

# IZAZOVI U DOZIRANJU VANKOMICINA KOD OŠTEĆENJA MOZGA IZAZVANIH TRAUMOM

Milijana Miljković, Viktorija Dragojević-Simić, Aleksandra Kovačević, Dušica Stamenković, Tatjana Đurasinović, Dejan Kostić, Nemanja Rančić  
Vojnomedicinska akademija

---

XIV Nedelja Bolničke kliničke farmakologije

Sekcija za kliničku farmakologiju “Dr Srdjan Djani Marković”

Srpsko lekarsko društvo

24-25 Decembar 2022



- Traumatska povreda mozga je teško stanje koje je često komplikovano infekcijama, koje otežavaju oporavak, produžavaju lečenje i povećavaju mortalitet.
- Gram pozitivne bakterije su najčešći uzročnici infekcija nakon kraniotomija.
- Vankomicin, triciklični glikopeptidni baktericidni antibiotik, koristi se za lečenje multirezistentnih gram-pozitivnih bakterijskih infekcija (MDRI), uključujući i one izazvane *Staphylococcus aureus*-om (MRSA) i *Enterococcus faecium*-om koje su otporne na meticilin.
- Vankomicin je tretman prve linije za gram-pozitivnu bakterijsku infekciju nakon neurohirurških intervencija, a njegova koncentracija na kraju doznog intervala je povezana sa njegovom terapijskom efikasnošću.

## Farmakokinetičke karakteristike vankomicina

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| Vezivanje za proteine plazme | 30%       |
| Volumen distribucije (L/kg)  | 0.39±0.06 |
| Klirens (ml/min/kg)          | 0.79±0.22 |
| Vreme polueliminacije (h)    | 4-6       |
| Eliminacija urinom (%)       | 75-90     |

- Oštećenje mozga izazvano traumom je često praćeno hipermetabolizmom i povećanim bubrežnim klirensom.
- Povećan bubrežni klirens je fenomen koji karakteriše povećan klirens kreatinina iznad  $130 \text{ mL/min/1,73m}^2$  i povezan je sa smanjenim koncentracijama određenih antibiotika u krvi, kao što je vankomicin.
- Povećan bubrežni klirens može biti razlog neuspeha lečenja.
- Metoda merenja koncentracije antibiotika u krvi je posebno važna kod ovih pacijenata.

## Prikaz slučaja

- Pacijent star 19 godina primljen u jedinicu intenzivne nege zbog politraume zadobijene u saobraćajnoj nesreći. Pri prijemu prisutna povreda glave u vidu otvorenog preloma baze lobanje, masivnog edema mozga i prisustvom krvi u sve četiri komore. Uz opisane promene prisutne kontuzione povrede grudnog koša. Pacijent odmah po prijemu zbrinut neurohirurški pri čemu je načinjena dekompresivna bifrontalna kraniotomija.
- Inflamatorni parametri su bili povećani tokom postoperativnog perioda.
- Empirijska antimikrobna terapija uključivala je meropenem 1g/8 h, vankomicin 1g/12 h i 200 mg/dan flukonazola.

- Tokom praćenja stanja pacijenta od početka hospitalizacije, prisutne su niske vrednosti kreatinina u serumu, dok su se vrednosti ureje kretale u granicama referentnih vrednosti. Takođe su prisutne niže vrednosti ukupnih proteina u serumu.
- Uzorci krvi za merenje koncentracije vankomicina su uzimani na kraju doznog intervala, pola sata pre naredne doze, u toku ravnotežnog stanja leka.
- Koncentracije vankomicina su merene CMIA metodom  
*(ARCHITECT i1000SR Abbott Laboratories; Abot Park, Illinois, SAD).*

## Laboratorijski nalazi na dan merenja koncentracije vankomicina

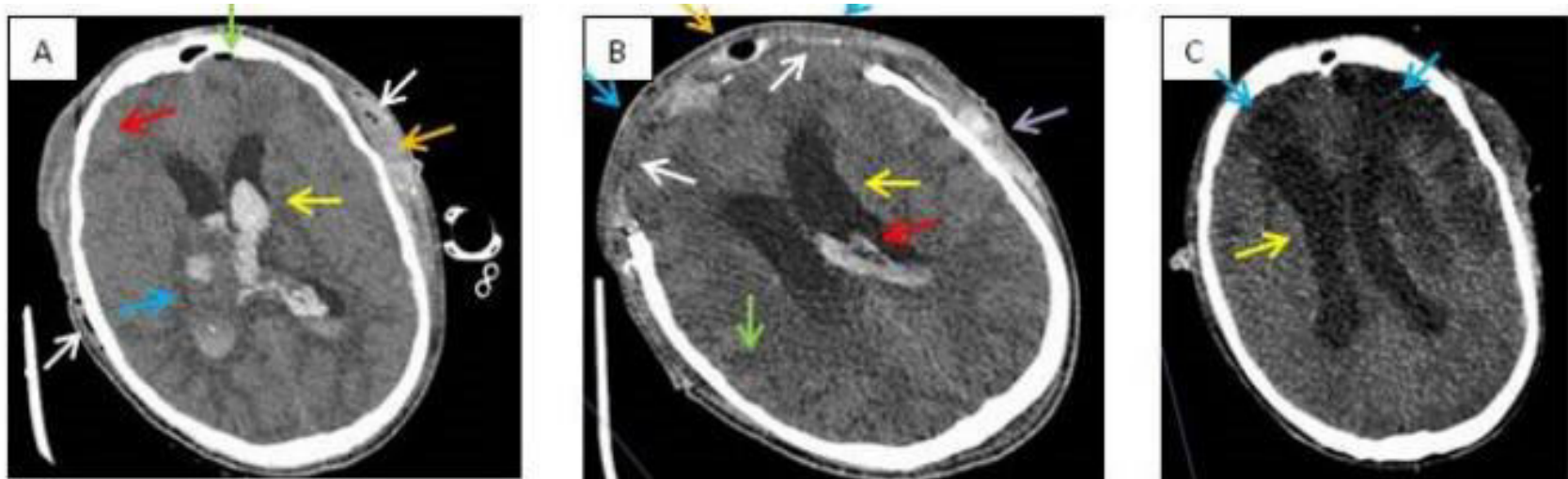
| Laboratorijski parametri     | Doza vankomicina 1g/12h   | Doza vankomicina 1g/8h    | Doza vankomicina 1g/8h    |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Le                           | 8.59 x10 <sup>9</sup> g/L | 7.02 x10 <sup>9</sup> g/L | 6.53 x10 <sup>9</sup> g/L |
| Urea                         | 6.6 mmol/l                | 6.1 mmol/l                | 6.7 mmol/l                |
| Kreatinin                    | 46 µmol/L                 | 34 µmol/L                 | 40 µmol/L                 |
| Klirens kreatinina [ml/min]* | 242                       | 328                       | 279                       |
| Proteini (ukupni)            | 58 g/L                    | 51 g/L                    | 50 g/L                    |
| CRP                          | 225.36 mg/L               | 146.06 mg/L               | 95.59 mg/L                |
| Koncentracija vankomicina    | 1.33 µg/ml                | 2.37 µg/ml                | 2.32 µg/ml                |

\*Klirens kreatinina izmeren *Cockcroft Gault*-ovom formulom.

- Izmerene su subterapijske koncentracije vankomicina u toku lečenja.
- Urađeno je naknadno prilagođavanje doze vankomicina na 1g/8 h i postignute koncentracije u plazmi su i dalje bile ispod željenog terapijskog opsega.
- Dalje lečenje vankomicinom je obustavljeno i vankomicin je zamenjen drugim antibiotikom u skladu sa antibiogramom.



- Minimalna ciljna koncentracija od 15–20 mg/mL je potrebna da se postigne  $AUC_{0-24}:MIC \geq 400$  za invazivne MRSA infekcije kod odraslih.
- Učestalost praćenja koncentracije vankomicina treba biti zasnovana na kliničkoj proceni, a svakodnevno praćenje je potrebno sprovoditi kod hemodinamski nestabilnih pacijenata.



**Figure 1:** Multi-slice Computed Tomography scan without contrast agent application: axial section. In figure 1A, we can see intracerebral hematoma localized in the basal ganglia (blue arrow) with intraventricular bleeding that had been developing throughout the postoperative period (yellow arrow), diffuse brain parenchyma edema (red arrow), pneumocephalus (green arrow), bilateral subcutaneous emphysema temporally (white arrow) with subgaleal hematoma temporally left (orange arrow). Figure 1B presents the state after bilateral frontal osteoclastic craniotomy (blue arrow), left lateral ventricle ventricular system dilatation (yellow arrow) with hemorrhagic contents (red arrow), diffuse brain parenchymal edema (green arrow) with extracranial herniation (white arrow), frontal epicranial hematoma with gas inclusion (orange arrow) and subgaleal hematoma on the left side (purple arrow). Figure 1C presented the state after bilateral frontal osteoclastic craniotomy: bilateral frontal diffuse chronic ischemia zone (blue arrow) and dilated ventricular system (yellow arrow).

- Povećan bubrežni klirens ( $\text{CrCL} > 130 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) prisutan je kod više od 70% pacijenata sa traumatskim oštećenjem mozga.
- Dovodi do neočekivano nižih koncentracija vankomicina, što ima za posledicu suboptimalnu izloženost ovom leku, čime se povećava rizik od neuspeha lečenja.
- Osnovni mehanizmi povećanog bubrežnog klirensa su nepoznati.
- Tubularne i neuroendokrine promene doprinose razvoju povećanog bubrežnog klirensa.

Predisponirajući faktori za nastanak povećanog bubrežnog klirensa:

- uzrast < 50 godina,
- muški pol,
- visok dijastolni krvni pritisak,
- trauma,
- odsustvo dijabetesa,
- dužina hospitalizacije u jedinici intenzivne nege.

- Identifikacija ovih pacijenata je od suštinskog značaja jer oni mogu imati povišenu funkciju bubrega u prisustvu normalne koncentracije kreatinina u serumu.
- Standardne matematičke procene brzine glomerularne filtracije, kao što je Cockcroft-Gault, u ovom slučaju, su nedovoljno pouzdane.
- Dalje povećanje doze antibiotika na osnovu nižih serumskih koncentracija predstavlja rizik od prekomernog izlaganja i nefrotoksičnosti.

- Neophodna su dalja istraživanja farmakokinetike vankomicina kod ovih pacijenata, kao i sprovođenje rutinskog terapijskog monitoringa lekova u cilju bolje optimizacije doziranja ovog leka.