonge H, Metalidis C, Naesens M, Lambrechts D, Kuypers DR. The P450 oxidoreductase \*28 SNP is associated with low initial tacrolimus exposure and increased dose requirements in CYP3A5-expressing renal recipients. *Pharmacogenomics* 2011;12(9):1281-91.
55. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van der Heiden IP, van Gelder T, van Schaik RH. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem* 2011;57(11):1574-83.
56. Elens L, Capron A, van Schaik RH, De Meyer M, De Pauw L, Eddour DC, Latinne D, Wallemacq P, Mourad M, Haufroid V. Impact of CYP3A4\*22 allele on tacrolimus pharmacokinetics in early period after renal transplantation: toward updated genotype-based dosage guidelines. *Ther Drug Monit* 2013;35(5):608-16.
57. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:143-57.
58. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:187103.
59. Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(5):510-21.



60. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003;38:978-88.
61. Carrasco-Portugal M, Flores-Murrieta F. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *Pharmacology & Pharmacy* 2011;2:31-41.
62. Velickovic-Radovanovic R, Mikov M, Catic-Djordjevic A, Stefanovic N, Stojanovic M, Jokanovic M, Cvetkovic T. Tacrolimus as a part of immunosuppressive treatment in kidney transplantation patients: sex differences. *Gend Med* 2012;9:471-80.
63. Velickovic-Radovanovic R, Mikov M, Catic-Djordjevic A, Stefanovic N, Mitic B, Paunovic G, Cvetkovic T. Gender-dependent predictable pharmacokinetic method for tacrolimus exposure monitoring in kidney transplant patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2015;40(1):95-102.
64. Velicković-Radovanović R, Mikov M, Paunović G, Djordjević V, Stojanović M, Cvetković T, Djordjević AC. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients. *Gend Med* 2011;8(1):23-31.
65. Velickovic-Radovanovic RM, Paunovic G, Mikov M, Djordjevic V, Stojanovic M, Catic-Djordjevic A, Cvetkovic T. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus after the first oral administration in renal transplant recipients on triple immunosuppressive therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;106(6):505-10.
66. Velickovic-Radovanovic R, Catic-Djordjevic A, Milovanovic JR, Djordjevic V, Paunovic G, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(6):375-82.
67. Krensky MA, Bennett MW, Vincenti F. Immunosuppressants, tolerogens and immunostimulants. In Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Brunton LL (ed). 12th ed. McGraw-Hill Book Company: New York, 2011;1005-31.
68. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:1-10.
69. Press RR, Ploeger BA, den Hartigh J, van der Straaten T, van Pelt J, Danhof M, de Fijter JW, Guchelaar HJ. Explaining variability in tacrolimus pharmacokinetics to optimize early exposure in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2009;31:187-97.
70. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:107-21.

71. van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26(10):568-81.
72. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(11):813-51.
73. Gabardi S, Olyaei JA. Solid organ transplantation. In: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT, eds. *Pharmacotherapy Principles and Practice*. New York: McGraw Hills Companies, Inc., 2010:939-64.
74. Gourishankar S, Turner P, Halloran P. New developments in immunosuppressive therapy in renal transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2(5):483-501.
75. McKay D, Jameson J. Kidney transplantation and the ageing immune system. *Nat Rev Nephrol* 2012;13:8(12):700-8.
76. Rangel EB. The metabolic and toxicological considerations for immunosuppressive drugs used during pancreas transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(12):1531-48.
77. Hoshinaga K, Aikawa A, Murai M, Yamamoto H, Hirayama N, Shishido S, Hasegawa A. Regimen of tacrolimus-based immunosuppression with basiliximab, mycophenolate mofetil, and low-dose steroid reduces acute rejection in kidney transplants. *Transplant Proc* 2005;37(4):1762-3.
78. Greenblatt D, Moltke LL. Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1350-5.
79. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. From Pharmacokinetics to Pharmacogenomics: A new Approach to Tailor Immunosuppressive Therapy. *Am J Transplant* 2004;4:299-310.
80. Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Krieshe H. Mycophenolate mofetil in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(12):2325-45.
81. Delucchi B A, Valenzuela A M, Ferrario B M, Lillo D AM, Guerrero G JL, Rodríguez S E, Cano Sch F, Cavada Ch G, Godoy L J, Rodríguez H J, González G G, Buckel B E, Contreras M L. Early Steroid Withdrawal in Pediatric Renal Transplantation. *Rev Med Child* 2006;134(11):1393-401.
82. Lemahieu WP, Maes BD, Vanrenterghem Y. Different evolution of trough and dose levels during the first year after transplantation for tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant Proc* 2005;37(5):2051-3.

83. Libetta C, Sepe V, Zucchi M, Pisacco P, Portalupi V, Adamo G, Soccio G, Dal Canton A. Influence of Methylprednisolone on Plasma Homocysteine Levels in Cadavere Renal Transplant Recipients. *Tranpl Proc* 2006;38(9):2893-4.
84. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, Legendre C, Thervet E. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2409-14.
85. Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staats CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(11):711-41.
86. McEvoy GK, editor. AHFS drug information 2011. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
87. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Sažetak karakteristika leka Simulect. Poslednja revizija teksta avgust 2011. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6980-10-001.pdf> (datum preuzimanja 30.05.2015.).
88. McQuaid K. Lijekovi za liječenje bolesti probavnog sustava. U: Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Katzung B, Masters S, Trevor A, urednici. Zagreb: Medicinska naklada; 2011:1067-101.
89. Veličković Radovanović R, urednik. Farmakoterapija. Niš: Galaksija i medicinski fakultet; 2011.
90. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013;15(2):119-31.
91. Scarpignato C, Pelosini I. Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antisecretory compounds. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 Suppl 1:S63-72.
92. Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Röhss K. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole In patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(7):861-7.
93. Landes BD, Petite JP, Flouvat B. Clinical pharmacokinetics of lansoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(6):458-70.
94. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(5):185-94.

95. Gerloff J, Mignot A, Barth H, Heintze K. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(4):293-7.
96. Fohi AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011;2(3):17-26.
97. Chisholm-Burns M, Schwinghammer T, Wells B, Malone P, Kolesar J, Dipiro J, editors. *Pharmacotherapy principles and practice*. Second edition. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2010.
98. Miura M, Inoue K, Kagaya H, Satoh S, Tada H, Sagae Y, Habuchi T, Suzuki T. Influence of rabeprazole and lansoprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP2C19, CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in renal transplant recipients. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28(4):167-75.
99. Takahashi K, Motohashi H, Yonezawa A, Okuda M, Ito N, Yamamoto S, Ogawa O, Inui K. Lansoprazole-tacrolimus interaction in Japanese transplant recipient with CYP2C19 polymorphism. *Ann Pharmacother* 2004;38(5):791-4.
100. Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Katsura T, Uemoto S, Inui K. Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23(2):134-8.
101. Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:259-71.
102. Itagaki F, Homma M, Takara K, Ohnishi N, Yokoyama T, Sakaeda T, Yagami T, Kobayashi H, Okamura N, Kohda Y. Effect of rabeprazole on MDR1-mediated transport of Rhodamine 123 in Caco-2 and Hvr100-6 cells. *Biol Pharm Bull* 2004;27(10):1694-6.
103. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):528-34.
104. Wallace J, Sharkey. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. In: Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Brunton LL, editor. New York: McGraw-Hill Book Company; 2011:1309-22.
105. Kažić T. Antagonisti kalcijuma. U: *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. V izdanje. Kažić T, Ostojić M, urednici. Beograd: Integra; 2009:643-68.

106. Reilly RF, Jackson EK. Regulation of renal function and vascular volume. In: Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. Brunton LL, editor. New York: McGraw-Hill Book Company; 2011:671-719.
107. Micheal T, Hoffman BB. Treatment of myocardial ischemia and hypertension. In: Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. Brunton LL, editor. New York: McGraw-Hill Book Company; 2011:745-88.
108. Vitezić D, Bagatin J. Individualizacija liječenja i primena lijekova u posebnim skupinama. U: Klinička farmakologija. Drugo promijenjeno i dopunjeno izdanje. Francetić I, Vitezić D, urednici. Zagreb: Medicinska naklada; 2014:227-309.
109. Milovanović J. Praćenje lekova u terapija. Racionalna terapija 2009;1(1):11-4.
110. Ghiculescu RA. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. Aust Prescr 2008;31(2):42-4.
111. Pokrajac M. Farmakokinetika. Drugo dopunjeno izdanje. Beograd: Grafolik; 2002.
112. Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. Korean J Inter Med 2009;24:1-10.
113. Dragojević-Simić V, Dobrić S, Bokonjić D. Farmakološki priručnik sa recepturom. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 2012.
114. Milovanović JR, Janković SM. Populaciona farmakokinetika. Vojnosanit Pregl 2005;62(11):847-50.
115. Grbović L, Radenković M, Đokić J, Gojković-Bukarica L, Dragović GJ. Nove farmakoterapijske strategije - farmakogenetika i genska terapija. Vojnosanit Pregl 2007;64(10):707-13.
116. Dubbelboer IR, Pohanka A, Said R, Rosenborg S, Beck O. Quantification of tacrolimus and three demethylated metabolites in human whole blood using LC-ESI-MS/MS. Ther Drug Monit 2012;34(2):134-42.
117. U.S. Department of Health and Human Services. U.S. organ procurement and transplantation network and the scientific registry of transplant recipients. Dostupno na: [http://www.ustransplant.org/annual\\_reports/current/](http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/) (datum preuzimanja 25.10.2013.).
118. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. Br J Clin Pharmacol 2011;72:948-57.
119. Stratta P, Quaglia M, Cena T, Antoniotti R, Fenoglio R, Menegotto A, Ferrante D, Genazzani A, Terrazzino S, Magnani C. The interactions of age, sex, body mass index,

- genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):671-80.
120. Benkali K, Prémaud A, Picard N, Rérolle J, Toupance O, Hoizey G; Turcant A, Villemain F, Yannick L, Marquet P, Rousseau A. Tacrolimus Population Pharmacokinetic-Pharmacogenetic Analysis and Bayesian Estimation in Renal Transplant Recipients *Clinic Pharmacokinetics* 2009;48(12):805-16.
  121. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, Becquemont L, Schlageter MH, Cassinat B, Beaune P, Legendre C, Thervet E. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1889-96.
  122. Hesselink DA, Ngyuen H, Wabbijn M, Gregoor PJ, Steyerberg EW, van Riemsdijk IC, Weimar W, van Gelder T. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:327-30.
  123. Vasquez E, Pollak R, Benedetti E. Clotrimazole increases tacrolimus blood levels: a drug interaction in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2001;15(2):95-9.
  124. Haufroid V, Wallemacq P, VanKerckhove V, Elens L, De Meyer M, Eddour DC, Malaise J, Lison D, Mourad M. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant* 2006;6:2706-13.
  125. Van Schaik RH, van der Heiden IP, van den Anker JN, Lindemans J. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin Chem* 2002;48:1668-71.
  126. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, Burckart GJ, Oh JM. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;111(4):217-23.
  127. Avramovic M, Stefanovic V. Health-related quality of life in different stages of renal failure. *Artif Organs* 2012;36(7):581-9.
  128. Molnar MZ, Ichii H, Lineen J, Foster CE 3rd, Mathe Z, Schiff J, Kim SJ, Pahl MV, Amin AN, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Timing of return to dialysis in patients with failing kidney transplants. *Semin Dial* 2013;26(6):667-74.
  129. Valderrábano F, Jofre R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(3):443-64.

130. Pavlakis M, Kher A. Pre-emptive kidney transplantation to improve survival in patients with type 1 diabetes and imminent risk of ESRD. *Semin Nephrol* 2012;32(5):505-11.
131. Yamagata K, Nakai S, Masakane I, Hanafusa N, Iseki K, Tsubakihara Y; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese dialysis initiation survey. *Ther Apher Dial* 2012;16(1):54-62.
132. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, Casafont F, del Castillo D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Herrero JI, Jara P, Morales JM, Navarro M, Oppenheimer F, Prieto M, Pulpón LA, Rimola A, Serón D, Ussetti P; ATOS working group. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28(2):84-91.
133. Moal V, Zandotti C, Colson P. Emerging viral diseases in kidney transplant recipients. *Rev Med Virol* 2013;23(1):50-69.
134. Chakraborty A, Patil K, Dasgupta S, Tarafdar A, Chakrabarti S, Chakraborty N. Incidence of CMV-HCV coinfection in renal transplant recipient. *BMJ Case Rep* 2012;2012. pii: bcr1220115314.
135. Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Godara SM, Munjappa BC, Sainaresh VV, Engineer DP, Jain SH, Modi PR, Shah VR, Trivedi VB, Trivedi HL. Post-renal transplant cytomegalovirus infection: study of risk factors. *Transplant Proc* 2012;44(3):706-9.
136. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, Sanclemente G, Hoyo I, Cofán F, Ricart MJ, Pérez-Villa F, Navasa M, Pumarola T, Moreno A. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13(6):598-607.
137. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID, Gobou A, Kostakis A, Tzanatou-Exarchou H, Boletis JN. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013;45(4):1579-83.
138. Oliveira CM, Timbó PS, Pinheiro SR, Leite JG, Timbó LS, Esmeraldo RM. Post-transplant anemia and associated risk factors: the impact of steroid-free therapy. *Sao Paulo Med J* 2013;131(6):369-76.
139. Wu Z, Guo J, Liao L, Wu W, Yang S, Tan J. Prevalence and management of post-transplant anemia in long-term follow-up of Chinese kidney transplant recipients: a single-center report. *Eur J Med Res* 2013;18:45.

140. Reindl-Schwaighofer R, Oberbauer R. Blood disorders after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28(2):63-75.
141. Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's Sarcoma after Kidney Transplantation: a 21-Years Experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013;7(4):29-33.
142. Kuntzen D, Tufail Hanel M, Kuntzen T, Yurtsever H, Tuma J, Hopfer H, Springer O, Bock A. Malignant hemangiosarcoma in a renal allograft: diagnostic difficulties and clinical course after nephrectomy and immunostimulation. *Transpl Int* 2014;27(8):e70-5.
143. Tian Y, Xiao J, Lin J, Zhang L, Guo HB, Sun W, Xie ZL. Urothelial carcinoma accompanied with other malignant tumor after renal transplantation: 9 cases report. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2013;45(4):542-4.
144. Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTLD? *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1517-28.
145. Rush D. The impact of calcineurin inhibitors on graft survival. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27(3):93-5.
146. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013;37(6):602-12.
147. Wu G, Weng FL, Balaraman V. Tacrolimus-induced encephalopathy and polyneuropathy in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013201099.
148. Joost R, Dörje F, Schwitulla J, Eckardt KU, Hugo C. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1597-607.
149. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Majernikova M, Roland R, Groothoff JW, van Dijk JP. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. *J Adv Nurs* 2014;70(12):2871-83.
150. Takahashi K, Abe R, Usuki S, So M. Safety and efficacy of once-daily modified-release tacrolimus in kidney transplant recipients: interim analysis of multicenter postmarketing surveillance in Japan. *Transplant Proc* 2014;46(2):406-10.
151. Filler G, Vinks AA, Huang SH, Jevnikar A, Muirhead N. Similar MPA exposure on modified release and regular tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2014;36(3):353-7.



152. Doesch AO, Mueller S, Akyol C, Erbel C, Frankenstein L, Ruhparwar A, Ehlermann P, Dengler TJ, Katus HA. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1253-8.
153. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, Dobbels F, Vanrenterghem Y, Kanaan N; ADMIRAD Study Team. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013;95(2):333-40.
154. Han DJ, Park JB, Kim YS, Kim SJ, Ha J, Kim HC, Kim SJ, Moon IS, Yang CW. A 39-month follow-up study to evaluate the safety and efficacy in kidney transplant recipients treated with modified-release tacrolimus (FK506E)-based immunosuppression regimen. *Transplant Proc* 2012;44(1):115-7.
155. Holford NH. Target concentration intervention: beyond Y2K. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(Suppl. 1):55S-59S.
156. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, Tönshoff B, Holt DW, Chapman J, Gelder Tv; Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):341-58.
157. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(6):660-9.
158. Foroncewicz B, Mucha K, Ciszek M, Małkowski P, Durlik M, Szmidi J, Chmura A, Pączek L. A comparison between two tacrolimus-based immunosuppression regimens in renal transplant recipients: 7-year follow-up. *Ann Transplant* 2013;18:384-92.
159. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP, Fuentes EJ, Bayarre HD, Amaya JC, Calero DJ, Vela XF, Zelaya SM, Granados DV, Orellana P. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev* 2014;16(2):23-30.
160. Health Grades Inc. Statistics about Kidney transplant. Last Update: 17 June, 2014. Dostupno na: [http://www.rightdiagnosis.com/k/kidney\\_transplant/prevalence.htm](http://www.rightdiagnosis.com/k/kidney_transplant/prevalence.htm) (datum preuzimanja 01.09.2014.).
161. Renine. Number of transplantations per year, 1999 - 2013: total, living donor transplantations and postmortal donor transplantations. Updated: 03 July 2014. Dostupno na: [https://www.renine.nl/static?id=ktx\\_annual&var=tlp&render=png](https://www.renine.nl/static?id=ktx_annual&var=tlp&render=png) (datum preuzimanja 01.09.2014.).

162. Horvat LD, Shariff SZ, Garg AX; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int* 2009;75(10):1088-98.
163. Saatchi M, Poorolajal J, Amirzargar MA, Mahjub H, Esmailnasab N. Long-term survival rate of kidney graft and associated prognostic factors: a retrospective cohort study, 1994-2011. *Ann Transplant* 2013;18:153-60.
164. Collins BH, Kulkarni S, Johnston TD, David Kim E, Talavera F. Renal transplantation. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/430128-overview#showall> (datum preuzimanja 02.09.2014.).
165. Tsai SF, Shu KH, Ho HC, Chen CH, Wu MJ, Wen MC. Doubling of serum creatinine as an outcome after renal transplant - pathological evidence of graft biopsy. *Ann Transplant* 2013;18:471-81.
166. Rancic N, Dragojevic-Simic V, Vavic N, Kovacevic A, Segrt Z, Draskovic-Pavlovic B, Mikov M. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanit pregl* 2015; doi: 10.2298/VSP140905005R.
167. Anderson GD. Sex differences in drug metabolism: cytochrome P-450 and uridine diphosphate glucuronosyltransferase. *J Gend Specif Med* 2002;5(1):25-33.
168. Obach RS, Reed-Hagen AE. Measurement of Michaelis constants for cytochrome P450-mediated biotransformation reactions using a substrate depletion approach. *Drug Metab Dispos* 2002;30(7):831-7.
169. Neylan JF. Effect of race and immunosuppression in renal transplantation: three-year survival results from a US multicenter, randomized trial. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998;30:1355-8.
170. Ge F, Huang T, Yuan S, Zhou Y, Gong W. Gender issues in solid organ donation and transplantation. *Ann Transplant* 2013;18:508-14.
171. ABC Health and Wellbeing. 10 factors that affect your metabolism. Published 21/08/2014. Dostupno na: <http://www.abc.net.au/health/features/stories/2014/08/21/4070367.htm> (datum preuzimanja 21.01.2015.).
172. Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG, Venkataramanan R, Abu-Elmagd K, Alessiani M, Reyes J, Irish W, Warty V, Mehta S, Todo S, Starzl TE. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):2763-6.

173. Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Honda M, Nakai H. Pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1066-8.
174. Mehta P, Beltz S, Kedar A, Graham-Pole J, Wingard JR. Increased clearance of tacrolimus in children: need for higher doses and earlier initiation prior to bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(12):1323-7.
175. Mittal N, Thompson JF, Kato T, Tzakis AG. Tacrolimus and diarrhea: pathogenesis of altered metabolism. *Pediatr Transplant* 2001;5(2):75-9.
176. Wallemacq PE, Furlan V, Möller A, Schäfer A, Stadler P, Firdaous I, Taburet AM, Reding R, Clement De Clety S, De Ville De Goyet J, Sokal E, Lykavieris L, Van Leeuw V, Bernard O, Otte JB, Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in paediatric liver transplant recipients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998;23(3):367-70.
177. Montini G, Ujka F, Varagnolo C, Ghio L, Ginevri F, Murer L, Thafam BS, Carasi C, Zacchello G, Plebani M. The pharmacokinetics and immunosuppressive response of tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2006;21(5):719-24.
178. Kim JS, Aviles DH, Silverstein DM, Leblanc PL, Matti Vehaskari V. Effect of age, ethnicity, and glucocorticoid use on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2005;9(2):162-9.
179. Naesens M, Salvatierra O, Li L, Kambham N, Concepcion W, Sarwal M. Maturation of dose-corrected tacrolimus predose trough levels in pediatric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2008;85(8):1139-45.
180. Yasuhara M, Hashida T, Toraguchi M, Hashimoto Y, Kimura M, Inui K, Hori R, Inomata Y, Tanaka K, Yamaoka Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of FK 506 in pediatric patients receiving living-related donor liver transplantations. *Transplant Proc* 1995;27(1):1108-10.
181. Wauthier B, Verbeeck RK, Calderon PB. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly. *Curr Med Chem* 2007;14(7):745-57.
182. Masoro EJ, Austad SN. *Handbook of the biology of aging*. 6th edition. San Diego, CA: Academic Press; 2006.
183. Ferraris JR, Argibay PF, Costa L, Jimenez G, Coccia PA, Ghezzi LF, Ferraris V, Belloso WH, Redal MA, Larriba JM. Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus maintenance doses and serum levels after renal transplantation: age dependency and pharmacological interaction with steroids. *Pediatr Transplant* 2011;15(5):525-32.

184. Gijssen V, Mital S, van Schaik RH, Soldin OP, Soldin SJ, van der Heiden IP, Nulman I, Koren G, de Wildt SN. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(12):1352-9.
185. Rodrigo E, de Cos MA, Sánchez B, Ruiz JC, Piñera C, Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Pérez-Ceballos MA, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, de Francisco AL, Arias M. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37(3):1453-4.
186. Sawamoto K, Huong TT, Sugimoto N, Mizutani Y, Sai Y, Miyamoto K. Mechanisms of lower maintenance dose of tacrolimus in obese patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29(4):341-7.
187. Hebert MF, Zheng S, Hays K, Shen DD, Davis CL, Umans JG, Miodovnik M, Thummel KE, Easterling TR. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation* 2013;95(7):908-15.
188. Størset E, Holford N, Midtvedt K, Bremer S, Bergan S, Åsberg A. Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(1):65-77.
189. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl. 1):i12-i5.
190. Shihab FS, Lee ST, Smith LD, Woodle ES, Pirsch JD, Gaber AO, Henning AK, Reisfield R, Fitzsimmons W, Holman J; M. R. First for the Astellas Corticosteroid Withdrawal Group. Effect of Corticosteroid Withdrawal on Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil Exposure in a Randomized Multicenter Study. *Am J Transplant* 2013;13(2):474-84.
191. Lalan S, Abdel-Rahman S, Gaedigk A, Leeder JS, Warady BA, Dai H, Blowey D. Effect of CYP3A5 genotype, steroids, and azoles on tacrolimus in a pediatric renal transplant population. *Pediatr Nephrol* 2014;29(10):2039-49.
192. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(3):241-59.
193. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, Donovan K, Middleton E Jr, Ferry JJ, Jusko WJ. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(4):402-14.

194. Chow FS, Jusko WJ. Immunosuppressive interactions among calcium channel antagonists and selected corticosteroids and macrolides using human whole blood lymphocytes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004;19(6):413-21.
195. Takahashi K, Yano I, Fukuhara Y, Katsura T, Takahashi T, Ito N, Yamamoto S, Ogawa O, Inui K. Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007;22(6):441-4.
196. Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, Hirano-Kuwata S, Shoda T, Hata K, Yoshida S, Makino S, Hanafusa T. The proton pump inhibitor lansoprazole, but not rabeprazole, the increased blood concentrations of calcineurin inhibitors in Japanese patients with connective tissue diseases. *Intern Med* 2014;53(13):1413-8.
197. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 3:27-36.
198. Leroy S, Isapof A, Fargue S, Fakhoury M, Bensman A, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E, Ulinski T. Tacrolimus nephrotoxicity: beware of the association of diarrhea, drug interaction and pharmacogenetics. *Pediatr Nephrol* 2010;25(5):965-9.
199. Leroy S, Fargue S, Bensman A, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E, Ulinski T. Tacrolimus adverse events in transplant recipients with diarrhoea or calcium channel blockers: Systematic review. *Medical Case Studies* 2011;2(7):58-68.
200. Zhao W, Baudouin V, Fakhoury M, Storme T, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and amlodipine in a renal transplant child. *Transplantation* 2012;93(7):e29-30.
201. Li JL, Wang XD, Chen SY, Liu LS, Fu Q, Chen X, Teng LC, Wang CX, Huang M. Effects of diltiazem on pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP3A5 genotype status in renal recipients: from retrospective to prospective. *Pharmacogenomics J* 2011;11(4):300-6.
202. Fasinu P, Pillay V, Ndesendo VM, du Toit LC, Choonara YE. Diverse approaches for the enhancement of oral drug bioavailability. *Biopharm Drug Dispos* 2011;32(4):185-209.
203. Hugger ED, Audus KL, Borchardt RT. Effects of poly(ethylene glycol) on efflux transporter activity in Caco-2 cell monolayers. *J Pharm Sci* 2002;91(9):1980-90.
204. Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, Yang GP, Cheng ZN, Yuan H, Ouyang DS, Liu SK, Barrett JS, Li PJ, Liu Z, Tan HY, Guo R, Zhou LY, Xie YL, Li ZJ, Li J, Wang CJ, Wang

- JL. Effect of CYP3A5\*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28(5):398-405.
205. Christians U, Schmidt G, Bader A, Lampen A, Schottmann R, Linck A, Sewing KF. Identification of drugs inhibiting the in vitro metabolism of tacrolimus by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(3):187-90.
206. Nakahama H, Obata K, Sugita M, Oka K, Moriyama T. Co-administration of furosemide augments tacrolimus-induced impairment in kidney function in rats. *Ren Fail* 2000;22(5):525-34.
207. Cheung CY. Pharmacogenetics and renal transplantation. In: Trzcinski M, editor. *Kidney transplantation- new perspectives*. InTech; 2011:147-62.
208. Moes DJ, Swen JJ, den Hartigh J, van der Straaten T, van der Heide JJ, Sanders JS, Bemelman FJ, de Fijter JW, Guchelaar HJ. Effect of CYP3A4\*22, CYP3A5\*3, and CYP3A Combined Genotypes on Cyclosporine, Everolimus, and Tacrolimus Pharmacokinetics in Renal Transplantation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2014;3:e100. doi: 10.1038/psp.2013.78.
209. Đorđević N, Janković S, Bertilsson L, Aklillu E. CYP3A4 i CYP3A5 genetski polimorfizam kod Srba. XXXIII Oktobarski zdravstveni dani, oktobar 2008, Kragujevac, Srbija. *Medicinski časopis* 2008;42(1 Suppl. 1):29-29.
210. Albekairy A, Alkatheri A, Fujita S, Hemming A, Howard R, Reed A, Karlix J. Cytochrome P450 3A4FNx011B as pharmacogenomic predictor of tacrolimus pharmacokinetics and clinical outcome in the liver transplant recipients. *Saudi J Gastroenterol* 2013;19(2):89-95.
211. Choudhuri S, Klaassen CD. Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters. *Int J Toxicol* 2006;25(4):231-59.
212. Hesselink DA, van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Zeier M, Budde K, Kuypers DR, Pisarski P, Le Meur Y, Mamelok RD, van Gelder T. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(4):339-48.

## 9. ПРИЛОГ

### 9.1. Кључна документацијска информатика

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

#### КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број	
Идентификациони број - ИБР	
Тип документације - ТД	Монографска публикација
Тип записа	Текстуални штампани материјал
Врста рада - ВР	Докторска дисертација
Аутор - АУ	Немања Ранчић
Ментор - МН	Викторија Драгојевић-Симић
Наслов рада	Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега
Језик публикације - ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода - ЈИ	Српски / Енглески
Земља публикаовања - ЗП	Србија
Уже географско подручје - УГП	Шумадија
Година - ГО	2015.
Издавач - ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса - МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада - ФО	Дисертација има 150 страна, 9 поглавља, 42 табеле, 39 графикана и 212 цитиране библиографске јединице
Научна област - НО	Медицина
Научна дисциплина - ДИ	Клиничка и експериментална фармакологија
Предметна одредница / кључне речи - ПО	Такролимус, трансплантација бубрега, пол, комедикација, однос концентрације и дозе
УДК	
Чува се - ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, Србија
Важна напомена - ВН	
Извод - ИД	Циљ ове студије је био да се процени утицај пола и комедикације на изложеност такролимусу уз помоћ односа концентрације и дозе такролимуса (Ц/Д однос) код болесника са трансплантираним бубрегом. Коришћена је проспективна серија случајева (54 пацијента), где је јединица посматрања био

контролни амбулантни преглед (1872) болесника са трансплантираним бубрегом. Болесници су праћени од 2010. до 2014. године, а оно је започето месец дана након трансплантације. Минимална концентрација такролимуса у крви (ТТЦ) мерена је уз помоћ хемилуминисцентног микрочестичног имуноесеја. ТТЦ и Ц/Д однос су били значајно нижи код жена у поређењу са мушкарцима. За разлику од мушкараца, у жена је нађено значајно повећање дневне дозе такролимуса (ТДД) по кг телесне тежине и ТТЦ, заједно са повећањем кортикостероидне дозе, који није био праћен никаквим значајним променама Ц/Д односа. Болесници који су употребљавали инхибиторе протонске пумпе имали су значајно виши ТДД по кг телесне тежине и ТТЦ, док је Ц/Д однос био значајно нижи у поређењу са болесницима без овог третмана. Код болесника који су употребљавали калцијумске блокаторе ТДД по кг телесне тежине је био значајно нижи, док је Ц/Д однос био значајно виши у поређењу са болесницима без овог третмана. Код жена је показано ниже излагање такролимусу у односу на мушкараце. Када су посматране полне разлике у односу на различите дозе кортикостероида, виђено је брже елиминисање такролимуса код жена, са изузетком када је доза била  $> 0,25 \text{ mg/kg}$ . Изложеност такролимусу у присуству пантопразола била је значајно мање изражена у поређењу са болесницима који нису били лечени овим леком.

Датум прихватања теме од стране ННВ -

16.04.2014. год.

ДП

Датум одбране - ДО

Чланови комисије - КО

Председник

Проф. др Момир Миков

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Члан

Проф. др Михајло Јаковљевић

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Члан

Проф. др Ђоко Максић

Медицински факултет Војномедицинске академије

Универзитета одбране у Београду



## 9.2. Key Words Documentation

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

### KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession Number - ANO	
Identification number - INO	
Document type - DT	Monographic publication
Type of record – TR	Textual material, printed
Contens code - CC	Ph.D. Thesis
Author - AU	Nemanja Rančić
Menthor - MN	Viktorija Dragojević-Simić
Title - TI	Assessment of tacrolimus concentration/dose ratio as a parameter for the therapeutic monitoring in the patients subjected to kidney transplantation
Lanruare of text - LT	Serbian
Lanruare of abstract - LA	Serbian / English
Country of publication - CP	Serbia
Locality of publication - LP	Shumadia municipality
Publication year - PY	2015
Publication place - PP	34000 Kragujevac, st. Svetozar Markovic 69
Physical description - PD	Thesis contains 150 pages, 9 chapters, 42 tables, 39 graphs and 212 citations
Scietific field - SF	Medicine
Scientific discipline - SD	Experimental and clinical Pharmacology
Subjest / Key words - SKW	Tacrolimus, renal transplantation, gender, comedication, concentration/dose ratio
UDC	
Holding data - HD	Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia
Note - N	
Abstract - AB	The aim of the study was to estimate the use of tacrolimus C/D ratio for the assessment of the influence of gender differences and comedication on tacrolimus exposure in renal transplant recipients. The study was designed as a prospective case series study (54 patients), in which the unit of monitoring was outpatient examination (1872) of the renal transplant patients. The patients were monitored in the period 2010-2014, starting one month after the transplantation. Tacrolimus trough

concentrations (TTC) were measured by chemiluminescence microparticles immunoassay. TTC and tacrolimus C/D ratio were significantly lower in females comparing with males. Contrary to males, in females, a significant increase of tacrolimus daily dose (TDD) per body weight and TTC, along with the corticosteroid dose increase, was not accompanied by any significant changes in tacrolimus C/D ratio. In the patients treated with proton pump inhibitors, TDD per body weight and TTC were significantly higher, while tacrolimus C/D ratio was significantly lower compared to the patients without this treatment. In the patients treated with calcium channel blockers, TDD per body weight was significantly lower, while tacrolimus C/D ratio was higher compared to the patients not treated with them. A lower tacrolimus exposure was detected in females in comparison to males. When gender differences were considered in the context of different corticosteroid doses, faster elimination of tacrolimus in females was also seen, with the exception of the doses > 0.25mg/kg. Tacrolimus exposure in pantoprazole-treated patients was significantly less expressed in comparison with the patients not treated with them.

Accepted by the Scientific Board on -  
ASB

16.04.2014.

Defended on - DE

Thesis defended Board - DB

Chairman

Prof Momir Mikov MD PhD  
Medical Faculty, University of Novi Sad

Member

Prof Mihajlo Jakovljevic MD PhD  
Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member

Prof Djoko Maksic MD PhD  
Medical Faculty of Military Medical Academy, University of Defence,  
Belgrade

### 9.3. Биографија аутора

Др мед. Немања (Крсте) Ранчић, рођен је 28.06.1984. године у Лесковцу. Медицински факултет у Београду уписао је школске 2003/04. године и дипломирао је 2010. године са просечном оценом 8,80. У току основних студија учествовао је у извођењу наставе као студент демонстратор на предмету Прва помоћ.

Последипломске Докторске академске студије уписао је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу 2010. год. на смеру Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторантски испит положио је јуна 2012. године.

Од 2012. године ангажован је као сарадник у настави на Катедри за фармаколошке науке (предмети Фармакологија и Клиничка фармакологија), на Медицинском факултету Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду.

Као истраживач ангажован је у неколико научно-истраживачких пројеката, међу којима је и пројекат Министарства науке, просвете и технолошког развоја под називом „Анализа структуре трошкова и утицаја на здравствени буџет републике Србије епидемиолошки најмасовнијих и/или најскупљих обољења и процена односа трошкови / ефективност / корисност медицинских интервенција“ под бројем 175014, чији је руководилац проф. др Михајло Јаковљевић.

Аутор је и коаутор 42 стручна рада у домаћим и међународним часописима, из области фармакологије, психијатрије, судске медицине и интерне медицине, од чега су 23 публикована у часописима од међународног значаја. Такође је аутор 3 поглавља у основним и помоћним уџбеницима (Миков М, уредник. Основи фармакокинетице са биофармацијом. Нови Сад: Ortomedics; 2014. и Јаковљевић М, уредник. Здравствена економија са фармакоекономијом за студенте медицинских наука. Крагујевац: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу; 2014.), а учествовао је и у превођењу књиге „*Lesch OM, Walter H, Wetschka C, Hesselbrock M, Hesselbrock V. Alcohol and Tobacco, Medical and Sociological Aspects of Use, Abuse and Addiction. WienNewYork: Springer; 2011.*“.

Др Немања Ранчић је учествовао на великом броју домаћих и међународних симпозијума, а такође је аутор и коаутор у 51 изводу са конгреса.

## 9.4. Библиографија радова аутора

### Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21)

1. Radojevic N, Bjelogrić B, Aleksic V, **Rancic N**, Samardzic M, Petkovic S, Savic S. Forensic aspects of water intoxication; four case reports and review of relevant literature. *Forensic Sci Int* 2012; 220(1-3): 1-5.
2. Jakovljevic M, Jovanovic M, **Rancic N**, Vyssoki B, Djordjevic N. LAT Software Induced Savings on Medical Costs of Alcohol Addicts' Care - Results from a Matched-Pairs Case-Control Study. *PLoS One* 2014; 9(11): e111931.

### Радови објављени у истакнутим међународним часописима (M22)

1. **Rancic N**, Erceg M, Radojevic N, Savic S. Medicolegal Characteristics of Firearm Homicides in Belgrade, Serbia: Before, During, and After the War in the Former Yugoslavia. *J Forensic Sci* 2013; 58(6): 1549-1553.
2. Dobričić V, Marković B, Milenković N, Savić V, Jačević V, **Rančić N**, Vladimirov S, Cudina O. Design, Synthesis, and Local Anti-Inflammatory Activity of 17β-Carboxamide Derivatives of Glucocorticoids. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2014; 347(11): 786-797.

### Радови објављени у међународним часописима (M23)

1. Zečević Luković T, Ristić B, Jovanović Z, **Rančić N**, Ignjatović Ristić D, Ćuković S. Complex regional pain syndrome type I in the upper extremity - how much physical therapy and rehabilitation is efficient. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 334-340.
2. **Rančić N**, Ignjatović Ristić D, Radovanović S, Kocić S, Radević S. Sociodemographic and clinical characteristics of hospitalized patients after suicide attempt: a twenty-year retrospective study. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 350-355.
3. Djurović G, **Rančić N**, Savic S. Drunken state in fatally injured drivers of motor vehicles. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(5-6): 359-365. (In Serbian)
4. Ranković A, **Rančić N**, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z, Jakovljević M. Impact of imaging diagnostics on the budget – Are we spending too much ? *Vojnosanit pregl* 2013; 70(7): 709-711.
5. Ristic B, **Rancic N**, Maksimovic M, Ignjatovic-Ristic D. The influence of alcohol intoxication on the severity of injuries suffered by drivers in road traffic accidents. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2013; 39(4): 363-368.
6. Jakovljevic MB, Djordjevic V, Markovic V, Milovanovic O, **Rancic NK**, Cupara SM. Cross-sectional survey on complementary and alternative medicine awareness among health care professionals and students using CHBQ questionnaire in a Balkan country. *Chin J Integr Med* 2013; 19(9): 650-655.
7. Ristić-Ignjatović D, Hinić D, Jakovljević M, Fountoulakis K, Siepera M, **Rančić N**. A ten-year study of depressive symptoms in Serbian medical students. *Acta Clin Croat* 2013; 52(2): 157-163.
8. Ignjatovic-Ristic D, **Rancic N**, Novokmet S, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for lethal outcome in patients with delirium tremens - psychiatrist's perspective: a nested case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12(1): 39. doi:10.1186/1744-859X-12-39.
9. Ignjatović Ristić D, Vasiljević S, **Rančić N**, Ristić B. Difficulties in Proving Medical Errors- Where do we stand? *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(4): 390-394.
10. **Rancic N**, Erceg M, Jakovljevic M, Savic S. Craniocerebral injuries in traffic accidents with fatal outcomes. *Aust J Forensic Sci* 2014; 46(2): 180-193.
11. Vavic N, **Rancic N**, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic Lj, Mikov M. The Influence of Comedication on Tacrolimus Blood Concentration in Patients Subjected to Kidney Transplantation: Retrospective Study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39(4): 243-253.

12. Jakovljevic M, Gutzwiller F, Schwenkglens M, Milovanovic O, **Rancic N**, Varjadic M, Stojadinovic D, Dagovic A, Matter-Walstra K. Costs differentials among monoclonal antibodies-based first-line oncology cancer protocols for breast cancer, colorectal carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma. *JBUON* 2014; 19(3): 1111-1120.
13. **Rancic N**, Rankovic A, Savic D, Abramovic A, Rancic J, Jakovljevic M. Intentional self-poisonings and unintentional poisonings of adolescents with nonfatal outcomes. *J Child Adolesc Subst Abuse* 2015; 24(1): 12-18.
14. Cupurdija V, Lazic Z, Petrovic M, Mojsilovic S, Cekerevac I, **Rancic N**, Jakovljevic M. Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-a-vis clinical severity. *J Bras Pneumol* 2015; 41(1): 48-57.
15. **Rancic N**, Dragojevic-Simic V, Vavic N, Kovacevic A, Segrt Z, Draskovic-Pavlovic B, Mikov M. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanit pregl* 2015; On-line first; DOI: 10.2298/VSP140905005R.
16. Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, **Rancic N**, Jurisevic M, Gutzwiller F, Matter-Walstra K, Jakovljevic M. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. *Vojnosanit pregl* 2015; 72(4): 334-341.
17. Kovačević V, Milosavljević M, **Rančić N**, Daković D. Assessment of the Periodontal Health and Community Periodontal Index in Serbian Military. *Vojnosanit pregl* 2015; 72(10): In press.
18. Vavić N, **Rančić N**, Cikota-Aleksić B, Magić Z, Cimeša J, Obrenčević K, Radojević M, Mikov M, Dragojević-Simić V. The distribution of genetic polymorphism of CYP3A5, CYP3A4 and ABCB1 in patients subjected to renal transplantation. *Vojnosanit pregl* 2015; In press.
19. Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, Tarabar D, **Rancic N**, Jacimovic N, Katic J, Dagovic A, Jakovljevic M. Five-year survival and costs of care in metastatic colorectal cancer: conventional vs. monoclonal antibody - based treatment protocols. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(8): 963-970.

#### Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33)

1. **Rančić N**, Ranković A, Abramović A, Jakovljević M. Radiology Diagnostics and Interventional Radiographics Services Utilization Patterns and Economic Consequences Analysis in a Large Tertiary Care University Hospital-Three Year Trends. Proceedings of the first international symposium for students with papers from mechanical engineering, Vrnjačka Banja, Serbia, June 2011; 85-90.

#### Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

1. **Rancic N**, Erceg M, Savic S. Medicolegal characteristics of firearm homicides. Abstract Book of 6<sup>th</sup> Annual Meeting of the Balkan Academy of Forensic Sciences, Kavala, Greece, June 2009; PATH 112.
3. **Rancic N**, Jovanovic J, Djurovic G, Savic S. Medicolegal importance of defense injuries in case of homicides. Abstract Book of the 7<sup>th</sup> Annual Meeting of Balkan Academy of Forensic Sciences, Tirana, Durrse, Albania, June 2010; PTH 7.
4. Djurovic G, **Rancic N**, Savic S. Drunken state in fatally injured drivers of motor vehicles. Abstract Book of the Fifth YES - Young European Scientist - Meeting, Porto, Portugal, September 2010; PS 88.
5. Marjanovic V, Cokanovic V, **Rancic N**. A successful treatment with calcium by grave Verapamil intoxication. Abstract Book of the 8<sup>th</sup> Southeast European Congress on Xenobiotic Metabolism and Toxicity, Thessaloniki, Greece, October 2010.
6. Djurovic G, **Rancic N**, Karic D, Savic S. Drunken state in fatally injured drivers of motor vehicles. Abstract Book of 6th international Pirogov scientific medical conference of students and young scientists, Moscow, Russia, March 2011; 100.
7. Jakovljevic M, Milovanovic J, Jankovic S, Todorovic N, **Rancic N**, Jestrovic N, Rankovic A, Grabnar I, Jankovic S. Impact of topiramate and valproic acid plasma concentrations on seizure control and drug adverse event frequency, in childhood and adolescent epilepsies. Online Abstract book of 20<sup>th</sup> World congress of neurology accepted abstracts, Marrakesh, Marocco, November 2011; 264, Poster No 88.

8. Jakovljevic M, Rankovic A, **Rancic N**, Jovanovic M, Ivanovic M, Gajovic O, Lazic Z. Radiology diagnostics and interventional radiology services utilization patterns and economic consequences analysis in a large tertiary care University hospital – three year trends. International society for pharmacoconomics and outcomes research (ISPOR) 14<sup>th</sup> Annual European congress, Madrid, Spain, November 2011; Value in Health 2011; 14(7): A358; PHP 136.
9. Jakovljevic M, Rankovic A, **Rancic N**, Jovanovic M, Ivanovic M, Gajovic O, Lazic Z. Radiology Diagnostics, Oncological Radiotherapy, Nuclear Medicine and Interventional Radiographics Services Utilization Patterns and Economic Consequences Analysis in a Large Tertiary Care University hospital - Four Year Trends 2007-2010. Online Abstract book of Japan Health Economoc Association. The 6<sup>th</sup> Annual Meetings: International Session and the 3<sup>th</sup> Joint Meetings of Health Economics Association of Japan, Korea and Taiwan. Tokyo, Japan, September 2011.
10. **Rancic N**, Savic V, Radonjic N, Petronijevic N. Effects of perinatal phencyclidine treatment on acetylcholinesterase activity in rat's brain (experimental model of schizophrenia). Book of abstracts Hospital psychiatry, Medico-deontological and legal topical themes, the 1<sup>st</sup> international congress, Belgrade, Serbia, December 2011; Engrami - časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline 2011; 33(4) Suppl. 1: 210-212; P2-11.
11. Jakovljevic M, Cupara S, Markovic V, Milovanovic M, **Rancic N**, Djordjevic V. CHBQ Nationwide Survey on Attitudes of Health Care Employees Towards Complementary and Alternative Medicine in Serbia. Abstract book of The Jerusalem International Conference on Integrative Medicine, Jerusalem, Israel, May 2012; 47.
12. Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Jovanović J, **Rančić N**. Socio-demographic characteristics and status of teeth in the population of military insured- pilot study. CD Abstract book of 17<sup>th</sup> Congress of the Balkan Military Medical Committee, Belgrade, Serbia, May 2012; 254-255: PP193.
13. Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Jovanović J, **Rančić N**. Periodontal status and status of oral hygiene of the population of military insured- pilot study. CD Abstract book of 17<sup>th</sup> Congress of the Balkan Military Medical Committee, Belgrade, Serbia, May 2012; 255: PP194.
14. Radevic S, **Rancic N**, Ignjatovic Ristic D, Kocic S, Stojanovic Marjanovic V, Radovanovic M. Sociodemographic characteristic of treated patients in the Emergency room (ER) after intentional self poisoning- a ten-year retrospective study. CD Abstract book of 14<sup>th</sup> European Symposium of Suicide and Suicidal Behavior, Tel Aviv-Jaffa, Israel, September 2012; PP371.
15. **Rancic N**, Vavic N, Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic Lj, Mikov M. Tacrolimus blood concentration in patients subjected to renal transplantation: the influence of gender. The Proceedings of the 11th Conference of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Geneva, Switzerland, August 2013, PP214; Clinical Therapeutics 2013;35(8s) 1-2 Suppl.:e85.
16. Miljkovic M, Konstantinovic N, Kovacevic A, **Rancic N**, Suljagic V, Rakonjac B, Vukotic S, Dragojevic-Simic V. Hospital Infections in Internal Medicine Intensive Care Clinic: Incidence, Causative Agents and Antimicrobial Consumption. The Proceedings of the 11th Conference of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Geneva, Switzerland, August 2013, PP070; Clinical Therapeutics 2013; 35(8s) 1-2 Suppl.: e39-40.
17. Jakovljevic M, Jovanovic M, Babic S, **Rancic N**, Lesch O. LAT typology structure in Serbian alcohol addicts - an analysis of therapeutically relevant items. Abstract book of 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA), Warsaw, Poland, September 2013, S08.2; Alcohol and Alcoholism 2013;48(Suppl.1):i10.
18. **Rančić N**, Vavić N, Dragojević-Simić V, Drasković-Pavlović B, Bokonjić D, Mikov M. Tacrolimus blood concentration/dose ratio during the first month after the renal transplantation: the influence of gender. Book of abstracts of V week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 29 November- 01 December 2013; Belgrade: Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences; 2013: 112-113.
19. Kovačević A, **Rančić N**, Tarabar D, Jakovljević M, Dragojević-Simić V. Cost-comparison analysis of patients with colorectal carcinoma treatment: a pilot study. Book of abstracts of V week of hospital

- clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 29 November- 01 December 2013; Belgrade: Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences; 2013: 78-79.
20. Jakovljević M, Jovanović M, **Rančić N**, Babić S, Đorđević N. The impact of LAT typology containing pharmacotherapy guidelines on alcohol addicts' costs of medical care. Book of abstracts of V week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 29 November- 01 December 2013; Belgrade: Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences; 2013: 24-25.
  21. Jakovljević M, Jovanović M, **Rančić N**, Benjamin V, Djordjević N. LAT software attributed net savings on costs of alcohol addicts' hospital care. 22<sup>nd</sup> European Congress of Psychiatry (EPA), Munich, Germany, 1-4 March 2014; P01; European Psychiatry 2014;29(Suppl.1):1. EPA-1505.
  22. Ignjatović Ristić D, **Rančić N**. Depressive symptoms in healthy adolescent- ten years trend. 22<sup>nd</sup> European Congress of Psychiatry (EPA), Munich, Germany, 1-4 March 2014; EPW34; European Psychiatry 2014;29(Suppl.1):1. EPA-1318.
  23. Jaćimović N, Katić J, Vavić N, Mikov M, Kovačević A, Dragojević-Simić V, **Rančić N**. The influence of diuretics on tacrolimus through concentrations in renal transplant recipients. Abstract book of 19<sup>th</sup> Congress of the Balkan Military Medical Committee, Plovdiv, Bulgaria, 7-10 May 2014; 63; OP-61.
  24. **Rančić N**, Vavić N, Dragojević-Simić V, Katić J, Jacimović N, Kovacević A, Mikov M. The influence of proton pump inhibitors on tacrolimus blood concentration in patients subjected to renal transplantation. 51<sup>st</sup> ERA-EDTA congress, 31 May-3 Jun 2014, Amsterdam, The Netherlands; Nephrology Dialysis Transplantation 2014;29(Suppl.3):iii327-328; SP771.
  25. Segrt Z, Djordjević D, **Rančić N**. Comparison of parameters of systolic and diastolic blood pressure and heart after single and combined application of flumazenil and theophylline in acute intoxications with benzodiazepines. Abstractbook of 3<sup>rd</sup> ICMM Pan European Congress of Military Medicine, June 2-6 2014, Belgrade, Serbia; 116-117.
  26. Dobričić V, Marković B, Milenković N, Savić V, Jaćević V, **Rančić N**, Vladimirov S, Čudina O. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of novel 17 $\beta$ -carboxamide steroids. Book of abstracts 4<sup>th</sup> Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network, Hradec Kralove, Czech Republic, 20-22 June 2014; 24: O-6.
  27. Ignjatović-Ristić D, Jović J, **Rančić N**. Suicidally in elderly - correlation between BDI total score and BDI suicidally item 9. Abstractbook of 15<sup>th</sup> European Symposium of Suicide and Suicidal Behavior (ESSSB 15), Tallinn, Estonia, 27-30 August 2014;73; P10.
  28. Dobričić V, Jaćević V, Marković B, **Rančić N**, Vladimirov S, Čudina O. Evaluation of local anti-inflammatory activity of novel soft and prodrug glucocorticoids by croton oil-induced ear edema test. Abstract book of 3<sup>rd</sup> congress of physiological sciences of Serbia with international participation, Belgrade, Serbia, October 29-31 2014; 112.
  29. Rančić J, **Rančić N**, Majstorović N, Biocanin V, Milosavljević M, Jakovljević M. Costs of dental outpatient care – resource use differentials across clinical dentistry branches. International society for pharmacoconomics and outcomes research (ISPOR) 17<sup>th</sup> Annular European congress, Amsterdam, Netherlands, November 2014; Value in Health 2014;17:A607; PSS 21.
  30. Jakovljević M, Gutzwiller F, Schwenkgenks M, Milovanović O, **Rančić N**, Varjacić M, Stojadinović D, Dagović A, Matter-Walstra K. Cost comparison among first line monoclonal antibodies-based oncology treatment protocols. International society for pharmacoconomics and outcomes research (ISPOR) 17<sup>th</sup> Annular European congress, Amsterdam, Netherlands, November 2014; Value in Health 2014;17:A629; PCN 89.
  31. Jakovljević M, Burazeri G, Milovanović O, **Rančić N**, Laaser U. Long Term Perspective on Population Aging and Health Expenditures in Global Emerging Markets - BRICs vs. N-11. Abstractbook of 5th Jerusalem International Conference on Health Policy. Jerusalem, Israel, June 3-5, 2015; 25.
  32. Kovacević A, Dragojević-Simić V, Tarabar D, **Rančić N**, Jacimović N, Katić J, Jakovljević M. Real-life costs and cost-effectiveness of different treatment protocols of metastatic colorectal cancer in five-year period. The Proceedings of the 12th Conference of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Madrid, Spain, 27-30 June 2015; Clinical Therapeutics 2015;37(8s) Suppl.: e82.

### Радови објављени у водећим часописима националног значаја (M51)

1. Jakovljević M, Ranković A, **Rančić N**, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z. Radiology Services Costs and Utilization Patterns estimates in Southeastern Europe - A Retrospective Analysis from Serbia. *Value in Health Regional Issues* 2013; 2(2): 218-225.
2. Rančić J, **Rančić N**, Majstorović N, Biočanin V, Milosavljević M, Jakovljević M. Cost differentials of dental outpatient care across clinical dentistry branches. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2015; 16(1): 25-32.
3. **Rančić N**, Kovacevic A, Dragojevic-simic V. Long term health expenditure changes in selected Balkan countries. *Front. Public Health* 2015;3:152. doi:10.3389/fpubh.2015.00152.

### Радови објављени у часописима националног значаја (M52)

1. Rankovic A, Milovanovic J, Jankovic SV, Todorovic N, **Rančić N**, Jestrovic N, Grabnar I, Jankovic SM, Jakovljevic M. Role of anticonvulsant therapeutic drug monitoring in improving clinical outcomes: an example of 12 adult epilepsy patients. *Ser J Exp Clin Res* 2012; 13(2): 68-71.
2. **Rančić N**, Ranković A, Petronijević M, Jovanović J, Jakovljević M. Analysis of toxicity and tolerance of contrast agents in conventional, CT and MR. *Materia Medica* 2012; 28(3): 673-682. (In Serbian)
3. **Rančić N**, Kovačević A, Miljković M, Daković D, Dragojević-Simić V, Šegrt Z. Cachexia: A disease in itself. *MD Medical Data* 2014; 6(3): 259-265. (In Serbian)
4. **Rančić N**, Šegrt Z, Ranković A, Kovačević A, Savić D, Abramović A, Dragojević-Simić V, Jakovljević M. Gender characteristics in acutely poisoned patients. *MD-Medical data* 2015;7(1): 53-59. (In Serbian)

### Радови објављени у научним часописима (M53)

1. **Rančić N**, Savić D, Jakovljević M. Analytical methods of toxin detection in human samples: Applicability in medical care of acutely poisoned patients. *Naučni časopis urgentne medicine - Halo* 94 2011; 17(1): 34-44. (In Serbian)
2. Knežević M, Jović J, **Rančić N**, Ignjatović-Ristić D. Depression among medical students. *Medicinski časopis* 2012; 46(1): 41-46. (In Serbian)
3. **Rančić N**, Jovanović M, Lazić D, Jakovljević MB. Blood alcohol concentration impact on the traffic accident rates with fatal outcome. *Medicinski časopis* 2012; 46(3): 160-167. (In Serbian)
4. Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Jovanović J, **Rančić N**. Oral health of 20 to 64 years old military insured's measured by DMFT index: A pilot study. *Racionalna terapija* 2013; 5(1): 9-16. (In Serbian)
5. **Rančić N**, Đurović G, Rančić J, Savić S. Medicolegal characteristics of homicides in Belgrade population. *Medicinski časopis* 2013; 47(2): 51-54. (In Serbian)
6. **Rančić N**, Kovačević A, Dragojević Simić V. Importance of pharmacogenetics for therapeutic use of clopidogrel. *Racionalna terapija* 2013; 5(2): 75-83. (In Serbian)
7. Miljković M, Konstantinović N, **Rančić N**, Kovačević A, Bošković B, Dragojević-Simić V. Naltrexone in alcohol and heroin addicts: A literature review. *MD - Medical data* 2013; 5(3): 245-251. (In Serbian)
8. Kovačević A, **Rančić N**, Tarabar D, Dragojević-Simić V. Targeted Therapy and Its Availability in Serbia. *Hospital Pharmacology* 2014; 1(2): 93-101.
9. Miljković M, **Rančić N**, Dragojević-Simić V. Lekovi koji se izdaju bez recepta: aktuelna pozicija nesteroidnih antiinflamatornih lekova. *BOL Bilten udruženja za istraživanje i tretman bola Srbije* 2014; 6: 7-13.
10. Arsenijević Lj, Ranković A, Savić D, Abramović A, **Rančić N**. Retrospective analysis of patients treated for pesticide poisoning at the intensive care unit. *NČ urgent medic HALO* 194 2014; 20(2): 64:76. (In Serbian)



11. Jakovljević MB, Tetsuji Y, Chia Ching C, Stevanović DS, Jovanović MR, Nikić Djuričić KD, **Rančić NK**, Savić DM, Biorac NM, Mihajlović GS, Janković SM. Cost-Effectiveness of Depressive Episode Pharmacological Treatment. *Hospital Pharmacology* 2015; 2(1): 235-245.
12. Miljković M, Konstantinović N, **Rančić N**, Dragojević-Simić V. Opioid-induced androgen deficiency in males (OPIAD syndrome). *Med J (Krag)* 2015; 49(1): 20-25. (In Serbian)

**Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64)**

1. Savić V, **Rančić N**, Petronijević N. Neposredan uticaj perinatalnog tretmana fenilciklidinom na acetilholinesterazu mozga pacova. *Zbornik radova 49. kongresa biomedicinskih nauka, Lepenski vir, Srbija, maj 2008.*
2. Erceg M, **Rančić N**, Savić S. Kraniocerebralne povrede kod smrtno povređenih u sobračajnim nezgodama. *Zbornik radova 50. kongresa biomedicinskih nauka, Lepenski vir, Srbija, maj 2009.*
5. **Rančić N**, Erceg M, Savić S. Sudskomedicinske karakteristike ubistava izvršenih vatrenim oružjem. *Zbornik radova 50. kongresa biomedicinskih nauka, Lepenski vir, Srbija, maj 2009.*
6. Đurović G, **Rančić N**, Savić S. Stanje alkoholisanosti kod smrtno povređenih vozača putničkih vozila. *Zbornik radova 51. kongresa biomedicinskih nauka, Ohrid, Makedonija, april 2010; 306.*
7. **Rančić N**, Jovanović J, Đurović G, Savić S. Forenzički značaj odbrambenih povreda u slučajevima ubistava. *Zbornik radova 51. kongresa biomedicinskih nauka, Ohrid, Makedonija, april 2010; 302.*
8. **Rančić N**, Jakovljević M, Ignjatović-Ristić D, Janjić V. Depresivnost kod studenata medicine. 36. oktobarski zdravstveni dani, Kragujevac, Srbija, oktobar 2011. *Med čas* 2011; 45(supl. 1): 43-4; P20.
9. **Rančić N**, Đurović G, Jovanović J, Savić S. Stanje alkoholisanosti kod smrtno povređenih vozača putničkih vozila. 36. oktobarski zdravstveni dani, Kragujevac, Srbija, oktobar 2011. *Med čas* 2011; 45(supl. 1): 34.
10. Kosanić I, Milosavljević M, Milosavljević A, Rančić J, **Rančić N**, Vukadinović M. Prelomi donje vilice kao posledica fizičkog nasilja. 37. oktobarski zdravstveni dani, Kragujevac, Srbija, oktobar 2012. *Med čas* 2012; 46(supl. 1): 40; P18.
11. **Rančić N**, Vavić N, Dragojević-Simić V, Drašković-Pavlović B, Jaćimović N, Katić J, Mikov M. Uticaj pola na doziranje takrolimusa kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. 38. oktobarski zdravstveni dani, Kragujevac, Srbija, oktobar 2013. *Med čas* 2013; 47(Suplement 1): 33-34; P2.
12. Rančić J, **Rančić N**, Majstorović N, Biočanin V, Milosavljević M, Jakovljević M. Ekonomsko opterećenje stomatološkim zdravstvenim uslugama – razlike između kliničkih grana. 38. oktobarski zdravstveni dani, Kragujevac, Srbija, oktobar 2013. *Med čas* 2013; 47(Suplement 1): 34; P3.
13. **Rančić N**, Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Rančić J. Stanje temporomandibularnog zgloba- uticaj pola i starosti. 38. oktobarski zdravstveni dani, Kragujevac, Srbija, oktobar 2013. *Med čas* 2013; 47(Suplement 1): 35-36; P6.
14. Katić J, Jaćimović N, **Rančić N**, Tarabar D, Dragojević-Simić V, Kovačević A. Korelacija direktnih medicinskih troškova i kliničkih parametara kod pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma. *Knjiga sažetaka 55. kongresa studenata biomedicinskih nauka, Vrnjačka banja, Srbija, april 2014; 668.*
15. Rančić J, **Rančić N**, Majstorović N, Biočanin V, Milosavljević M, Jakovljević M. Značaj preventivne i dečje stomatologije iz ugla farmakoeonomije. *Zbornik referata i rezimea XXX simpozijuma zdravstvenog vaspitanja u stomatologiji, Beograd, Srbija, jun 2014. Stom Glas S* 2014; 140; 025.
16. **Rančić N**, Jaćimović N, Katić J, Vavić N, Mikov M, Dragojević-Simić V. Uticaj konkomitantne terapije na koncentraciju takrolimusa u krvi u pacijenata sa transplantiranim bubregom. *Knjiga sažetaka 3. kongresa nefrologa Srbije, 23-26. oktobar 2014, Beograd, Srbija; 26.*
17. Mijušković M, Radojević M, Vavić N, Obrenčević K, Ignjatović LJ, Maksić Đ, Terzić B, Pilčević D, Tadić-Pilčević J, Petrović M, Čukić Z, **Rančić N**, Jovanović D. Faktori rizika za nastanak posttransplantacionog dijabetesa- iskustva našeg centra. *Knjiga sažetaka 3. kongresa nefrologa Srbije, 23-26. oktobar 2014, Beograd, Srbija; TB14: 70.*
18. Vavić N, Radojević M, Obrenčević K, Ignjatović LJ, Kovačević Z, Jovanović D, Maksić Đ, Rabrenović V, **Rančić N**. Rezultati dugoročnog preživljavanja grafta kod predijalizne transplantacije

bubrega na vojnomedicinskoj akademiji. Knjiga sažetaka 3. kongresa nefrologa Srbije, 23-26. oktobar 2014, Beograd, Srbija; 23.

19. Dragojevic-Simic V, Mikov M, **Rancic N**, Vavic N. Therapeutic drug monitoring: current status and future? Book of abstracts of VI week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 28-29 November 2014; Belgrade: Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences; 2014: 50-51.

#### **Поглавља у књигама**

1. **Rančić N**, Bokonjić D. Statističke metode u farmakokinetici. U: Osnovi farmakokinetike sa biofarmacijom. Mikov M, urednik. Novi Sad: Ortomedics; 2014: 55-58. ISBN 978-86-86767-50-9.
2. **Rančić N**. Ekonomsko opterećenje zdravstvenih sistema traumatizmom i trovanjima. U: Jakovljević M, urednik. Zdravstvena ekonomija sa farmakoekonomijom za studente medicinskih nauka. Prvo izdanje 2014. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu; 2014: 126-134. ISBN 978-86-7760-082-2. [COBISS.SR-ID 207514636] CIP 614:33(075.8).
3. **Rančić N**. Studije poređenja troškova. U: Jakovljević M, urednik. Zdravstvena ekonomija sa farmakoekonomijom za studente medicinskih nauka. Prvo izdanje 2014. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu; 2014: 416-419. ISBN 978-86-7760-082-2. [COBISS.SR-ID 207514636] CIP 614:33(075.8).

#### **Преводи научних публикација и извора**

1. Prevodilac više poglavlja sa engleskog na srpski jezik u knjizi "Lesch OM, Walter H, Wetschka C, Hesselbrock M, Hesselbrock V. Alcohol and Tobacco, Medical and Sociological Aspects of Use, Abuse and Addiction. WienNewYork: Springer; 2011." Alkohol i duvan: Medicinski i sociološki aspekti korišćenja, zloupotrebe i zavisnosti. Beograd: Konras, 2012. ISBN 978-86-7552-056-6.



ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-  
број уписа

Немања Ранник  
33/2010

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Процена ефикасности концентрација/доза шахрашиноса као  
параметра за терапијски одговорност у пацијентима са различитим  
стањима функције бубрега

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Крагујевцу, 04.09.2015.

Потпис аутора

Н. Ранник

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ненађа Ранџић  
Број уписа 33/2010  
Студијски програм Молекуларна медицина - Клиника и експериментална фармакологија  
Наслов рада Процесна ефикасност конгениталних дефеката хепатолинеалног метаболизма код новорођенчади израелјски мотива  
Ментор проф. др Биљанка Радојевић - Симић  
Потписани Ненађа Ранџић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијана Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 01.09.2015.

Н. Ранџић

**ОБРАЗАЦ 3.**

**Изјава о коришћењу**

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:  
~~Процела етанол концентрата/доза макардина као јачањера за~~  
~~серамски мониторинг у макула ретиналних инфламација и сфера~~  
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

**Потпис аутора**

У Крагујевцу, 01.09.2015.

Н. Ратковић.