

PROBLEMOS GYDANT VANKOMICINU KRITINIŲ BŪKLIŲ PACIENTUS

Andrius Klimašauskas^{1,3}, Aistė Grinkutė², Aistė Visockytė²,
Gintautas Kėkštis³, Jūratė Šipylaitė^{1,3}

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Anestezilogijos ir reanimatologijos klinika,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ³Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų
Anestezilogijos, intensyvios terapijos ir skausmo gydymo centras*

Raktažodžiai: vankomicinas, dozavimas, toksiškumas, kritinių būklių pacientai, terapinė koncentracija.

Santrauka

Tyrimo tikslas. Išsiaiškinti, kaip dažnai pasiekiami optimali vankomicino koncentracija kraujyje sunkiai sergantiems pacientams, gydomiems reanimacijos – intensyvios terapijos skyriuose (RITS).

Tyrimo medžiaga ir metodai. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose atlikome retrospektyvinį tyrimą, kuriame nagrinėjome pacientų, 2013-2015 metais gydytų vankomicinu trijuose šios ligoninės reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuose, koncentracijos rodiklius. Į analizę įtraukėme visus vankomicino koncentracijos plazmoje matavimus. Pagal nuštatytą vankomicino koncentraciją plazmoje rezultatus suskirstėme į tris grupes. Analizės grupės buvo šios: 1 grupė, nepakankama vankomicino koncentracija, rezultatai mažiau 15 mg/l; 2 grupė, terapinė vankomicino koncentracija, tarp 15-25 mg/l; 3 grupė, viršyta vankomicino koncentracija, - daugiau 25 mg/l. Palyginti skirtumai trejų metų laikotarpiu. Analizuoti skirtumai tarp trijų Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų intensyvios terapijos skyrių. Tyrimo rezultatai. Per trejus metus (2013-2015 m.) 622 pacientams atlikta 3512 vankomicino koncentracijos plazmoje matavimų. Vankomicino koncentracijos mediana trejų analizuojamų metų laikotarpiu nesiskyrė: 2013 m. ji buvo 21.4 mg/l (mažiausia – 0.0 didžiausia 77.5 mg/l), 2014 m.- 20.45 mg/l (mažiausia – 0,0 didžiausia – 143,7 mg/l), 2015 m.- 21,8 mg/l (mažiausia - 0, didžiausia -122,4 mg/l). Vankomicino koncentracijos matavimai grupėse pasiskirstė beveik po lygiai:

1 grupėje (nepakankamos koncentracijos) - 1116 (32%) atvejų, 2 grupėje (terapinės koncentracijos) – 1143 (32%) atvejai, 3 grupėje (viršytos koncentracijos) – 1126 (35%) atvejai. Esminių skirtumų per trejus metus nenušatyta. 240 atvejų (19,5%) vankomicino koncentracija buvo toksišinė (didesnė, nei 30 mg/l). Didžiausia dalis atvejų (52%), kai nušatyta reikiama terapinė vankomicino koncentracija kraujyje plazmoje buvo 1-ame RITS.

Išvados. Didelei daliai pacientų nepasiekama terapinė vankomicino koncentracija, net ir taikant vankomicino infuziją Daugiau nei trečdaliui atvejų nušatyta viršyta terapinė koncentracija. Naudojant standartizuotą protokolą terapinė vankomicino koncentracija pasiekama dažniau.

Įvadas

Sunkios rezistentiškos gramteigiamų bakterijų sukeltos infekcijos gydymas kompliktuotas ne tik Lietuvoje, bet ir visame pasaulyje. Vankomicinu gydomos šių gramteigiamų bakterijų sukeltos infekcijos: meticilinui atspario auksinio stafilokoko (angl. *meticilin resistant staphylococcus aureus infection*, MRSA) (1-3) ir vieno iš enterokokų (*enterococcus faecium*) sukeltos infekcijos. Vankomicinas yra glikopeptidinis antibiotikas, veikiantis gramteigiamus mikroorganizmus. Jis slopina mikrobo sienelės sintezę sutrikdydamas mureino monomerų įjungimą į peptidoglikano grandinę [4]. Vaisių farmakokinetika ir farmakodinamika yra esminiai procesai, lemiantys jų poveikį sergančiajam. Svarbiausias rodiklis, apibūdinantis vankomicino efektyvumą, yra apskaičiuojamas kaip ploto po kreive santykis su minimalia inhibicine koncentracija (angl. *area under curve/ minimal inhibitory concentration*, AUC/MIC [5]). Šis rodiklis nėra pastovus, gali kisti, ypač pacientams, gydomiems

reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje (RITS). Kritinių būklių metu vankomicino ir kitų priešbakterinių vaistų farmakokinetiką pakeičia hipoalbuminemija, pasikeitusi penetracija į audinius, pasiskirstymo tūrio pasikeitimas, ryškus organų nepakankamumas [6]. Mažesnė nei 15 mg/l vankomicino koncentracija kraujyje didina mikroorganizmų rezistentiškumą ir nepasižymi gydomuoju poveikiu [7]. Netinkamai dozuojamas vankomicinas gali sukelti nepageidaujamas reiškinis: dėl per mažos jo terapinės koncentracijos greitai vystysis mikroorganizmų rezistentiškumas, mažesnis gydymo efektyvumas, o per didelė koncentracija yra toksiška žmogaus organizmui. Vankomicino skyrimo algoritme rekomenduojama vidutinė terapinė koncentracija yra 15-20 mg/l, tačiau yra protokolų, nurodančių ir kitus galimus intervalus, kaip 16-20 mg/l, 15-25 mg/l. Svarbiausia, kad koncentracija plazmoje nebūtų mažesnė kaip 15 mg/l, kitaip antibakterinis gydymas bus neefektyvus ir vystysis bakterijų atsparumas vaistui. Taip pat koncentracija neturėtų viršyti 30 mg/l, nes ši ir didesnės koncentracijos yra nefrotoksinės [8]. Sepsio gydymo gairėse rekomenduojama pradėti antibakterinį gydymą per pirmąją valandą [9]. Tačiau sepsio metu vystosi sisteminė organizmo reakcija į infekciją ir organų taikinių pažeidimas, kurie veikia vaistų farmakokinetiką ir farmakodinamiką, ji pakinta, todėl pasiekti terapinę antibiotikų koncentraciją plazmoje tampa sunkiau.

Darbo tikslas: išsiaiškinti, kaip dažnai pasiekiamas optimali vankomicino koncentracija kraujyje sunkiai sergantiems pacientams, gydomiems RITS.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose mes atlikome retrospektyvinių tyrimą, kuriame nagrinėjome pacientų, 2013 - 2015 metais gydytų vankomicinu trijuose šios ligoninės RITS, koncentracijos rodiklius. Visais atvejais vankomicino koncentracija nušatyta vienoje laboratorijoje, naudojant tą patį metodą. Į analizę įtraukėme visus vankomicino koncentracijos plazmoje matavimus. Pagal nušatyta vankomicino koncentraciją plazmoje rezultatus suskirstėme į tris grupes. Analizės grupės buvo šios: I grupė, nepakankama vankomicino koncentracija, rezultatai mažiau 15 mg/l; 2 grupė, terapinė vankomicino koncentracija, tarp 15-25 mg/l; 3 grupė, viršyta vankomicino koncentracija, - daugiau 25 mg/l. Palyginome skirtumus trejų metų laikotarpiu. Taip pat analizavome skirtumus tarp trijų Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų intensyvios terapijos skyrių, nes juose naudojami šiek tiek skirtingi gydymo vankomicinu algoritmai.

I-ame RITS laikomasi vankomicino skyrimo algoritmo, pasiūlyto R. Orme ir A. Lees iš Gloucestershir'o ligoninės

[10]: jei paciento svoris mažesnis negu 70 kg, skiriamas 1 g boliusas per dvi valandas, jei didesnis negu 70 kg – 1,25 g. Po to iš karto pradedama 1 g infuzija per 16 valandų. Infuzijos greitis koreguojamas priklausomai nuo kreatinino koncentracijos plazmoje. Vankomicino koncentracija kraujyje vertinama praėjus 18-kai valandų nuo gydymo pradžios. II-ame RITS iš pradžių skiriamas 1 g boliusas per 2 valandas, po to pradedama infuzija, skiriant 2g/parai. Po paros (24 val.) nušatyta vankomicino koncentracija. III-ame RITS pirmą parą vankomicinas skiriamas po 1g 2 kartus per parą, antrą parą pradedama 2 g infuzija. Po 2 parų (48 val.) tiriama vankomicino koncentracija kraujyje. Visuose skyriuose gavus vankomicino koncentracijos atsakymą, koreguojamas infuzijos greitis.

Rezultatai

Per trejus metus (2013-2015 m.) 622 pacientams atlikti 3512 vankomicino koncentracijos plazmoje matavimai. Vankomicino koncentracijos mediana trejų analizuojamų metų laikotarpiu nesiskyrė: 2013 m. ji buvo 21,4mg/l (mažiausia – 0,0 didžiausia 77,5 mg/l), 2014 m.- 20,45 mg/l (mažiausia – 0,0 didžiausia – 143,7 mg/l), 2015 m.- 21,8 mg/l (mažiausia – 0,0 didžiausia – 122,4 mg/l). Matavimų pasiskirstymas nepakankamos, terapinės ir viršytos koncentracijos grupėse pateikiamas 1-oje lentelėje.

Taigi, vankomicino koncentracijos matavimai grupėse pasiskirstė beveik po lygiai – maždaug trečdaliu atvejų ji būna per maža, rekomenduojama terapinė – taip pat tik trečdaliu atvejų, ir viršijama vėlgi trečdaliu atvejų. Esminių skirtumų per trejus metus nėra. Atskirai analizuojant III grupės matavimus, 240 atvejų (19,5 %) vankomicino koncentracija buvo toksišinė, t.y. didesnė, negu 30 mg/l.

Vankomicino koncentracijos rodiklių pasiskirstymas pagal grupes trijuose RITS pateikiamas 2-oje lentelėje.

1 lentelė. Matavimų pasiskirstymas grupėse pagal vankomicino koncentraciją

	I grupė Nepakankama koncentracija (< 15 mg/l), matavimų skaičius, procentai	II grupė Terapinė koncentracija (15-25 mg/l) matavimų skaičius, procentai	III grupė Viršyta koncentracija (> 25 mg/l) matavimų skaičius, procentai
2013 m.	280 (30%)	350 (36%)	341 (34%)
2014 m.	483 (36%)	390 (29%)	436 (35%)
2015 m.	353 (29%)	403 (33%)	449 (38%)
Iš viso per 3 metus	1116 (32%)	1143 (33%)	1226 (35%)

Didžiausia dalis atvejų, lyginant su kitais dviem skyriais, kai nušatyta reikiama terapinė vankomicino koncentracija kraujo plazmoje – 52% buvo 1-ame RITS. 3-ame RITS, dažniau nei kituose dviejuose skyriuose, 38% atvejų, ji buvo mažesnė nei rekomenduojama. Vankomicino koncentracija daugiausia kartų buvo viršyta 2-ame RITS – 48% atvejų. 1-ame RITS gydomoji (didesnė, nei 15 mg/l, II ir III grupės kartu) vankomicino koncentracija buvo pasiekta 73% atvejų, 3-ame RITS – 62%, 2-ame RITS šių atvejų skaičius buvo didesnis (84%).

Diskusija

Pagal mūsų rezultatus, 240 (21%) atvejų vankomicino koncentracija plazmoje viršijo 30 mg/l – tai yra ribą, kurią peržengus gali pasireikšti toksinis šio antibiotiko poveikis - atsiranda ototoksiškumo bei nefrotoksiškumo išsivystymo rizika [11]. S.Spadero ir kolegų pateikiamoje duomenų apžvalgoje nurodoma, kad inkstų pakenkimas gali vystyti nepriklausomai nuo to, ar prieš pradėdant gydymą vankomicinu pacientas turėjo inkstų funkcijos sutrikimą, ar ne [11], nes vankomicinas yra šalinamas per inkstus. Tačiau F. Bruniera ir kolegų atliktoje duomenų apie vankomicino toksiškumą analizėje teigiama, kad daugumoje atvejų inkstų pažeidimas išsivysto, jei prieš vankomicino vartojimą inkstų veikla jau buvo sutrikusi, arba gydymui vankomicinu užsitęsęs bei jį skiriant pakartotinai [12]. A. Gupta ir kolegų analizuotais duomenimis apie vankomicino nefrotoksiškumą, jis pasireiškia, kai serumo kreatinino koncentracija viršija 50% normalios koncentracijos, arba kai kreatinino klirensas sumažėja 50% [13]. S. Elyasi ir kolegus nurodo, kad nefrotoksiškumas jau gali pasireikšti, viršijus net 20 mg/l koncentraciją [14]. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, sunku pervertinti būtinybę palaikyti pakankamai siaurą terapinę vankomicino koncentraciją kraujyje. Inkstų funkcijos pakenkimo riziką didina ir kiti veiksniai. Tai vazopresorių vartojimas, nutukimas, sepsis, gydymas kitais nefrotoksiškumu pasižyminčiais preparatais [13]. Būtent

2 lentelė. Vankomicino koncentracijos pasiskirstymas pagal grupes trijuose reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuose

	I grupė Nepakankama koncentracija (< 15 mg/L) matavimų skaičius, procentai	II grupė Terapinė koncentracija (15-25 mg/L) matavimų skaičius, procentai	III grupė Viršyta koncentracija (> 25 mg/L) matavimų skaičius, procentai
I RITS	295 (27%)	557 (52%)	223 (21%)
II RITS	307 (16%)	680 (36%)	904 (48%)
III RITS	209 (38%)	193 (36%)	144 (26%)

kritinių būklių ligoniai, gydomi RITS, ir turi daugiau šių rizikos veiksnių, nes jų būklė būna daug sunkesnė nei kitų skyrių pacientų. Kritinių būklių ligoniams taikomas intensyvesnis ir kartu agresyvesnis gydymas. Tikėtina, kad galbūt visų šių veiksnių visuma, o ne tik vankomicino vartojimas, kritinių būklių ligoniams nulemia inkstų funkcijos sutrikimo išsivystymą. Diskutuojama, ar didelė vankomicino koncentracija kraujyje sukelia inkstų pažeidimą, ar jis išsivysto anksčiau ir dėl jo padidėja antibiotiko koncentracija [13]. Klausos pažeidimas daugeliu atvejų taip pat išsivysto pacientams, kurie jau prieš tai turėjo klausos sutrikimą arba buvo gydomi kitais ototoksiškumu pasižyminčiais vaistais [12]. Taigi, skiriant vankomiciną, jo koncentracijos plazmoje sekimas tampa vienu svarbiausių rodiklių kritinių būklių pacientams. Per mažą šio antibiotiko koncentraciją plazmoje yra siejama su padidėjusiu glomerulų filtracijos greičiu, kai medžiagų, esančių kraujyje, pašalinimas per inkstus greitėja [15–17]. Tai ypač svarbu kritinės būklės pradžioje, kai glomerulų hiperfiltracija nuštatoma dažniausiai [18]. Viena iš galimų padidėjusių glomerulų filtracijos greitį lemiančių priežasčių gali būti padidėjęs baltymų kiekis, dėl to didėja inkstų kraujagysles plečiančių kalikreininų ir kitų kininų [19]. Mūsų tyrime gauti rezultatai parodė, kad 32% RITS gydomų ligonių minimali reikalinga vankomicino koncentracija plazmoje nepasiekta. Pagreitėjusi filtracija glomeruluose tikėtina pacientams, sergantiems sepsiu, kuriems nušatomas sisteminio uždegiminio atsako sindromas [20], o sergantieji sepsiu ir yra dalis RITS gydomų kritinių būklių ligonių. Išlaikyti optimalią vaisto koncentraciją kritinių būklių pacientams, gydomiems vaistais, kurie šalinami per inkstus, yra sunku dėl nepastovios inkstų veiklos. Ligoninėse, kuriose yra rizika susirgti daliai antibiotikų atsparių bakterijų (metilicilinui atsparus auksinis stafilokokas, vakomicinui atsparus enterokokas) sukeliama infekcijomis, svarbu kruopščiai dozuoti vankomiciną [1]. Mažesnė negu rekomendacijose nurodyta terapinė vankomicino koncentracija (<15 mg/l) plazmoje siejasi su bakterijų atsparumo didėjimu ir gydymo nesėkme [21]. Gydomi vankomicinu, problema yra, kaip ir kokiomis dozėmis skirti šį vaistą. M. Cataldo ir kolegų metanalizėje pateikiama išvada, kad taikant nuolatinę vankomicino infuziją, kur kas rečiau išsivystė inkstų pažeidimas, nei gydant juo tokiomis pačiomis dozėmis, bet skiriant jį du kartus per parą [22]. Autoriai aiškina, kad skiriant vankomiciną injekcijomis ir sekant jo koncentraciją, reikalinga didesnė vaisto dozė, norint pasiekti terapinę koncentraciją plazmoje, nei taikant nepertraukiamą infuzinę terapiją [22]. Nors ir atlikta nemažai tyrimų, siekiant nušatyti, kaip tinkamai dozuoti vankomiciną, vieningų rekomendacijų nėra iki šiol [8,23]. Vis dėlto, visos rekomendacijos pataria siekti tos pačios vaisto

terapinės dozės (15-25 mg/l). Tokia tyrimų įvairovė tik patvirtina teiginį, kad vankomicino dozavimas turi būti kuo labiau individualizuojamas.

Išvados

1. Didelei daliai pacientų nepasiekama terapinė vankomicino koncentracija, net ir taikant vankomicino infuziją.

2. Daugiau nei trečdaliui atvejų nušatyta viršyta terapinė koncentracija. 3. Naudojant standartizuotą protokolą terapinė vankomicino koncentracija pasiekama dažniau.

Pasiūlymai

Kad gydant vankomicinu jo koncentracija kraujyje būtų terapinė, būtinas vankomicino skyrimo algoritmų tobulinimas. Kritinių būklių pacientams pasiekti terapinę vankomicino koncentraciją kraujyje sunku, todėl ją sekti reikėtų dažniau. Vankomicino dozavimas turi būti kuo labiau individualus.

Literatūra

- Catanzano A, Phillips M, Dubrovskaya Y, Hutzler L, Bosco J. The standard one gram dose of vancomycin is not adequate prophylaxis for MRSA. *Iowa Orthop J*. 2014; 34:111–7.
- Hall RG, Hazlewood KA, Brouse SD, Giuliano CA, Haase KK, Frei CR, et al. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013 Feb; 13:14:12.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011 Feb; 1;52(3):e18–55.
- Arthur M. Antibiotics: vancomycin sensing. *Nat Chem Biol* 2010 May; 6(5):313–5.
<http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.356>
- Brinkman I, Verstappen G, Veeger N, Boerma EC, Buter H. Evaluation of a vancomycin dosing protocol for intensive care unit patients. *Neth J Med* 2015 May;73(4):195–8.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009 Mar; 37(3):840–51; quiz 859.
<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff>
- Kang C-I. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: do we need a new therapeutic strategy? *Korean J Intern Med* 2013 Nov; 28(6):657–9.
<http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2013.28.6.657>
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009 Aug; 1;49(3):325–7.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb; 39(2):165–228.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
- Orme R, Lees A. Critical care continuous vancomycin infusion protocol. www.gloshospitals.nhs.uk
- Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, Capuzzo M, Ragazzi R, Marangoni E, et al. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2015 Jun 27 [cited 2015 Dec 28];15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483208/>
- Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015 Feb;19(4):694–700.
- Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med* 2011 Sep; 69(9):379–83.
- Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 Sep; 68(9):1243–55.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-012-1259-9>
- Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(1):1–16.
<http://dx.doi.org/10.2165/11318140-000000000-00000>
- Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadii A, Devigili A, Cianferoni S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2012 Apr; 39(4):332–7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.12.008>
- van de Vijssel LM, Walker SAN, Walker SE, Yamashita S, Simor A, Hladunewich M. Initial vancomycin dosing recommendations for critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. *Can J Hosp Pharm* 2010; 63(3):196–206.
- Claus BOM, Hošte EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care* 2013 Oct; 28(5):695–700.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.003>
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012 May; 8(5):293–300.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.19>
- Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D.

Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2013 Jul; 39(7):1247–52.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2909-9>

21. Aubron C, Corallo CE, Nunn MO, Dooley MJ, Cheng AC. Evaluation of the accuracy of a pharmacokinetic dosing program in predicting serum vancomycin concentrations in critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2011 Oct; 45(10):1193–8.
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.1Q195>
22. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012 Jan; 67(1):17–24.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr442>
23. Wesner AR, Brackbill ML, Coyle LL, Kidd RS. Prospective trial of a novel nomogram to achieve updated vancomycin trough concentrations. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2013;2013:839456.
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/839456>

PROBLEMS IN THE TREATMENT OF CRITICALLY ILL PATIENTS WITH VANCOMYCIN

**A. Klimašauskas, A. Grinkutė, A. Visockytė,
G. Kėkštās, J. Šipylaitė**

Key words: vancomycin, dosage, toxicity, critically ill patients, therapeutic concentration.

Summary

Objective. To evaluate how often the therapeutic concentration of vancomycin are achieved for critically ill patients in intensive care units (ICU).

Materials and methods. There was a retrospective study carried out in Vilnius University Hospital Santariskiu clinics. We evaluate the all vancomycin concentration measurements, done for patients

in three intensive care units (ICU) of Santariskių clinics during 2013–2015. The measurements were divided into three groups according to the vancomycin concentration in blood plasma: 1st group (subtherapeutic vancomycin concentration), results lower than 15 mg/l, 2nd group (therapeutic vancomycin concentration) – results between 15–25 mg/l, 3rd group (exceeded vancomycin concentration) – more than 25 mg/l. Comparison between three years of analysis was done. Also the comparison between measurements in 3 ICU of Santariskiu clinics was done.

Results. 3512 measurements of vancomycin concentration for 622 patients were conducted in a three-years period. The median of vancomycin concentration was almost the same in 3 years: in 2013 – 21.4 mg/l (min 0.0 max 77.5 mg/l), in 2014 – 20.45 mg/l (min 0.0 max 143.7 mg/l), in 2015 – 21.8 mg/l (min 0.0 max 122.4 mg/l). The distribution by concentration of vancomycin in groups was without differences. 1st group (subtherapeutic vancomycin concentration) – 1116 (32%) of cases; 2nd group (therapeutic vancomycin concentration) – 1143 (32%) of cases; 3rd group (exceeded vancomycin concentration) – 1126 (35%) of cases. No essential differences between three years of analysis were found. In 240 (21%) of cases toxic concentrations were reached (> 30 mg/l). The biggest part of measurements with therapeutic concentration were determined in the 1st ICU.

Conclusions. In big part of patients therapeutic concentration of vancomycin was not reached. In more than one third of cases therapeutic concentration was exceeded. In case standardized protocol for vancomycin infusion is used, therapeutic concentrations are reached more often.

Correspondence to: andrius.klimasauskas@santa.lt

Gauta 2016-02-22