

# Važnost razumijevanja farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa antibiotika u individualiziranom pristupu liječenju pneumonije kod mehanički ventiliranih bolesnika

---

Stepan, Sanja

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:094912>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sanja Stepan

VAŽNOST RAZUMIJEVANJA FARMAKOKINETIČKO -  
FARMAKODINAMIČKIH ODNOSA ANTIBIOTIKA U  
INDIVIDUALIZIRANOM PRISTUPU LIJEČENJU PNEUMONIJE KOD  
MEHANIČKI VENTILIRANIH BOLESNIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sanja Stepan

VAŽNOST RAZUMIJEVANJA FARMAKOKINETIČKO -  
FARMAKODINAMIČKIH ODNOSA ANTIBIOTIKA U  
INDIVIDUALIZIRANOM PRISTUPU LIJEČENJU PNEUMONIJE KOD  
MEHANIČKI VENTILIRANIH BOLESNIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof.dr.sc. Bruno Baršić

Specijalistički rad obranjen je dana 29.11.2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Petra Turčić
2. prof.dr.sc. Bruno Baršić
3. izv.prof.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 69 listova.

## PREDGOVOR

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prof. dr.sc. Brune Baršića, dr.med.

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Bruni Baršiću na stručnom vodstvu, pomoći i susretljivosti tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovoga rada prikazati važnost razumijevanja i poznavanja farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa antibiotika u individualiziranom doziranju lijeka i postizanju učinkovitog liječenja pneumonije kod mehanički ventiliranih bolesnika.

**Materijali i metode:** Napravljen je sustavni i retrospektivni pregled stručne i znanstvene literature. Pretražene su trenutno važeće smjernice, publikacije stručnih institucija, terapijski priručnici te drugi raspoloživi izvori relevantni za temu rada. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (Medline/Pubmed, Cochraine, ScienceDirect i Up to date) uključivale su sljedeće pojmove: engl. *antibiotics, dosage, pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships, ventilator-associated pneumonia – etiology, pathogenesis, clinical manifestations, patient characteristics, pharmacotherapy.*

**Rezultati:** U radu je sistematično prikazana pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika, uključujući etiologiju, patogenezu, kliničku sliku, prognozu i farmakoterapiju bolesti. Prisutnost uzročnika sa smanjenom osjetljivošću i patofiziološke promjene u organizmu mehanički ventiliranih bolesnika utječu na farmakokinetiku antibiotika i povećavaju rizik od suboptimalnog doziranja lijeka. Suboptimalno doziranje smanjuje vjerojatnost postizanja farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa antibiotika potrebnih za postizanje učinkovite koncentracije lijeka na mjestu infekcije i povezano je s lošim terapijskim ishodom. Individualizacijom doziranja mogu se postići optimalne koncentracije antibiotika u intervalu doziranja kako bi se osigurala učinkovita terapija i smanjio rizik od pojave toksičnosti i razvoja antimikrobne rezistencije.

**Zaključak:** Odabir antibiotika i doziranje potrebno je individualizirati za svakog bolesnika u skladu s njegovim specifičnim karakteristikama, a poznavanje povezanosti ishoda liječenja s farmakokinetičko-farmakodinamičkim odnosima lijeka može koristiti u osiguravanju optimalne terapije.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this paper is to show the importance of understanding and knowing the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of antibiotics in individualized drug dosing and achieving effective treatment of Ventilator-associated pneumonia.

**Subjects and methods:** A systematic and retrospective review of professional and scientific literature was made. Currently valid guidelines, professional institutions publications, therapeutic manuals and other available sources relevant to the topic of the work were searched. Keywords for searching the databases (Medline/Pubmed, Cochraine, ScienceDirect and Up to date) included the following terms: antibiotics, dosage, pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships, ventilator-associated pneumonia – etiology, pathogenesis, clinical manifestations, patient characteristics, pharmacotherapy.

**Results:** The paper systematically presents ventilator-associated pneumonia, including etiology, pathogenesis, clinical manifestations, prognosis and pharmacotherapy of the disease. The presence of pathogens with reduced sensitivity and physiological changes in the organism of mechanically ventilated patients affect the pharmacokinetics of antibiotics and increase the risk of suboptimal drug dosing. Suboptimal dosing reduces the likelihood of achieving the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of antibiotics necessary to achieve effective drug concentrations at the site of infection and is associated with poor therapeutic outcomes. By individualizing the dosage, optimal antibiotic concentrations can be achieved in the dosing interval to ensure effective therapy and reduce the risk of toxicity and the development of antimicrobial resistance.



**Conclusion:** The choice of antibiotics and dosing must be individualized for each patient in accordance with his specific characteristics, and knowledge of the relations between treatment outcomes and the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the drug in ensuring optimal therapy.

## SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. Pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika (VAP) .....	2
1.1.1 Etiologija VAP-a.....	3
1.1.2. Patogeneza VAP-a .....	5
1.1.3. Dijagnoza i klinička slika VAP-a .....	5
1.1.4. Prognoza VAP-a. ....	8
1.1.5. Liječenje VAP-a.....	8
1.2. Fizikalno-kemijska svojstva antibiotika .....	12
1.3. Farmakokinetika i farmakodinamika antibiotika.....	13
1.3.1. Farmakokinetički parametri .....	14
1.3.2. Farmakodinamički parametri .....	15
1.4. Farmakokinetičko-farmakodinamički odnosi.....	17
1.4.1. Klinička primjena PK-PD odnosa antibiotika.....	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	24
3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....	25
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	26
4.1. Promjene u farmakokinetici antibiotika kod VAP bolesnika .....	26
4.2. Antibiotici u liječenju VAP-a .....	28
4.2.1. $\beta$ -laktami .....	28
4.2.1.1. Penicilini .....	29
4.2.1.2. Cefalosporini.....	32
4.2.1.3. Karbapenemi .....	36
4.2.2. Vankomicin.....	39
4.2.3. Linezolid .....	40

4.2.4. Teikoplanin .....	42
4.2.5. Aminoglikozidi .....	43
4.2.6. Fluorokinoloni.....	45
4.2.7. Kolistin.....	46
4.3. Optimalno doziranje antibiotika u VAP bolesnika .....	48
5. ZAKLJUČAK .....	53
6. LITERATURA.....	54
7. POPIS KRATICA .....	67
8. ŽIVOTOPIS .....	69

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Bolnička pneumonija najčešća je infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja uz smrtnosti od 33 do 71 % (1). Za učinkovito liječenje potrebno je što prije postaviti dijagnozu i započeti učinkovitu antimikrobnu terapiju (2). Uz pravilan odabir antibiotika, njegovo optimalno doziranje jedan je od ključnih čimbenika odgovornih za povoljan ishod liječenja kako bi se osigurala minimalna toksičnost i prevenirala antimikrobna rezistencija. Optimalno doziranje antibiotika zahtijeva poznavanje farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa upotrijebljenog antibiotika. Doziranje antibiotika može biti izazovno zbog različitih čimbenika, uključujući jedinstvene patofiziološke promjene u organizmu kritično bolesnih pacijenata i prisutnosti mikroorganizma sa smanjenom osjetljivošću (3). Na farmakokinetiku-farmakodinamiku antibiotika mogu utjecati tri glavna čimbenika: karakteristike pacijenta, lijeka i patogenog mikroorganizma (4). Farmakokinetika i farmakodinamika antibiotika u kritično bolesnih pacijenata značajno se razlikuju od skupina bolesnika iz čijih su podataka definirani standardni intervali doziranja (5). Zbog tih varijabilnosti mnogi pacijenti ne mogu postići ciljne farmakokinetičko-farmakodinamičke odnose za koje se zna da su povezani s većom vjerojatnošću pozitivnog terapijskog ishoda. Propisivanje standardnih doza i intervala doziranja uzrokuje niže terapijske koncentracije lijeka u organizmu, što dovodi do neuspjeha liječenja ili razvoja rezistentnih mikroorganizama (6). Optimalni farmakokinetičko-farmakodinamički odnos može se postići promjenom intervala doziranja lijeka, primjenom viših doza ili kontinuiranom primjenom lijeka. Stoga je cilj ovoga rada prikazati povezanost ishoda liječenja s postizanjem optimalnog farmakokinetičko-farmakodinamičkog odnosa antibiotika kod mehanički ventiliranih bolesnika.

## 1.1. PNEUMONIJA KOD MEHANIČKI VENTILIRANIH BOLESNIKA (VAP)

Bolnička ili nozokomijalna pneumonija akutna je upala plućnog parenhima koja se razvija 48 – 72 sata nakon hospitalizacije, a nije bila prisutna niti je bila u inkubaciji kod bolesnika u trenutku prijema u bolnicu. Rizik nastajanja bolničke pneumonije povisuju endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija.

Prema smjernicama Američkog pulmološkog društva (engl. *American Thoracic Society*) i Američkog društva zaraznih bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*) iz 2016. godine (ATS/IDSA), razlikuju se sljedeće vrste bolničkih pneumonija:

1. Bolnička pneumonija u užem smislu (engl. *Hospital-acquired pneumonia*, HAP). HAP je pneumonija koja je nastala 48 sati nakon prijema u bolnicu, a kod prijema u bolnicu nije bila u inkubaciji. Najčešće nastaje izvan jedinica intenzivnog liječenja i vodeći je uzrok smrti među bolničkim infekcijama. Ukupna smrtnost povezana s HAP-om procjenjuje se na 20 – 50 %.
2. Pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika (engl. *Ventilator-associated pneumonia*, VAP). VAP je pneumonija koja nastaje u intubiranog pacijenta 48 sati nakon započete mehaničke ventilacije najčešće u jedinicama intenzivnog liječenja. Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji imaju 6 – 21 puta veći rizik nastanka pneumonije u usporedbi s bolesnicima koji dišu bez respiratora (7).

Respirator je stroj koji se koristi za pomoć pacijentu pri disanju isporučivanjem kisika kroz cijev postavljenu u pacijentova usta, nos ili kroz traheostomu, odnosno otvor na prednjoj strani vrata (8). Cijev respiratora mogu kolonizirati patogene bakterije ubrzo nakon intubacije ili traheostomije, a do infekcije dolazi kad mikroorganizmi dospiju u pacijentova pluća.

VAP se u prosjeku razvije kod 9 – 27 % pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, a čini 86 % svih bolničkih pneumonija i produljuje hospitalizaciju bolesnika za 4 – 9 dana (9). VAP je druga

najčešća infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja, gdje se liječe kritično bolesni pacijenti, a najčešća infekcija kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Smrtnost od VAP-a vrlo je velika, a uvelike ovisi i o pacijentovoj osnovnoj bolesti i ostalim komorbiditetima (10).

### 1.1.1. ETIOLOGIJA VAP-a

Prema vremenu nastanka koje je proteklo od dana prijema u bolnicu razlikuju se rana i kasna bolnička pneumonija. Rana bolnička pneumonija je pneumonija koja nastaje unutar 4 dana nakon hospitalizacije. Ako je pneumonija nastala nakon četvrtog dana hospitalizacije radi se o kasnoj bolničkoj pneumoniji. Rana bolnička pneumonija u pravilu posjeduje istu etiologiju kao i izvanbolničke pneumonije i često je uzrokovana bakterijama osjetljivim na antibiotike.

Kod rane bolničke pneumonije prevladavaju uzročnici koji koloniziraju sluznicu respiratornog sustava u izvanbolničkih pacijenata kao što su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin (MSSA), crijevne gram-negativne bakterije osjetljive na antibiotike, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* vrste, *Proteus* vrste, *Acinetobacter* vrste i *Serratia marcescens*. (7). Kasnije pneumonije se teže liječe jer su češće uzrokovane multirezistentnim bakterijama kao što su *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* otporan na penicilin, *Acinetobacter baumannii* otporan na karbapeneme, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* vrste koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (engl. *Extended Spectrum Beta-Lactamase*, ESBL). Multirezistencija (engl. *multidrug resistance*, MDR) podrazumijeva otpornost uzročnika na dva ili više uobičajenih antibiotika koji se primjenjuju za njegovo liječenje (11).

Tablica 1. Postotak mikrobiološki dokazanog uzročnika pneumonije kod mehanički ventiliranih bolesnika i mogući mehanizam rezistencije - modificirano prema (12)

Uzročnici VAP-a	% mikrobiološki dokazanog uzročnika	Mogući mehanizam rezistencije
<b>Gram pozitivni koki</b>	<b>39,3</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (SA)	36,8	
meticilin rezistentan SA	24,4	proizvodnja proteina koji veže penicilin sa smanjenim afinitetom za beta-laktamske antibiotike kodiran mecA genom
meticilin osjetljiv SA	12,4	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,5	
<b>Gram negativne bakterije</b>	<b>60,7</b>	
Enterobacter vrsta	3,2	proizvodnja ESBL posredovana plazmidom, plazmidne AmpC β-laktamaze
<i>Escherichia coli</i>	3,5	proizvodnja ESBL posredovana plazmidom, plazmidne AmpC β-laktamaze
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,1	proizvodnja ESBL posredovana plazmidom, plazmidne AmpC β-laktamaze
<i>Serratia marcescens</i>	2,8	proizvodnja ESBL posredovana plazmidom, plazmidne AmpC β-laktamaze
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21,3	pojačana regulacija efluksnih pumpi, smanjena ekspresija porinskog kanala vanjske membrane, plazmidne metalo-beta-laktamaze
<i>Acinetobacter</i> vrste	8,8	proizvodnja metaloenzima ili karbapenemaza
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10,4	
Ostali	8,6	

Odabir pravog antibiotika ovisi o predviđanju, vrsti i mehanizmima otpornosti uzročnika infekcije. Učestalost specifičnih MDR uzročnika može biti varijabilan među bolnicama, unutar same bolnice i među različitim populacijama pacijenata (13). Prilikom odluke o empirijskoj terapiji VAP-a potrebno je ustanoviti jesu li prisutni čimbenici rizika za MDR infekciju. Čimbenici rizika MDR infekcije kod VAP pacijenata su: primjena antibiotika posljednjih 90 dana; aktualna hospitalizacija u trajanju duljem od 5 dana; hospitalizacija tijekom posljednjih 90 dana koja je trajala dulje od 2 dana; lokalna bolnička i izvanbolnička rezistencija uzročnika na antibiotike; imunokompromitirajuća bolest i/ili terapija imunosupresivima; stanje bolesnika kao što je septički šok i loš funkcionalni status (10).

### **1.1.2. PATOGENEZA VAP-a**

Patogeneza VAP-a određena je složenim međudjelovanjem endotrahealnog tubusa, prisutnim čimbenicima rizika, virulencijom uzročnika infekcije i imuniteta bolesnika. Prisutnost endotrahealnog tubusa najvažniji je čimbenik rizika jer pospešuje mikroaspiraciju uzročnika infekcije supresijom prirodnog obrambenog mehanizma koji uključuje refleks kašlja glotisa i grkljana. Uzročnici infekcije mogu kolonizirati donji dišni sustav putem: mikroaspiracije za vrijeme same intubacije; razvojem biofilma prepunog bakterija (obično gram-negativnih bakterija) unutar endotrahealnog tubusa; skupljanjem i curenjem sekreta oko tubusa; oštećenjem mukocilijarnog klirensa sekreta koji ovisi o protoku sluzi unutar dišnih putova. Uzročnici također mogu biti aspirirani iz gastrointestinalnog sustava, sinusa, nazofarinksa i orofaringsa. Prisutnost endotrahealnog tubusa povećava mogućnost aspiracije bakterija iz orofaringsa ili iz gastrointestinalnog sustava u pluća (14). VAP se češće javlja u pacijenata kod kojih su prisutne opsežne opekline, mehanička ventilacija, kardiorakalne operacije, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) ili trauma glave. Lijekovi koji se koriste za smanjivanje kiseline u probavnom sustavu, kao što su antacidi i inhibitori protonske pumpe, također mogu povećati rizik od pojave VAP-a. Pacijenti se mogu zaraziti i inhalacijom uzročnika iz bolničkog prostora ili ih može zaraziti bolničko osoblje ako ne održava pravilnu higijenu ruku i medicinskog pribora (15).

### **1.1.3. DIJAGNOZA I KLINIČKA SLIKA VAP-a**

Klinička slika VAP-a uključuje kliničke znakove gnojnog sputuma, povišenu tjelesnu temperaturu, poremećaj disanja, prisutnost leukocita u aspiratu dušnika i mikrobiološku prisutnosti uzročnika infekcije uz radiološki dokazanu upalu pluća. Dijagnoza VAP-a



postavlja se na temelju kliničke slike, radiološke dijagnostike i mikrobiološkim ispitivanjem. Ponekad je vrlo teško dijagnosticirati VAP jer klinički nalazi nisu specifični. Da bi se poboljšala osjetljivost i specifičnost dijagnoze, može se izračunati CPIS zbroj (engl. *Clinical Pulmonary Infection Score*). CPIS zbroj je klinički pokazatelj plućne infekcije izražen kao brojčani rezultat koji predviđa vjerojatnost za infekciju VAP-om kombiniranjem kliničkih, fizioloških, radioloških i mikrobioloških parametara. Svaki zbroj veći od 6 upućuje na pneumoniju.

Tablica 2. Klinički pokazatelj plućne infekcije – CPIS zbroj (16)

<b>CPIS zbroj</b>			
<b>Dijagnostički parametar</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>temperatura (°C)</b>	≥36,5 i ≤38,4	≥38,5 i ≤38,9	≥39 i ≤36,5
<b>leukociti u krvi (10<sup>9</sup>/L)</b>	≥4 ili ≤11	<4 ili ≥11	nezreli oblici >50%
<b>trahealna sekrecija</b>	nema	nepurulentna sekrecija	purulentna sekrecija
<b>oksigenacija (mmHg)</b>	>240 ili ARDS		≤240, bez ARDS
<b>rengenogram pluća</b>	nema infiltrata	difuzni infiltrat	ograničeni infiltrat
<b>progresija plućnog infiltrata</b>	nema		ima
<b>mikrobiologija</b>	odsutnost patogena	porast patogena	porast iste bakterije viđene kod bojanja po Gramu

Međutim, u mnogim kliničkim studijama CPIS zbroj nije se pokazao zadovoljavajućim u dijagnosticiranju bolničke pneumonije. Smjernice ATS/IDSA iz 2016. preporučuju da se kod uvođenja antibiotske terapije za bolesnike sa sumnjom na VAP umjesto CPIS zbroja i dijagnostičkih parametara koriste samo dijagnostički parametri. Preporučuje se klinička dijagnoza na temelju novonastalog plućnog infiltrata uz klinički dokaz da je infiltrat infektivnog podrijetla, što uključuje povišenu tjelesnu temperaturu, prisutnost gnojnog sputuma, leukocitozu i smanjenu oksigenaciju.

Tipični znakovi upale otkrivaju se kliničkim pregledom, a potvrđuju radiološkom dijagnostikom pluća i srca. Ako je upalni infiltrat nastao u alveolama, radi se o alvelarnoj (bakterijskoj) pneumoniji, a ako je upalni infiltrat u intersticiju, radi se o intersticijskoj (atipičnoj) pneumoniji.

Osim kliničke procjene i radiološke dijagnostike, za točnu dijagnozu potrebna je izolacija uzročnika infekcije i kvantitativna analiza mikrobiološkog uzorka.

Za mikrobiološku analizu potrebno je uzeti uzorak iz donjih dišnih puteva. Uzorci se mogu uzeti invazivnim metodama i neinvazivnim metodama. Invazivne metode uključuju uzimanje uzorka kroz bronhoskop, aspiracijom pomoću četkice (engl. *Protected specimen brush*) ili bronhoalveolarnom lavažom (BAL). BAL je metoda kod koje se uzorak dobije na način da se dio pluća ispire sterilnom fiziološkom otopinom nakon uvođenja fleksibilnog bronhoskopa. Međutim, današnje smjernice preporučuju uzimanje uzorka neinvazivnom metodom. Endotrahealni aspirat je neinvazivna metoda kod koje se sterilnim kateterom aspirira endotrahealni sadržaj.

Ispitivanjem antibiotske osjetljivosti potvrđuje se osjetljivost izolata na odabranu empirijsku terapiju. Mikrobiološka analiza važna je kako bi se na vrijeme osigurala promjena odgovarajuće antibiotske terapije ako empirijski propisani antibiotik nije djelotvoran na izolirani uzročnik, odnosno kako bi se otkrili rezistentni i multirezistentni uzročnici. Također, na temelju rezultata mikrobiološke analize može se započeti ciljana terapija antibiotikom užeg spektra djelovanja, što smanjuje pojavu mikrobiološke rezistencije i nuspojave lijeka. (17, 18).

Dijagnoza se može potvrditi i serološkom dijagnostikom. Ova metoda temelji se na dokazivanju porasta titra specifičnih protutijela u uzorcima seruma. Uzorci se uzimaju na početku bolesti, a zatim nakon 2 do 3 tjedna. Utvrđivanjem najmanje četverostrukog porasta titra protutijela, može se dijagnosticirati stvarni uzročnik infekcije (19).

#### **1.1.4. PROGNOZA VAP-a**

Ukupna smrtnost kod VAP-a u jedinicama intenzivnog liječenja je visoka, a prognoza tih bolesnika je loša. Studija Vallés i suradnika dokazala je povezanost VAP-a s visokim postotkom smrtnog ishoda. Smrtnost VAP pacijenata iznosila je 45 % u odnosu na 27 % koliko je iznosila smrtnost kod pacijenata bez VAP-a (20). Luo i suradnici analizirali su 90-dnevnu i 180-dnevnu vjerojatnost od smrtnog ishoda u VAP bolesnika u odnosu na skupinu koja nije imala VAP. Ustanovili su da je 90-dnevni rizik smrtnog ishoda u VAP pacijenata 1,465 puta, a 180-dnevni rizik 1,635 puta veći u odnosu na pacijente bez VAP-a. Visoka smrtnost ukazuje na potrebu provođenja preventivnih mjera za sprječavanje nastanka VAP-a. Brojne kliničke studije pokazale su da se povećana smrtnost može očekivati kod bolesnika s težom kliničkom slikom u vrijeme postavljanja dijagnoze, odgodom primjene odgovarajuće terapije te uz prisutnosti ARDS-a, šoka, kome, komorbiditeta i MDR infekcije (21).

#### **1.1.5. LIJEČENJE VAP-a**

Kako bi se osigurao optimalan izbor antibiotika, potrebno je započeti empirijsko liječenje VAP-a na temelju lokalno izrađenog antibiograma specifičnog za svaku bolnicu. Također je potrebno procijeniti imaju li pacijenti čimbenike rizika za infekciju uzrokovanu MDR uzročnikom kao što je prethodna intravenska primjena antibiotika u periodu do 90 dana; prethodni ARDS; hemodijaliza; hospitalizacija u trajanju pet i više dana te prisutnost septičkog šoka.

Za pacijente kod kojih je rizik smrtnosti nizak, odnosno manji od 15 %, europske smjernice kao empirijsku terapiju preporučuju antibiotik uskog spektra s djelovanjem protiv neotpornih gram-negativnih bakterija i MSSA-e.

Kao monoterapija preporučuju se antibiotici uskog spektra iz skupina: karbapenema (ertapenem); cefalosporina (ceftriakson); fluorokinolona (moksifloksacin ili levofloksacin) te  $\beta$ -laktamskih penicilina (ampicilin-sulbaktam) (22).

ATS/IDSA smjernice za empirijsko liječenje VAP-a u bolesnika kod kojih ne postoji rizik za MDR infekciju preporučuju antibiotike za liječenje MSSA-e, a koji uključuju:  $\beta$ -laktamskih penicilin (piperacilin-tazobaktam); karbapeneme (imipenem ili meropenem); cefalosporine (cefepim ili ceftazidim) i fluorokinolone (levofloksacin ili ciprofloksacin).

Bolesnik će imati veći rizik od infekcije MDR *Pseudomonas aeruginosa* ako je: prethodna tri mjeseca primao intravenski antibiotik; liječio se u jedinici intenzivnog liječenja u kojoj je prisutno više od 10 % gram-negativnih bakterija rezistentnih na monoterapiju; u kojoj nije poznata osjetljivost gram-negativnih bakterija na antibiotike; kod kojega je prethodno postojala kolonizacija ili je izoliran MDR *Pseudomonas aeruginosa*.

Za liječenje bolesnika s rizikom od MDR infekcije, uključujući i *Pseudomonas*, a koji nisu u septičkom šoku, preporučuje se propisivanje kombinacije dvaju antipseudomonalnih antibiotika iz različitih skupina. Preporučuju se kombinacije cefalosporina (ceftazidim ili cefepim) ili  $\beta$ -laktamskog penicilina s inhibitorom  $\beta$ -laktamaze (piperacilin–tazobactam) ili karbapenema (meropenem ili imipenem) s fluorokinolonom (levofloksacin ili ciprofloksacin) ili aminoglikozidom (gentamicin, tobramicin, amikacin).

Ako se sumnja na infekciju *Acinetobacter* vrstama, za svaku od tih kombinacija kao drugi antibiotik potrebno je koristiti kolistin.

Za liječenje bolesnika s rizikom od MDR infekcije i *Pseudomonas* koji su u septičkom šoku, odnosno ako postoje čimbenici rizika za infekciju MRSA, a koji uključuju: liječenje u jedinici intenzivnog liječenja u kojoj je 10 - 20 % izolata *Staphylococcus aureus* otporno na meticilin; u kojoj prevalencija MRSA-e nije poznata; ili postoji prethodna kolonizacija s MRSA-om, preporučuje se propisivanje kombinacije dvaju antipseudomonalnih antibiotika iz različitih

skupina kojima je potrebno dodati antibiotik koji djeluje protiv MRSA-e. Za liječenje MRSA-e upotrebljavaju se vankomicin i linezolid (7).

Europske smjernice preporučuju upotrebu antibiotika koji djeluju protiv MRSA-e ako je u jedinicama intenzivnog liječenja više od 25 % izolata pozitivno na MRSA-u. Na MRSA-u je djelotvoran i antibiotik teikoplanin koji je registriran u Europi (22).

Tablica 3. Preporuke za empirijsko liječenje pneumonije kod mehanički ventiliranih bolesnika – modificirano prema (7, 23)

Čimbenici rizika od MDR infekcije odsutni	Čimbenici rizika od MDR infekcije odsutni, sumnja na infekciju <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Čimbenici rizika od MDR infekcije prisutni	Čimbenici rizika od MDR infekcije prisutni, sumnja na karbapenem-rezistentne <i>Enterobacteriaceae</i> ili MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
moksifloksacin 1x400mg iv. / levofloksacin 1x500-750mg iv. ili	piperacilin-tazobaktam 3-4 x 4,5g iv. ili	piperacilin-tazobactam 3-4 x 4,5g iv. ili	ceftolozan-tazobaktam 3x3g iv. ili
ceftriakson 1x2g iv. ili	cefepim 3x2g iv. / ceftazidim 3x2g ili	cefepim 3x2g iv. / ceftazidim 3x2g iv. ili	ceftazidim-avibaktam 3x2,5g iv. ili
ampicilin-sulbactam 4x3g iv. ili	imipenem 3x500-1000mg iv. / meropenem 3x1-2g iv. ili	imipenem 3x500-1000mg iv. / meropenem 3x1-2g iv. plus	meropenem-vaborbaktam 3x4g iv. ili
ertapenem 1x1g iv.	ciprofloksacin 2–3 x 400mg iv. / levofloksacin 1x500–750mg iv.	ciprofloksacin 2–3 x 400mg iv. / levofloksacin 1x500–750mg iv. ili	imipenem-cilastatin- relebaktam 4x1,5g iv.

gentamicin 1x7mg/kg iv. / amikacin 1x20mg/kg iv.
ili
kolistin 3x3mil. ij. iv. +/- u inhalaciji
plus
linezolid 2x600mg iv. / vankomicin 2x1g iv.

Azitromicin i fluorokinoloni mogu se primijeniti kod imunokompromitiranih pacijenata i kod sumnje na infekciju *Legionella* vrstom. Općenito, monoterapiju sistemskim aminoglikozidima i kolistinom treba izbjegavati u liječenju VAP-a jer slabo prodiru u plućno tkivo. Uz varijabilnost u postizanju terapijskih koncentracija u serumu bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, primjena aminoglikozida povezana je i s rizikom potencijalne nefrotoksičnosti lijeka. Veća koncentracija lijeka u plućima može se postići inhalacijskom primjenom antibiotika. Optimalna terapija za VAP uzrokovan ESBL bakterijama jest primjena karbapenema. Ako je infekcija uzrokovana osjetljivim *Acinetobacter baumannii* potrebno ju je liječiti karbapenemima ili ampicilin–sulbaktamom, a ako je uzročnik rezistentan, preporučuje se kombinacija inhalacijskog i intravenskog kolistina. Nakon 48 - 72 sata od početka empirijske terapije potrebno je napraviti kliničku i mikrobiološku reevaluaciju. Terapiju treba ciljano prilagoditi prema antibiogramu izoliranog uzročnika. Ako se stanje bolesnika poboljša i ako se izolira uzročnik infekcije, potrebno je provesti deeskalaciju terapije. Deeskalacija je važna komponenta upravljanja antibioticima i odnosi se na zamjenu antibiotika širokog spektra djelovanja antibiotikom koji ima užu spektar djelovanja te zamjenu kombinirane terapije u monoterapiju. Na taj se način prevenira razvoj nuspojava i mikrobiološke rezistencije (24). Prisutnost gram-negativnih MDR uzročnika u

VAP-u je u porastu. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and drug Administration*, FDA) odobrila je nekoliko novih kombinacija antibiotika i inhibitora beta-laktamaze za liječenje VAP-a uzrokovana ESBL gram-negativnim bakterijama i MDR *Pseudomonas aeruginosa*: ceftolozan-tazobaktam; ceftazidim-avibaktam; imipenem-cilastatin-relebaktam i meropenem-vaborbaktam. U nekoliko kliničkih studija procjenjivala se djelotvornost primjene ovih antibiotika u liječenju VAP-a. Dokazana je neinferiornost ceftazidim-avibaktama primijenjenog u dozi 2,5 g 3 x dnevno u odnosu na meropenem. Ceftolozan-tazobaktam u dozi 3 g 3 x dnevno pokazao se vrlo učinkovitim u liječenju infekcija uzrokovanih *Pseudomonas aeruginosa*, kao i imipenem-cilastatin-relebaktam u dozi 1,5 g 4 x dnevno. Meropenem-vaborbaktam u dozi 4 g 3 x dnevno pokazao je neznajno nižu smrtnost u liječenju VAP-a i dobro prodiranje u pluća.

Bolesnici bez komorbiditeta trebaju primiti terapiju VAP-a u trajanju od 7 do 8 dana, dok se za bolesnike s komorbiditetima preporučuje trajanje terapije od 7 do 14 dana (25).

## **1.2. FIZIKALNO-KEMIJSKA SVOJSTVA ANTIBIOTIKA**

Da bi djelovao nakon intravenske primjene, antibiotik u bolesnika s pneumonijom mora dospjeti u pluća. Odgovarajuće doziranje antibiotika u liječenju VAP-a ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka. Najvažnije svojstvo jest relativna topljivost antibiotika, koja može imati značajan utjecaj na njegov volumen distribucije te je važan parametar u odabiru lijeka koji treba postići odgovarajuću koncentraciju na mjestu infekcije. Antibiotici pokazuju varijabilnu farmakokinetiku u plućima. Hidrofilni antibiotici kao što su  $\beta$ -laktami, aminoglikozidi i glikopeptidi ne mogu pasivno prolaziti kroz staničnu membranu tako da su neaktivni protiv unutarstaničnih uzročnika, pokazuju izvanstaničnu distribuciju i brzo se izlučuju bubregom. Nasuprot tome, lipofilni antibiotici kao što su makrolidi, fluorokinoloni i

oksazolidinoni slobodno prolaze kroz staničnu membranu i učinkovito djeluju protiv unutarstaničnih uzročnika infekcije. Oni se odlikuju velikim volumenom distribucije i moraju se metabolizirati kako bi se izlučili iz organizma. Tekućina epitelne ovojnice (ELF) smatra se ciljnim mjestom za liječenje pneumonije uzrokovane izvanstaničnim uzročnicima infekcije. Stupanj prodiranja u tekućinu epitelne ovojnice određen je omjerom koncentracije lijeka u tekućini epitelne ovojnice i koncentracije u plazmi. Taj je omjer viši za lipofilne antibiotike, a niži za hidrofilne antibiotike te ga treba uzeti u obzir kod doziranja lijeka. Klinička studija u kojoj se primjenjivala jednokratna intravenska doza meropenema, utvrdila je znatno nižu koncentraciju meropenema u ELF-u u odnosu na koncentracije u serumu što znači da bi se intervalom doziranja svakih 6 sati postigao povoljniji terapijski ishod nego kada se meropenem dozira svakih 8 sati. U drugoj studiji u liječenju VAP-a primjenjivao se ceftazidim u dozi od 4 g dnevno kontinuiranom infuzijom, no 53 % pacijenata nije postiglo učinkovitu koncentraciju lijeka u ELF-u. Te su studije pokazale da je za postizanje učinkovite terapijske doze hidrofilnih antibiotika u liječenju VAP-a potrebno primijeniti višu dozu lijeka nego u liječenju obične infekcije (26, 27).

### **1.3. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA ANTIBIOTIKA**

Poznavanje farmakokinetike i farmakodinamike važno je za razumijevanje međudjelovanja različitih patofizioloških promjena prisutnih u organizmu kritično bolesnog pacijenta na koncentraciju antibiotika u serumu i tkivima. Farmakokinetika opisuje odnos između primljene doze i promjene u koncentraciji lijeka u organizmu ovisno o vremenu. Farmakodinamika, s druge strane, opisuje odnos između koncentracije lijeka i njegova farmakološkog djelovanja. Najvažniji farmakokinetički parametri u primjeni antibiotika su: površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ( $AUC_{0-24h}$ ); vršna koncentracija u plazmi



(C<sub>max</sub>) i najniža koncentraciju prije sljedeće doze (C<sub>min</sub>). Ti farmakokinetički parametri, zajedno s odgovarajućim doziranjem i fizikalno-kemijskim karakteristikama lijeka, određuju koncentraciju lijeka u serumu, a posljedično i koncentraciju lijeka u ostalim tjelesnim tekućinama i tkivima (28).

Farmakokinetika antibiotika ovisi o karakteristikama bolesnika, dok farmakodinamika uključuje interakciju lijeka s uzročnikom bolesti. Bakterijska osjetljivost na baktericidno djelovanje lijeka može varirati ovisno o uzročniku infekcije i upotrijebljenom antibiotiku (29).

### 1.3.1. FARMAKOKINETIČKI PARAMETRI

Farmakokinetika lijeka ovisi o njegovoj apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji. Za farmakokinetiku antibiotika značajni su slijedeći farmakokinetički parametri:

**Bioraspoloživost** predstavlja količinu lijeka koja je apsorbirana u sistemska cirkulaciju nakon njegove primjene. U VAP bolesnika antibiotici se primjenjuju intravenski te bioraspoloživost iznosi 100%.

**Volumen distribucije (V<sub>d</sub>)** prividan je volumen tekućine potreban za raspodjelu ukupne količine lijeka u organizmu u istoj koncentraciji u kojoj se lijek nalazi u plazmi. V<sub>d</sub> predstavlja važan parametar za određivanje početne ili udarne doze lijeka kojom će se postići željena koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže, a određen je volumenom krvi i tkiva te načinom na koji je lijek vezan u njima. Hidrofilni lijekovi posjeduju mali V<sub>d</sub>, slabo se distribuiraju u organizmu te mogu postići visoku početnu koncentraciju, za razliku od lipofilnih lijekova. Lipofilni lijekovi imaju velik V<sub>d</sub>, podložni su nakupljanju u organima i masnom tkivu, a za postizanje odgovarajuće serumske koncentracije potrebno je primijeniti udarnu dozu lijeka.

**Klirens (Cl)** lijeka predstavlja volumen pročišćene krvi u određenom vremenskom intervalu, a ovisi o protoku krvi kroz organ u kojemu se lijek metabolizira, odnosno kojim se lijek izlučuje iz organizma i omjeru ekstrakcije lijeka iz krvotoka. Taj je parametar važan za određivanje doze održavanja jer određuje koncentraciju lijeka u krvi u stanju dinamičke ravnoteže za određenu brzinu doziranja lijeka.

**Vrijeme polueliminacije ( $t_{1/2}$ )** vrijeme je potrebno da se koncentracija lijeka u plazmi, nakon apsorpcije i distribucije, smanji za polovicu. Vrijeme polueliminacije proporcionalno je s volumenom distribucije i obrnuto proporcionalno s klirensom te je važan parametar za određivanje intervala doziranja lijeka.

**Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC)** predstavlja izloženost tkiva lijeku tijekom vremena. AUC je farmakokinetički parametar izveden integralom krivulje koncentracija-vrijeme ili zbrojem trapeza koji se mogu povući ispod krivulje. Taj je parametar značajan za opisivanje učinka lijekova. Budući da odražava izloženost tkiva lijeku tijekom vremena,  $AUC_{(0-\infty)}$  predstavlja ukupnu izloženost lijeku kao funkciju vremena. AUC je proporcionalan ukupnoj količini lijeka koju tijelo apsorbira. Ako eliminacija slijedi kinetiku prvog reda iz omjera doze lijeka i AUC-a može se izračunati njegov klirens.

**Maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ )** predstavlja maksimalnu koncentraciju lijeka postignutu tijekom intervala doziranja.

**Minimalna koncentracija ( $C_{min}$ )** predstavlja minimalnu koncentraciju lijeka postignutu tijekom intervala doziranja (30, 31).

### 1.3.2. FARMAKODINAMIČKI PARAMETRI

**Minimalna inhibitorna koncentracija (MIC)** minimalna je koncentracija antibiotika koja može spriječiti rast mikroorganizama.

**Minimalna baktericidna koncentracija (MBC)** minimalna je koncentracija antibiotika koja može dovesti do smrti bakterijskih stanica.

Ako je antibiotik baktericidan, vrijednosti MIC-a i MBC-a se podudaraju. Ako antibiotik ima bakteriostatsko djelovanje, vrijednosti MIC-a i MBC-a su različite, odnosno  $MBC > MIC$  (31).

MIC je glavni pokazatelj antibiotske učinkovitosti. Za učinkovito djelovanje, koncentracija antibiotika na mjestu infekcije mora biti iznad MIC određenog uzročnika bolesti.

MIC se definira kao najniža koncentracija antibiotika koja sprječava vidljivi rast bakterija na standardiziranom inokulumu *in vitro* i služi kao temelj za procjenu osjetljivosti uzročnika na određeni antibiotik (32).

Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) određuje granične vrijednosti osjetljivosti uzročnika na antibiotike, takozvane prijelomne ili granične točke, koje se implementiraju u mikrobiološke laboratorije, a mogu se koristiti za optimizaciju doze antibiotika ovisno o vrijednostima MIC-a. Doza antibiotika određuje se tako da koncentracija lijeka u plazmi bude iznad MIC-a što je dulje moguće. Međutim, ako se promatra kao zaseban parametar, vrijednost MIC-a ne može poslužiti za predviđanje terapijskog uspjeha jer MIC ne uključuje dinamičke *in vivo* procese koji mogu utjecati na baktericidnost tijekom određenog perioda (33). Objavljeno je nekoliko kliničkih studija na kritično bolesnim pacijentima koje su pokazale da su uzročnici infekcije u takvih pacijenata bili manje osjetljivi na antibiotike uz prisutnost viših vrijednosti MIC-a. Iz tog razloga potrebno je koristiti višu dozu antibiotika kako bi se postigao optimalan terapijski ishod. Na granične vrijednosti osjetljivosti utječe nekoliko čimbenika kao što su potentnost lijeka, farmakokinetički i farmakodinamički parametri te interval doziranja. Kod određivanja optimalne doze lijeka potrebno je utvrditi može li se doziranjem određene doze postići optimalna farmakokinetika i farmakodinamika

lijeka u organizmu potrebna za učinkovitu terapiju (34). Kod VAP-a su često izolirani rezistentni uzročnici bolesti koji uz prisutne patofiziološke promjene u organizmu dodatno djeluju na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka te mogu utjecati na dostupnost lijeka na mjestu infekcije u plućima. Povećanjem otpornosti uzročnika infekcije učinkovitost standardnih intervala doziranja može biti smanjena, što povećava potrebu za individualiziranim doziranjem antibiotika.

#### **1.4. FARMAKOKINETIČKO-FARMAKODINAMIČKI ODNOSI**

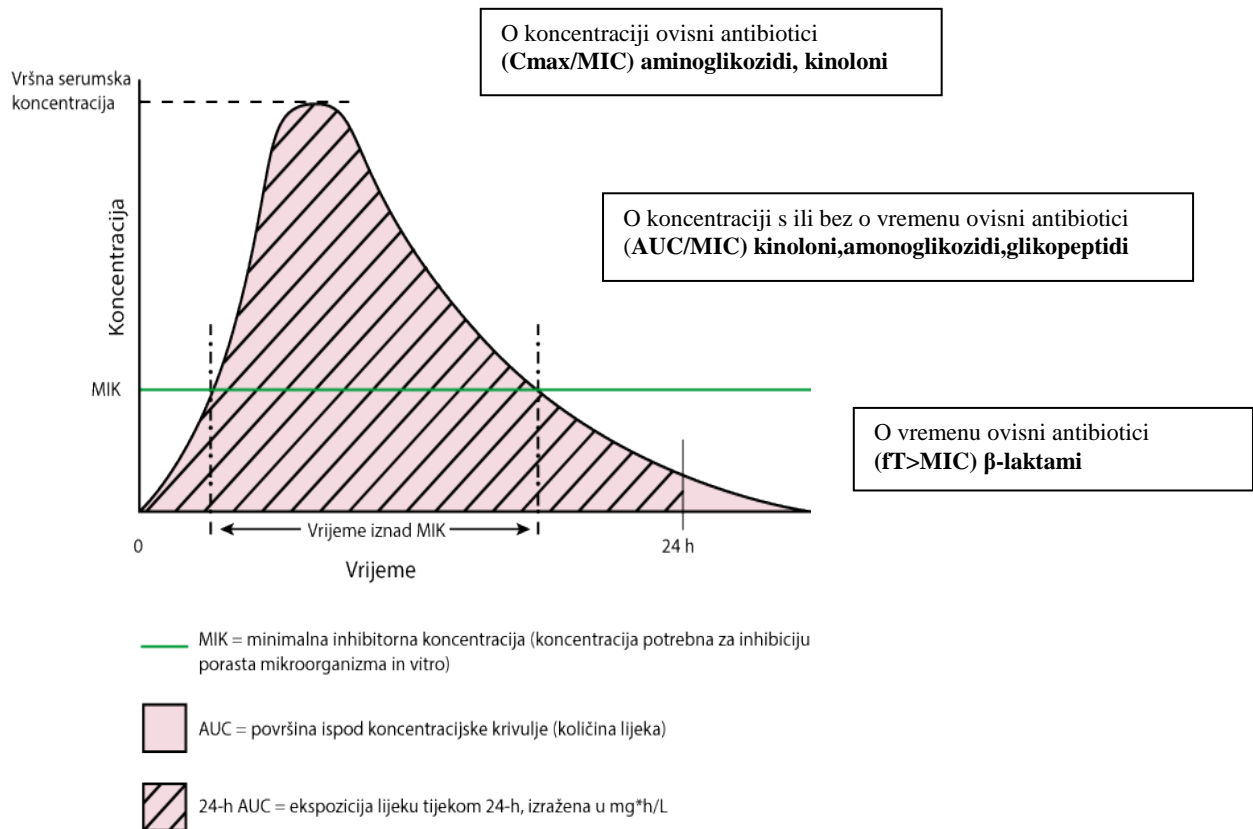
Farmakokinetika (FK) i farmakodinamika (FD) imaju važan utjecaj na izbor doze i intervala doziranja za mnoge antibiotike. Odnosi između farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava antibiotika istraživani su u mnogim *in vitro* i *in vivo* animalnim kliničkim studijama (35). Antibiotička učinkovitost izražava se *in vitro* određivanjem MIC i MBC antibiotika, no te vrijednosti ne uzimaju u obzir varijabilnost koncentracije lijeka ili period djelovanja antibiotika u organizmu. Dok je MIC standardna mjera djelotvornosti antibiotika *in vitro*, antibakterijska učinkovitost antibiotika *in vivo* ne ovisi samo o MIC-u, već i o raspoloživosti lijeka na mjestu infekcije (FK) i učinku lijeka na samog uzročnika infekcije (FD) (36). Tri najvažnija farmakokinetička parametra koja se koriste za procjenu antibiotske djelotvornosti su: vršna serumska koncentracija lijeka ( $C_{max}$ ), najniža koncentracija lijeka u serumu ( $C_{min}$ ) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u serumu (AUC). Udruživanjem tih triju PK parametara s vrijednostima MIC-a dobivaju se farmakokinetičko-farmakodinamički (FK-FD) odnosi koji određuju djelotvornost antibiotika protiv uzročnika na mjestu infekcije.

Razlikujemo tri farmakokinetičko-farmakodinamička odnosa važna za djelovanje antibiotika:

**$C_{max}/MIC$**  je omjer vršne koncentracije antibiotika u serumu i MIC-a.

$fT > MIC$  predstavlja vrijeme tijekom kojega je koncentracija slobodnog nevezanog lijeka u serumu iznad MIC-a.

$AUC/MIC$  je omjer površine ispod 24-satne krivulje koncentracija-vrijeme u serumu prema MIC-u (37).



Slika 1. Farmakokinetičko-farmakodinamički odnosi antibiotske učinkovitosti – modificirano prema (37)

FK-FD odnosi povezuju farmakokinetiku raspoloživosti antibiotika na mjestu infekcije i njegovu djelotvornost protiv uzročnika infekcije.

**Postantibiotski učinak lijeka (PAE)** jest dodatni parametar koji može utjecati na djelotvornost antibiotika u organizmu. PAE je brojčana vrijednost koja određuje produženi

učinak lijeka, odnosno prisutnost inhibicije rasta uzročnika nakon što serumske koncentracije lijeka postanu manje od MIC-a. Općenito, antibiotici koji djeluju na sintezu proteina i nukleinskih kiselina, kao što su aminoglikozidi i fluorokinoloni, pokazuju produljeni učinak lijeka jer je bakterijama potrebno više vremena da obnove proteine i nukleinske kiseline nego ostale stanične strukture kao što je stanični zid. Iz tog razloga produljenje intervala doziranja ovih lijekova neće utjecati na terapijsku djelotvornost. Za razliku od njih,  $\beta$ -laktami ne pokazuju PAE, pa ih je potrebno primjenjivati više puta dnevno u kraćim intervalima kako bi se poboljšala njihova djelotvornost (33).

Na osnovu FD parametara koji najbolje opisuju njihovo djelovanje, učinak antibiotika može ovisiti o koncentraciji lijeka ili vremenu u kojem lijek pokazuje svoj učinak na mjestu infekcije. Prema tim karakteristikama razlikuju se antibiotici koji pokazuju: učinak ovisan o vremenu; učinak ovisan o koncentraciji ili antibiotici s kombiniranim učinkom.

Antibiotsko djelovanje o vremenu ovisnih antibiotika povezano je s koncentracijama slobodnog nevezanog lijeka koje su veće od MIC-a za definirani dio intervala doziranja ( $fT > MIC$ ). O vremenu ovisni antibiotici su  $\beta$ -laktami, linezolid i vankomicin. Povećanje serumske koncentracije za te antibiotike ima minimalni antibakterijski učinak, dok održavanje maksimalne serumske koncentracije iznad MIC-a u definiranom intervalu doziranja najbolje može predvidjeti njihovu mikrobiološku djelotvornost. Vrijednosti PD parametara  $fT > MIC$ , koji osiguravaju maksimalan baktericidni učinak, razlikuju se ovisno o vrsti  $\beta$ -laktama i iznose  $\geq 60 - 70 \%$  za cefalosporine,  $\geq 50 \%$  za peniciline i  $\geq 40 \%$  za karbapeneme. Dok je za učinkovito djelovanje penicilina i cefalosporina potrebno osigurati koncentraciju lijeka iznad MIC-a najmanje 50 % vremena intervala doziranja, za karbapeneme će biti dovoljno 20 – 26 %. Jedna studija pokazala je da nemogućnost postizanja  $fT > MIC > 50 \%$  intervala doziranja  $\beta$ -laktama u kritično bolesnih pacijenata smanjuje vjerojatnost postizanja pozitivnog terapijskog ishoda za 32 %. Također, postoje različitosti i s obzirom na uzročnike infekcije.

MIC je važan parametar u FK-FD odnosu koji određuje potrebnu izloženost antibiotika za postizanje unaprijed definiranog FK-FD cilja koji je povezan s maksimalnim učinkom lijeka. Farmakokinetička izloženost potrebna za postizanje FK-FD odnosa raste proporcionalno s povećanjem MIC-a. Stoga je za stafilokoke i streptokoke potrebno osigurati 24 % i 41 % vremena iznad MIC-a, za gram-negativne bakterije to vrijeme kreće se u rasponu od 36 % do 50 – 60 %, a za MDR uzročnike kao što je *Pseudomonas aeruginosa* ono iznosi čak 90 – 100 %. PK-PD odnosi o vremenu ovisnih antibiotika mogu se optimizirati primjenom lijeka u više dnevnih doza te produljenom ili kontinuiranom infuzijom (37).

Tablica 4. Farmakokinetičko-farmakodinamičke karakteristike odabranih skupina antibiotika - modificirano prema (38)

<b>PK-PD karakteristike antibiotika</b>			
	<b>učinak ovisan o vremenu</b>	<b>učinak ovisan o koncentraciji</b>	<b>učinak ovisan o koncentraciji i o vremenu</b>
<b>antibiotik</b>	B-laktami penicilini cefalosporini karbapenemi	aminoglikozidi fluorokinoloni	vankomicin linezolid daptomicin fosfomicin fluorokinoloni kolistin
<b>optimalan PK-PD odnos</b>	<b>ft&gt;MIC</b>	<b>C<sub>max</sub>/MIC</b>	<b>AUC<sub>0-24</sub>/MIC</b>
<b>cilj</b>	povećati interval izloženosti	povećati koncentraciju	povećati količinu izloženosti lijeka
<b>način postizanja</b>	više dnevnih doza produljena infuzija kontinuirana infuzija	jednokratno dnevno doziranje udarna doza	visoka ukupna dnevna doza

Glavni FK-FD odnos koji najbolje može predvidjeti učinkovitost antibiotika s učinkom ovisnim o koncentraciji jest maksimalna serumska koncentracija slobodnog nevezanog lijeka

u intervalu doziranja i MIC ( $fC_{max}/MIC$ ). Antibiotici ovisni o koncentraciji pokazuju maksimalnu baktericidnu učinkovitost kada je njihova koncentracija veća od MIC vrijednosti uz prolongirani PAE. Antibiotici s učinkom ovisnim o koncentraciji često imaju produljeno postantibiotsko djelovanje, koje traje i nakon što vrijednost serumske koncentracije padne ispod MIC-a.

Antibiotici ovisni o koncentraciji su aminoglikozidi, daptomicin i fluorokinoloni. Povećanje maksimalnog učinka tih antibiotika može se postići osiguravanjem visoke koncentracije lijeka na mjestu infekcije primjenom jedne visoke udarne doze lijeka. Maksimalan učinak s preko 90 % eradikcije bakterija koja prevenira razvoj rezistencije postiže se povećanjem koncentracije aminoglikozida 10-12 x iznad MIC-a. Doziranje u obliku jedne udarne dnevne doze također smanjuje toksičnost lijeka. U kliničkim studijama koje su uspoređivale vrijednosti PD parametara i terapijskih ishoda vrijednosti  $AUC_{0-24}/MIC$  fluorokinolona od  $\geq 125$  za ciprofloksacin i  $\geq 34$  za levofloksacin bile su značajno povezane s povoljnim terapijskim ishodom. Uz pretpostavku da postotak vezanja na proteine plazme iznosi približno 30 % za ove lijekove, to odgovara vrijednostima  $fAUC_{0-24}/MIC$  od  $\geq 88$  odnosno  $\geq 24$ . Kod određenih bolesnika potrebne su više vrijednosti za postizanje sličnih terapijskih ishoda, što može biti posljedica infekcije rezistentnim uzročnikom infekcije. U kliničkim studijama koje su uključile infekciju MDR uzročnikom, vrijednosti  $AUC_{0-24}/MIC$  od  $\geq 250$  za ciprofloksacin i  $\geq 87$  za levofloksacin bile su povezane s povoljnijim terapijskim ishodom, što odgovara  $fAUC_{0-24}/MIC$  vrijednosti  $\geq 175$  odnosno  $\geq 61$ . Rezultati studija ukazuju na 2 – 28 puta veću vjerojatnost povoljnog terapijskog ishoda kada su postignute ove vrijednosti PK-PD odnosa. Neki antibiotici kao što su azitromicin, klindamicin i vankomicin pokazuju kombinirani učinak ovisan o vremenu i ovisan o koncentraciji. Optimalni PK-PD odnos koji karakterizira njihovo djelovanje jest omjer površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme i MIC-a ( $fAUC_{0-$



$24/\text{MIC}$ ). Terapijska učinkovitost antibiotika ovisnih i o vremenu i o koncentraciji može se poboljšati primjenom visoke ukupne dnevne doze lijeka (39,40).

#### **1.4.1. KLINIČKA PRIMJENA PK-PD ODNOSA ANTIBIOTIKA**

Brojčana vrijednost PK-PD odnosa koja je povezana sa željenim učinkom lijeka naziva se PK-PD cilj. Za određivanje PK-PD parametara koji najbolje predviđaju odnos između izloženosti lijeka i antibiotskog učinka koriste se podaci iz pretkliničkih studija. Međutim, zbog varijabilnosti farmakokinetičkih karakteristika među pacijentima, u takvim studijama potrebno je upotrebljavati populacijske FK modele kako bi se predvidjelo hoće li određeni intervali doziranja osigurati visoku vjerojatnost postizanja ciljne farmakokinetike-farmakodinamike lijeka (PTA) (41).

Upotreba matematičkog modeliranja kao što je Monte Carlo simulacija omogućuje primjenu PK-PD odnosa u kliničkoj praksi. Monte Carlo simulacijska metoda upotrebljava PK, PD i MIC podatke pomoću kojih se dizajniraju intervali doziranja antibiotika uz veliku vjerojatnost postizanja najprikladnijeg PK-PD cilja. Simulacija obuhvaća varijabilnost PK vrijednosti i MIC distribuciju pomoću kojih se predviđa izloženost antibioticima. Upotrebom tog programa može se izračunati vjerojatnost postizanja ciljne izloženosti koja osigurava mikrobiološki učinak za niz vrijednosti MIC-a (42).

Upotrebljavaju se PK vrijednosti određene iz studija zdravih dobrovoljaca koje se zatim primjenjuju na posebne populacije hospitaliziranih pacijenata kao što su kritično bolesni pacijenti. Na taj način dobivaju se populacijski modeli koji opisuju odnos između doze, koncentracije lijeka u plazmi i kliničkih karakteristika određene populacije bolesnika (43). Tako razvijeni populacijski PK modeli koriste se za simulaciju izloženosti antibiotika u reprezentativnoj populaciji bolesnika i za predviđanje udjela bolesnika koji bi postigli razinu

izloženosti lijeku koja zadovoljava unaprijed određenu ciljnu PK-PD vrijednost, odnosno vjerojatnost postizanja FK-FD cilja (PTA) (44).

Metode koje se temelje na modelu i simulaciji sve se više koriste unutar različitih terapijskih područja u medicini i omogućuju kvantitativni opis vremenskog tijeka učinka lijekova, što nudi velik potencijal za postizanje optimalne terapije lijekovima. Razvijene su različite internetske baze podataka kao što su: PK-PD compass; TDMx; DoseMERx, InsightsRx koje koriste populacijske PK modele i Monte Carlo simulaciju kako bi se za određene PK-PD ciljeve napravila analiza i odredilo optimalno doziranje za različite vrste antibiotika (38, 45).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada jest prikazati važnost razumijevanja i poznavanja farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa antibiotika u individualiziranom doziranju lijeka i postizanju učinkovitog liječenja pneumonije kod mehanički ventiliranih bolesnika.

Hipoteze ovoga istraživanja su:

- u mehanički ventiliranih bolesnika prisutna je promijenjena farmakokinetika i farmakodinamika antibiotika, što povećava rizik neučinkovitosti terapije i razvoja antibiotske rezistencije
- poznavanje i razumijevanje farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa antibiotika može omogućiti individualizirano doziranje lijeka i učinkovitiju terapiju.

### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

U svrhu izrade ovoga specijalističkog rada napravljen je sustavni i retrospektivni pregled stručne i znanstvene literature. Pretražene su trenutno važeće smjernice, publikacije stručnih institucija, terapijski priručnici te drugi raspoloživi izvori relevantni za temu rada. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (Medline/Pubmed, Cochraine, ScienceDirect i Up to date) uključivale su sljedeće pojmove: engl. *antibiotics; dosage; pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships; ventilator-associated pneumonia – etiology, pathogenesis; clinical manifestations; patient characteristics; pharmacotherapy*. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci na temelju kojih su izvedena vlastita razmatranja i zaključci o postavljenim hipotezama.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. PROMJENE U FARMAKOKINETICI ANTIBIOTIKA KOD VAP BOLESNIKA

Patofiziološke promjene u organizmu kritično bolesnih pacijenata mogu uzrokovati značajnu varijabilnost farmakokinetike upotrijebljenih antibiotika, pa takvi pacijenti neće postići ciljani FK-FD odnos lijeka potreban za učinkovitu terapiju. U infekciji dolazi do otpuštanja endogenih medijatora upale koji oštećuju endotel krvnih žila i uzrokuju sindrom povećane propusnosti kapilara. Tekućina iz krvnih žila izlazi u izvanstanični prostor što povećava volumen izvanstanične tekućine. Uz to primjena infuzijskih otopina, koje se često koriste kao suportivna terapija u kritično bolesnih pacijenata, dodatno povećava volumen tekućine, pa ti pacijenti imaju povećan volumen distribucije. Promjena volumena distribucije značajno utječe na distribuciju hidrofilnih antibiotika koji se široko distribuiraju u tekućini kao što su  $\beta$ -laktami, aminoglikozidi i glikopeptidi te može uzrokovati njihovo suboptimalno doziranje. Povećanje volumena distribucije smanjuje maksimalnu koncentraciju lijeka što produljuje vrijeme potrebno za postizanje učinkovite koncentracije. Antibiotici čiji učinak ovisi o koncentraciji neće postići optimalne FK-FD odnose. Suprotno tomu, povećanje volumena izvanstanične tekućine nema značajniji utjecaj na volumen distribucije lipofilnih antibiotika kao što su fluorokinoloni, makrolidi i linezolid koji se distribuiraju unutar stanica i/ili u masnom tkivu (46). Druga patofiziološka promjena koja može utjecati na učinkovitost antibiotika jest hipoalbuminemija. Hipoalbuminemija je česta pojava prisutna u VAP-u, a obuhvaća stanje u kojem je koncentracija albumina manja od 25 g/L. Albumin je glavni protein plazme na koji se veže većina antibiotika. Smanjenje njegove koncentracije može povećati slobodnu, nevezanu frakciju lijeka. Nevezana frakcija lijeka podliježe bubrežnom izlučivanju, što može uzrokovati suboptimalne koncentracije u organizmu. Hipoalbuminemija

će utjecati na smanjenje koncentracije antibiotika koji se značajno vežu na proteine plazme kao što su ceftriakson, ertapenem i daptomicin.

Tablica 5. Fiziološke promjene koje utječu na farmakokinetiku lijeka – modificirano prema (6)

<b>KRITIČNO BOLESNI PACIJENTI</b>				
Povećan minutni volumen srca	Povećana kapilarna propusnost Hipoalbuminemija	Nema oštećenja organa	Oštećenje bubrega / jetre	Mehanička ventilacija
↓	↓	↓	↓	↓
↑ klirens	↑ volumen distribucije	normalan volumen distribucije i klirens	↑ volumen distribucije i ↓klirens	↑ volumen distribucije i ↑ klirens (moгуće)
↓	↓	↓	↓	↓
↓ koncentracija u plazmi	↓ koncentracija u plazmi	normalna koncentracija u plazmi	↑ koncentracija u plazmi	↑ ili ↓ koncentracija u plazmi

Oštećena bubrežna funkcija može utjecati na koncentraciju hidrofilnih antibiotika koji se izlučuju bubregom. Kao odgovor na infekciju povećat će se minutni volumen srca što uzrokuje pojačanu opskrbu krvlju glavnih organa i povećan protok krvi kroz bubrege. Povećano bubrežno izlučivanje koje se definira kao klirens kreatinina iznad 130 ml/min, zbog povećanog klirensa, smanjuje koncentraciju lijeka u organizmu i može uzrokovati suboptimalno doziranje antibiotika koji se primarno izlučuju bubregom kao što su aminoglikozidi, β-laktami i glikopeptidi. Više od 82 % pacijenata s povećanim bubrežnim klirensom ne može postići učinkovitu koncentraciju lijeka standardnim doziranjem. Suprotno tomu, smanjena bubrežna funkcija uzrokuje akutno bubrežno oštećenje i smanjuje klirens antibiotika, što može dovesti do nakupljanja lijeka u organizmu (47). Primjena nefrotoksičnih lijekova kao što su vankomicin i aminoglikozidi, dodatno pogoršava oštećenu funkciju

bubrega i dodatno smanjuje bubrežni klirens. Zbog toga je u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom potrebno smanjiti dozu antibiotika kako bi se izbjegla toksičnost (48). Mehanička ventilacija također uzrokuje povećanje Vd-a antibiotika. Rezultati kliničkih studija pokazuju da različite vrste i procedure mehaničke ventilacije uzrokuju velike razlike u farmakokinetici između različitih skupina antibiotika, kao i kod doziranja istog antibiotika u različitim pacijenata. Oštećenje jetre još je jedna patofiziološka promjena organizma koja može utjecati na FK antibiotika. Pacijenti s oštećenom jetrom imaju smanjeni klirens i povećanu koncentraciju antibiotika koji se izlučuju pretežno jetrom. Zatajenje jetre povezano je sa smanjenom proizvodnjom albumina, što utječe na Vd i vezanje lijeka na proteine plazme. Metabolizam većine lijekova odvija se pretežno u jetri. Bolesti jetre povezane su s varijabilnim i često smanjenim metabolizmom lijekova, što može značajno utjecati na koncentraciju antibiotika koji se primarno metaboliziraju jetrenim enzimima citokroma CYP-450. Dostupni podaci kliničkih studija pokazali su da je u liječenju kritično bolesnih pacijenata subdoziranje antibiotika mnogo češća pojava, za razliku od predoziranja. Promjene u koncentraciji mogu biti klinički značajne te mogu dovesti do neučinkovitog antibiotskog djelovanja na uzročnika infekcije. Također, suboptimalne koncentracije antibiotika omogućuju razvoj rezistencije i na taj način dodatno smanjuju učinkovitost liječenja (49, 50).

## **4.2. ANTIBIOTICI U LIJEČENJU VAP-a**

### **4.2.1. B-LAKTAMI**

B-laktami su skupina antibiotika koja obuhvaća peniciline, cefalosporine, karbapeneme i monobaktame. Beta-laktami su o vremenu ovisni antibiotici čija je učinkovitost uglavnom povezana s PK-PD odnosom  $fT > MIC$ . Maksimalni antibakterijski učinak pokazuju kada je

postignuta vrijednost serumske koncentracije 4 – 8 puta veća od MIC-a tijekom cijelog intervala doziranja. Kliničke studije pokazale su da povećanje koncentracije za više od 4 x MIC-a neće uzrokovati veći baktericidni učinak. Za učinkovito liječenje većine osjetljivih uzročnika infekcije dovoljno je postići  $T > MIC$  od 40 do 50 % vremena intervala doziranja. Međutim, McKinnon i suradnici uočili su da bolesnici koji postižu  $fT > MIC$  od 100 % imaju značajno veći postotak pozitivnog terapijskog ishoda od bolesnika kod kojih je vrijednost  $fT > MIC$  manja od 100 % (51). Kad koncentracija lijeka na mjestu infekcije padne ispod vrijednosti MIC-a, može doći do ponovnog brzog rasta uzročnika infekcije jer većina beta-laktama ili nema ili ima samo kratki PAE (52). B-laktami su hidrofilni lijekovi te imaju mali  $V_d$  koji ovisi o količini izvanstanične tekućine. Razlike u količini izvanstanične tekućine, koje su posljedica prisutnosti različitih patofizioloških promjena u organizmu kritično bolesnih pacijenata, mogu utjecati na koncentraciju lijeka u organizmu. To je jedan od razloga zbog kojih je za većinu  $\beta$ -laktama potrebno prilagoditi dozu lijeka kod smanjene bubrežne funkcije (53).

#### **1.2.1.1. PENICILINI**

Intermitentna primjena lijeka predstavlja doziranje lijeka u obliku bolusa tijekom kratkog vremenskog razdoblja u propisanim vremenskim intervalima. Kod intermitentne primjene interval doziranja određen je klirensom lijeka, koji često snažno ovisi o bubrežnoj funkciji, osobito za antibiotike koji se primarno izlučuju putem bubrega. Bubrežna funkcija mora se kontinuirano procjenjivati kako bi se smanjio rizik od pojave predoziranja i toksičnosti lijeka. Kako bi se osigurao optimalan način doziranja penicilinskih antibiotika koji se primarno izlučuju bubregom i čija učinkovitost ovisi o vremenu iznad MIC-a u pacijenata sa



smanjenom bubrežnom funkcijom potrebno je smanjiti dozu lijeka uz održavanje  $fT > MIC$  (53).

**Ampicilin-sulbaktam** je kombinacija inhibitora beta-laktamaze sulbaktama i ampicilina. Djeluje protiv osjetljivih organizama *Staphylococcus aureus* i gram-negativnih bakterija koje stvaraju  $\beta$ -laktamaze. Također je djelotvoran protiv *Acinetobacter* vrsta. Terapijsku učinkovitost ampicilin-sulbaktama može poboljšati povećanje broja dnevnih doza, čime se povećava  $\% T > MIC$ . U studiji Betrusian i suradnika 69,2 % VAP pacijenata s *Acinetobacter baumannii* postiglo je kliničko poboljšanje uz primjenu ukupne dnevne doze od 12 g ampicilin-sulbaktama u odnosu na 64,3 % pacijenata koji su liječeni ukupnom dnevnom dozom od 9 g (54). Vjerojatnost postizanja  $fT > MIC \% > 50 \%$ , potrebnog za učinkovito liječenje  $\beta$ -laktamima, u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom i uzročnikom infekcije s  $MIC < 2 \mu\text{gml}^{-1}$  ne razlikuje se kod doziranja lijeka u dozi 3 g svakih 8 sati i 3 g svakih 6 sati dnevno. Međutim, prisutnost uzročnika s višim vrijednostima  $MIC > 8 \mu\text{gml}^{-1}$  smanjuje vjerojatnost postizanja  $fT > MIC \% > 50 \%$ . Uz  $MIC > 8 \mu\text{gml}^{-1}$ , vjerojatnost postizanja  $fT > MIC \% > 50 \%$  doziranjem svakih 8 sati iznosi samo 18 %, za razliku od 71 %, koliko iznosi kada se lijek primjenjuje svakih 6 sati. Nekoliko studija pokazalo je da je primjena ukupne dnevne doze od 12 g učinkovitija u liječenju VAP-a, osobito kada je infekcija uzrokovana MDR uzročnikom. Stoga je za optimalno liječenje bolničke pneumonije potrebno smanjiti vrijeme između dvaju intervala doziranja i primjenjivati ampicilin-sulbaktam u dozi od 3 g svakih 6 sati. Uz doziranje svakih 6 sati postižu se više granične vrijednosti FK-FD odnosa u odnosu na doziranje svakih 12 sati. Kako bi se koncentracija lijeka održala što dulje vrijeme iznad MIC-a, ne preporučuje se smanjiti pojedinačnu dozu lijeka kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom, već je potrebno produljiti interval između dviju doza. Uz normalnu bubrežnu funkciju, FK-FD granična vrijednost za dozu od 3 g svakih 6 sati iznosi  $2 \mu\text{g/ml}$ , što pokriva  $MIC_{90}$  i osigurava učinkovito liječenje infekcije

uzrokovane *Streptococcus pneumoniae*. Međutim, kada je infekcija uzrokovana MDR uzročnikom, kao što je *Acinetobacter baumannii*, FK-FD granična vrijednost iznosi 0,5 µg/ml. Taj podatak upućuje na to da ukupna doza od 12 g dnevno neće postići 4 µg/ml, koliko iznosi MIC<sub>90</sub> za *Acinetobacter baumannii*, te bi trebalo primijeniti višu dozu od maksimalne dnevne doze lijeka kako bi on bio djelotvoran kod infekcije tim uzročnikom (55,56).

**Piperacilin-tazobaktam** je kombinacija β-laktamskog antibiotika piperacilina i inhibitora β-laktamaze tazobaktama. Koristi se za liječenje MDR infekcija te je učinkovit protiv *Pseudomonas aeruginosa*. Indiciran je za liječenje bolničke pneumonije u dozi 4,5 g svakih 6 sati. Standardni način primjene piperacilina jest intermitentna infuzija. Međutim, zbog kratkog vremena polueliminacije i produljene farmakološke stabilnosti lijeka učinkovitije ga je primjenjivati kontinuiranom infuzijom. Duszynska i suradnici proveli su studiju učinkovitosti primjene kontinuirane infuzije piperacilin-tazobaktama koja je uključila 16 VAP bolesnika. Bolesnici su započeli terapiju s udarnom dozom od 2/0,25 g, a zatim je lijek primijenjen kao kontinuirana infuzija u dozi od 10/1,25 g dnevno. Takav način doziranja osigurao je vrlo visok postotak izlječenja od 75 % (57). Lorente i suradnici usporedili su kliničku učinkovitost piperacilin-tazobaktama primijenjenog kontinuiranom infuzijom u odnosu na intermitentnu infuziju u liječenju bolesnika s VAP-om. Uz MIC uzročnika infekcije od 8 µg/mL, pozitivan terapijski ishod postiglo je 88,9 % VAP pacijenata koji su primali antibiotik kontinuiranom infuzijom, nasuprot 40 % VAP pacijenata kojima je antibiotik doziran intermitentnom infuzijom (58). Rezultati tih studija pokazuju da je primjena kontinuirane infuzije učinkovit način doziranja ovog antibiotika jer osigurava dulji % T > MIC koji je povezan s povoljnijim terapijskim ishodom.

#### 4.2.1.2. CEFALOSPORINI

**Cefepim i ceftazidim** su cefalosporini širokog spektra djelovanja koji uključuje MSSA, *Pseudomonas aeruginosa* i gram-negativne bakterije. Cefepim ima širi spektar djelovanja i djelotvorniji je od ceftazidima protiv *Staphylococcus aureus*, kao i protiv mnogih drugih gram-negativnih bakterija, uključujući *Enterobacter cloacae*, koje su razvile rezistenciju na ceftazidim. Cefepim je cefalosporin 4. generacije. Koristi se za liječenje teške upale pluća, u dozi 2 g svakih 8 sati intravenski. Stabilniji je od ceftazidima na hidrolizu  $\beta$ -laktamazama. Ceftazidim je cefalosporin 3. generacije. Ceftazidim ima ograničen spektar antibiotskog djelovanja i podložan je hidrolizi putem nekoliko beta-laktamaza proširenog spektra (ESBL). Indiciran je za liječenje bolničkih pneumonija u dozi od 2 g svakih 8 sati intravenski. Cefalosporini su o vremenu ovisni antibiotici te njihova učinkovitost ovisi o vremenu u kojem je koncentracija iznad vrijednosti MIC-a. Provedena je studija procjene AUC i  $T > MIC$  kao čimbenika terapijskog ishoda za cefepim i ceftazidim kod liječenja teških infekcija. Bolesnici s  $AUC > 250$  ili  $AUC = 250$  imali su značajno bolji ishod izlječenja (79 % prema 33 %) i mikrobiološke eradikacije (96 % prema 44 %) u odnosu na pacijente s  $AUC < 250$ . Također, studija je pokazala značajno veći postotak kliničkog izlječenja (82 % prema 33 %) i mikrobiološke eradikacije (97 % prema 44 %) kod bolesnika koji su imali  $T > MIC$  od 100 % u odnosu na bolesnike kod kojih je  $T > MIC < 100$  % (51).

Upotreba standardne doze cefepima od 4 g dnevno u pacijenata koji imaju povećan  $V_d$  ili povećan  $Cl$ , odnosno koji imaju MDR uzročnik infekcije s vrijednošću MIC blizu granične točke osjetljivosti, postići će nizak odnos  $C_{max}/MIC$  i suboptimalnu terapiju. Standardnim doziranjem serumska koncentracija lijeka u VAP pacijenata brže se smanjuje te je kod njih potrebno osigurati dulji  $T > MIC$  antibiotika. Lipman i suradnici analizirali su FK bolusa od 2 g cefepima u kritično bolesnih pacijenata s normalnom funkcijom bubrega. Vrijednosti  $T >$

MIC značajno ovise o vrijednostima MIC-a kada se ceftazidim primjenjuje intermitentno. Koncentracije lijeka u plazmi bile su vrlo varijabilne tijekom intervala doziranja, a 80 % pacijenata nije postiglo dovoljnu koncentraciju lijeka za MIC<sub>50</sub>, pri kojem je 50 % izolata *Pseudomonas aeruginosa* inhibirano. Upotrebom računalne simulacije, autori su predvidjeli da bi kontinuirana infuzija lijeka i kraći intervali doziranja povećali minimalnu koncentraciju lijeka u organizmu (59). Lorente i suradnici analizirali su postotak izlječenja u VAP bolesnika između skupina bolesnika liječenih kontinuiranom i intermitentnom infuzijom ceftazidima. Bolesnici koji su lijek primali kontinuiranom infuzijom imali su veći postotak izlječenja u odnosu na bolesnike koji su lijek dobivali intermitentnom infuzijom (89,3 % prema 52,3 %). Također, studija je pokazala da je postotak izlječenja manji kada uzročnik infekcije ima veću vrijednost MIC-a (60). Jedna FK-FD studija ceftazidima izvijestila je da se uz izolat uzročnika MIC = 8 mg/L postiže vrijednost  $T > MIC = 99,8 \%$ ; uz izolat s MIC = 16 mg/L postignuta je vrijednost  $T > MIC = 69 \%$ , dok je za izolat s MIC = 32 mg/L postignuta vrijednost  $T > MIC = 47,6 \%$ . Ti rezultati potvrđuju da je učinkovitost intermitentno primijenjenog antibiotika ovisna o rezistenciji uzročnika infekcije. Što je uzročnik rezistentniji, manja je vjerojatnost da se postigne optimalan FK-FD odnos potreban za učinkovitu terapiju. S druge strane, kada se ceftazidim primjenjivao kontinuiranom infuzijom za sve izolate iste vrijednosti,  $T > MIC$  iznosila je 100 %, što ukazuje na to da se učinkovitost suboptimalne primjene može povećati kontinuiranom infuzijom. Također, vjerojatnost postizanja zadovoljavajućeg odnosa  $T > MIC$  primjenom suboptimalne doze ceftazidima od 4 g dnevno kontinuiranom infuzijom mnogo je veća u odnosu na intermitentnu primjenu standardne doze od 6 g dnevno. Stabilnost antibiotika u otopini važan je čimbenik koji treba uzeti u obzir pri doziranju  $\beta$ -laktamskih antibiotika kontinuiranom infuzijom. Ceftazidim i cefepim stabilni su na sobnoj temperaturi najmanje 24 sata te se iz tog razloga mogu primjenjivati kontinuiranom infuzijom (61).

**Ceftazidim-avibaktam** je kombinacija cefalosporina 3. generacije i inhibitora novel  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaze avibaktama. Avibaktam proširuje djelotvornost ceftazidima na gram-negativne bakterije uključujući mnoge *Enterobacter* vrste otporne na karbapeneme. Ne djeluje na gram-pozitivne bakterije i aerobne bakterije, a nije djelotvoran ni protiv *Acinetobacter* vrsta i uzročnika koji stvaraju metalo- $\beta$ -laktamaze. Djelotvornost ceftazidima povezana je s postotkom vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija nevezanog lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije ceftazidim-avibaktama ( $\% fT > MIC$ ). Djelotvornost avibaktama najbolje opisuje FK-FD odnos postotka vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija nevezanog lijeka iznad granične koncentracije ( $\% fT > C_{max}$ ). Ceftazidim-avibaktam indiciran je za liječenje bolničke pneumonije u dozi 2/0,5 mg svakih 12 sati intravenski. Burastero i suradnici zaključili su da primjena kontinuirane infuzije ceftazidim-avibaktama može povećati kliničku učinkovitost i spriječiti pojavu rezistencije kod infekcije uzrokovane rezistentnim *Pseudomonas aeruginosa* s  $MIC > 8$  mg/L (62). Fresan i suradnici analizirali su učinkovitosti primjene kontinuirane infuzije ceftazidim-avibaktama u pacijenata zaraženih MDR uzročnicima. 83,9 % pacijenata koji su primali kontinuiranu infuziju postiglo je ciljnu FK-FD vrijednost  $100 \% fT > 4 \times MIC$ , s tim da je 48,4 % pacijenata bilo predozirano ( $100 \% fT > 10 \times MIC$ ). Ta je studija pokazala velik postotak postizanja FK-FD cilja, čak i uz primjenu nižih doza lijeka. Autori su ukazali na mogućnost određivanja optimalne doze lijeka pomoću FK-FD parametara. U slučaju da ciljevi FK-FD odnosa nisu postignuti, potrebno je povećati izloženost lijeka u organizmu, što se može postići primjenom u obliku produljene infuzije odnosno može se smanjiti doza lijeka u slučaju da su pacijenti predozirani (63).

**Ceftolozan-tazobaktam** je kombinacija inhibitora beta-laktamaze tazobaktama i cefalosporina 5. generacije. Posjeduje širok spektar djelovanja protiv aerobnih i gram negativnih bakterija, uključujući *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* vrste koje

proizvode ESBL. Ima ograničeno gram-pozitivno djelovanje protiv streptokoka. Odobren je za liječenje VAP-a u dozi 2/1 g svakih 8 sati intravenski. FK-FD odnos koji je povezan s učinkom ceftolozana jest vrijeme tijekom kojega je koncentracija ceftolozana u plazmi iznad MIC. U FK-FD studijama provedenim na *in vitro* i *in vivo* nekliničkim modelima vrijeme iznad koncentracije bio je parametar koji je najbolje opisivao djelotvornost tazobaktama ( $\% T > C_{max}$ ). Ceftozolon-tazobaktam odobren je za liječenje kompliciranih mokraćnih i intraabdominalnih infekcija u dozi 1,5 g, a dozu je potrebno prilagoditi prema Cl. Bolesnici s VAP-om imaju 2 x veći Vd lijeka u odnosu na zdravu populaciju, što uzrokuje niže koncentracije lijeka u organizmu. Uz omjer prodiranja između plazme i ELF-a od približno 50 % potrebno je udvostručiti dozu lijeka kako bi se postiglo  $> 90 \%$  PTA. Studije su pokazale da je potrebna doza od 3 g ceftolozana-tazobaktama za VAP bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom kako bi se postigao  $> 90 \%$  PTA uz  $MIC \leq 8 \text{ mg/L}$  u ELF, u usporedbi sa sličnom učinkovitošću doze od 1,5 g odobrene za komplicirane mokraćne i intraabdominalne infekcije (64). Pilms i suradnici uspoređivali su razlike u postizanju PK-PD ciljeva između skupina pacijenata koji su lijek dobivali kontinuiranom infuzijom, produženom infuzijom ili intermitentnom infuzijom. Mjerili su koncentraciju lijeka kao funkciju trajanja infuzije te su proveli simulaciju postotka pacijenata koji će postići ciljne vrijednosti PK-PD postavljene na  $100 \%$   $fT > MIC$  ili  $100 \%$   $fT > 4 MIC$ . PK/PD cilj od  $100 \%$   $fT > 4 MIC$  postigli su svi bolesnici s uzročnikom koji ima  $MIC < 4 \text{ mg/L}$ , bez obzira na način primjene lijeka. Nasuprot tome, primjena intermitentne i produljene infuzije nije osigurala postizanje ciljnih vrijednosti FK-FD odnosa kod bolesnika s uzročnikom koji ima  $MIC \geq 4 \text{ mg/L}$ . Međutim, primjena kontinuirane infuzije osigurala je svim bolesnicima s uzročnikom  $MIC \geq 8 \text{ mg/L}$  postizanje PK-PD ciljeva od  $100 \%$   $fT > 4 MIC$ . Primjena 2/1 g svakih 8 sati kao jednosatna infuzija ne može osigurati odgovarajuću izloženost lijeka za postizanje ciljne vrijednosti FK-FD za  $MIC > 4 \text{ mg/L}$ , za razliku od primjene kontinuiranom

infuzijom kod koje su svi bolesnici postigli ciljane FK-FD odnose (65). Stoga se kontinuirana infuzija pokazala kao optimalan način doziranja ovoga lijeka u bolesnika s MIC > 4 mg/L.

**Ceftriakson** je cefalosporin 3. generacije. Učinkovit je na penicilin rezistentne *Pneumococcus* vrste. Upotrebljava se za liječenje pneumonija koje nisu uzrokovane MDR uzročnicima. Indiciran je za liječenje bolničke pneumonije u dozi 2 g svakih 24 sata intravenski. Ceftriakson pokazuje visok afinitet vezanja na albumine (83 – 96 % u zdravoj populaciji). Stoga će kod VAP pacijenata kod kojih je često prisutna hipoalbuminemija frakcija nevezanog ceftriaksona biti vrlo varijabilna, što može utjecati na postizanje optimalnog FK-FD odnosa. Poluvrijeme eliminacije mu je dugo, pa se primjenjuje u jednoj dnevnoj dozi. Gijsen i suradnici analizirali su postizanje optimalnog FK-FD odnosa predviđanjem nevezane slobodne frakcije lijeka za vrijednosti MIC 1 i 4 mg/L u kritično bolesnih pacijenata s pneumonijom. Studija je pokazala da su postignute suboptimalne koncentracije lijeka uz standardno doziranje od 2 g dnevno. Ciljne vrijednosti FK-FD odnosa uz MIC od 1 mg/L postiglo je 81 % bolesnika, dok je uz MIC od 4 mg/L samo 47 % bolesnika postiglo optimalne ciljne vrijednosti FK-FD odnosa (66). Rezultat ove studije potvrdio je djelotvornost ceftriaksona u liječenju pneumonije koja nije uzrokovana MDR uzročnicima.

#### **4.2.1.3. KARBAPENEMI**

**Meropenem i imipenem** su karbapenemi indicirani za liječenje VAP-a. Učinkoviti su protiv *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* vrsta te bakterija rezistentnih na ostale β-laktame i aminoglikozide. Meropenem se upotrebljava za liječenje pneumonije u dozi 1 g svakih 8 sati intravenski. Svi meticilin-rezistentni stafilokoki rezistentni su i na meropenem. Za razliku od imipenema, meropenem nije osjetljiv na enzim dehidropeptidazu. Lorente i suradnici

procijenili su kliničku djelotvornost kontinuirane u odnosu na intermitentnu infuziju meropenema za liječenje VAP-a uzrokovanog gram-negativnim bakterijama. U skupini bolesnika koja je primala meropenem u kombinaciji s tobramicinom kontinuiranom infuzijom (1 g tijekom 360 min svakih 6 h) zabilježen je veći postotak kliničkog izlječenja (90,47 %) u odnosu na skupinu kojoj je lijek primijenjen intermitentnom infuzijom (1 g tijekom 30 min svakih 6 h) (59,57 %) (67). Stoga se meropenem u liječenju VAP-a koristi kontinuiranom infuzijom.

Imipenem se koristi u kombinaciji s cilastatinom koji je kompetitivan, reverzibilan inhibitor dehidropeptidaze-I, bubrežnog enzima koji razgrađuje imipenem. Indiciran je za liječenje bolničke pneumonije u dozi 500 – 1000 mg svakih 6 sati intravenski. Napravljena je studija usporedbe  $T > MIC$  u primjeni imipenema u obliku dvosatne infuzije u odnosu prema primjeni u obliku polusatne infuzije u VAP pacijenata. Nakon polusatne infuzije 0,5 g imipenema, vrijednost  $T > 4 \times MIC$  od 4, 2 i 1 mg/L iznosile su  $20,32 \pm 9,32 \%$ ,  $44,11 \pm 16,40 \%$  i  $64,67 \pm 20,56 \%$  intervala doziranja svakih 6 sati. Za dvosatnu infuziju 0,5 g imipenema, vrijednosti  $T > 4 \times MIC$  od 4, 2 i 1 mg/L iznosile su  $17,71 \pm 19,27 \%$ ,  $53,75 \pm 19,30 \%$  i  $76,54 \pm 17,36 \%$  intervala doziranja svakih 6 sati. I ova je studija pokazala da je kod infekcija uzrokovanih MDR uzročnikom za optimalno doziranje potrebno koristiti višu dozu lijeka. Primjena više doze lijeka u obliku dvosatne infuzije od 1 g imipenema svakih 6 sati osigurala je veće koncentracije u plazmi kroz dulje vrijeme. Koncentracija lijeka iznad MIC-a od 4 mg/L bila je prisutna u plazmi tijekom 60 % intervala od 6 sati (68). Zbog nestabilnosti lijeka, ne preporučuje se koristiti imipenem kontinuiranom infuzijom, već samo u obliku dvosatne produljene infuzije.

**Doripenem** se koristi u liječenju VAP-a u dozi 500 mg do 1 g svakih 8 sati. Na temelju rezultata dobivenih iz PK-PD studija, doza od 1 g svakih 8 sati kao četverosatna infuzija može se propisati u bolesnika s povećanim bubrežnim klirensom ( $Cl \geq 150$  ml/min) ili kod MDR



infekcija kao što su *Pseudomonas* i *Acinetobacter* vrste (69). Takav način doziranja osigurat će bolju učinkovitost lijeka i smanjiti razvoj rezistencije.

**Ertapenem** se koristi u liječenju bolničkih infekcija uzrokovanih osjetljivim mikroorganizmima. Ne djeluje na *Acinetobacter* i *Pseudomonas* vrste. Ima uži spektar djelovanja od meropenema i imipenema. Ertapenem ima dugo vrijeme polueliminacije i primjenjuje se u dozi od 1 g jednom dnevno. Ertapenem se značajno veže na proteine plazme. Prospektivna studija koja je uključila 17 bolesnika s VAP-om liječenih ertapenemom pokazala je značajnu varijabilnost FK parametara u pacijenata s VAP-om u usporedbi s podacima iz literature, koji su se odnosili na zdravu populaciju. Vd i ukupni Cl bili su znatno povećani Vd = (17 L u odnosu na 8 L); ukupni Cl = (43 ml/min u odnosu na 20 ml/min), što je rezultiralo nižom C<sub>max</sub> = (90 mg/L u odnosu na 253 mg/L) i AUC<sub>0-∞</sub> (418 u odnosu na 817 mg xh/L). Te su vrijednosti bile povezane s hipoalbuminemijom, koja je česta u VAP-u, a u kojoj je koncentracija lijekova koji se značajno vežu na proteine plazme smanjena. Slobodna nevezana koncentracija ertapenema bila je veća od MIC-a samo tijekom 6 sati, što je iznosilo 25 % intervala doziranja. Taj rezultat ukazuje na potrebu određivanja koncentracije albumina u serumu VAP bolesnika i prilagodbu doza za lijekove koji se značajno vežu na albumine plazme. Za postizanje optimalnih PK-PD odnosa, odnosno optimalne slobodne koncentracije ertapenema potrebno je razmotriti skraćivanje intervala doziranja (70).

**Imipenem-cilastatin-relebaktam i meropenem-valbobaktam** dvije su novije kombinacije karbapenema i inhibitora karbapenem-β-laktamaze. Imipenem-cilastatin-relebaktam kombinacija je karbapenema imipenema, inhibitora bubrežne dehidropeptidaze-I cilastatina i non β-laktamskog inhibitora β-laktamaze relebaktama. Imipenem i relebaktam posjeduju dobru penetraciju u pluća. Meropenem-valbobaktam je kombinacija karbapenema meropenema i non β-laktamskog inhibitora β-laktamaze valbobaktama. Relebaktam i valbobaktam snažni su inhibitor β-laktamaza klase A i klase C, čime osiguravaju aktivnost

karbapenema protiv mnogih sojeva gram-negativnih bakterija i uzročnika koji proizvode ESBL, koji nisu osjetljivi na imipenem, odnosno meropenem kao što su *Esherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Enterobacter* vrste. Slabije djeluju na *Pseudomonas* i *Acinetobacter* vrste. Oba lijeka indicirana su za liječenje bolničkih pneumonija, imipenem-cilastatin-relebaktam u dozi 500/500/250 mg svakih 6 sati, a meropenem-valbobaktam u dozi 2/2 g svakih 8 sati, kao trosatna infuzija. FK-FD studije pokazale su da FK-FD odnosi koji najbolje predviđaju učinkovitost ovih dvaju lijekova uključuju nevezane koncentracije karbapenema iznad MIC-a ( $\% \text{ fT} > \text{MIC}$ ) i ukupnu 24-satnu izloženost iznad MIC-a ( $\text{fAUC} / \text{MIC}$ ) njihova pratećeg inhibitora  $\beta$ -laktamaze (71,72). U VAP bolesnika često je prisutna infekcija karbapenem rezistentnim uzročnicima, pa se ciljani FK-FD odnosi mogu postići doziranjem u obliku produžene infuzije, čime će se povećati vrijeme iznad MIC-a i koncentracija lijeka u organizmu. Nekoliko studija pokazalo je da su FK-FD odnosi meropenem-valbobaktama optimizirani, uz veću učinkovitosti i manju pojavu rezistencije protiv uzročnika s MIC-om do 8 mg/L, kada se lijek primjenjuje u dozama 2/2g 3 x dnevno trosatnom produljenom infuzijom (73).

#### **4.2.2. VANKOMICIN**

Vankomicin je djelotvoran protiv gram-pozitivnih bakterija, kao što su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Enterococcus* vrste. Nije učinkovit kod vankomicin rezistentnih *Enterococcus* (VRE) i vankomicin rezistentnih *Staphylococcus* vrsta (VRSA) te kod gram-negativnih bakterija. Indiciran je za liječenje bolničke pneumonije uzrokovane MRSA-om, a primjenjuje se intravenski u dozi od 1 g dvaput dnevno (74). Rello i suradnici dokazali su kliničku superiornost primjene vankomicina kontinuiranom infuzijom u bolesnika s VAP pneumonijom uzrokovanom s MRSA-om, no nisu uspjeli dokazati značajniju mikrobiološku ili kliničku djelotvornost takvim načinom doziranja lijeka (75). Vankomicin je

hidrofilni antibiotik s malim Vd-om i izlučuje se primarno bubregom. U *in vitro* studijama vankomicin je pokazao spori učinak ovisan o vremenu i dugi postantibiotski učinak.

Vrijednost FK-FD odnosa AUC/MIC = 400 µg<sub>x</sub>h/ml pokazala se kao optimalan FK-FD cilj koji može predvidjeti djelovanje vankomicina. Smjernice za terapijsko praćenje vankomicina sugeriraju da je omjer AUC<sub>0-24</sub>/MIC ≥ 400 µg<sub>x</sub>h/ml, PK/PD odnos povezan s optimalnim antibiotskim učinkom vankomicina (76). Primjena vankomicina u dozi od 15 – 20 mg/kg svakih 8 – 12 sati učinkovita je kod većine bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i osigurava postizanje ciljne vrijednosti FK-FD odnosa AUC/MIC = 400 µg<sub>x</sub>h/ml u serumu za MIC < 1 mg/L. Najniže koncentracije vankomicina u serumu u tom rasponu trebale bi postići AUC/MIC > 400 µg<sub>x</sub>h/ml za većinu bolesnika ako je MIC < 1 mg/L. Za infekcije uzrokovane MSSA-om koji ima vrijednost MIC = 0,5 mg/L, optimalan PK-PD odnos može se postići uz vrijednost AUC/MIC = 200 µg<sub>x</sub>h/ml, za što je dovoljno primijeniti vankomicin u dozi od 10 mg/kg. Međutim, kada je uzročnik infekcije MRSA s MIC = 2 mg/L, vankomicin će biti djelotvoran samo ako se postignu vrijednosti od AUC/MIC = 800 µg<sub>x</sub>h/ml. Kako bi se brzo postigla ta ciljna koncentracija vankomicina u liječenju VAP-a, gdje su često prisutni MDR uzročnici, potrebno je upotrijebiti udarnu dozu od 25 – 30 mg/kg koja može optimizirati terapiju i poboljšati klinički ishod (77). Hamilton i suradnici također su u svojoj studiji koja je uključila 125 VAP bolesnika s MRSA-om zaključili da je primjena visokih doza vankomicina i linezolida povezana s boljim terapijskim učinkom (78).

#### **4.2.3. LINEZOLID**

Linezolid je djelotvoran protiv MRSA-e, VRE-e i VRSA-e, uključujući *Pseudomonas* i *Acinetobacter* vrste. Ne djeluje na gram-negativne bakterije. Indiciran je za liječenje bolničkih pneumonija uzrokovanih osjetljivim sojevima gram-pozitivnih bakterija u dozi od 600 mg

svakih 12 sati. Iako su studije pokazale da primjena standardne doze osigurava potrebnu plazmatsku koncentraciju lijeka u zdravih dobrovoljaca, postoje podaci da su koncentracije linezolida često suboptimalne kod kritično bolesnih pacijenata. Linezolid posjeduje o vremenu ovisno djelovanje s produženim postantibiotskim učinkom koji se povećava s povećanjem koncentracije u odnosu na MIC. Rayer i suradnici ustanovili su da je  $AUC_{0-24}/MIC = 80-120 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  i  $T > MIC = 85 \%$  intervala doziranja povezano s pozitivnim terapijskim ishodom. Također, mikrobiološka eradikcija bila je brža i učinkovitija uz vrijednosti  $AUC_{0-24}/MIC > 150 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  i  $T > MIC > 82,1 \%$ . Analizirana je koncentracija linezolida u tri skupine bolesnika. Svi su bolesnici primili istu ukupnu dnevnu dozu od 1200 mg linezolida, no prva skupina primala je linezolid kao 30-minutni intermitentni bolus 600 mg svakih 12 h, druga kao kontinuiranu infuziju 1200 mg u 24 h bez prethodne primjene udarne doze, dok je treća skupina prvi dan primila početnu udarnu dozu od 300 mg, nakon čega je slijedila kontinuirana infuzija od 900 mg, a nakon toga se primjenjivala doza održavanja od 1200 mg dnevno kontinuiranom infuzijom. Studija je pokazala da primjena kontinuirane infuzije osigurava ravnomjerne serumske koncentracije lijeka i smanjuje rizik od nuspojava. Autori su primijetili da je primjena kontinuirane infuzije povezana s koncentracijama u plazmi većim od MIC (2 ili 4 mg/L) za  $\% T > MIC = 100 \%$ , dok je intermitentno doziranje bilo povezano sa smanjenim koncentracijama i neučinkovitim održavanjem koncentracija u plazmi iznad MIC-a ( $T > MIC_{4 \text{ mg/ml}} = 0 \%$ ) tijekom intervala doziranja (79). Razumijevanje FK-FD odnosa može biti važno u određivanju optimalnog doziranja kod posebnih skupina bolesnika kao što su pretili bolesnici. Linezolid je umjereno lipofilan antibiotik te povećanje mase masnog tkiva kod pretilih osoba može utjecati na FK lijeka kada se on primjenjuje intermitentno. U slučaju pretilih bolesnika, primjena kontinuirane infuzije linezolida poboljšava izloženost lijeku. Studija Pascale i suradnika pokazala je da primjena kontinuirane infuzije kod pretilih VAP pacijenata osigurava značajno više

vrijednosti  $T > MIC$ , PTA i koncentracije lijeka u plućima u odnosu na intermitentnu primjenu, a te razlike bile su još i veće kod bolesnika koji su imali infekciju uzrokovanu MDR uzročnikom (80).

#### 4.2.4. TEIKOPLANIN

Teikoplanin je djelotvoran samo na gram-pozitivne bakterije, uključujući MRSA-u. Doza lijeka određuje se prema tjelesnoj težini. Terapija treba započeti udarnom dozom od 6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prve tri aplikacije. Kod teških infekcija, uključujući VAP, nakon udarne doze potrebno je održavati vrijednost koncentracije lijeka u serumu između 15 i 30 mg/L uz dozu održavanja od 6 mg/kg jednom dnevno. Teikoplanin je hidrofilan antibiotik, posjeduje visok afinitet vezanja na proteine plazme (90 %).  $V_d$  mu je dvostruko veći od  $V_d$ -a vankomicina. U stanju hipoalbuminemije brzina vezanja na proteine plazme je promijenjena, slobodna koncentracija i  $V_d$  su povećani, dok je ukupna koncentracija lijeka smanjena (81). PK-PD odnos koji najbolje predviđa antibiotsko djelovanje i terapijski ishod liječenja je površina ispod krivulje koncentracija lijeka-vrijeme u odnosu na MIC (AUC/MIC). Za liječenje infekcija uzrokovanih MRSA-om potrebno je postići ciljnu vrijednost (AUC/MIC) > 900  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  kako bi se osigurala učinkovita terapija (82). Mercier i suradnici usporedili su primjenu teikoplanina putem aerosola s intravenskom primjenom mjerenjem koncentracije teikoplanina u plućima i serumu na modelu štakora. AUC postignut u plućima bio je 84 puta veći uz inhalacijsku u odnosu na intravensku primjenu (83).

#### 4.2.5. AMINOGLIKOZIDI

Aminoglikozidi su antibiotici čije djelovanje ovisi o koncentraciji. FK-FD odnos koji najbolje može predvidjeti djelotvornost aminoglikozida jest  $C_{max}/MIC$ . Standardno doziranje aminoglikozida uključuje davanje niskih doza lijeka 2 – 3 puta dnevno. Aminoglikozidi su hidrofilni antibiotici i povećanje  $V_d$ -a u organizmu može smanjiti maksimalnu koncentraciju lijeka u serumu. Stoga bolesnici s VAP-om mogu biti subdozirani kod primjene standardnih doza. Maksimalni antibiotski učinak pokazuju pri najvišim koncentracijama i kada  $C_{max}/MIC$  iznosi najmanje 10. Zbog toga mnogi autori zagovaraju doziranje aminoglikozida primjenom jedne udarne doze kojom se može brzo postići  $C_{max}$  u organizmu. Primjena udarnih doza osigurat će maksimalnu učinkovitost s jedne strane i spriječiti nuspojave i razvoj rezistencije. U liječenju VAP-a aminoglikozidi se koriste samo u kombinaciji s drugim antibioticima kao što su  $\beta$ -laktami zbog njihova slabog prodiranja u tkiva, nuspojava i lošijih kliničkih ishoda kod infekcija uzrokovanih MDR uzročnicima.

**Gentamicin** je djelotvoran protiv aerobnih gram-negativnih bakterija, uključujući *Pseudomonas* vrste, MRSA-u te *Listeria monocytogenes*. U pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom primjenjuje se u dozi 5 mg/kg dnevno u intervalima od 6 ili 8 sati (84). Moore i suradnici dokazali su povezanost vršnih koncentracija s pozitivnim terapijskim ishodom u liječenju pneumonije uzrokovane gram-negativnim bakterijama s tobramicinom i gentamicinom. Za vrijednost  $C_{max}/MIC > 8$  postotak izlječenja iznosio je 85 %, dok je kod više koncentracije antibiotika uz  $C_{max}/MIC > 10$  postotak izlječenja porastao na 90 % (85). Također, brzo postizanje omjera  $C_{max}/MIC > 10$  unutar 48 sati od početka terapije bilo je povezano s pozitivnim terapijskim ishodom u 90 % pacijenata. Primjena jedne udarne doze gentamicina od 7 mg/kg osigurava brzo postizanje maksimalne koncentracije lijeka u serumu. Zbog dugog PAE-a koji inhibira rast uzročnika i nakon što koncentracija lijeka padne ispod

MIC-a, aminoglikozidi se mogu primjenjivati jednom udarnom dnevnom dozom. Mnoge studije pokazale su da je primjena jedne dnevne doze jednako učinkovita kao i doziranje 3 x dnevno, uz znatno manji rizik razvoja nefrotoksičnosti. Međutim, za razliku od ostalih pacijenata, VAP pacijenti će zbog većeg Cl i Vd-a te slabe penetracije lijeka u pluća i prisutnosti MDR uzročnika trebati višu dozu lijeka da postignu istu serumsku koncentraciju. Stoga se u doziranju aminoglikozida preporučuje terapijsko praćenje lijeka određivanjem koncentracije u serumu neposredno prije sljedeće doze (86). Prodiranje gentamicina u ELF u VAP-u nakon intravenske infuzije iznosi samo 12 % (87).

**Amikacin** je indiciran za liječenje ozbiljnih infekcija dišnog sustava osjetljivim sojevima gram-negativnih bakterija rezistentnih na gentamicin. Dnevna doza iznosi 1 x 500 mg ili 250 mg dvaput dnevno. Amikacin slabo prodire u ELF. Zbog slabog prodiranja u ELF teško će se postići ciljni FK-FD odnos koji je povezan s pozitivnim terapijskim ishodom. Kako bi se povećala vjerojatnost postizanja optimalnog FK-FD odnosa, smjernice za liječenje VAP-a preporučuju inhalacijsku primjenu aminoglikozida. Lu i suradnici analizirali su učinkovitost inhalacijski primijenjenog amikacina u odnosu na intravensku primjenu u VAP-u s *Pseudomonas aeruginosa*. Inhalacijska i intravenska primjena amikacina osigurala je sličnu učinkovitost u liječenju osjetljivih izolata. Međutim, inhalacijska primjena bila je znatno učinkovitija u liječenju srednje osjetljivih izolata (88). Hassan i suradnici su na 103 VAP pacijenta uspoređivali učinkovitost intravenski primijenjenog amikacina u dozi 20 mg/kg jednom dnevno u odnosu na inhalacijski amikacin primijenjen u dozi 400 mg dvaput dnevno. U pacijenata koji su primali inhalacijski amikacin postignut je povoljniji terapijski ishod, imali su kraću duljinu boravka u jedinicama intenzivnog liječenja, kraće vrijeme do potpunog kliničkog izlječenja i manju nefrotoksičnost u odnosu na pacijente koji su primali intravenski amikacin (89).

#### 4.2.6. FLUOROKINOLONI

Djelotvornost fluorokinolona ovisi i o koncentraciji i o vremenu. To su lipofilni antibiotici, slabo se vežu na proteine plazme te im se  $V_d$  ne mijenja značajno u VAP-u. Dobro prodiru u ELF te postižu visoku koncentraciju na mjestu infekcije u plućima. Maksimalan učinak određen im je omjerom  $C_{max}/MIC = 10-12$  i omjerom  $AUC_{0-24}/MIC = 125 \mu g \cdot h/ml$  ili više, protiv gram-negativnih bakterija i omjerom  $AUC_{0-24}/MIC$  od  $30 \mu g \cdot h/ml$  ili više, protiv gram-pozitivnih bakterija.  $AUC_{0-24}/MIC$  odnos važniji je za baktericidnu učinkovitost fluorokinolona od  $C_{max}/MIC$  odnosa.

Ciprofloksacin je učinkovitiji prema gram-negativnim bakterijama, posebno prema *Pseudomonas aeruginosa*, a levofloksacin i moksifloksacin imaju bolju učinkovitost prema gram-pozitivnim bakterijama. Fluorokinoloni djeluju i na uzročnike atipične pneumonije poput mikoplazme i klamidije te prema unutarstaničnim uzročnicima kao što je *Legionella* vrsta.

**Ciprofloksacin** je indiciran za liječenje pneumonije u dozi 400 mg 2-3 x dnevno intravenski. Forrest i suradnici pokazali su da je 24-satni  $AUC/MIC = 125 \mu g \cdot h/ml$  značajna granična vrijednost za vjerojatnost postizanja pozitivnog terapijskog ishoda. Za  $AUC/MIC < 125 \mu g \cdot h/ml$  vjerojatnost pozitivnog terapijskog ishoda iznosi 42 %, a za  $AUC/MIC > 125 \mu g \cdot h/ml$  80 %. Kod  $AUC/MIC < 125 \mu g \cdot h/ml$  srednje vrijeme do eradikacije iznosi 32 dana; za  $AUC/MIC = 125-250 \mu g \cdot h/ml$  iznosi 6,6 dana, a za  $AUC > 250 \mu g \cdot h/ml$  vrijeme do eradikacije iznosilo je 1,9 dana (90). Samo 30 % kritično bolesnih pacijenata nakon prve intravenske doze 400 mg ciprofloksacina može postići ciljne vrijednosti PK-PD odnosa  $AUC/MIC > 125 \mu g \cdot h/ml$  odnosno  $C_{max}/MIC > 10$  (91).

**Levofloksacin** je indiciran za liječenje pneumonije u dozi 500 mg 1 x dnevno intravenski. Za učinkovitu eradikaciju *Staphylococcus Pneumoniae* i *Pseudomonas Aeruginosa* potreban je



C<sub>max</sub> u ELF > 10. Boselli i suradnici su na temelju dobivenih vrijednosti C<sub>max</sub> u ELF > 11,9 mg/L za doziranje 500 mg 1 x dnevno i C<sub>max</sub> u ELF > 17,8 mg/L za doziranje 500 mg 2 x dnevno zaključili da se optimalna terapija može postići bez obzira na učestalost doziranja. Međutim, postoji mogućnost da će doziranjem 1 x dnevno vrijednost C<sub>max</sub> u ELF ponekad biti i manja od 10. Iz tog razloga doziranje 2 x dnevno ipak će biti učinkovitije, osobito za MDR infekcije (92). U studiji Pea i suradnika AUC/MIC tijekom 12-satnog intervala doziranja bila je 30 – 40 % niža u VAP pacijenata u odnosu na zdravu populaciju. U pacijenata s VAP-om liječenih s levofloksacinom u dozi od 500 mg 2 x dnevno vrijednosti C<sub>max</sub>/MIC i AUC/MIC bile su iznad praga učinkovitosti tijekom cijelog intervala doziranja, što pokazuje da ovaj način doziranja osigurava optimalnu izloženost lijeka u organizmu (93). Istovremeno je ustanovljeno da levofloksacin ima manji ukupni Cl u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom. Stoga treba prilagoditi dozu levofloksacina stupnju oštećenja bubrežne funkcije.

**Moksifloksacin** je indiciran u liječenju VAP-a bez čimbenika rizika MDR infekcije u dozi 400 mg 1 x dnevno intravenski. Moksifloksacin je jedini fluorokinolon koji se može primjenjivati u nepromijenjenoj dozi u kritično bolesnih pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom. Studije su pokazale da je FK moksifloksacina u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom slična onoj u zdravoj populaciji (94).

#### 4.2.7. KOLISTIN

Kolistin je antibiotik koji pripada skupini polimiksina. Ima uski spektar djelovanja, a učinkovit je protiv gram-negativnih bakterija, uključujući *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* i *Klebsiella* vrste. Na tržištu se nalazi i kao predlijek kolistimetat natrij (CMS). I kolistin i CMS su hidrofilni i teško prolaze kroz alveolarno-kapilarnu membranu.

Intravenski CMS ima mali Vd, brzo se izlučuje bubregom, a 20 – 25 % spontano se hidrolizira u kolistin. Kolistin pokazuje učinak ovisan o koncentraciji sa značajnim PAE-om. Predloženi PK-PD odnos učinkovitosti za kolistin jest  $AUC_{0-24}/MIC$ . Pretvorba CMS-a u kolistin sporija je od njegova Cl, pa intravenska primjena uzrokuje niske koncentracije kolistina u plazmi i plućima. Zbog toga se preporučuje primjena udarne doze lijeka na početku terapije. Koncentracije kolistina u plazmi  $\geq MIC$  može se postići primjenom udarne doze od 9 milijuna IU-a. Međutim, i uz primjenu udarne doze često je u organizmu prisutna varijabilna FK lijeka, osobito kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom (95). Udarnom dozom od 9 milijuna IU-a i dozom održavanja od 4,5 milijuna IU-a CMS-a svakih 12 sati postiže se ista koncentracija kolistina koja bi se postigla standardnim doziranjem, ali se ciljana koncentracija primjenom udarne doze postiže znatno brže. Uz to, vrijeme polueliminacije kolistina dulje je od preporučenog intervala doziranja. Stoga neki autori predlažu produljenje intervala doziranja lijeka kao način optimizacije doziranja. Produljenje intervala doziranja može smanjiti nefrotoksičnost lijeka (96). Utvrđena je učinkovitost monoterapije nebuliziranog kolistina u liječenju MDR infekcije, s postotkom pozitivnog terapijskog ishoda od 70 %. Dvije metaanalize pokazale su bolji učinak te nižu smrtnost povezanu s infekcijom u bolesnika koji su primali intravenski i nebulizirani kolistin u terapiji VAP-a u usporedbi s pacijentima koji su primali samo intravensku terapiju (97). Choe i suradnici proveli su retrospektivnu studiju tri skupine VAP pacijenata koji su primali kolistin. Najveći postotak mikrobiološke eradikcije (60 %) imali su pacijenti koji su primali intravenski + nebulizirani kolistin, za razliku od pacijenata koji su dobivali samo intravenski kolistin (31 %) i pacijenata koji su dobivali udarnu dozu kolistina intravenski (33 %). Također je u skupini intravenski + nebulizirani kolistin postotak 30-dnevne smrtnosti bio značajno niži u odnosu na ostale skupine (98). Mnoge studije pokazale su korist od primjene nebuliziranog kolistina u liječenju VAP-a. Glavni razlog bolje učinkovitosti nebuliziranog kolistina u

liječenju VAP-a jest zaobilaznje alveolarno-kapilarne membrane koja predstavlja značajnu prepreku prodiranju lijeka u pluća nakon intravenske primjene. U usporedbi s intravenskom primjenom, nebulizirani kolistin postiže značajno veće koncentracije u plućnom tkivu potrebne za učinkovito liječenje VAP-a uzrokovana MDR uzročnikom, a istodobno se ne povećava koncentracija lijeka u plazmi i sistemska toksičnost. Tang i suradnici istražili su odnos koncentracije kolistina i učinkovitosti terapije na 105 pacijenata s pneumonijom. Postotak pozitivnog terapijskog ishoda bio je mnogo veći kod pacijenata koji su liječeni kombinacijom intravenski + inhalacijski kolistin u odnosu na pacijente koji su primali samo intravenski kolistin (40 % prema 17 %) (99). Pacijentima koji ne mogu postići ciljane koncentracije intravenskom primjenom terapija se može optimizirati dodatnom primjenom nebuliziranog kolistina.

#### **4.3. OPTIMALNO DOZIRANJE ANTIBIOTIKA U VAP-u**

Razumijevanje FK-FD odnosa i njihova implementacija u proces određivanja optimalnog doziranja antibiotika može osigurati veću vjerojatnost postizanja optimalne koncentracije lijeka u organizmu (100).

Većina antibiotika izlučuje se iz organizma bubregom. Bubrežnu funkciju treba kontinuirano procjenjivati te prilagoditi dozu lijeka kako bi se smanjila toksičnost i razvoj nuspojava. U primjeni antibiotika ovisnih o vremenu u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je osigurati  $fT > MIC$  tijekom cijelog intervala doziranja, a istovremeno spriječiti nakupljanje lijeka u organizmu. Optimalna koncentracija lijeka može se postići skraćivanjem intervala doziranja ili smanjivanjem doze. Suprotno, kada se u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom primjenjuju antibiotici ovisni o koncentraciji, za postizanje optimalnog  $C_{max}/MIC$  odnosa potrebno je produljiti interval doziranja (101). Općenito, u pacijenata s

normalnom bubrežnom funkcijom, za antibiotike ovisne o vremenu treba održati dovoljnu koncentraciju lijeka iznad MIC-a tijekom cijelog intervala doziranja. Neke animalne studije pokazale su znatno smanjenje postotka smrtnosti kada se produljilo vrijeme tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija antibiotika u serumu bila iznad MIC-a uzročnika infekcije. Primjena lijeka intermitentnom infuzijom neće postići potrebno  $T > MIC$  za većinu VAP bolesnika zbog promijenjene FK lijeka u organizmu. Međutim,  $T > MIC$  može se povećati na način da se doza antibiotika umjesto uobičajenim intermitentnim infuzijama (30 – 60 min) primjenjuje u produljenim infuzijama (3 – 4 h) ili kontinuiranim infuzijama (24 h). Kontinuirana infuzija antibiotika ovisnih o vremenu osigurava bolju terapijsku učinkovitost koja se temelji na PK-PD odnosima antibiotika, a ukupna dnevna doza lijeka se ne povećava, što dodatno sprječava razvoj nuspojava.

Tablica 6. Predloženo doziranje  $\beta$ -laktama u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom kada je uzročnik infekcije multirezistentna gram-negativna bakterija – modificirano prema (102)

<b>B-LAKTAM</b>	<b>DOZA</b>	<b>TRAJANJE INFUZIJE</b>
<b>piperacilin-tazobactam</b>	16 g/dan	kontinuirana infuzija
<b>cefepim</b>	6 g/dan	kontinuirana infuzija
<b>ceftazidim</b>	6 g/dan	kontinuirana infuzija
<b>ceftazidim-avibaktam</b>	2.5 g svakih 8 h	2-satna infuzija
<b>ceftolozan-tazobaktam</b>	6 g/dan	kontinuirana infuzija
<b>ceftriakson</b>	2 g svakih 12 h	30-minutna infuzija
	4 g/dan	kontinuirana infuzija

<b>meropenem</b>	3–6 g/dan 2g svakih 8 h	kontinuirana infuzija 4-satna infuzija
<b>imipenem-cilastatin</b>	1g svakih 6 h	4-satna infuzija
<b>doripenem</b>	1g svakih 6 h	4-satna infuzija
<b>ertapenem</b>	1 g/dan	30-minutna infuzija
<b>meropenem-valbobaktam</b>	2g/2g svakih 8 h	3-satna infuzija
<b>imipenem-cilastatin-relebaktam</b>	1g svakih 6 h	3-satna infuzija

Mnoge kliničke studije pokazale su bolji terapijski ishod VAP bolesnika kada su se meropenem, ceftazidim i piperacilin-tazobaktam primjenjivali kontinuiranim infuzijama u odnosu na pacijente koji su dobivali lijek intermitentno. Djelotvornost antibiotika ovisnih o koncentraciji kao što su aminoglikozidi ovisi o brzom postizanju maksimalne koncentracije i vremenu u kojem koncentracija ostaje iznad MIC-a uzročnika infekcije, što se može optimizirati primjenom udarne doze lijeka. Nakon intravenske primjene u obliku bolus injekcije, koncentracije antibiotika u plazmi brzo padaju, prvenstveno kao posljedica distribucije lijeka u organizmu. VAP bolesnici imaju značajno veći Vd od uobičajenog, pa standardne doze mogu uzrokovati suboptimalnu PK-PD izloženost lijeka. Primjena visoke udarne doze omogućuje brzo postizanje učinkovite terapijske koncentracije lijeka. Bolje postizanje učinkovitih FK-FD odnosa primjenom udarnih doza dokazano je u mnogim studijama u kojima su pacijenti primali udarne doze gentamicina, tobramicina i amikacina te u nekim studijama s vankomicinom i teikoplaninom (103, 104). Kada se upotrebljavaju antibiotici kojima FK-FD omjer AUC/MIC najbolje predviđa učinkovitosti, kao što je vankomicin ili linezolid, praćenje koncentracije koja osigurava postizanje ciljne vrijednosti AUC/MIC može biti korisno u optimizaciji doziranja. Neke studije potvrdile su važnost terapijskog praćenja koncentracije vankomicina i aminoglikozida. To su lijekovi s uskom

terapijskom širinom, a doziranje na temelju praćenju FK-FD odnosa može smanjiti pojavu nefrotoksičnosti lijeka koju može uzrokovati primjena visokih udarnih doza. Neki autori zaključili su da bi terapijsko praćenje lijeka na temelju FK-FD odnosa bilo korisno i za  $\beta$ -laktame. U tri četvrtine bolesnika koji su primali  $\beta$ -laktame nije postignuta optimalna koncentracija lijeka u organizmu te je bilo potrebno prilagoditi dozu lijeka (105, 106). Za učinkovitu terapiju VAP-a važno je postići odgovarajuću koncentraciju lijeka na mjestu infekcije u plućima. Neki lijekovi slabo prodiru u ELF kada se doziraju intravenski, zbog ograničene propusnosti alveolarno-kapilarne membrane i prisutnih patofizioloških promjena u organizmu. Nedovoljne koncentracije lijeka u ELF-u mogu smanjiti postotak pozitivnog terapijskog ishoda. U tom slučaju, standardna primjena antibiotika neće postići optimalne ciljne vrijednosti FK-FD odnosa  $C_{max}/MIC$  ili  $AUC/MIC$ . Dodatni čimbenik koji utječe na lošiji terapijski ishod VAP bolesnika jest prisutnost MDR uzročnika kao što su *Acinetibacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotici koji se upotrebljavaju za učinkovito liječenje ovih uzročnika su kolistin i amikacin. Smjernice za liječenje VAP-a preporučuju upotrebu nebuliziranog (aerosoliziranog) kolistina ili aminoglikozida kao pomoćne terapije u kombinaciji s ostalim intravenskim antibioticima. Pacijenti inhaliraju lijek u obliku aerosola pomoću nebulizatora (raspršivača), što omogućuje postizanje visoke lokalne koncentracije antibiotika u plućima. Za razliku od intravenske primjene, aerosolizirani antibiotici zaobilaze difuziju lijeka kroz alveolarno-kapilarnu membranu i izravno ulaze u inficirane alveolarne prostore (107). Nekoliko studija uspoređivalo je primjenu nebuliziranih antibiotika u odnosu na intravensku primjenu u VAP-u te se takav način primjene lijeka pokazao korisnim za kolistin, amikacin, tobramicin i vankomicin (108, 109).

Vjerojatnost postizanja pozitivnog terapijskog ishoda primjenom kombinirane terapije dvaju antibiotika veća je u odnosu na monoterapiju u VAP pacijenata zaraženih MDR uzročnikom. Tako je kombinirana terapija meropenem + ciprofloksacin bila povezana s boljim kliničkim

ishodom u odnosu na monoterapiju meropenemom (93,1 % prema 85,1 %). Kada se antibiotik primjenjuje u kombiniranoj terapiji, potrebno je postići znatno niže FK-FD odnose antibiotika za jednak učinak lijeka primijenjenog u obliku monoterapije. Kombinirana terapija može proširiti spektar antibiotskog djelovanja, osigurati jače sinergističko djelovanje i smanjiti pojavu rezistencije. Razumijevanje FK-FD odnosa u primjeni kombinirane terapije antibioticima u VAP-u može spriječiti nepotrebnu upotrebu viših, toksičnijih doza lijeka (110). Postoje i neke kliničke studije koje nisu dokazale prednost u primjeni kombinirane terapije (111). Da bi kombinirana terapija bila učinkovita, potrebno je da dva antibiotika djeluju sinergistički te da ne ulaze u međusobne interakcije i ne povećavaju rizik razvoja nuspojava. S obzirom na to da se kombinirana terapija najčešće upotrebljava na početku liječenja VAP-a, kako bi se smanjila pojava rezistencije, nakon što se mikrobiološkom analizom izolira uzročnik infekcije treba provesti deeskalaciju antibiotske terapije (112, 113).

## 5. ZAKLJUČAK

Na učinkovitost terapije u bolesnika s VAP-om mogu utjecati patofiziološke promjene prisutne u organizmu bolesnika, osjetljivost uzročnika infekcije i odabir antibiotika za empirijsku terapiju. Povećan volumen distribucije i smanjeno vezanje na proteine plazme mogu značajno promijeniti farmakokinetiku antibiotika u VAP bolesnika. Primjena standardnih doza uzrokuje niže terapijske koncentracije lijeka što može utjecati na ishod liječenja i razvoj antimikrobne rezistencije. Za određivanje optimalnog doziranja antibiotika važno je poznavanje i razumijevanje njegovih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih karakteristika. Djelotvornost antibiotika na mjestu infekcije određena je farmakokinetičko-farmakodinamičkim odnosom. Postizanje ciljne vrijednosti farmakokinetičko-farmakodinamičkog odnosa ovisi o koncentraciji nevezanog lijeka na mjestu infekcije i o MIC-u uzročnika. Učinkovito liječenje VAP bolesnika može se postići primjenom odgovarajućih doza i intervala doziranja koji će osigurati ciljne vrijednosti farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa antibiotika u organizmu.



## 6. LITERATURA

1. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principle in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013;39(12):2070-2082.
2. Chastre J, Fasgon Y. Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867-903.
3. Chai MG, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? *Pharmaceutics.* 2020;12(7):638.
4. Yow HY, Govindaraju K, Lim AH, Abdul Rahim N. Optimizing Antimicrobial Therapy by Integrating Multi-Omics With Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Models and Precision Dosing. *Front Pharmacol.* 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9260690>. Pristupljeno: 16.2.2023.
5. Hoo GSR, Liew YX, Kwa AL. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian J Med Microbiol.* 2017;35(3):340-346.
6. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498-509.
7. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111.
8. Centers for Disease Control and Prevention - Healthcare-associated Infections (HAI) Types of Infections VAP. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hai/vap/vap.html>. Pristupljeno: 21.4.2023.

9. Baršić B, Krajinović V. Bolničke pneumonije - prevencija, dijagnostika i liječenje. *Medix*. 2004;52(10):28-30
10. Purić H, Žuljević E, Jakopović M. Bolničke pneumonije. *Medicus*. 2016;25(1):47-55.
11. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017;7(5):475-482.
12. Čaibi K, Péan de Ponfily G, Dortet L, Zahar JR, Pilmis B. Empiric Treatment in HAP/VAP: "Don't You Want to Take a Leap of Faith?". *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):359.
13. Tambić Andrašević T. Otpornost bakterija na antibiotike - vodeći problem medicine u 21. stoljeću. *Medicina Fluminensis*. 2007;43(1):7-14.
14. Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014;18(2):208.
15. Punta-Polić V, Bagatin J, Bradarić N. ur. Antibiotici – racionalna primjena. Split. Medicinski fakultet; 2001, str. 282-285.
16. Rotstein C, Evans G, Born A, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(1):19-53.
17. Höffken G, Barth J, Rubinstein E, Beckmann H. HAP study group. A randomized study of sequential intravenous/oral moxifloxacin in comparison to sequential intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime axetil in patients with hospital-acquired pneumonia. *Infection*. 2007;35(6):414-20.
18. Magdić Turković T, Gverić Grginić A, Đuras Cuculić B, Gašpar B, Širanović M, Perić M. Microbial Profile and Antibiotic Susceptibility Patterns of Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia at Intensive Care Unit, Sestre Milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia. *Acta Clin Croatia*. 2015;54(2):127-135.
19. Kuzman I. Pneumonije: uzročnici i dijagnostika. *Medicus*. 2005;14(1):71-82.

20. Vallés J, Pobo A, García-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernández R. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1363–1368.
21. Luo W, Xing R, Wang C. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):684.
22. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582.
23. Papazian L, Klompas M, Luyt C.E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46:888–906.
24. Klompas M. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Updated: 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?source=autocomplete&index=1-4&search=VAP%20pneu>. Pristupljeno: 9.3.2023.
25. Kidd JM, Kuti JL, Nicolau DP. Novel pharmacotherapy for the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by resistant gram-negative bacteria. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(4):397-408.
26. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1764-71.
27. Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(4):1606-10.
28. Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms.* 2021;9(7):1401.

29. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):223-30.
30. Cattaneo D, Corona A, De Rosa FG, Gervasoni C, Kocic D, Marriott DJ. The management of anti-infective agents in intensive care units: the potential role of a 'fast' pharmacology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):355-366.
31. Corona A, Cattaneo D, Latronico N. Antibiotic Therapy in the Critically Ill with Acute Renal Failure and Renal Replacement Therapy: A Narrative Review. *Antibiotics*. 2022; 11(12):1769.
32. Mueller M, de la Peña A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 ;48(2):369-77.
33. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1-10.
34. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to cfr in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3917-22.
35. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med*. 2004;24(2):477-502.
36. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication?. *Int J Infect Dis*. 2003;7(1):S13-20.
37. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1535-1545.

38. Rodríguez-Gascón A, Solinís MÁ, Isla A. The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):833.
39. Kuti JL. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: a guide for your stewardship program. *Rev Med Clin Las Condes*. 2016;27(5):615-624.
40. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther*. 2016;38(9):1930-47.
41. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:227–231.
42. Macedo RS, Onita JH, Wille MP, Furtado GH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs in intensive care unit patients. *Shock*. 2013;39(1):24-8.
43. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):886-93.
44. Nichols WW, Newell P, Critchley IA, Riccobene T, Das S. Avibactam Pharmacokinetic /Pharmacodynamic Targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):1764-1771.
45. Bhattaram VA, Bonapace C, Chilukuri DM, et al. Impact of pharmacometric reviews on new drug approval and labeling decisions--a survey of 31 new drug applications submitted between 2005 and 2006. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(2):213-21.
46. Heffernan AJ, Mohd Sazly Lim S, Lipman J, Roberts JA. A personalised approach to antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(6):100970.
47. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(1):1-8.
48. Corona A, Cattaneo D, Latronico N. Antibiotic Therapy in the Critically Ill with Acute Renal Failure and Renal Replacement Therapy: A Narrative Review. *Antibiotics*.

2022;11(12):1769.

49. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv drug Deliv Rev.* 2014;77:3-11.

50. Cooper TW, Pass SE, Brouse SD, Hall RG 2nd. Can Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles Be Applied to the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter*?. *Ann Pharmacother.* 2011;45(2):229-40.

51. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(4):345-51.

52. Pea F, Viale P, Furlan M. Antimicrobial therapy in critically ill patients. A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:1009-34.

53. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(6):497-504.

54. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):38-43.

55. Onita T, Ikawa K, Ishihara N, et al. Pulmonary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin/Sulbactam Regimens for Pneumonia Caused by Various Bacteria, including *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics.* 2023;12(2):303.

56. Van Herendael B, Jeurissen A, Tulkens PM, et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care.*

2012;2(1):22.

57.Duszynska W, Taccone FS, Switala M, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Kübler A. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(2):153-8.

58.Lorente L, Jimenez A, Martin MM, Iribarren JL, Jimenez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:464–468.

59.Lipman J, Wallis SC, Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(10):2559-2561.

60.Lorente L, Jiménez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther*. 2007;29(11):2433-2439.

61.Alou L, Aguilar L, Sevillano D, et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*?. An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(2):209-13.

62.Burastero GJ, Orlando G, Santoro A, et al. Ceftazidime/Avibactam in Ventilator-Associated Pneumonia Due to Difficult-to-Treat Non-Fermenter Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patients: A Case Series and Review of the Literature. *Antibiotics*. 2022; 11(8):1007.

63.Fresan D, Luque S, Benítez-Cano A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of ceftazidime/avibactam administered by continuous infusion in patients with MDR Gram-negative bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78(3):678-683.

- 64.Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(1):56-66.
- 65.Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, El Helali N, Le Monnier A; on behalf the ATB PK/PD study group. Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(8):1457-1461.
- 66.Gijsen M, Dreesen E, Van Daele R, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment Based on Measured versus Predicted Unbound Ceftriaxone Concentrations in Critically Ill Patients with Pneumonia: An Observational Cohort Study. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5):557.
- 67.Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006;40(2):219-23.
- 68.Jaruratanasirikul S, Sudsai T. Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):560-3.
- 69.Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode.Doripenem.Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doribax-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doribax-epar-product-information_en.pdf). Pristupljeno: 18.4.2023.
- 70.Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, Majcher-Peszynska J, Drewelow B, Derendorf H, Welte T. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Feb;59(2):277-84.
- 71.Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial



Infections. *Drugs*. 2021;81(3):377-388.

72.Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs*. 2018 ;78(1):65-98.

73.Bhavnani SM, Trang M, Griffith DC, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses as Support for Meropenem-Vaborbactam Dosing Regimens and Susceptibility Breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(12):e0213021.

74.Dalton BR. What Is the Best Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Parameter to Assess Efficacy? A Critical Review of Experimental Data and Assessment of the Need for Individual Patient Minimum Inhibitory Concentration Value. *Microorganisms*. 2023; 11(3):567.

75.Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Munoz E, Sirgo G, Olona M, Diaz E (2005) Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med*. 2005;33:1983–1987.

76.Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19:365–380.

77.Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325-7.

78.Hamilton LA, Christopher Wood G, Magnotti LJ, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia with high-dose vancomycin or linezolid. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1478-83.

79.El-Gaml RM, El-Khodary NM, Abozahra RR, El-Tayar AA, El-Masry SM. Applying

pharmacokinetic/pharmacodynamic measurements for linezolid in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance occurrence. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78(8):1301-1310.

80.De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello et al. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):103-10.

81.Hirayu N, Nakamura A, Morita T, Takasu O. Pharmacokinetics of Teicoplanin in a Patient with Coronavirus Disease 2019 Receiving Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Crit Care Med.* 2022;8(4):288-291.

82.Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. *Clin Pharmacol.* 2016;8:15-8.

83.Mercier E, Darrouzain F, Montharu J, et al. Lung and serum teicoplanin concentration after aerosol and intravenous administration in a rat model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014;27(4):306-12.

84.Rhonda SR, Blair C, Bies R, Bigos K, Smith R, Lee H. Suboptimal Aminoglycoside Dosing in Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit.* 2009;30(6):674-681.

85.Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155(1):93-9.

86.Nordstrom L, Lerner S.A. Single daily dose therapy with aminoglycosides. *J Hosp Inf.* 1991;18:117-129.

87.Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care.* 2009;13(6):R200.

88.Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ; Nebulized Antibiotics Study

Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106-15.

89.Hassan NA, Awdallah FF, Abbassi MM, Sabry NA. Nebulized Versus IV Amikacin as Adjunctive Antibiotic for Hospital and Ventilator-Acquired Pneumonia Postcardiac Surgeries: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2018;46(1):45-52.

90.Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(5):1073-81.

91.Szałek E, Tomczak H, Kamińska A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofloxacin in critically ill patients after the first intravenous administration of 400 mg. *Adv Med Sci*. 2012;57(2):217-23.

92.Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2005;33(1):104-9.

93.Pea F, Di Qual E, Cusenza A, Brollo L, Baldassarre M, Furlanut M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in patients with early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(6):589-98.

94.Czock D, Hüsig-Linde C, Langhoff A, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1263-8.

95.Zhu Y, Monsel A, Roberts JA, et al European Investigator Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-Associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. *Microorganisms*. 2021;9(6):1154.

96.Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of

colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 ;53(8):3430-6.

97.Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;76(4):321-327.

98.Choe J, Sohn YM, Jeong SH, et al. Inhalation with intravenous loading dose of colistin in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Ther Adv Respir Dis.* 2019. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680646/>.  
Pristupljeno: 26.4.2023.

99.Tang T, Li Y, Xu P, et al. Optimization of polymyxin B regimens for the treatment of carbapenem-resistant organism nosocomial pneumonia: a real-world prospective study. *Crit Care.* 2023;27(1):164.

100.Monogue ML, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing Antibiotic Dosing Strategies for the Treatment of Gram-negative Infections in the Era of Resistance. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(3):459-76.

101.Gorham J, Taccone FS, Hites M. Ensuring target concentrations of antibiotics in critically ill patients through dose adjustment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(3) :177-187

102.Maguigan KL, Al-Shaer MH, Peloquin CA. Beta-Lactams Dosing in Critically Ill Patients with Gram-Negative Bacterial Infections: A PK/PD Approach. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(10):1154.

103.Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(3):623-9.

104.Chung J, Oh JM, Cho EM, et al. Optimal dose of vancomycin for treating methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(6):1030-7.

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

106. Housman ST, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic pharmacodynamics in hospital-acquired and ventilator-acquired bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2011;32(3):439-50.

107. Gorham J, Taccone FS, Hites M. How to Use Nebulized Antibiotics in Severe Respiratory Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):267.

108. Cho JY, Kim HS, Yang HJ, et al. Pilot Study of Aerosolised Plus Intravenous Vancomycin in Mechanically Ventilated Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Pneumonia. *J Clin Med*. 2020;9(2):476.

109. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2012;57(8):1226-33.

110. Louie A, Grasso C, Bahniuk N, et al. The combination of meropenem and levofloxacin is synergistic with respect to both *Pseudomonas aeruginosa* kill rate and resistance suppression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2646-54.

111. Kollef MH, Golan Y, Micek ST, Shorr AF, Restrepo MI. Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant gram-negative bacterial infections--proceedings and data from the Gram-Negative Resistance Summit. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):S33-55.

112. Cunha BA. Ventilator-associated pneumonia: monotherapy is optimal if chosen wisely. *Crit Care*. 2006;10(2):141.

113. Cunha BA. Strategies to control the emergence of resistant organisms. *Semin Respir Infect*. 2002;17:250-258.

## 7. POPIS KRATICA

ARDS - akutni respiratorni distress sindrom

ATS - Američko pulmološko društvo (engl. *American Thoracic Society*)

AUC - površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme

BAL - bronhoalveolarna lavaža

Cl - klirens

Cmax - vršna koncentracija u plazmi

Cmin - najniža koncentraciju prije slijedeće doze

CMS - kolistimetat natrij

CPIS - klinički pokazatelj plućne infekcije (engl. *Clinical Pulmonary Infection Score*)

CYP-450 - enzimi jetrenog citokroma 450

ELF - tekućina epitelne ovojnice

ESBL - beta-laktamaza proširenog spektra (engl. *Extended Spectrum Beta-Lactamase*)

EUCAST - Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

FD - farmakodinamika

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FK - farmakokinetika

fT- frakcija slobodnog nevezanog lijeka

HAP - bolnička pneumonija u užem smislu (engl. *Hospital-acquired pneumonia*)

IDSA - Američko društvo zaraznih bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*)

IU - internacionalna jedinica

MBC - minimalna baktericidna koncentracija

MDR - multirezistencija (engl. *multidrug resistance*)

MIC - minimalna inhibitorna koncentracija

MIC<sub>50</sub> - minimalna inhibitorna koncentracija kod koje je 50% izolata inhibirano

MIC<sub>90</sub> - minimalna inhibitorna koncentracija kod koje je 90% izolata inhibirano

MRSA - *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin

MSSA - *Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin

PAE - post-antibiotski učinak lijeka

PK-PD odnos - farmakokinetičko-farmakodinamički odnos

SA - *Staphylococcus aureus*

VAP - pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika (engl. *Ventilator-associated pneumonia*)

Vd - volumen distribucije

VRE - vankomicin rezistentni enterokoki

VRSA - vankomicin rezistentnih stafilokoki

## 8. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Sanja Stepan

Datum i mjesto rođenja: 02.01.1975. Varaždin

Adresa: Hrvatskih branitelja 3, Varaždin

Broj telefona: 099/218-4018

E-mail adresa: sanja.stepan123@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2018-2022	Specijalizacija iz kliničke farmacije - bolničko ljekarništvo, ŽB Čakovec
1998-2000	Farmaceutsko-biokemijski fakultet - smjer farmacija, Zagreb
1993-1998	Farmaceutsko-biokemijski fakultet - smjer medicinska biokemija, Zagreb
1989-1993	Gimnazija -smjer biološki tehničar, Varaždin

### ZAPOSLENJE:

2018-sada	Voditeljica bolničke ljekarne (Županijska bolnica Čakovec)
2017-2017	Magistar Farmacije u bolničkoj ljekarni (Županijska bolnica Čakovec)
2016-2016	Magistar farmacije-voditelj ljekarne (Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice)
2014-2016	Direktor osiguranja kvalitete i logistike (Farmal d.d., Ludbreg)
2008-2014	Direktor proizvodnje, održavanja i logistike (Farmal d.d., Ludbreg)
2006-2008	Direktor proizvodnje i održavanja (Farmal d.d., Ludbreg)
1999-2006	Voditelj logistike (Razvitak d.d. PC Farmaceutika, Ludbreg)
1999-1999	Tehnolog u proizvodnji tvrdih želatinskih kapsula (Razvitak d.d., Ludbreg)