

UNIVERZITET U BEOGRADU  
FARMACEUTSKI FAKULTET

Dragana Milaković

**POPULACIONA FARMAKOKINETIKA  
LINEZOLIDA I USPOSTAVLJANJE  
KORELACIJE SA PARAMETRIMA  
EFIKASNOSTI I BEZBJEDNOSTI KOD  
PACIJENATA SA AKUTNIM  
RESPIRATORNIM DISTRES SINDROMOM  
NA VENO-VENSKOJ  
EKSTRAKORPORALNOJ MEMBRANSKOJ  
OKSIGENACIJI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2025.



UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF PHARMACY

Dragana Milaković

**POPULATION PHARMACOKINETICS OF  
LINEZOLID AND CORRELATION WITH  
EFFICACY AND SAFETY PARAMETERS IN  
PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY  
DISTRESS SYNDROME ON VENO-VEIN  
EXTRACORPORAL MEMBRANE  
OXYGENATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2025.



**Mentori:**

Dr sc. Katarina Vučićević, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,  
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

---

Dr sc. Tijana Kovačević, vanredni profesor,  
Univerzitet u Banjoj Luci - Medicinski fakultet,  
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

---

**Članovi komisije:**

Dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,  
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

---

Dr sc. Marija Jovanović, vanredni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,  
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

---

Dr sc. Peđa Kovačević, vanredni profesor,  
Univerzitet u Banjoj Luci - Medicinski fakultet,  
Katedra za intenzivnu medicinu

---

Datum odbrane:

---



## **Zahvalnost**

*Zahvalnost dugujem suprugu Saši i sinu Dušanu, koji su mi pružili emocionalnu podršku, razumijevanje i motivaciju tokom svih izazova na ovom putu - a bilo ih je mnogo. Vaša ljubav i podrška bili su mi oslonac u najtežim trenucima. Veliku zahvalnost poklanjam svojim roditeljima Mirku i Jeli, sestri Džejni i bratu Draganu na podršci da ne odustajem od svojih dijela.*

*Želim da izrazim svoju duboku zahvalnost mentorima prof. dr Katarini Vučićević i prof. dr Tijani Kovačević, čije su stručno vođstvo, znanje, kreativnost, predanost, neizmjerena podrška i tople riječi bili od neprocjenjivog značaja na ovom zahtjevnom putu.*

*Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Peđi Kovačeviću i njegovom timu iz Klinike intenzivne medicine za nehirurške grane UKC RS. Bez vaše velikodušnosti i podrške, ovo istraživanje ne bi bilo moguće.*

*Najtoplije se zahvaljujem prof. dr Branislavi Miljković, na praktičnim i dragocjenim savjetima i sugestijama koje su oblikovale finalnu verziju rada.*

*Zahvaljujem se prof. dr Mariji Jovanović na posvećenosti i stručnosti tokom završne izrade doktorske disertacije.*



# Populaciona farmakokinetika linezolida i uspostavljanje korelacije sa parametrima efikasnosti i bezbjednosti kod pacijenata sa akutnim respiratornim distres sindromom na veno-venskoj ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji

## Sažetak

Veno-venska ekstrakorporalna membranska oksigenacija (*V-V ECMO*) je sve više zastupljena u zbrinjavanju respiratorne insuficijencije kod kritično oboljelih. Ipak, uticaj ovog oblika terapijske podrške na farmakokinetiku (FK) i doziranje lijekova, posebno linezolida, još uvijek nije dovoljno istražena oblast. Cilj istraživanja je da se procijeni opravdanost primjene viših doza linezolida, u poređenju sa standardnim, kod kritično oboljelih sa akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) uzrokovanim *COVID-19*, koji su istovremeno bili na *V-V ECMO* podršci. U istraživanje su prospektivno uključeni bolesnici sa dijagnostikovanom *COVID-19* i ARDS uz terapijski model *vvECMO* podrške sa istovremenom intravenskom primjenom linezolida 600 mg/8 h. Kriterijumi za isključivanje su bili: osobe mlađe od 18 godina, poznata alergija na linezolid, trudnoća, terapijska izmjena plazme u posljednjih 24 sata i nadomjesna bubrežna terapija. Za analizu FK linezolida od svakog bolesnika u stanju ravnoteže lijeka prikupljeno je po šest uzoraka krvi u definisanim vremenskim tačkama. Prikupljeni su svi demografski i klinički podaci neophodni za procjenu uticaja istih na FK linezolida. Nelinearnim modeliranjem kombinovanih efekata razvijen je i validiran populacioni FK model, korišten za Monte Karlo simulacije (5000 virtualnih bolesnika) za generisanje individualnih FK parametara i koncentracijskih profila nakon režima doziranja 600 mg/8 h i 600 mg/12 h. Za procjenu vjerovatnoće postizanja ciljnih vrijednosti farmakokinetičkog-farmakodinamičkog (FK-FD) indeksa (*PTA*) korišteni su sljedeći targeti:  $85\%T > MIC$ ,  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$ . Izračunata je i kumulativna frakcija odgovora (*CFR*) za različite Gram-pozitivne bakterije. Praćeni su i bezbjednosni aspekti na osnovu promjene nivoa trombocita i razvoj trombocitopenije u odnosu na vrijeme započinjanja *vvECMO* i linezolida uz istovremenu primjenu. Ukupno su analizirane 53 koncentracije linezolida. Pokazana je visoka korelacija izmjeđu  $C_{min}$  i  $AUC_{24}$ . FK parametri linezolida nisu značajno odstupali u odnosu na ne-*ECMO* bolesnike i nije pronađen značajan uticaja kovarijata na FK parameter. Nakon doznog režima linezolida 600 mg/8 h predviđeno je jednako i veće postizanje FK-FD ciljne vrijednosti  $85\%T > MIC$  za  $MIC=2$  mg/L kod 90%, dok je kod bolesnika koji su primali standardni dozni režim  $85\%T > MIC$  zabilježen kod dvije trećine bolesnika.  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  postignut je kod skoro tri puta većeg broja bolesnika primjenom linezolida 600 mg/8 h za istu vrijednost  $MIC$ -a. Prisustvo trombocitopenije sa značajnim smanjenjem broja trombocita zabilježeno je kod ukupno 81,8% bolesnika. Rezultati istraživanja ukazuju da dozni režim linezolida 600 mg/8 h u odnosu na standardni ima prednost kod istovremene primjene *vvECMO* terapijskog modela za postizanje FK-FD ciljnih vrijednosti linezolida i dobijanja adekvatnog terapijskog odgovora. Terapijsko praćenje koncentracije linezolida u serumu i broja trombocita je neophodno kako bi se zadovoljili bezbjednosni aspekti uz maksimalan terapijski efekat linezolida kod kritično oboljelih sa ARDS na *V-V ECMO* podršci.

**Ključne reči:** linezolid, farmakokinetika, *V-V ECMO*, *PTA*, režim doziranja, trombocitopenija

**Naučna oblast:** Farmacija

**Uža naučna oblast:** Farmakokinetika i klinička farmacija



# Population pharmacokinetics of linezolid and correlation with efficacy and safety parameters in patients with acute respiratory distress syndrome on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

## Abstract

Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) is increasingly used in managing respiratory failure in critically ill patients. However, the impact of this form of therapeutic support on the pharmacokinetics (PK) and dosing of medications, especially linezolid, remains an insufficiently explored area. This study aims to evaluate the rationale for administering higher doses of linezolid, compared to standard doses, in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19, who are concurrently supported by V-V ECMO. The study prospectively included patients with COVID-19, ARDS, on a therapeutic V-V ECMO support model with concurrent intravenous administration of linezolid 600 mg every 8 hours. Exclusion criteria were: individuals under 18 years, known allergy to linezolid, pregnancy, therapeutic plasma exchange in the last 24 hours, and renal replacement therapy. For the analysis of linezolid PK, six blood samples were collected from each patient at steady state at defined time points. All demographic and clinical data necessary for assessing their impact on linezolid PK were collected. A population PK model was developed and validated using nonlinear modeling of combined effects, which was then employed in Monte Carlo simulations (5,000 virtual patients) to generate individual PK parameters and concentration profiles after dosing regimens of 600 mg every 8 hours and 600 mg every 12 hours. The probability of achieving target pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) index values (*PTA*) was assessed using the following targets:  $85\%T > MIC$ ,  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$ . The cumulative fraction of response (*CFR*) was also calculated for various Gram-positive bacteria. Safety aspects were monitored based on changes in platelet levels and development of thrombocytopenia in relation to the initiation of V-V ECMO and linezolid with concurrent application. A total of 53 linezolid concentrations were analyzed. A high correlation was found between  $C_{min}$  and  $AUC_{24}$ . Linezolid PK parameters did not significantly deviate from those in non-ECMO patients, and no significant impact of covariates on PK parameters was found. After the linezolid dosing regimen of 600 mg every 8 hours, the probability of achieving PK-PD target value of  $85\%T > MIC$  for  $MIC = 2$  mg/L was predicted to be 90%, while two-thirds of the patients on the standard dosing regimen reached  $85\%T > MIC$ .  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  was achieved in nearly three times more patients with the 600 mg every 8 hours linezolid regimen for the same MIC value. Thrombocytopenia occurred in 81.8% of patients with a significant reduction in platelet count. This study indicates that the linezolid dosing regimen of 600 mg every 8 hours, compared to the standard, is advantageous when using the V-V ECMO therapeutic model to achieve linezolid PK-PD target values and adequate therapeutic response. Therapeutic monitoring of linezolid serum concentrations and platelet counts is necessary to satisfy safety aspects while maximizing therapeutic effects in critically ill patients with ARDS on V-V ECMO.

**Keywords:** linezolid, pharmacokinetics, V-V ECMO, *PTA*, dosing regimen, thrombocytopenia

**Scientific field:** Pharmacy

**Specific scientific field:** Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy



# Sadržaj

1	Uvod.....	1
1.1	Pojam i patogeneza sepse.....	1
1.1.1	Definicija sepse.....	1
1.1.2	Patofiziološki aspekti sepse.....	2
1.2	Liječenje sepse kod kritično oboljelih.....	3
1.2.1	Patofiziologija kod kritično oboljelih.....	3
1.2.2	Terapijski pristupi u liječenju sepse kod kritično oboljelih.....	5
1.2.3	Farmakokinetičko-farmakodinamski indeksi kao osnova režima doziranja antimikrobnih lijekova.....	6
1.2.4	Uticaj patofiziološkog stanja kritično oboljelih na farmakokinetičke parametre i režim doziranja antimikrobnih lijekova.....	11
1.3	Akutni respiratorni distress sindrom – ARDS.....	14
1.3.1	Definicija i istorijski pregled ARDS.....	14
1.3.2	Epidemiologija i etiologija ARDS-a.....	16
1.3.3	Patofiziologija, klinička slika i terapijski pristup ARDS-a.....	17
1.4	Karakteristike procedure veno-venske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (V-V ECMO).....	19
1.4.1	Osnovne indikacije i principi za primjenu V-V ECMO kod kritično oboljelih bolesnika.....	19
1.4.2	Uticaj ECMO sistema na farmakokinetiku i režim doziranja antibiotika kod kritično oboljelih bolesnika.....	22
1.5	Farmakološki profil linezolida.....	27
1.5.1	Mehanizam dejstva, indikacije i bezbjednosni profil linezolida.....	27
1.5.2	Farmakokinetičke karakteristike linezolida.....	29
1.5.3	FK-FD indeksi linezolida i režimi doziranja.....	30
1.5.4	Izvori farmakokinetičke varijabilnosti linezolida kod kritično oboljelih i opravdanost terapijskog praćenja lijeka.....	32
1.5.5	Primjena linezolida kod kritično oboljelih bolesnika tokom ECMO terapijskog modela 34.....	34
2	Ciljevi istraživanja.....	37
3	Materijal i metode.....	39
3.1	Plan ispitivanja i podaci.....	39
3.1.1	Kriterijumi za uključivanje i isključivanje bolesnika u/iz studije.....	39
3.1.2	Prikupljanje farmakokinetičkih podataka i analiza linezolida.....	39
3.1.3	Klinički podaci.....	40
3.1.4	Procjena profila bezbjednosti linezolida.....	41
3.1.5	Ekstrakorporalni membranski oksigenacijski sistem.....	41
3.2	Metodologija obrade podataka.....	42
3.2.1	Deskriptivna analiza.....	42
3.2.2	Populaciona farmakokinetička analiza podataka.....	43
3.2.3	Monte-Karlo simulacije i procena verovatnoće postizanja ciljnih vrednosti FK-FD indeksa.....	46

3.2.4	Statistička analiza podataka za procjenu profila bezbjednosti linezolida .....	47
4	Rezultati istraživanja .....	49
4.1	Deskriptivna analiza podataka .....	49
4.1.1	Demografske i kliničke karakteristike bolesnika .....	49
4.1.2	Karakterizacija izmjerenih koncentracija linezolida.....	51
4.1.3	Konkomitantna terapija i procjena interakcija sa linezolidom.....	53
4.2	Populacioni farmakokinetički model linezolida .....	55
4.3	Vjerovatnoća postizanja ciljnih vrijednosti FK-FD indeksa.....	62
4.4	Ispitivanje uticaja faktora na pojavu trombocitopenije – bezbjednosni profil.....	72
5	Diskusija .....	85
6	Zaključci .....	101
7	Literatura.....	103
8	Prilozi.....	125
8.1	Prilog 1 – Lista skraćenica i simbola .....	125
8.2	Prilog 2 - Spisak Slika.....	128
8.3	Prilog 3 - Spisak Tabela .....	131
9	Biografija kandidata.....	133
10	Izjave.....	135
10.1	Izjava o autorstvu .....	135
10.2	Izjava o istovjetnosti štampe i elektronske vrezije doktorskog rada.....	136
10.3	Izjava o korišćenju .....	137

# 1 Uvod

## 1.1 Pojam i patogeneza sepse

### 1.1.1 Definicija sepse

Sepsa predstavlja životno ugrožavajuću disfunkciju organa koja nastaje usljed prekomjernog imunološkog odgovora organizma na infekciju (Singer i sar., 2016). Bakterijske infekcije su najčešći uzročnici sepse, izazivajući infekcije različitih organskih sistema, uključujući pluća, abdomen, urinarni trakt, kožu i druga meka tkiva. Povećanju smrtnosti od sepse dodatno doprinosi antimikrobna rezistencija, koja ometa efikasnost terapije i može dovesti do razvoja teške sepse i septičkog šoka (*Antimicrobial Resistance Collaborators*, 2022). Prema globalnom izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. *World Health Organization*) iz 2020. godine, u 2017. godini zabilježeno je 49 miliona slučajeva sepse, od kojih je 11 miliona dovelo do smrtnog ishoda (World Health Organization, 2020).

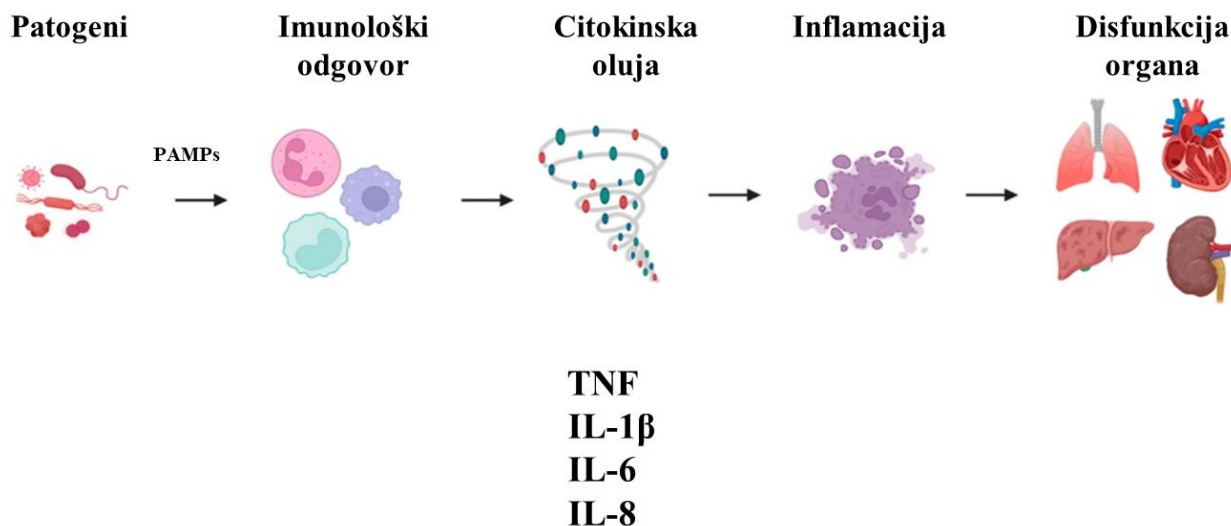
Razumijevanjem mehanizama koji se nalaze u osnovi sepse, dovelo je do promjene njene definicije i kriterijuma tokom vremena (Gyawali i sar., 2019). Na konferenciji iz oblasti intenzivne medicine, Komitet za postizanje konsenzusa (*Sepsis-1*) definisao je sepsu kao sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) uz prisustvo infekcije. Prema preporukama, termin „teška sepsa“ označava sepsu povezanu sa organskom disfunkcijom, hipoperfuzijom i hipotenzijom, dok se termin „septički šok“ odnosi na stanje sepse koje se manifestuje kao arterijska hipotenzija koja ne reaguje na standardnu proceduru renimacije sa fluidom (Bone i sar., 1991). Da bi se kliničarima olakšalo praćenje teške sepse i septičkog šoka, 2001. godine formirana je ekspertska grupa (*Sepsis-2*) za reviziju prethodnih smjernica. *Sepsis-2* je bio usmjeren na uspostavljanje novih smjernica kako bi se unaprijedilo dijagnostikovanje, liječenje i proučavanje sepse, pomoću preciznijih kliničkih kriterijuma za identifikaciju i upravljanje ovim stanjima (Levy i sar., 2003). *Dellinger* i saradnici su 2004. godine predstavili smjernice Kampanje za preživljavanje sepse (engl. *Surviving Sepsis Campaign*) sa ciljem poboljšanja upravljanja teškom sepsom i septičkim šokom. Naglasak je dat na važnost rane identifikacije i brzog započinjanja liječenja radi smanjenja smrtnog ishoda. Prema ovim preporukama, sepsa se klasifikuje na osnovu težine kliničkog stanja. Iako su preporuke i kriterijumi prvenstveno usmjereni na kritično oboljele pacijente u intenzivnoj njezi, one se mogu primijeniti i na pacijente koji još nisu kandidati za intenzivnu njegu (*Dellinger* i sar., 2004).

Smjernice Trećeg međunarodnog konsenzusa definicije za sepsu i septički šok (*Sepsis-3*) objavljene su 2016. godine. Upotreba dva ili više kriterijama *SIRS* za identifikaciju sepse jednoglasno je ocijenjena kao neefikasna od strane radne grupe (Singer i sar., 2016). Promjene u broju leukocita, tjelesnoj temperaturi, broju respiracija i srčanoj frekvenciji pored infekcije mogu biti uzrokovane i drugim faktorima. Povišena tjelesna temperatura može biti posljedica upalnih procesa, povećan broj leukocita može ukazivati na reakciju organizma na traumu, bez dokaza o prisustvu infekcije, a abnormalnosti u srčanoj frekvenciji i respiratornom ritmu mogu se javiti zbog različitih stanja, kao što su bol ili metabolički poremećaji (Singer i sar., 2016; Taniguchi 2017).

Uvođenjem skora za procjenu disfunkcije organa (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*, SOFA) u *Sepsis-3* smjernice doprinjeo je značajnom napretku u dijagnostici i procjeni težine sepse i septičkog šoka uz razvijanje prilagođenih terapijskih pristupa koji mogu poboljšati ishode kod kritično oboljelih bolesnika (Singer i sar., 2016).

## 1.1.2 Patofiziološki aspekti sepe

Razumijevanje molekularnih osnova i imunoloških mehanizama sepe znatno se promijenilo posljednjih godina. Ranije se smatralo, da su hemodinamske manifestacije sepe uglavnom posljedica pretjeranog imunološkog odgovora organizma na patogen (Singer i sar., 2016). Međutim, sepa predstavlja jedan složeni sindrom koji dovodi do aktivacije različitih sistema u organizmu (Jacobi, 2002).



**Slika 1.1** Patogeneza sepe (preuzeto i prilagođeno iz Kim i sar., 2024).

Prodoranjem patogena kroz mukoznu barijeru, domaćin prepoznaje molekularne obrasce povezane sa patogenima (engl. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) putem receptora, kao što su *toll-like* receptori (TLR), odgovornih za inicijalnu aktivaciju imunološkog sistema (Medzhitov i sar., 2000). Imunološki odgovor na prisustvo infekcije u sepsi dovodi do povećane produkcije citokina koji svojim djelovanjem vrlo često mogu razviti citokinsku oluju kao odgovor. Prema svojoj funkciji citokini se mogu klasifikovati u dvije glavne kategorije proinflamatorni i antiinflamatorni citokini. Proinflamatorni citokini imaju ulogu u poticanju sistemske inflamacije i glavni predstavnici ove grupe za rani imunološki odgovor su faktor tumorske nekroze- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ), interleukini (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-8 (Slika 1.1). Nasuprot tome, antiinflamatorni citokini djeluju inhibitory na upalne procese i pospješuju proces oporavka suzbijanjem prekomjernog inflamatornog odgovora. Predstavnici ove grupe su: IL-1 receptorski antagonist, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 i IL-13 (Chaudhry i sar., 2013). Oslobođenje ovih medijatora inflamatornog odgovora u sepsi uzrokuje oštećenje ćelija koje vodi ka disfunkciji organa (Sun i sar., 2021).

Oštećenjem ćelija u endotelu dolazi do narušavanja integriteta endotelne barijere i mikrovaskularne homeostaze, inflamacije, pojave oksidativnog stresa i poremećaja koagulacije (Tang i sar., 2024). Povredom endotela aktivira se koagulacioni sistem sa istovremenom supresijom antikoagulantnih mehanizama. U zavisnosti od težine oboljenja poremećaji u koagulaciji mogu se ispoljiti od blagih do klinički značajnih kao što je diseminovana intravaskularna koagulopatija (DIK) (Cohen, 2002; Kim i sar., 2024). DIK predstavlja kompleksan patofiziološki poremećaj koagulacijskog sistema koji se karakteriše istovremenom pojavom tromboze i krvarenja, što dovodi do ozbiljnih komplikacija u različitim organskim sistemima

(Papageorgiou i sar., 2018). DIK se javlja kao sekundarna manifestacija brojnih osnovnih patoloških stanja, uključujući i sepsu gdje prevalenca DIK uzrokovanog teškom sepsom iznosi 30–50% među kritično oboljelim (Ince i sar., 2016; Papageorgiou i sar., 2018; Jarczak i sar., 2021).

Poremećaj cirkulacije u sepsi predstavlja još jedan od patofizioloških procesa koji značajno doprinosi organskoj disfunkciji i mortalitetu. Sepsa uzrokuje prekomjernu proizvodnju vazodilatatornih medijatora, posebno azot monoksida, što dovodi do sistemske vazodilatacije i relativne hipovolemije (Ince i sar., 2016). Ova vazodilatacija, zajedno sa povećanom vaskularnom permeabilnošću, razvija distributivni šok karakterističan za sepsu, kao i neadekvatno snabdijevanje tkiva kiseonikom i nutrijentima (De Backer i sar., 2013).

Kod bolesnika sa sepsom, pojava imunosupresije predstavlja značajan klinički problem. Kliničke posljedice imunosupresije su višestruke i uključuju povećan rizik od sekundarnih infekcija, produženi boravak u jedinicama intenzivnog liječenja, kao i lošiji ukupni klinički ishod samog bolesnika (Liu i sar., 2022).

Mnogi bolesnici sa sepsom su kritično bolesni zbog sistemskih efekata sepse, ali kritično oboljeli mogu ili ne moraju imati sepsu. Sepsa je samo jedan od mogućih uzroka kritične bolesti. Prepoznavanje ove razlike je od važnog značaja za izbor i prilagođavanje dijagnostičkih i terapijskih protokola (Vincent i sar. 2013; Sun i sar., 2021).

## 1.2 Liječenje sepse kod kritično oboljelih

Kritično oboljeli imaju neko od životno ugrožavajućih stanja koje zahtijeva intenzivnu njegu. Kritična bolest u medicinskom smislu najčešće podrazumijeva otkazivanje više organa i organskih sistema, koja ne moraju uvijek biti izazvana infekcijom. Ona mogu nastati kao rezultat različitih patofizioloških procesa, uključujući traumu, akutna oboljenja, autoimune reakcije ili toksičnost povezanu sa primjenom lijekova (Vincent i sar., 2013).

### 1.2.1 Patofiziologija kod kritično oboljelih

Kritično oboljeli doživljavaju akutne fiziološke promjene kao odgovor na prisustvo bolesti. Bez obzira na uzrok, kod kritično oboljelih može doći do ispoljavanja *SIRS* (Jacobi, 2002). *SIRS* se karakteriše skupom kliničkih manifestacija koje obuhvataju alteracije tjelesne temperature (febrilnost  $>38,0^{\circ}\text{C}$  ili hipotermiju  $<36,0^{\circ}\text{C}$ ), promjene u broju leukocita (leukocitoza:  $>12 \cdot 10^9/\text{L}$  ili leukopenija:  $<4 \cdot 10^9/\text{L}$ ), ubranu srčanu frekvenciju ( $>90$  otkucaja/minuti) i ubrzano disanje ( $>20$  udaha/minuti) (Jacobi, 2002; Comstedt i sar., 2009). Etiologija *SIRS*-a je heterogena i može biti posljedica različitih patoloških stanja u kojima dolazi do oslobađanja citokina i drugih medijatora upale (Jacobi, 2002). Osnovni uzroci nastanka kritične bolesti, koja zahtijeva liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja su trauma, srčani zastoje, moždani udar, sindrom akutnog respiratornog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), akutna povreda bubrega (engl. *acute kidney injury*, AKI), post-hirurške komplikacije i sepsa (Jacobi, 2002; Vincent i sar., 2013; Martinez i sar., 2022).

Primarni simptomi variraju u velikoj mjeri u zavisnosti od stanja, ali obično uključuju hemodinamsku nestabilnost, respiratornu insuficijenciju ili metaboličke poremećaje. Hemodinamski poremećaj praćen je vazodilatacijom i hipotenzijom zbog povećane propustljivosti tečnosti kroz krvne sudove uzrokujući smanjenu perfuziju kroz vitalne organe i nastanak edema. Prisustvo smanjene perfuzije, hipoksije i ishemije za posledicu ima disfunkciju ili čak zatajenje više organa (engl. *multi organ dysfunction syndrome*, MODS) kao što su jetra, bubrezi, pluća i srce. Rano prepoznavanje ovih simptoma u sklopu sepse i pravovremeno liječenje je značajno za

smanjenje stope nastanka *MODS*-a i smrtnog ishoda, uz poboljšanje kvaliteta života preživjelih bolesnika (Sun i sar., 2021).

*MODS* se najčešće prezentuje u obliku akutnog oštećenja pluća i kod manjeg broj bolesnika sa *SIRS*-om razvija ekstremnu kliničku sliku *ARDS*, koja predstavlja najteži oblik akutnog oštećenja pluća. Ovo patološko stanje karakteriše refraktorna hipoksemija, plućna inflamacija i značajno povećana propustljivost plućne vaskulature, dovodeći do teške respiratorne insuficijencije. *ARDS* se javlja kao relativno česta komplikacija kod bolesnika sa sepsom i teškom sepsom. U ovim populacijama bolesnika zabilježene su značajne incidence *ARDS*-a, dosežući čak 40% kod bolesnika sa sepsom, odnosno 80% kod onih sa teškom sepsom (Lagan i sar., 2008).

Pored oštećenja plućnog tkiva, kod kritično oboljelih u 26–76% slučajeva dolazi do *AKI* (Girling i sar., 2019). Ovaj poremećaj nastaje upravo zbog povećane produkcije upalnih citokina, oštećenja endotelela i oslobađanja vazoaktivnih supstanci. Njihovo prisustvo uzrokuje poremećaje u mikrocirkulaciji dovodeći do oštećenja bubrežnog tkiva i razvoja *AKI*. Klinička prezentacija *AKI* ogleda se u naglom povećanju laboratorijskih vrijednosti serumske uree i kreatinina, koju prati smanjenje glomerularne filtracije i diureze (He i sar., 2022). Kod bolesnika sa dijagnostikovanom sepsom, manifestacija *AKI* unutar inicijalnog sedmodnevnog perioda od postavljanja dijagnoze snažno sugerise na etiološku povezanost između patofizioloških mehanizama sepse i nastanka bubrežne disfunkcije. Ova vremenska korelacija između sepse i *AKI* implicira da su složeni inflamatorni procesi i hemodinamske promjene, karakteristične za septično stanje, vjerovatno primarni uzročnici *AKI* (Zarbock i sar., 2023). Dijagnoza *AKI* dodatno komplikuje liječenje kritično oboljelih zbog otežanog održavanja hemodinamske stabilnosti i ograničene primjene lijekova, povećavajući stopu smrtnosti (Pickkers i sar., 2021).

Oštećenje jetre kod kritično oboljelih, bez prethodnog prisustva oboljenja jetre, naziva se stečeno akutno oštećenje jetre i nastaje nakon hipoksije, trovanja (hranom, hemikalijama ili lijekovima) ili sepse. Ovaj oblik disfunkcije jetre je najčešće prisutan u intenzivnim njegama i dijagnostikuje se na osnovu povećanih vrijednosti transaminaza ili bilirubina. Incidenca je procentualno različita u zavisnosti od uzroka nastanka oštećenja, gdje je prisustvo holestaze prijavljeno kod 11–36% bolesnika, sa stopom smrtnosti od 27 do 48% (Perez Ruiz de Garibay i sar., 2022).

U kritičnoj bolesti često su prisutni metabolički poremećaji koji indukuju stanje tzv. „stres hiperglikemije”, koje se karakteriše povišenim nivoom glukoze u krvi i smanjenom osjetljivošću tkiva na insulin. Ovaj fenomen je posredovan kompleksnim neuroendokrinim i inflamatornim mehanizmima, uključujući povišene nivoe kontraregulatornih hormona poput kortizola i kateholamina, kao i proinflamatornih citokina kao što su  $\text{TNF-}\alpha$  i  $\text{IL-6}$ . Izražen proteinski katabolizam je još jedna karakteristična osobina kritične bolesti i manifestuje se negativnim azotnim balansom sa značajnim gubitkom mišićne mase. Ovaj proces je posredovan kombinacijom hormonskih faktora, prvenstveno povišenim nivoima kortizola i glukagona, kao i dejstvom proinflamatornih medijatora. Posljedice ovog kataboličkog stanja mogu biti dugoročne, utičući na funkcionalnost i oporavak bolesnika i nakon razrješenja akutne faze bolesti (Preiser i sar., 2014; Pacheco-Navarro i Rogers, 2023).

Acidobazni i elektrolitni poremećaji su stanja takođe prisutna kod kritično oboljelih, manifestujući se kroz složene oblike metaboličke acidoze, poput laktatane acidoze ili kombinovanih poremećaja koji uključuju i respiratornu komponentu. Elektrolitni disbalans, uključuje poremećaj u vrijednostima natrijuma, kalijuma, kalcijuma i magnezijuma, i često komplikuju tok kritične bolesti. Ovi poremećaji mogu značajno uticati na ćelijske funkcije, efikasnost terapijskih intervencija i samu prognozu kod bolesnika (Pacheco-Navarro i Rogers, 2023).

Kao što je već pomenuto, u patofiziološkom smislu, kritična bolest, može uključivati infekciju (kao kod sepse), ali i neinfektivne procese kao što su ishemija, zapaljenje ili izlaganje toksičnosti (Jacobi, 2002; Martinez i sar., 2022). Pristup kritično oboljelima zahtijeva

multidisciplinarni pristup, te koji često uključuje mehaničku ventilaciju, terapiju zamjene bubrega, sedaciju i hemodinamsku podršku. Evolucija kliničke slike od sepse do septičkog šoka odražava progresivno pogoršanje stanja bolesnika praćeno značajnim povećanjem stope smrtnosti. Epidemiološki podaci ukazuju da se intrahospitalni mortalitet, ili mortalitet u prvih 28 dana, kod bolesnika sa teškom sepsom, kreće u rasponu 10%–40%. Septički šok, kao najteža manifestacija ovog patološkog procesa, karakteriše se još višom stopom smrtnosti, koja se procjenjuje na 30–60%. Ovakva distribucija mortaliteta jasno pokazuje povećanje rizika koji je povezan sa napredovanjem septičnog stanja, naglašavajući važnost rane detekcije i brzog terapijskog djelovanja u zbrinjavanju bolesnika sa sepsom (Vincent i sar., 2013; Martinez i sar., 2022).

## 1.2.2 Terapijski pristupi u liječenju sepse kod kritično oboljelih

Liječenje sepse, kao i naponi ka dubljem razumijevanju složene patofiziologije ovog sindroma, doživjeli su značajan napredak u posljednje tri decenije. Kampanja „*Surviving Sepsis Campaign*“ predstavlja zajednički napor Američkog društva za intenzivnu njegu (engl. *Society of Critical Care Medicine, SCCM*), Evropskog društva za intenzivnu njegu (engl. *European Society of Intensive Care Medicine, ESICM*) i Međunarodnog foruma za sepsu, a zvanično je pokrenuta 2002. godine na godišnjem sastanku ESICM (Kamath i sar., 2023).

Godine 2021., *SCCM* je objavio ažurirane smjernice za tretman sepse koji dopunjuje preporuke iz 2016. godine (Evans i sar., 2021). Ove smjernice su usmjerene na nekoliko značajnih oblasti, uključujući optimizaciju vremena primjene antimikrobnog lijeka (Tabela 1.1).

**Tabela 1.1** Preporuka Društva za intenzivnu njegu (engl. *Society of Critical Care Medicine, SCCM*) za upotrebu antimikrobnog lijeka u liječenju sepse i septičkog šoka (preuzeto i prilagođeno iz Evans i sar., 2021)

SEPSA	SA SEPTIČNIM ŠOKOM	BEZ SEPTIČNOG ŠOKA
<b>Prisutna ili vjerovatno prisutna</b>	Odmah započeti sa primjenom antimikrobnog lijeka, idealno unutar 1 sata od prepoznavanja prisustva sepse	
<b>Moguća</b>	Odmah započeti sa primjenom antimikrobnog lijeka, idealno unutar 1 sata od prepoznavanja prisustva sepse	Brza procjena prisustva infekcije ili drugog uzroka akutnog stanja
		Ukoliko se sumnja na prisustvo infekcije, sa primjenom antimikrobnog lijeka treba započeti unutar 3 sata

Rano uvođenje antimikrobnih lijekova u tretmanu sepse sa septičkim šokom značajno smanjuje stopu smrtnosti. Ova povezanost je manje izražena kod bolesnika kod kojih nije prisutno stanje šoka, što ukazuje na važnost pravovremene primjene terapije kod kritično oboljelih (Seymour i sar., 2017). Deeskalacija antimikrobnog lijeka, odmah nakon identifikacije uzročnika infekcije, predstavlja važan korak u optimizaciji terapijskog pristupa i značajno doprinosi smanjenju rizika od razvoja antimikrobne rezistencije, smanjuje pojavu toksičnosti i broja neželjenih događaja (Ferrer i sar., 2009).

Primjena antimikrobnih lijekova predstavlja samo jedan segment u cjelokupnom terapijskom pristupu liječenju sepse kod kritično oboljelih. Kompleksna patofiziologija sepse

zahtijeva interdisciplinarni pristup koji uključuje upotrebu lijekova iz različitih farmakoloških grupa kako bi se postigla stabilizacija hemodinamskih parametara, modulacija imunološkog odgovora, te prevencija i tretman komplikacija koje mogu nastati tokom bolesti. Ovaj pristup omogućava personalizovano liječenje, koje je prilagođeno specifičnim potrebama i stanju svakog bolesnika, čime se povećavaju šanse za povoljan ishod (MacMillan i sar., 2019).

Prema smjernicama *SCCM* iz 2021. godine, potrebno je primijeniti nadoknadu volumena kristaloidima u količini od 30 mL/kg unutar prva 3 sata od pojave sepse za stabilizaciju hipoperfuzije izazvane sepsom i septičkim šokom (Evans i sar., 2021). Ova preporuka naglašava važnost za pravilnim upravljanjem nadopune tečnošću, koje je od značaja za poboljšanje hemodinamike i sprječavanje organske disfunkcije. Pored intravenske primjene kristaloida, u terapiji se koriste vazopresori, pri čemu je noradrenalin prvi lijek izbora za postizanje optimalnih hemodinamskih parametara. Njegova primjena pomaže u povećanju srednjeg arterijskog pritiska i osigurava adekvatnu perfuziju vitalnih organa. Kada se primjenom noradrenalina ne mogu postići zadovoljavajuće vrijednosti srednjeg arterijskog pritiska, preporuka je da se u terapiju uvede i vazopresin (Evans i sar., 2021).

U zavisnosti od težine kliničke slike sepse, pored farmakoloških tretmana, često je neophodna primjena i nefarmakoloških procedura u liječenju ovog stanja. Ove dodatne mjere, koje mogu uključivati optimizaciju ventilacije, kao i primjenu različitih terapijskih intervencija, kao što su dijaliza ili transfuzija krvnim derivatima, od značaja su za poboljšanje hemodinamskog statusa i opšteg stanja bolesnika (MacMillan i sar., 2019; Evans i sar., 2021).

Kod kritično oboljelih sa pneumonijom postoji značajan rizik od razvoja sepse i septičkog šoka, što dalje može u 50% slučajeva dovesti ARDS (Sevransky i sar., 2004). Ovakva stanja zahtijevaju boravak u jedinicama intenzivnog liječenja, uz primjenu podrške pomoću mehaničke ventilacije. Ova intervencija za cilj ima smanjenje opterećenja respiratornih mišića, olakšavanje respiracije i omogućava da se veći dio srčanog minutnog volumena usmjeri prema drugim tkivima koja su u stanju hipoperfuzije (Stewart i sar., 2002).

Međutim, kod kritično oboljelih sa teškom respiratornom insuficijencijom koja ne pokazuje odgovor na konvencionalne terapijske metode, uključujući mehaničku ventilaciju, javlja se potreba za započinjanje terapijske procedure veno-venske ekstrakorporalne oksigenacije (engl. *veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, V-V ECMO*) (Banfi i sar., 2016). Ova terapijska intervencija omogućava plućima da „miruju” tako što preuzima funkciju oksigenacije krvi i na taj način značajno smanjuje opterećenje na pluća i rizik od daljeg oštećenja. (Ndubisi i van Berkel, 2023).

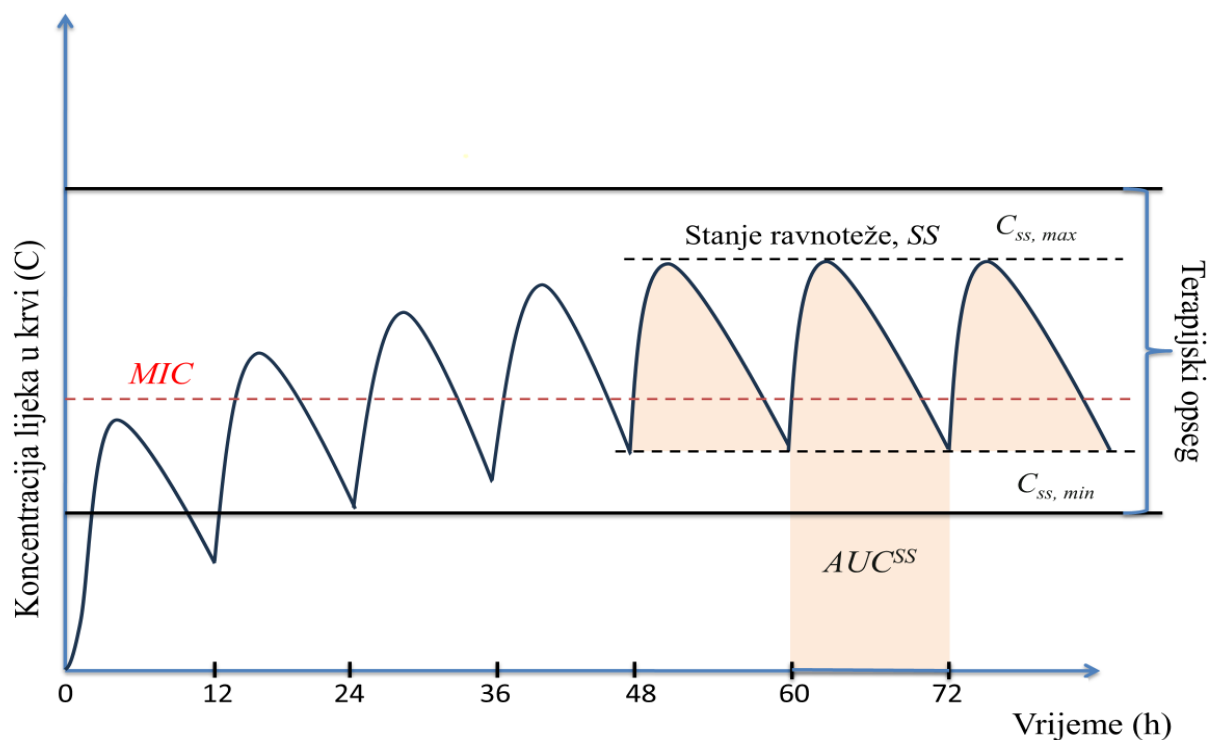
Integracija nefarmakoloških pristupa može značajno doprinijeti efikasnosti terapije, smanjenju komplikacija i unapređenju kliničkih ishoda kod kritično oboljelih sa sepsom. Stoga je potrebno pristupiti liječenju sveobuhvatno, uzimajući u obzir individualne potrebe bolesnika i specifične karakteristike njihove bolesti (Rosenberger i sar., 2023).

### **1.2.3 Farmakokinetičko-farmakodinamski indeksi kao osnova režima doziranja antimikrobnih lijekova**

U cilju definisanja optimalnog režima doziranja antimikrobnih lijekova, neophodno je poznavanje vrijednosti primarnih farmakokinetičkih (FK) parametara, jer oni definišu izloženost organizma lijeku i, sljedstveno, pomažu u procjeni zadovoljavajuće koncentracije lijeka na mjestu djelovanja (Gatti i sar., 2021). Ključni FK parametri uključuju volumen distribucije ( $V_d$ ), klirens ( $CL$ ), biološku raspoloživost ( $F$ ) i, iz njih izvedeno, poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ), kao i konstantu brzine resorpcije ( $k_a$ ) ukoliko je lijek dat peroralnim putem. Dodatno, vrlo značajan podatak je i stepen vezivanja lijeka za proteine plazme ( $f_b$ ) tj. frakcija slobodnog lijeka ( $f$ ), jer je upravo ta

frakcija lijeka odgovorna za farmakodinamski (FD) odgovor. Ovi parametri se uobičajeno procenjuju nakon primjene pojedinačne doze (engl. *single dose, sd*).

Tokom ponovljene primjene lijeka, sa ciljem kumulacije, u stanju ravnoteže (engl. *steady-state, SS*) se izloženost organizma lijeku, koji zavisi od date doze i intervala doziranja, opisuje preko: maksimalne (engl. *maximum, peak concentration, C<sub>max</sub>*) i minimalne koncentracije (engl. *minimum, trough concentration, C<sub>min</sub>*) lijeka u plazmi, i površine ispod krive koncentracija-vrijeme unutar jednog intervala doziranja (engl. *area under the curve in steady-state, AUC<sup>SS</sup>*) (Gatti i sar., 2021; Yousef i sar., 2024). Prikaz FK profila tokom ponovljenog doziranja i odgovarajući parametri izloženosti su dati na Slici 1.2.



**Slika 1.1** Profil krive koncentracija – vrijeme nakon ponovljene primjene lijeka.

Efekat antibiotika na ciljni patogen se obično procenjuje upoređivanjem određenih parametara izloženosti antibiotiku (izraženih na njegovu slobodnu frakciju) sa minimalnom inhibitornom koncentracijom antibiotika (engl. *minimum inhibitory concentration, MIC*) (Kadeřábková i sar., 2024). *MIC* se definiše kao najniža koncentracija antibakterijskog agensa, koja u potpunosti sprječava vidljivi rast i razmnožavanje ispitivanog soja mikroorganizma. Ova vrijednost se utvrđuje primjenom standardizovanih *in vitro* metoda i služi kao važan pokazatelj osjetljivosti bakterija na određeni antimikrobni lijek. Određivanja *MIC*-a obuhvata tehnike koje se mogu podijeliti u dvije glavne kategorije: dilucione metode i gradijentne metode. Dilucione metode se dalje dijele na postupke koji se sprovode u čvrstom agaru ili tečnom medijumu, pri čemu se tečne metode mogu izvoditi u mikro ili makro razmjeri. Ove tehnike podrazumevaju serijsko razblaženje antimikrobnog agensa u odgovarajućem medijumu i inokulaciju sa definisanim brojem bakterijskih ćelija. S druge strane, gradijentne metode predstavljaju inovativni pristup koji koristi trake impregnirane predefinisanim koncentracijskim gradijentom antibiotika. *MIC* vrijednost za pojedine antimikrobne lijekove je upravo ona koncentracija lijeka nakon koje

u medijumu više ne bilježimo rast mikroorganizma (Kowalska-Krochmal i Dudek-Wicher R, 2021).

Pri interpretaciji antibiograma, rezultati testiranja antimikrobne osjetljivosti određenog mikroorganizma mogu se kategorizovati u tri grupe: osjetljiv (engl. *susceptible*, S), intermedijaran (engl. *intermediate*, I) ili rezistentan (engl. *resistant*, R). Prema smjernicama Evropskog komiteta za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee for the Study of Antimicrobial Susceptibility, EUCAST*) iz 2019. godine, za kategorije su date nove definicije dok je kategorija intermedijaran dodatno definisana i preimenovana u osjetljiv, pri povećanoj izloženosti (engl. *susceptible, increased exposure*, I). Ova nova definicija naglašava da se uspješna terapija može postići povećanjem doze antibiotika ili optimizacijom načina primjene, umjesto da se ova kategorija smatra sivom zonom između osjetljivog i rezistentnog, kako se ranije često interpretirala. Današnje smjernice kategoriju osjetljiv definišu kao visoku vjerovatnoću terapijskog uspjeha pri primjeni standardnog doziranja antimikrobnog lijeka. Kategorija osjetljiv pri povećanoj izloženosti usmjerava na potencijalnu efikasnost pri modifikaciji režima doziranja ili postizanjem više koncentracije antimikrobnog lijeka na mjestu infekcije, dok rezistentna kategorija predstavlja visok rizik od terapijskog neuspjeha (Nabal i sar., 2022).

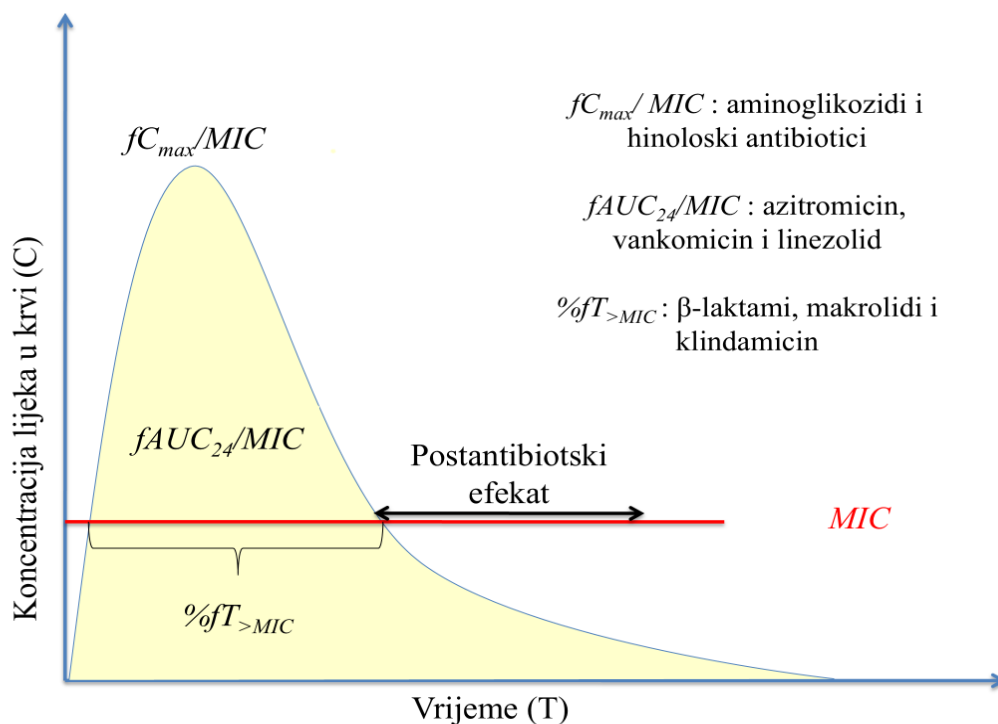
*EUCAST* je ključan i sveobuhvatan izvor podataka kada su u pitanju metode i smjernice za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove, podaci o rezistenciji na antimikrobne lijekove i aspekti kliničke mikrobiologije. Baza podataka *EUCAST* za *MIC* distribuciju temelji se na opsežnom skupu podataka koja sadrži preko 30.000 distribucija, sa više od nekoliko milijuna *MIC* vrijednosti i mjerenja zona inhibicije. Ovaj bogati izvor informacija obuhvata podatke iz širokog spektra izvora: od nacionalnih i internacionalnih istraživačkih projekata, uključujući programe praćenja antimikrobne rezistencije, do publikovanih naučnih radova. U analizu su uključeni i podaci iz razvojnih programa farmaceutskih kompanija za nove lijekove, veterinarskih istraživačkih projekata, te pojedinačnih laboratorijskih studija (*EUCAST*, 2024a).

Najčešće prisutni Gram-pozitivni mikroorganizmi kod kritično oboljelih u jedinicama intenzivnog liječenja su *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus species* i *Streptococcus pneumoniae* (Calvo i sar., 2024; Nair i Niederman, 2021). Epidemiološka granična vrijednost (engl. *epidemiological cut-off value, ECOFF*) je definisani prag *MIC*-a koji razlikuje mikroorganizme sa i bez stečenih mehanizama rezistencije. One pomažu u identifikaciji da li mikroorganizam pripada populaciji bez mehanizama rezistencije (tzv. *wild-type*) ili populaciji koji su stekli mehanizme rezistencije (tzv. *non-wild-type*) što rezultira višim vrijednostima *MIC* u odnosu na populaciju *wild-type*. *ECOFF* vrijednosti se baziraju na velikim bazama podataka i statističkoj analizi *MIC* vrijednosti prikupljenih od *wild-type* čime se utvrđuju gornje granice *MIC* vrednosti za *wild-type* sojeve. Granična vrijednost *MIC* za osjetljivost *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus species* je  $\leq 4$  mg/L za linezolid, dok za isti antibiotik vijednost *MIC* za *Streptococcus pneumoniae* je  $\leq 2$  mg/L prema *EUCAST* bazi za 2024. godinu (*EUCAST*, 2024b).

Prediktivni FK-FD indeksi (Slika 1.3) efikasnosti i bezbjednosti antimikrobnih lijekova definisani smjernicom Evropske agencije za lijekove EMA/CHMP/594085/2015 (EMA, 2016), su ključne determinante režima doziranja antimikrobnih lijekova. Oni obuhvataju:

- procentualni udeo vremena tokom kojeg je koncentracija slobodnog lijeka iznad *MIC* u odnosu na interval doziranja ( $\%fT > MIC$ )
- odnos maksimalne slobodne koncentracije lijeka u odnosu na *MIC* ( $fC_{max}/MIC$ )
- odnos površine ispod krive slobodne koncentracije lijeka u okviru 24 sata u odnosu na *MIC* ( $fAUC_{24}/MIC$ ).

Na Slici 1.3 su navedene grupe lijekova prema odgovarajućim prediktivnim FK-FD indeksima, a slikovito je prikazan trenutak nastupanja i trajanja *PAE* u odnosu na koncentracija – vrijeme profil lijeka i *MIC* uzročnika.



**Slika 1.2** Prediktivni farmakokinetički-farmakodinamski (FK-FD) indeksi antibiotika.

Efikasnost antimikrobnih lijekova prati se na osnovu primarnog načina djelovanja i generalno se dijele u dvije grupe, vremenski i koncentracijski zavisni.

**Vremenski-zavisni** mehanizam se odnosi na period izloženosti patogena antimikrobnom lijeku potreban za njegovo uništenje i tipičan je za antibiotike poput  $\beta$ -laktamskih antibiotika (uključujući peniciline, cefalosporine, monobaktame i karbapeneme), makrolide i klindamicin. Prediktivni FK-FD indeks koji se koristi za praćenje efikasnosti vremenski zavisnih antibiotika je  $\%fT_{>MIC}$ , a ciljne vrijednosti variraju u zavisnosti od uzročnika infekcije, mjesta infekcije i konkretnog lijeka. Vrijednosti  $\%fT_{>MIC}$  najčešće se kreću između 40% i 50%. Međutim, za infekcije izazvane *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* ovaj ciljni nivo nije dovoljan, već je neophodno da  $\%fT_{>MIC}$  minimalno iznosi 80% (Jacobs, 2001). Međutim, kako  $AUC$ , kao FK parametar, obuhvata ne samo aspekt koncentracije, već je i vremenski određen, to za pojedine antibiotike kao npr. azitromicin, vankomicin i linezolid,  $fAUC_{24}/MIC$  može biti ključan FK-FD indeks (Jacobs, 2001; Al-Dorzi i sar., 2014).

Kod **koncentracijski-zavisnih** antimikrobnih lijekova efikasnost se ispoljava postizanjem što veće koncentracije lijeka u odnosu na  $MIC$ . Za ovu grupu je karakteristično da često posjeduju i produženi postantibiotski efekat (PAE) koji predstavlja produženu supresiju rasta bakterija i javlja se već nakon kratkotrajne izloženosti antibiotiku, čak i kada koncentracija antibiotika u serumu padne ispod  $MIC$ . Osim očekivanog  $C_{max}/MIC$ , i  $fAUC_{24}/MIC$  predstavljaju FK-FD indekse koji koreliraju sa kliničkom i bakteriološkom efikasnošću ovih lijekova (Jacobs, 2001). Koncentracijski-zavisni antimikrobni efekat ispoljavaju npr. aminoglikozidni i fluorohinolonski antibiotici (Al-Dorzi i sar., 2014).

Antibiotici koji ispoljavaju efekat u zavisnosti od koncentracije (doze), kao što su aminoglikozidni, zahtijevaju visoku izloženost izraženu preko koncentracije kako bi se postigao maksimalan efekat. Njihova efikasnost je povezana sa visokim odnosom (od najmanje 8–10)  $C_{max}$

i *MIC*, što može poboljšati prodiranje lijeka na mjesto infekcije (Marsot i sar., 2020). Nasuprot tome, antibiotici čija se efikasnost bazira na vremenu, kao što su  $\beta$ -laktamski i glikopeptidi, postižu optimalne rezultate kada koncentracija lijeka prelazi *MIC* gotovo cijeli vremenski interval između dve doze (Roberts i sar., 2014). Za antibiotike čija se efikasnost mjeri odnosom *AUC* i *MIC*, kao što su fluorohinolonski antibiotici, važno je postići adekvatne koncentracije lijeka u plazmi tokom vremenskog perioda od 24 sata (Rotschafer i sar., 2011).

FK-FD indeksi i njihove ciljne vrijednosti (Tabela 1.2) definisane su za svaki od antimikrobnih lijekova i određenih uzročnika i važni su za optimizaciju doziranja i postizanje efikasnog i bezbjednog terapijskog odgovora (Varghese i sar., 2010, Gatti i sar., 2021).

**Tabela 1.2** Farmakokinetičko-farmakodinamski (FK-FD) indeksi u odnosu na efikasnost različitih antimikrobnih lijekova (Theuretzbacher, 2012; Adembri i sar., 2020; Magréault i sar., 2022; Ruiz-Ramos i sar., 2023)

ANTIBIOTICI	FK-FD INDEKSI	CILJNE VRIJEDNOSTI FK-FD INDEKSA	TERAPIJSKI CILJ
<b>Vremenski zavisni antibiotici</b>			
$\beta$ -laktamski cefepim meromenem piperacilin	$\%fT > MIC$	40–70 80–100* 100% $fT > 4xMIC$ **	Maksimizirati vrijeme izloženosti lijeku
Linezolid		85%	
<b>Koncentracijski zavisni antibiotici</b>			
Aminoglikozidni	$fC_{max}/MIC$	>8–10	Maksimizirati koncentraciju lijeka
Fluorohinolonski		>10–12	
<b>Koncentracijski zavisni antibiotici sa vremenskom zavisnošću</b>			
Fluorohinolonski	$fAUC_{24}/MIC$	>125	Maksimizirati količinu izloženosti lijeku tokom vremena
Linezolid		>100	
Azitromicin		>5	
Kolistin		>25–35	
Vankomicin		>400	

$fAUC_{24}/MIC$  – odnos površina ispod krive koncentracija-vrijeme tokom 24 h i *MIC*.

$fC_{max}/MIC$  – odnos maksimalne koncentracije slobodnog lijeka i *MIC*.

$\%fT > MIC$  – procenat vremena tokom kojeg koncentracija slobodnog lijeka ostaje iznad *MIC*.

\* poželjna ciljna vrijednost kod imunokompromitovanih bolesnika.

\*\* poželjna ciljna vrijednost za liječenje infekcija izazvane mikroorganizma čije su *EUCAST* kliničke granične vrijednosti *MIC* jednake 8 mg/L.

Stoga, ukoliko, iz bilo kog razloga, dođe do odstupanja vrijednosti FK parametra kod bolesnika (usljed fizioloških, patoloških, spoljašnjih faktora) ili razvoja rezistencije (povećanje vrijednosti *MIC*-a), postizanje ciljne vrijednosti FK-FD indeksa za konkretan antibiotik i mikroorganizam uobičajenim režimom doziranja može biti ugroženo. U takvim situacijama se

nameće potreba za optimizacijom režima doziranja antimikrobnog lijeka shodno potrebama bolesnika i njegovoj kliničkoj slici, a to se posebno uočava kod kritično oboljelih (Nielsen i sar., 2011; Gatti i sar., 2021).

Jedan od načina postavljanja režima doziranja antibiotika u opštoj populaciji bolesnika i procjene opravdanosti konkretnog režima doziranja u nekoj subpopulaciji je primjena metode vjerovatnoće postizanja ciljne vrijednosti FK-FD indeksa (engl. *probability of target attainment*, *PTA*). Ova metodologija kvantifikuje vjerovatnoću da će se sa određenim režimom doziranja postići ciljna vrednost FK-FD indeks, integrišući kompleksne FK i FD parametre lijeka, osetljivosti mikroorganizama (*MIC*) i varijabilnosti populacije bolesnika. *PTA* se najčešće procjenjuje putem naprednih Monte Carlo (engl. *Monte Carlo*) simulacija, uzimajući u obzir širok spektar faktora koji utiču na efikasnost terapije. Monte Carlo simulacije predstavljaju sofisticirani metodološki pristup u savremenoj FK, koji se zasniva na prethodno utvrđenim FK parametrima i njihovim varijabilnostima. Ovaj pristup omogućava generisanje preciznih predikcija ishoda za različite režime doziranja, izvedene iz populacionih farmakokinetičkih (*PopFK*) modela. Ova istraživanja se sprovode na reprezentativnom uzorku bolesnika, nakon čega sledi *PopFK* analiza primjenom nelinearnog modelovanja mješovitih efekata (Toutain i sar., 2023). Faktori koji se koriste tokom Monte Carlo simulacije su varijabilnost u FK lijeka među bolesnicima, distribucija *MIC* za ciljne mikroorganizme, kao i ciljna vrijednost specifičnog FK-FD indeksa ( $\%fT > MIC$ ,  $C_{max}/MIC$  i  $fAUC_{24}/MIC$ ) relevantna za dati antibiotik. Implementacija *PTA* koncepta u kliničkoj praksi i istraživanju značajno doprinosi individualizaciji terapije i racionalizaciji upotrebe antibiotika (Cristinacce i sar., 2021; Toutain i sar., 2023).

Još jedan važan parametar koji je neophodno izračunati tokom procjene *PTA* jeste kumulativna frakcija odgovora (engl. *cumulative fraction of respons*, *CRF*). *CRF* se izračunava kao proporcija vjerovatnoće postizanja ciljne vrijednosti  $\%PTA$  za svaku pojedinačnu *MIC* vrijednost, uzimajući u obzir distribuciju *MIC* vrijednosti za datu populaciju mikroorganizama (Mouton i sar., 2005). Vrijednosti *PTA* i *CRF* od najmanje 90% smatraju se prihvatljivim (Jitaree i sar., 2019).

Ovakav pristup omogućava preciznije predviđanje terapijskog uspjeha i potencijalnih rizika, uključujući i razvoj rezistencije. Međutim, važno je napomenuti da interpretacija *PTA* i *CRF* rezultata zahtijeva pažljivo razmatranje kvaliteta ulaznih podataka i ograničenja primjenjenih modela. Uprkos ovim izazovima, *PTA* i *CRF* ostaju nezamjenljiv alat, pružajući robusnu osnovu za donošenje kliničkih odluka i unapređenje terapijskih protokola (Cristinacce i sar., 2021; Toutain i sar., 2023).

#### **1.2.4 Uticaj patofiziološkog stanja kritično oboljelih na farmakokinetičke parametre i režim doziranja antimikrobnih lijekova**

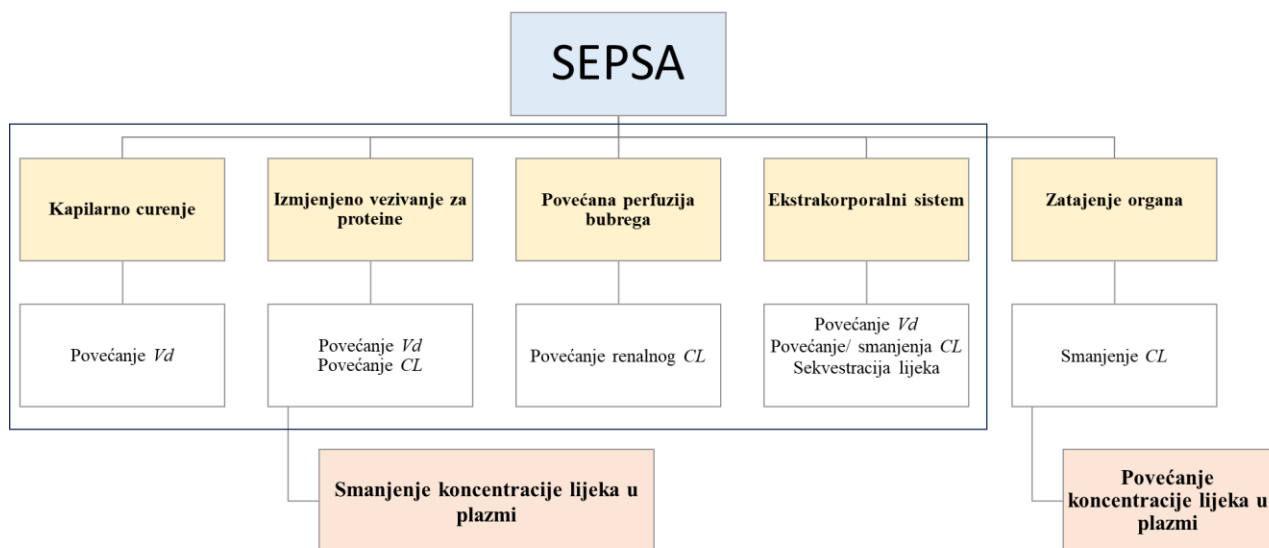
Patofiziologija kritično oboljelih predstavlja jedinstven entitet, sa značajnim uticajem na FK i FD lijekova u poređenju sa bolesnicima koji nisu kritično bolesni. Ovi bolesnici pokazuju izraženu inter- i intraindividualnu varijabilnost u FK profilu antimikrobnih lijekova. Optimizacija antimikrobne terapije predstavlja značajan izazov kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Kod ovih bolesnika, primjena konvencionalnih režima doziranja antimikrobnih lijekova može dovesti do kliničkog neuspjeha, što je od presudne važnosti za ishod liječenja. Jedan od ključnih aspekata ovog problema leži u činjenici da su prethodne studije, koje su se bavile određivanjem optimalnih doza antimikrobnih lijekova, često isključivale populacije bolesnika koji se nalaze u okruženju intenzivnog liječenja (Abdul-Aziz i sar., 2020).

Patofiziološke promjene koje se javljaju kod kritično oboljelih mogu značajno uticati na FK ponašanje lijekova na različite načine koji potencijalno mogu ugroziti efikasnost lijekova pri

uobičajenim režimima doziranja jer je ugroženo postizanje ciljnih vrijednosti FK-FD indeksa. Pomenute promjene uključuju:

- **Vaskularna propustljivost** - zbog povećane vaskularne propustljivosti dolazi do pomjeranja tečnosti u intersticijski prostor, što dovodi do povećanja  $Vd$  hidrosolubilnih lijekova i smanjenja njihove koncentracije (Varghese i sar., 2010),
- **Perfuzija bubrega** - primjena vazopresora i kristaloida u hipotenzivnim stanjima dovodi do povećanja protoka krvi u bubrezima i povećanja brzine glomerularne filtracije uzrokujući hiperfiltraciju i povećanu eliminaciju lijeka bubrežnim putem tj. Renalnog  $CL$  i posljedično ukupnog  $CL$  lijeka (Udy i sar., 2011),
- **Hipoalbuminemija** - u 24–87% kritično oboljelih, vrijednosti albumina su ispod 35 g/L (Brock i sar., 2016). Albumin ima važnu ulogu u FK lijekova sa visokim procentom vezivanja za proteine. U stanjima hypoalbuminemije dolazi do narušavanja odnosa između vezanog i slobodnog oblika lijeka, što može negativno uticati na  $CL$  i  $Vd$  (Gandia i sar., 2023),
- **MODS** - sindrom disfunkcije više organa zbog smanjene perfuzije može da se javi kod kritično oboljelih (Sun i sar., 2021). Značajne patološke promjene bubrega i jetre uzrokovane ovim sindromom smanjuju eliminaciju lijeka iz organizma dovodeći do porasta serumske koncentracije lijeka (Sun i sar., 2021).

Adekvatno doziranje antimikrobnih lijekova kod kritično oboljelih zahtijeva dobro poznavanje patofizioloških procesa osnovnog oboljenja i prisutnih komorbiditeta i njihov uticaj na FK lijeka, što je šematski prikazano na Slici 1.4 (Shah i sar., 2015).



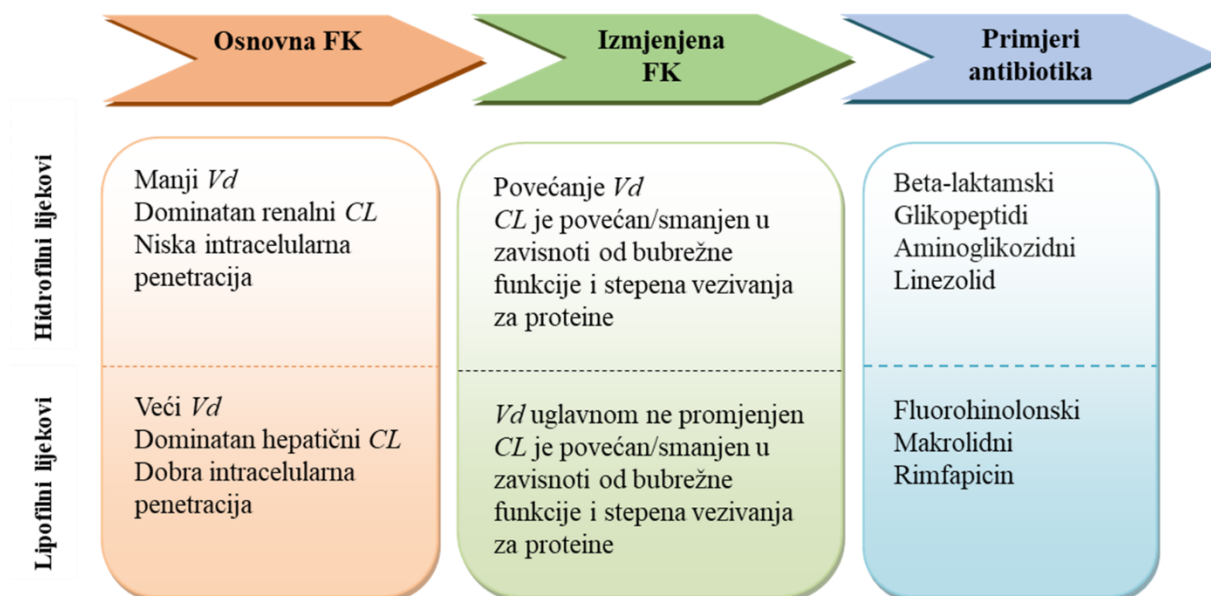
**Slika 1.3** Šematski prikaz patofizioloških promjena u sepsi i njihov uticaj na farmakokinetiku (FK) lijekova.  $CL$  – klirens,  $MIC$  – minimalna inhibitorna koncentracija,  $Vd$  – volumen distribucije (preuzeto i prilagođeno iz Shah i sar., 2015).

U optimizaciji antimikrobne terapije kod kritično oboljelih, neophodno je uzeti u obzir i FK-FD indeks i ciljnu vrijednost za par antibiotik-mikroorganizam (Shah i sar., 2015, Roger, 2024). Prilikom razmatranja režima doziranja, važno je uzeti u obzir i fizičko-hemijske karakteristike antimikrobnih lijekova. Hidrofilni antibiotici obično imaju manju distribuciju u

tijelu, nižu vezanost za proteine i češće se izlučuju nepromijenjeni putem bubrega, dok lipofilni antibiotici imaju znatno veću distribuciju, veći stepen vezanosti za proteine i veće su šanse da će biti metabolizovani u jetri (Slika 1.5) (Shah i sar., 2015).

Nedostatak podataka i često kontradiktorne informacije iz različitih studija za primjenu antibiotika koriste se kao smjernice u kliničkoj praksi za kritično oboljele bolesnike. Ove smjernice često dovode do primjene antibiotika u dozama i doznim intervalima sličnim onima koji se koriste za druge subpopulacije bolesnika, zanemarujući složene patofiziološke uticaje na promjenu u FK profilu ovih lijekova (Póvoa i sar., 2021). Doziranje antimikrobnih lijekova prema informacijama sadržanim u Sažetku karakteristika lijeka (SKL, engl. *Summary of Product Characteristics*, SPC), koje se uobičajeno odnose na opštu populaciju bolesnika, kod kritično oboljelih često dovodi do subterapijskih koncentracija različitih klasa antibiotika (Goncalves-Pereira i Paiva, 2013; Delattre i sar., 2017).

Posmatrajuću fizičko-hemijske karakteristike antibiotika i uticaj patofizioloških procesa na hidrofилne antimikrobne lijekove, kao što su  $\beta$ -laktamski antibiotici, vankomicin, aminoglikozidni antibiotici i kolistin potrebne su veće početne doze za postizanje adekvatne terapijske koncentracije. Ovaj način primjene omogućava ispoljavanje brže efikasnosti antibiotika bez dodatnog povećanja ukupne dnevne doze (Kovačević i sar., 2016; Delattre i sar., 2017; Kovacevic i sar., 2020).



**Slika 1.4** Šematski prikaz promjena farmakokinetike (FK) antibiotika u zavisnosti od njihovih fizičko-hemijskih karakteristika (preuzeto i prilagođeno iz Shah i sar., 2015). *CL* – klirens, *Vd* – volumen distribucije.

Kontinuirana intravenska infuzija se preporučuje za doziranje vremensko-zavisnih antimikrobnih lijekova, kao što su  $\beta$ -laktami i glikopeptidi. Ovakvim režimom doziranja se smanjuju fluktuacije u koncentraciji lijeka, rizik od pojave neželjenih reakcija, olakšava korigovanje doze i obezbjeđuje održavanje stabilnih i dovoljno visokih koncentracija u stanju ravnoteže što je bitno u eradikaciji mikroorganizama (Smuszkiwicz i sar., 2013; Goncalves-Pereira i Paiva, 2013).

## 1.3 Akutni respiratorni distres sindrom – ARDS

### 1.3.1 Definicija i istorijski pregled ARDS

Početak šezdesetih godina prošlog vijeka prvi put je u stručnoj literaturi opisana klinička i patološka slika teškog respiratornog poremećaja koji je kasnije postao poznat kao ARDS. Prvi sistematski opisi uključuju rad *Ashbaugh* i saradnika iz 1967. godine, koji su prikazali simptome, radiološke nalaze i patološke promjene kod odraslih bolesnika. U ovom istraživanju, iz kohorte od 272 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, izdvojeno je 12 bolesnika bez prethodnih plućnih bolesti kod kojih su primećene kliničke i patološke sličnosti sa slikama i histopatološkim nalazima infantilnog respiratornog distresnog sindroma, poznatog kao hijalinska bolest pluća, uzrokovana poremećajem surfaktanta (*Ashbaugh* i sar., 1967; *Bernard*, 2005, *Nešković* 2014). U vrlo kratkom vremenu, ARDS je prepoznat kao stanje koje ozbiljno ugrožava život bolesnika, sa stopom smrtnosti koja može doseći i do 90%, posebno kod osoba sa predispozirajućim faktorima. U poslednjih pedeset godina, obilje eksperimentalnih i kliničkih istraživanja doprinjelo je boljem razumevanju patofiziologije ARDS-a, čime su značajno unapređeni načini suportivne terapije i smanjena ukupna stopa smrtnosti. Od prvih opisa u literaturi, do danas je objavljeno više od 50.000 naučnih radova i studija koji se bave ovom temom. Čak i nakon više decenija od otkrića, ARDS i dalje ostaje duboko interesantno i izazovno područje u intenzivnoj medicini (*Nešković*, 2014). Mnogi značajni istorijski događaji povezani su sa otkrivanjem i razvojem pristupa u liječenju ARDS-a, što je u velikoj mjeri oblikovalo savremene svakodnevne pristupe liječenja i terapije. Ovi događaji predstavljaju temelje intenzivne medicine, koja je u drugoj deceniji prošlog vijeka doživjela izuzetan razvoj i transformaciju (*Bernard*, 2005).

ARDS je definisan od strane *Ashbaugh* i saradnika 1967. godine. Prvobitni opis ARDS-a fokusirao se na grupu bolesnika sa teškom respiratornom insuficijencijom, difuznim infiltratima na radiografiji pluća, i refraktornom hipoksemijom. Međutim, ova definicija je bila široka i nedovoljno precizna za svakodnevnu primjenu u kliničkoj praksi.

Tokom narednih decenija, uloženi su naponi na poboljšanje definicije ARDS-a kako bi se osigurala veća homogenost u identifikaciji ove grupe bolesnika. Jedan od značajnih koraka bio je usvajanje definicije akutne povrede pluća (engl. *Acute Lung Injury, ALI*) i ARDS-a od strane Američko Evropskog konsenzusa (engl., *American European Consensus Conference's, AECC*) 1994. godine. *AECC* definicija je postavila specifične kriterijume za *ALI* i ARDS, uključujući (*Bernard* i sar., 1994):

- Akutni početak
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnos  $\leq 300$  mmHg za *ALI* i  $\leq 200$  mmHg za ARDS
- Bilateralne infiltracije na radiografiji pluća
- Odsustvo kliničkih znakova srčanog zastoja

Međutim, *AECC* definicija je imala nekoliko nedostataka, uključujući subjektivnost u procjeni radiografskih nalaza i poteškoće u razlikovanju *ALI* od ARDS (*Artigas* i sar., 1998). Kako bi se prevazišli nedostaci *AECC* definicije, razvijena je Berlinska definicija ARDS-a i objavljena 2012. godine. Berlinska definicija unaprijedila je kriterijume za ARDS, naglašavajući težinu hipoksemije i uvodeći kategorije blagog, umjerenog i teškog ARDS-a na osnovu odnosa frakcije udahnutog kiseonika ( $\text{pO}_2/\text{FiO}_2$ ) i nivoa pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (engl. *Positive end-expiratory pressure, PEEP*), Tabela 1.3. Berlinska definicija je takođe eliminisala termin *ALI* i fokusirala se isključivo na ARDS, uz jasnije radiografske kriterijume i isključivanje bolesnika sa kardiogenim plućnim edemom (*Ranieri* i sar., 2012; *Ferguson* i sar., 2012).

Uprkos napretku, ubrzo su uočena ograničenja Berlinske definicije, posebno u sredinama gdje nisu dostupne invazivna i neinvazivna ventilacija. Razvoj novih metoda, poput nazalnog katetera sa visokim protokom kiseonika i validacija neinvazivnih pulsno oksimetrijskih metoda,

nisu uključeni u Berlinsku definiciju. Dodatno, pojavili su se problemi u uslovima sa ograničenim resursima, gdje rendgenski snimak grudnog koša, mjerenja gasova arterijske krvi i mehanička ventilacija nisu uvijek dostupni. Kao odgovor na ove promjene, u junu 2021. godine sazvana je globalna konsenzus konferencija kako bi se ažurirala definicija ARDS-a (Matthay i sar., 2024).

**Tabela 1.3** Kriterijumi za dijagnostikovanje akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) prema Berlinskoj definiciji (Ranieri i sar., 2012; Ferguson i sar., 2012)

	<b>Akutni respiratorni distres sindrom</b>
<b>Vrijeme nastanka</b>	Simptomi se moraju pojaviti unutar 7 dana od poznatog kliničkog uzroka ili pogoršanja respiratornih simptoma
<b>Dijagnostičko snimanje grudnog koša</b>	Bilateralne zasjenčenosti na radiografiji ili CT-u, koje se ne mogu objasniti torakalnim izlivima, kolapsom pluća ili plućnim nodusima
<b>Uzrok plućnog edema</b>	Respiratorna insuficijencija koja se ne može pripisati srčanom popuštanju ili prekomjernoj količini tečnosti. Ako nema faktora rizika, potrebna je objektivna procjena (ehokardiografija)
<b>Hipoksemija</b>	
<b>Blaga</b>	200 mmHg < pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 300 mmHg sa PEEP-om ili CPAP-om > 5 cmH <sub>2</sub> O
<b>Umjerena</b>	100 mmHg < pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 200 mmHg sa PEEP-om > 5 cmH <sub>2</sub> O
<b>Teška</b>	100 mmHg < pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> sa PEEP-om > 5 cmH <sub>2</sub> O

*CPAP* – kontinuirani pozitivni pritisak, *CT* – kompjuterizovana tomografija, *PEEP* – pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma, pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – odnos frakcije udahnutog kiseonika.

Konsenzusom, Berlinska definicija, sa manjim korekcijama, i dalje najbolje opisuje trenutno razumjevanje patofiziologije ARDS-a. ARDS predstavlja naglo nastalo, rašireno zapaljenje pluća, koje pokreću različiti faktori rizika kao što su pneumonija, infekcije izvan pluća, povrede, transfuzije, opekotine, aspiracija ili šok (Matthay i sar., 2024).

### 1.3.2 Epidemiologija i etiologija ARDS-a

Epidemiološke studije o ARDS-u uglavnom potiču iz bogatih zemalja sa razvijenim zdravstvenim sistemima, prema klasifikaciji Svjetske banke. Podaci iz siromašnijih zemalja u razvoju su rijetki ili nedostaju, iako u tim zemljama živi oko dve trećine svjetske populacije (Kovačević i sar., 2022; Kovačević, 2023). Zbog toga se često citiraju izvori iz zapadnih zemalja, posebno iz Sjedinjenih Američkih Država, gdje je godišnja incidenca ARDS-a 17–64 slučaja na 100.000 ljudi (oko 190.000 slučajeva godišnje), nešto viša nego u Evropi i Australiji (17–34 slučaja na 100.000 ljudi), sa mortalitetom od 34–60% koji može biti i veći, zavisno od težine stanja, uzroka i demografskih karakteristika bolesnika (Rubinfeld i sar., 2005). U Sjedinjenim Američkim Državama se svake godine registruje oko 190.000 slučajeva ARDS-a, sa oko 74.000 smrtnih ishoda i 3,6 miliona bolničkih dana. Incidenca ARDS-a u Evropi je 18 na 100.000 ljudi, a u Australiji 34 na 100.000 stanovnika, dok podaci za zemlje Zapadnog Balkana nisu dostupni (Luhr i sar., 1999; Bersten i sar., 2002; Kovačević i sar., 2022; Kovačević, 2023).

ARDS može da se razvije u bilo kojoj starosnoj dobi (novorođenčad, djeca i odrasli), ali je primjetno da njegova pojava postaje sve češća sa starenjem. Učestalost varira od 16 slučajeva na 100.000 ljudi kod mladih 15–19 godina, do čak 306 slučajeva na 100.000 ljudi kod starijih osoba između 75 i 84 godine života. Ovakva starosna distribucija uglavnom odražava učestalost bolesti ili stanja koja dovode do ARDS-a. Kada je reč o ARDS-u koji je povezan sa sepsom ili drugim uzrocima, ne primjećuje se značajna razlika u broju oboljelih između muškaraca i žena. Međutim, zanimljivo je da se kod bolesnika koji su doživjeli traumu, ARDS nešto češće javlja kod žena u odnosu na muški pol (Harman, 2024).

ARDS rijetko predstavlja primarnu bolest, nego se razvija kao komplikacija plućnih ili vanplućnih štetnih uticaja. Obično se javlja u roku od nekoliko sati do nekoliko dana nakon hospitalizacije bolesnika sa predispozirajućim stanjem. ARDS se najčešće javlja kao posljedica direktne povrede pluća (pneumonija ili aspiracije želudačnog sadržaja) ili indirektne povrede (sepsa, pankreatitis, masivna transfuzija krvi, trauma). Međutim, sepsa i pneumonija zajedno čine oko 60% slučajeva koji dovode do ovog sindroma (Sharma, 2010; Diamond i sar. 2025). U svom preglednom članku, *Mayow* i saradnici ističu da je analiza pokazala značajno veću učestalost plućne sepse kod bolesnika koji su razvili ARDS u poređenju sa onima koji to nisu (39,92% naspram 23,46%). Štaviše, vjerovatnoća razvoja plućne sepse je čak 3,14 puta veća kod bolesnika sa ARDS-om u odnosu na one bez tog sindroma (Mayow i sar., 2023). Iako brojna istraživanja pokušavaju da utvrde pravu učestalost ARDS-a kod bolesnika sa sepsom i septičkim šokom, precizni podaci i dalje nisu u potpunosti jasni. Ipak, dostupni podaci iz zapadnih zemalja navode da incidenca ARDS-a kod odraslih bolesnika sa sepsom iznosi otprilike 6% do 7% (Kim i Hong, 2016). Razlozi zašto neki septični bolesnici razviju ARDS, a drugi ne, su složeni i mnogobrojni. *Moss* i saradnici su identifikovali dugotrajnu konzumaciju alkohola kao nezavisni faktor rizika za razvoj ARDS-a kod bolesnika sa septičkim šokom. Kod septičnih bolesnika sa istorijom alkoholizma, incidenca ARDS-a je bila 70%, dok je kod septičnih bolesnika bez istorije alkoholizma incidenca bila znatno niža - 31% (Moss i sar., 2003).

Kada posmatramo neinfektivne uzroke ARDS-a, među njima se najčešće ističu akutni pankreatitis, aspiracija želudačnog sadržaja i teške traumatske povrede koje su udružene sa šokom i višestrukim transfuzijama krvi (Bos i Ware, 2022). U istraživanju koje su sproveli *Schepers* i saradnici, od ukupno 639 bolesnika sa akutnim pankreatitisom, njih 240 je razvilo otkazivanje organa. Ovo istraživanje je pokazalo da je respiratorno otkazivanje bilo najčešći oblik organskog otkazivanja, prisutno u čak 92% slučajeva, sa visokom stopom smrtnosti od 37%. Respiratorno otkazivanje je zadržalo status najčešćeg oblika organskog otkazivanja kako u ranoj, tako i u kasnoj fazi akutnog pankreatitisa (Schepers i sar., 2019).

ARDS predstavlja potencijalnu komplikaciju teške traume, sa procjenjenom incidencom od približno 10% među bolesnicima koji su pretrpjeli ozbiljne povrede. Etiologija ARDS-a u kontekstu teške traume je kompleksna i više faktorska. Direktna trauma grudnog koša, posebno u slučajevima pulmonalne kontuzije, nesumnjivo doprinosi patogenezi ARDS-a. Međutim, važno je napomenuti da postoje i indirektni mehanizmi koji mogu precipitirati razvoj ovog sindroma. Jedan od značajnih indirektnih mehanizama je fenomen "masne embolije", koji se javlja kao posljedica višestrukih fraktura ekstremiteta. U ovom procesu, masna srž iz oštećenih kostiju dospjeva u cirkulaciju, što može dovesti do oštećenja plućnog tkiva i posljedničnim razvojem ARDS-a (Pfeifer i sar., 2017).

Transfuzija krvnih produkata predstavlja značajan faktor rizika za razvoj ARDS-a. Posebno se ističu masivne transfuzije, definisane kao administracija više od 15 jedinica eritrocita, koje su povezane sa incidencom ARDS-a do 40%. Međutim, važno je napomenuti da i manje količine transfundovanih produkata mogu izazvati komplikacije. Akutno oštećenje pluća povezano sa transfuzijom (engl. *Transfusion related acute lung injury, TRALI*) predstavlja jednu od najčešćih i najozbiljnijih komplikacija transfuzije. *TRALI* se karakteriše brzim nastupom, obično unutar prvih šest sati nakon transfuzije, i može biti izazvan čak i jednom jedinicom svježe smrznute plazme, trombocita ili eritrocita. Patogeneza *TRALI* uključuje kompleksnu imunološku reakciju između antitijela donora, koja su često rezultat prethodnih senzibilizacija tokom trudnoća ili transfuzija, i HLA antigena primaoca. Interesantno je da krvni produkti bogati plazmom pokazuju veću vjerovatnoću za izazivanje ove reakcije (Hudson i sar., 1995).

### 1.3.3 Patofiziologija, klinička slika i terapijski pristup ARDS-a

ARDS predstavlja kompleksno patološko stanje koje se manifestuje kao odgovor na različite već opisane etiološke faktore. Progresija ARDS-a odvija se kroz nekoliko faza, pri čemu svaka faza ima svoje specifične karakteristike i kliničke manifestacije. Inicijalna faza karakteriše se oštećenjem alveolarno-kapilarne membrane, što predstavlja osnovni patogenetski mehanizam. Ovo oštećenje je praćeno kaskadnom aktivacijom inflamatornih medijatora, indukcijom apoptoze i nekroze ćelija, te značajnim povećanjem alveolarno-kapilarne permeabilnosti. Posljedično, dolazi do razvoja alveolarnog edema i proteinoze, što dovodi do kompromitovane gasne razmjenu i nastanak hipoksemije. Proliferativna faza, koja sljedi, odlikuje se postepenim poboljšanjem plućne funkcije i inicijacijom reparativnih procesa. Međutim, ova faza može biti praćena i razvojem fibroproliferativnih promjena, koje mogu imati dugoročne posljedice na plućnu funkciju. Finalna, fibrozna faza, predstavlja zadnju fazu akutnog procesa bolesti, ali istovremeno može predstavljati i početak hroničnih ARDS-a (Harman i sar, 2024; Diamond i sar., 2025). Patološke promjene u ARDS-u manifestuju se kroz: poremećaj gasne razmjene, redukovane plućne elastičnosti (komplijanse) i razvoj plućne hipertenzije (Diamond i sar., 2025).

Razmjena gasova u plućima narušena je na nivou alveolokapilarne membrane. Glavni problem je neusklađenost između dotoka vazduha i protoka krvi u plućima. Ovo se dešava na dva načina. Prvo, stvara se stanje zvano "fiziološki šant", gdje krv prolazi kroz pluća bez pravilnog kontakta sa vazduhom, što dovodi do smanjenja kiseonika u krvi. Drugo, povećava se "fiziološki mrtvi prostor" u plućima, što otežava izbacivanje ugljen-dioksida iz tijela (Radermacher i sar., 2017). Redukovana plućna elastičnost, poznata je kao smanjena plućna komplijansa. Ova pojava nije vezana za specifičnosti funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, već je rezultat opšte krutosti plućnog tkiva koje je slabo ili nikako ventilirano. Usljed ove promjene u mehaničkim svojstvima pluća, čak i disajni volumeni koji su relativno mali mogu prevazići mogućnost pluća da se adekvatno šire tokom udisaja. Posljedično, dolazi do iznenadnog i značajnog povećanja pritiska u disajnim putevima (Panwar i sar., 2020). Do nastanka plućne hipertenzije dolazi kada se pritisak

u plućnim arterijama povećava iznad 20 mmHg. Ovo stanje karakteriše se postepenim porastom pritiska u krvnim sudovima pluća, što dovodi do opterećenja desne komore srca, njene disfunkcije, a u težim slučajevima i do potpunog zastoja u radu (Revercomb i sar., 2021).

Klinička slika ARDS manifestuje se naglim pogoršanjem funkcije pluća, koje obično nastaje tokom prve nedjelje od pojave simptoma osnovne bolesti. Berlinska definicija naglašava da se pogoršanje respiratornih simptoma javlja unutar jedne nedjelje od poznatog kliničkog uzroka kako bi se ispunili kriterijumi za dijagnozu ARDS-a. ARDS prati otežano disanje, pri čemu se intenzitet dispneje postepeno povećava od blagog do izrazito teškog. Ubrzano disanje je također karakteristično, pri čemu broj udisaja često prelazi 20 u minuti, predstavljajući pokušaj organizma da kompenzuje smanjenu oksigenaciju. Važan dijagnostički element kliničke slike, prema Berlinskoj definiciji, jeste hipoksemija koja može biti praćena i poremećajem stanja svijesti. Radiološki, karakteriše se prisustvom bilateralnih difuznih infiltrata na radiografiji grudnog koša, koji se ne mogu pripisati srčanim problemima ili preopterećenju tečnošću. Preciznije, Berlinska definicija zahtijeva da radiološki nalazi pokažu bilateralne infiltracije koje se ne mogu u potpunosti objasniti drugim uzrocima, što traži pažljivu evaluaciju kako bi se isključili srčani problemi (Ranieri i sar., 2012).

Terapijski pristup u liječenju ARDS usmjeren je na optimizaciju dijagnoze i liječenja osnovnih stanja koja su dovela do razvoja sindroma, uz istovremenu primjenu suportivnih mjera koje imaju za cilj minimiziranje jatrogenih povreda i posljedica teške kritične bolesti. Liječenje predstavlja primjenu protektivne ventilacione strategije, koja podrazumeva upotrebu niskih disajnih volumena, obično ispod 6 ml/kg idealne tjelesne mase, uz strogo ograničenje platoa pritiska na vrijednosti ispod 30 cmH<sub>2</sub>O. Prilagođavanje nivoa *PEEP* također igra značajnu ulogu, pri čemu viši nivoi *PEEP* mogu biti od koristi kod bolesnika sa umjerenim do teškim ARDS-om (FICM, 2018). Kortikosteroidi su predmet rasprava i daljeg istraživanja u liječenju ARDS-a. Iako se pokazalo da kortikosteroidi imaju potencijalno korisne efekte u smanjenju upale i poboljšanju funkcije pluća, njihova upotreba u ARDS-u i dalje je kontroverzna zbog nejasnih dokaza i potencijalnih štetnih efekata (FICM, 2018). Međutim, kortikosteroidna terapija je indikovana u određenim kliničkim situacijama. To podrazumeva slučajeve ARDS-a koji se razvijaju kao posljedica stanja kao što su akutna eozinofilna pneumonija, kriptogena ornaizirajuća pneumonija, refraktorni septički šok, *COVID-19*, upala pluća stečena u zajednici. Osim toga, kod bolesnika koji razvijaju umjereno tešku do tešku formu ARDS-a tokom prve dve nedjelje bolesti, primjena kortikosteroida se može razmotriti ukoliko ne reaguju na standardni tretman. Na osnovu ovih saznanja, *SCCM/ESICM* preporučuju primjenu glukokortikoida kod bolesnika sa navedenim oblicima ARDS-a (Annane i sar., 2017). Dodatni terapijski pristup predstavlja pozicioniranje bolesnika u pronaciju, koje se preporučuje najmanje 12 sati dnevno kod bolesnika sa umjerenim do teškim ARDS-om, jer se time poboljšava raspodjela ventilacije i smanjuje pritisak na pluća. Upotreba neuromuskularnih blokatora, poput kontinuirane infuzije cisatracurijuma tokom 48 sati, može biti korisna kod bolesnika sa ranim, umjerenim do teškim ARDS-om, smanjujući disinhroniju sa ventilatorom i poboljšavajući oksigenaciju. Nasuprot tome, primjena visoke frekvencije oscilatorne ventilacije se ne preporučuje. Uz navedene ventilacione strategije, važan dio terapijskog pristupa čini i pažljivo upravljanje tečnostima, te se preporučuje konzervativni pristup kako bi se smanjio rizik od plućnog edema. U slučajevima kada konvencionalne metode terapije ne dovode do adekvatne oksigenacije, treba razmotriti *ECMO* kao dodatak mehaničkoj ventilaciji (FICM, 2018). Svakako, treba naglasiti da su kritično oboljeli u jedinicama intenzivnog liječenja često podvrgnuti različitim oblicima ekstrakorporalnog tretmana, uključujući plazmaferezu, hemodijalizu, hemodijaltraciju i/ili *ECMO*. Ovi postupci imaju važnu ulogu u liječenju, ali mogu značajno uticati na FK karakteristike lijekova kod kritično oboljelih. Ova interakcija dodatno komplikuje proces određivanja adekvatnih doza i intervala doziranja antimikrobnih lijekova, i neophodno je pažljivo razmatranje uticaja svih faktora kako bi se osigurala efikasnost i bezbjednost terapije (Johns i sar., 2024).

## 1.4 Karakteristike procedure veno-venske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (*V-V ECMO*)

Prvi uspješan slučaj primjene *V-V ECMO* procedure zabilježen je 1972. godine u jedinici intenzivnog liječenja kod 24-godišnjeg odraslog bolesnika koji je hospitalizovan zbog teške traume i pojave posttraumatskog ARDS (Hill i sar., 1972). Tokom 1980-ih i 1990-ih godina, paralelno sa istraživanjem efikasnosti *ECMO* kod bolesnika sa teškom hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom, razvijalo se i dublje razumijevanje nepovoljnih efekata mehaničke ventilacije sa pozitivnim pritiskom i načinom sprečavanja istih (Parker i sar., 1993). Upotreba *ECMO*-a ponovo se pojavila kao značajna opcija u liječenju ARDS-a tokom pandemije virusa gripa tipa A (H1N1) 2009. godine (Davies i sar., 2009), a proglašenjem pandemije uzrokovane koronavirusom 2019. godine, primjena *ECMO*-a dostigla je svoj vrhunac u terapijskim procedurama u jedinicama intenzivnog liječenja (Alessandri i sar., 2023).

### 1.4.1 Osnovne indikacije i principi za primjenu *V-V ECMO* kod kritično oboljelih bolesnika

*V-V ECMO* predstavlja značajnu terapijsku metodu koja se koristi u kliničkom okruženju kada je neophodna podrška funkciji pluća, a da, pritom, ne utiče na kardiovaskularni sistem. Ova forma ekstrakorporalne podrške postala je sve prisutnija u oblasti intenzivne medicine, posebno kod bolesnika koji pate od teških oblika respiratorne insuficijencije (Wrisinger i Thompson, 2022). Primjena *V-V ECMO* omogućava efikasnu oksigenaciju krvi izvan ljudskog tijela, što značajno smanjuje opterećenje koja pluća trpe tokom kritičnih stanja. Ova terapijska metoda ne samo da poboljšava gasnu razmjenu, već pruža i neophodno vrijeme za oporavak plućnog parenhima. *V-V ECMO* danas ima važnu ulogu u pristupu liječenja teških respiratornih stanja i postala je nezaobilazna terapijska metoda u mnogim centrima širom svijeta (Brodie i sar., 2019, Wrisinger i Thompson, 2022).

Uvođenje *V-V ECMO* procedure se preporučuje kao terapijska opcija u slučajevima primarne respiratorne insuficijencije koja ne pokazuje poboljšanje uprkos primjeni konvencionalnih medicinskih tretmana i mehaničke ventilacije (Wrisinger i Thompson, 2022) (Tabela 1.4).

**Tabela 1.4** Indikacije i kontraindikacije za primjenu *V-V ECMO* (Wrisinger i Thompson, 2022)

INDIKACIJE	KONTRAIKACIJE
Akutni respiratorni distress sindrom	Uznapredovala sepsa/septički šok
Bronhopleuralna fistula	Multiorganska sistemska insuficijencija
Astmatični napad	Terminalna faza hroničnog oboljenja (npr. hronične opstruktivne bolesti pluća)
Uvođenje u transplantaciju pluća	Teške neurološke povrede
Refraktorna virusna/bakterijska pneumonija	Uznapredovala maligna oboljenja
Akutna povreda pluća	Osobe starije od 70 godina
Refraktorna hipoksija/hiperkarbija	Odbijanje pisanog pristanka za izvođenje procedure

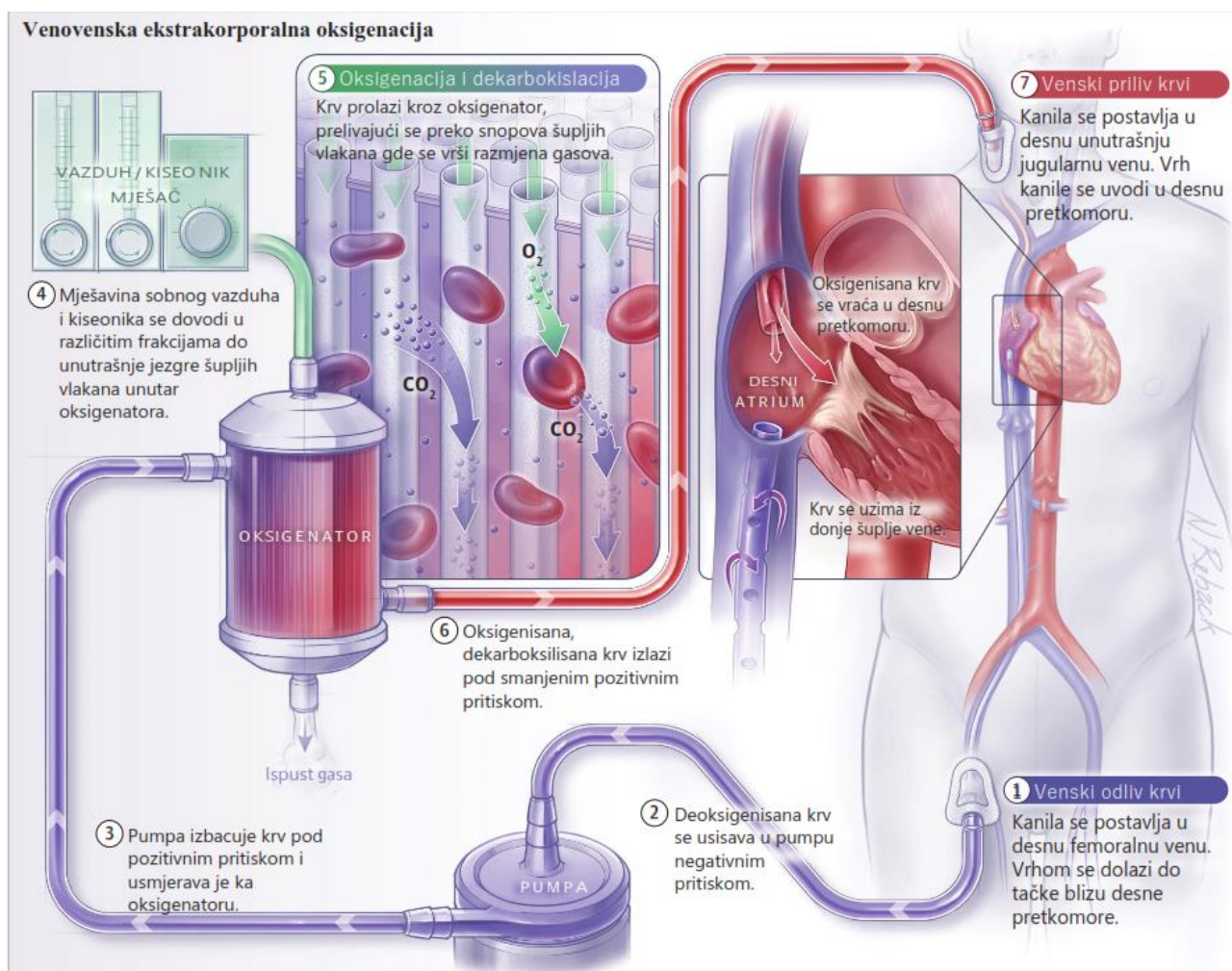
Primjena *V-V ECMO* je složena procedura koja zahtjeva multidisciplinarni pristup i angažovanje visokokvalifikovanog medicinskog tima. Prema smjernicama *Extracorporeal Life*

*Support Organization* (ELSO), sastav članova tima je od suštinskog značaja za uspješno sprovođenje procedure i obično uključuje (ELSO, 2024):

1. **ECMO ljekar specijalista:** Ima ključnu ulogu u timu, odgovoran je za nadzor nad cjelokupnim procesom *ECMO* podrške uključujući i praćenje perfuzije, optimizaciju sistema i prilagođavanje parametara u skladu sa promjenama stanja bolesnika.
2. **ECMO medicinski tehničari intenzivne medicine:** Posebno obučeni za rad sa *ECMO* opremom unutar jedinica intenzivnog liječenja i obavljanje monitoringa vitalnih funkcija bolesnika, uzimanje bioloških uzoraka, njegu bolesnika i administraciju terapije.
3. **Intenzivista/Anesteziolog:** Osigurava adekvatnu analgeziju i sedaciju tokom postavke *ECMO* podrške
4. **Intenzivista/Torakalni i vaskularni hirurg:** Neophodni za postavljanje kanila velikog promjera za *ECMO* sistem
5. **Ostali ljekari specijalisti:** U zavisnosti od kliničkog stanja bolesnika, ljekari ostalih specijalnosti, kao što su kardiolozi, pulmolozi ili neurolozi mogu biti uključeni u proces liječenja tokom *ECMO* podrške.

Pored navedenih članova tima i farmaceut ima značajnu i višestruku ulogu u *ECMO* terapiji. Pisustvo farmaceuta je neophodno u osiguravanju optimalnog farmakološkog pristupa za smanjenje komplikacija koje mogu biti uzrokovane primjenom lijekova ili interakcijom sa *ECMO* sistemom. Ovo uključuje pažljivo razmatranje i prilagođavanje doziranja različitih grupa lijekova, uključujući antibiotike, imunomodulatore, sedative, analgetike, antikoagulanse, vazoaktivne lijekove i diuretike. Kompleksnost *ECMO* terapije i promjene u FK koje ona uzrokuje zahtijevaju posebnu pažnju pri doziranju lijekova. Upravo farmaceut doprinosi u razumijevanju kako *ECMO* utiče na FK, uključujući fenomene poput sekvestracije lijekova u *ECMO* sistemu, povećanja *Vd* i promjena u *CL* lijekova. Na ovaj način kao član *ECMO* tima pomaže u dizajniranju optimiziranih režima doziranja za svakog bolesnika, balansirajući između postizanja željenog kliničkog efekta i minimiziranja rizika od toksičnosti (Cheng i sar., 2018; Brown i sar. 2023).

*V-V ECMO* procedura podrazumijeva uvođenje kanila velikih lumena u krvne sudove na vratu i u preponskom predjelu tijela bolesnika, što je prikazano na Slici 1.6 (Brodie i sar., 2019). Najčešće se pristupa femoralnoj veni (odliv krvi) i desnoj unutrašnjoj jugularnoj veni (priliv krvi), ali su mogući i drugi pristupi, kao što su femoralno-femoralna kanulacija ili primjena jedne dvostruke luminalne kanile u predjelu desne jugularne vene. Kanilirana krv se ekstrakorporalno usmjerava u *ECMO* sistem, gde se, uz pomoć oksigenatora, obogaćuje kiseonikom i oslobađa ugljen-dioksida. Nakon termoregulacije u oksigenatoru, zagrijana reoksigenisana krv se vraća u sistemsku cirkulaciju bolesnika u dijelu desne jugularne vene. Na ovaj način poboljšava se sistemska oksigenacija i smanjuje se pritisak od strane mehaničke ventilacije čime se omogućava brži oporavak pluća (Brodie i sar., 2019; Wrisinger i Thompson, 2022).



**Slika 1.5** Šematski prikaz postavljanja *V-V ECMO* podrške kod bolesnika (preuzeto i prilagođeno iz Brodie i sar., 2019).

U današnjoj medicinskoj praksi, upotreba *V-V ECMO* ima sve veću primjenu sa pozitivnim ishodom u liječenju teške respiratorne insuficijencije kod kritično oboljelih. Međutim, važno je napomenuti da ova procedura nosi rizik od niza kratkoročnih i dugoročnih komplikacija koje se mogu javiti tokom procesa liječenja (Brodie i sar., 2019). Komplikacije koje se mogu javiti tokom *V-V ECMO* su:

- **Krvarenje** – Krvarenje je česta komplikacija tokom *V-V ECMO* terapijskog modela i dešava se kod 22–45% bolesnika (Kalbhenn i Zieger, 2022). Najčešća mjesta krvarenja su mjesto kanulacije (7,8%), mjesto hiruške intervencije (6,8%), gastrointestinalni trakt (5,5%) i pluća (3,9%) (Brodie i sar., 2019).
- **Trombocitopenija** – Trombocitopenija se često dešava tokom *ECMO* podrške i može biti povezana sa težinom oboljenja, trenutno prisutnim krvarenjem i sekvestracijom unutar *ECMO* sistema. Prediktore za razvoj teške trombocitopenije tokom *ECMO* pored težine oboljenja predstavlja i broj trombocita prije uvođenja *ECMO*. Dodatne komplikacije koje se mogu javiti su i heparin indikovana trombocitopenija ili diseminovana intravaskularna koagulacija (Abrams i sar., 2016).
- **Tromboza i tromboembolizam** – Tromboza sa ili bez pojave tromboembolizma je poznata komplikacija tokom *V-V ECMO* podrške sa procjenom učestalosti 12,8–29%. Tromboze se češće dešavaju unutar *ECMO* sistema nego što su direktno vezane za bolesnika,

a postaju klinički značajne kada je potrebna hitna zamjena *ECMO* sistema ili kada dođe do razvoja teške hemolize (Rodrigues i sar., 2024).

- **Neurološki poremećaji** – Pregledom literature, utvrđeno je da se neurološki poremećaji tokom *V-V ECMO* manifestuju u obliku intrakranijalnog krvarenja u 5,9%, ishemijskog moždanog udara u 1,1% i hipoksično-ishemične povrede mozga u 0,3% slučajeva. Neurološke povrede tokom *V-V ECMO* značajno povećavaju stopu smrtnosti, koja iznosi 92%, u poređenju sa 36% kod bolesnika bez neuroloških komplikacija (Kannapadi i sar., 2022).

- **Infekcija** – Infekcija tokom *V-V ECMO* je česta komplikacija i dešava se u 11% slučajeva (Brodie i sar., 2019). Prevalenca infekcije krvotoka u okviru *ECMO* podrške kreće se između 3% i 18% (Biffi i sar., 2017).

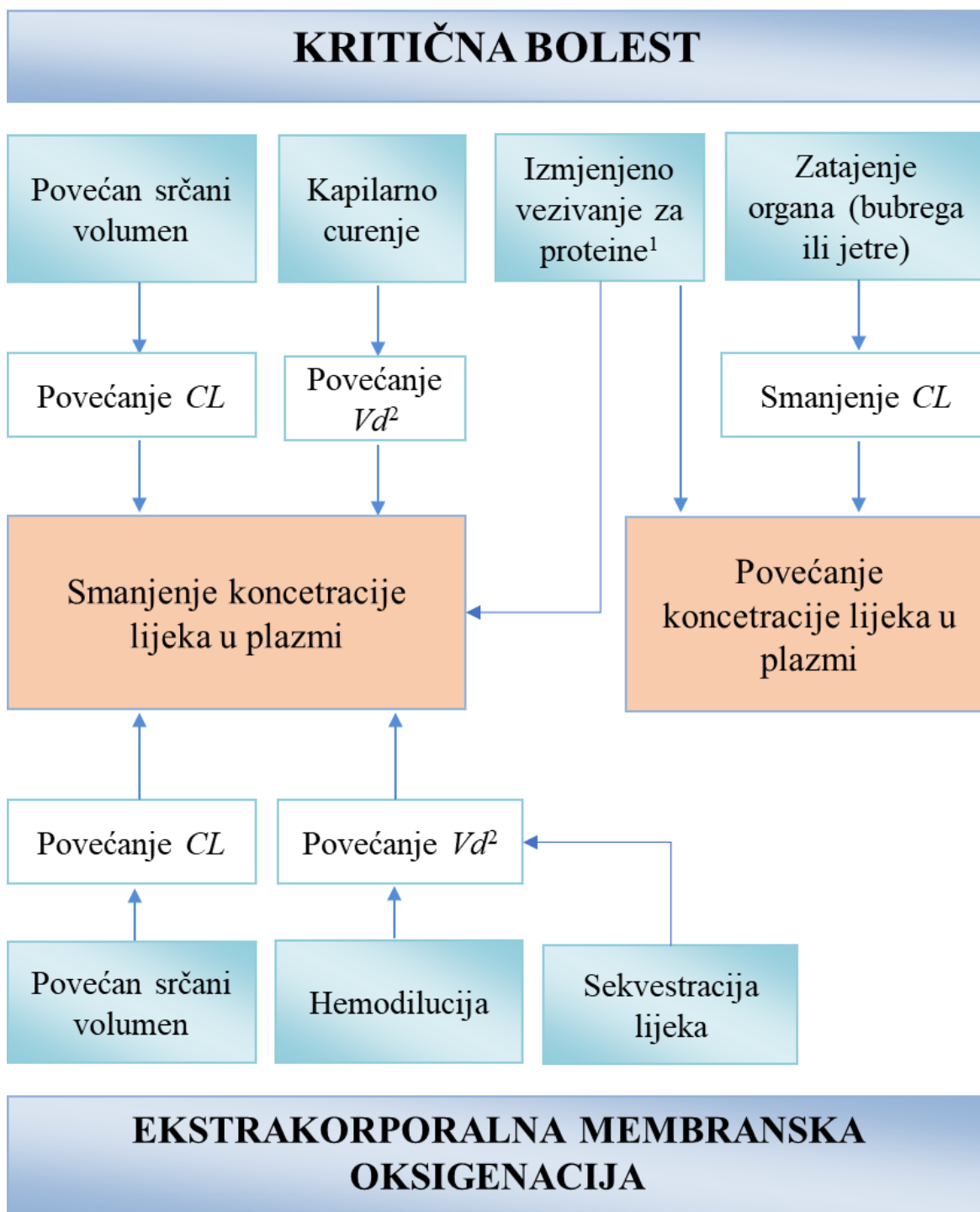
Bolesnici koji su na *ECMO* podršci suočavaju se sa rizikom od infekcija zbog prisustva višestrukih kanilacija u glavnim krvnim sudovima. Pored *ECMO* kanila, nekad se zahtijeva i korišćenje dodatnih arterijskih linija, više centralnih venskih katetera ili uvođenje katetera za dijalizu. Takvi invazivni pristupi mogu značajno povećati mogućnost od razvoja nozokomijalnih infekcija, što predstavlja ozbiljan izazov u liječenju ovih bolesnika (Hsu i sar., 2009). Infekcije krvotoka predstavljaju najveći udio svih infekcija registrovanih tokom *ECMO* podrške i iznosi 69,1%, zatim u 10,9% slučajeva zabilježene su infekcije na hirurškim mjestima, dok se na respiratorne infekcije odnosi 7,9% infekcija (Sun i sar., 2010).

#### **1.4.2 Uticaj *ECMO* sistema na farmakokinetiku i režim doziranja antibiotika kod kritično oboljelih bolesnika**

Invazivna priroda *V-V ECMO* podrazumijeva upotrebu kanila velikog promjera, što može značajno povećati rizik od razvoja bolničkih infekcija kod bolesnika koji su podvrgnuti ovoj terapiji (Brodie i sar., 2019). Analize dostupnih podataka ukazuju na alarmantne rezultate, prema kojima se u 78,95% slučajeva identifikuju Gram-negativne bakterije kao uzročnici infekcija, dok Gram-pozitivne bakterije doprinose 10,53% infekcija. Kao rezultat toga, pravilno odabrana antimikrobna terapija je od važnog značaja za preživljavanje bolesnika u ovoj rizičnoj grupi (Banfi i sar., 2016; Li i sar., 2022).

Unatoč značajnom porastu upotrebe *ECMO*-a, opsežna istraživanja koja se bave uticajem ovog terapijskog modela na doziranje lijekova i dalje su ograničena. Važno je uzeti u obzir da su kritično oboljeli specifičan entitet bolesnika koje karakteriše izrazita promjena u FK i FD lijekova u poređenju sa bolesnicima koji nisu u kritičnom stanju. Promjene u metabolizmu i izlučivanju lijekova mogu direktno uticati na terapijske ishode, što zahtijeva adekvatno prilagođavanje doza (Shekar i sar. 2013).

Kod bolesnika koji su na *ECMO* terapiji, često se uočavaju značajne varijacije u FK i FD odgovorima na primijenjene antimikrobne lijekove (Slika 1.7). Ove promjene mogu dovesti do subterapijskih koncentracija lijekova, koje ne osiguravaju adekvatan terapijski efekat, ili, u suprotnom, do pojave toksičnih nivoa lijeka u serumu koji nadmašuje ustanovljene bezbjedne granice. Upravo ova složena interakcija fizioloških mehanizama i farmakoloških efekata ukazuje na potrebu za pažljivim i kontinuiranim praćenjem, kao i za prilagođavanjem terapijskih režima antimikrobnih lijekova (Dzierba i sar., 2017).



**Slika 1.6** Promjene u farmakokinetici (FK) lijekova kod kritičnog oboljenja i ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO) (preuzeto i prilagođeno Dzierba i sar., 2017.)

<sup>1</sup>Povećane koncentracije  $\alpha$ 1-kiselog glikoproteina i smanjene koncentracije albumina, <sup>2</sup>Uglavnom utiče na hidrofilne lijekove, *CL* – klirens, *Vd* – volumen distribucije.

Najčešći mehanizmi kojima *V-V* ECMO terapija utiče na FK procese obuhvataju sekvestraciju lijekova unutar sistema, punjenje ECMO sistema dodatnom količinom tečnosti i smanjenje eliminacije lijekova iz organizma (Shekar i sar., 2012a).

**Sekvestracija** lijekova unutar ECMO sistema predstavlja značajan i složen fenomen koji zahtijeva pažljivu analizu, s obzirom na njegovo potencijalno djelovanje na kliničke ishode.

Savremeni *ECMO* sistemi sadrže niz naprednih komponenti, uključujući kanile, cijevi velikog promjera izrađene od polivinilhlorida (PVC), centrifugalne pumpe i vještačke membrane za gasnu razmjenu poznate kao membranski oksigenatori. Ova pažljivo projektovana kombinacija komponenti stvara veliku površinu koja je dostupna za interakciju sa lijekovima i postepeno može doprinijeti gubitku lijekova tokom vremena, posebno kada su u pitanju lipofilni lijekovi (Dzierba i sar., 2017; Shekar i sar., 2012a; Shekar i sar., 2012b).

Unutar *ECMO* sistema, PVC cijevi imaju važnu ulogu u mehanizmu sekvestracije lijekova, predstavljajući glavni mehanizam za zadržavanje aktivnih supstanci. Ova interakcija može značajno uticati na FK karakteristike lijekova, što dovodi do promjene u njihovoj efikasnosti i bezbjednosti tokom terapije (Dzierba i sar., 2017). Fizičko-hemijske karakteristike lijekova, kao što su lipofilnost, molekulska veličina, stepen jonizacije i sposobnost vezivanja za proteine, imaju značajan uticaj na obim sekvestracije.

Međutim, adsorpcija lijekova unutar *ECMO* sistema može se smanjivati tokom vremena, zbog zasićenja veznih mjesta na površini. Ovo stanje može predstavljati rizik od ispoljavanja toksičnih farmakoloških reakcija, posebno u slučajevima kada se lijekovi kontinuirano primjenjuju u višim dozama. U ovom slučaju, *ECMO* sistem može da funkcioniše i kao rezervoar, dovodeći do redistribucije već sekvestriranih lijekova nazad u cirkulaciju (Cheng i sar., 2018).

Dodatno, nakupljanje proteina na unutrašnjim površinama *ECMO* sistema može dodatno pojačati zadržavanje lijekova sa visokim afinitetom za vezivanje na proteine, što dovodi do značajnog povećanja  $V_d$  (Shekar i sar., 2015; Cheng i sar., 2018).

Generalno, lijekovi sa izraženijom lipofilnošću i visokim stepenom vezivanja za proteine suočavaju se sa većim rizikom od zadržavanja unutar ovog sistema. Lipofilnost se obično procjenjuje prema vrijednostima koeficijenta raspodjele oktanol-voda ( $\log P$ ), gdje viši  $\log P$  ukazuje na veću lipofilnost lijeka, čime se povećava njegova predispozicija za sekvestraciju unutar sistema (Tabela 1.5) (Dzierba i sar. 2017; Cheng i sar., 2018; Ruiz-Ramos i sar, 2023; Northwestern Medicine Antimicrobial and Diagnostic Stewardship Program, 2024). Iako su istraživanja ovog fenomena u porastu, nedoumice u predviđanju sekvestracije lijekova u kliničkim uslovima i dalje su prisutne, predstavljajući značajan izazov u kliničkoj praksi. Razumijevanje mehanizama koji stoje iza sekvestracije lijekova je od velike važnosti za pravilan odabir doze i doznog intervala lijekova (Wildschut i sar., 2010).

Pored sekvestracije,  $V_d$  može biti značajno pogođen hemodilucijom koja nastaje usljed punjenja *ECMO* sistema dodatnom količinom tečnosti, kao što su kristaloidi, plazma ili drugi krvni derivati. Proces miješanja ovog dodatnog volumena tečnosti sa krvlju bolesnika dovodi do povećanja efikasnog cirkulišućeg volumena, čime se direktno smanjuje ukupna koncentracija krvnih ćelija (eritrocita, leukocita, trombocita) i proteina plazme i dolazi do nastanak akutne hemodilucije (Mousavi i sar., 2011; Cheng i sar., 2018).

Lijekovi sa velikim  $V_d$  obično pokazuju samo minimalne promjene u  $V_d$  tokom ovog stanja, jer se lako redistribuiraju u plazmu iz velikih tkivnih rezervi, dok lijekovi sa malim  $V_d$ , mogu biti znatno pogođeni ovim promjenama, pri čemu povećanje očiglednog  $V_d$  može značajno uticati na brzinu eliminacije lijeka iz organizma (Mousavi i sar, 2011).

Svakako, ne treba zaboraviti da na povećanje  $V_d$  mogu uticati i fiziološke promjene kritično oboljelih tokom primjene *ECMO* terapije, primarno povećavajući  $V_d$  hidrofилnih lijekova. Promjene u vrijednostima  $pH$  krvi kritično oboljelih dodatno utiču na raspodjelu lijekova, stepen jonizacije i vezivanje za protein (Cheng i sar., 2018).

*ECMO* ima i značajan uticaj na proces eliminacije lijekova, pri čemu je ovaj efekat predominantno povezan sa smanjenom perfuzijom u bubrezima i jetri. Inicijalno punjenje *ECMO* sistema, u kombinaciji sa povećanim srčanim minutnim volumenom usljed često prisutnog SIRS-a, može privremeno ublažiti uticaj na  $CL$  lijekova. Međutim, dostupni podaci ukazuju da je  $CL$  lijekova obično smanjen kod bolesnika na *ECMO* terapiji u poređenju sa onima koji ne koriste ovu vrstu terapijske podrške (Mousavi i sar., 2011; Cheng i sar., 2018).

**Tabela 1.5** Pregled uobičajenih lijekova u intenzivnoj njezi (Ruiz-Ramos i sar, 2023; Northwestern Medicine Antimicrobial and Diagnostic Stewardship Program, 2024).

LIJEK	$f_b$ (%)	$LogP$	BUBREŽNA ELIMINACIJA [%]	SEKVESTRACIJA
<b>Vremenski-zavisni antibiotici</b>				
Cefepim	20	-1,6	85	Minimalna
Ceftazidim	<10	<-1	85	Minimalna
Ceftriakson	>90	<-1	30–60	Umjerena
Meropenem	<10	-0,6	70–80	Minimalna
Piperacilin / Tazobaktam	26/30	< 0,3/<1	70–75	Minimalna
<b>Koncentracijski-zavisni antibiotici</b>				
Amikacin	<10	<-1	95	Minimalna
Gentamicin	<30	<-1	95	Minimalna
<b>Antibiotici koncentracijski zavisni sa vremenski zavisnom komponentom</b>				
Azitromicin	7–51	3–4	10–15	Umjerena
Ciprofloksacin	20–40	0,28–0,65	65	Minimalna do umjerena
Levofloksacin	24–38	0,65–2	65	Minimalna do umjerena
Daptomicin	>90	<-1	60	Umjerena
Linezolid	31	0,9	30–50	Minimalna do umjerena
Tigecilin	71–89	0,8	10–15	Umjerena
Vankomicin	55	<1	80	Minimalna do umjerena

$f_b$  – stepen vezivanja za proteine plazme,  $LogP$  – koeficijent oktanol/voda

Svi navedeni mehanizmi uticaja *ECMO* terapije i kritičnog oboljenja primjenljivi su i na promjene u FK antimikrobnih lijekova. U Tabeli 1.6 prikazane su preporuke za doziranje pojedinih antimikrobnih lijekova kod odraslih bolesnika tokom primjene *ECMO* terapijskog modela (Ruiz-Ramos i sar., 2023; Northwestern Medicine Antimicrobial and Diagnostic Stewardship Program, 2024; Kim i sar., 2024).

Na osnovu dostupnih podataka iz literature i dalje je neophodno sprovođenje dodatnih istraživanja koja će se fokusirati na razumijevanje FK i FD profila antimikrobnih lijekova u kontekstu *ECMO* terapije. Svakako, ne treba zanemariti da antimikrobni lijekovi nisu jedini lijekovi koje se koriste tokom *ECMO* terapije što dodatno naglašava važnost složenog integrativnog pristupa u liječenju (Blot i sar., 2014; Marcus i sar., 2023).

**Tabela 1.6** Preporučeno doziranje antimikrobnih lijekova tokom *ECMO* terapije (Ruiz-Ramos i sar., 2023; *Northwestern Medicine Antimicrobial and Diagnostic Stewardship Program*, 2024; Kim i sar., 2024)

LIJEK	UTICAJ <i>ECMO</i> SISTEMA	PREPORUKA ZA DOZIRANJE U <i>ECMO</i> USLOVIMA
<b>Vremenski-zavisni antibiotici</b>		
Cefepim	Moguć uticaj na FK parametre: povećanjem <i>Vd</i> / smanjenjem <i>CL</i>	Primijeniti standardni režim doziranja
Ceftazidim	Neznatne promjene u FK parametrima	Primijeniti standardni režim doziranja
Ceftriakson	Umjerenja sekvestracija i neznatan uticaj <i>ECMO</i> na <i>CL</i>	Primijeniti maksimalne preporučene doze
Meropenem	Nepoznato. Lijek je prirodno nestabilan	Primijeniti maksimalne preporučene doze putem produžene infuzije
Piperacilin / Tazobaktam	Podaci o FK parametrima slični ne- <i>ECMO</i> kritično oboljelim	Primijeniti maksimalne preporučene doze putem produžene infuzije
<b>Koncentracijski-zavisni antibiotici</b>		
Amikacin	Povećan <i>Vd</i>	Primijeniti standardni režim doziranja uz TDM
Gentamicin	Nema podataka za adultnu populaciju*	Primijeniti standardni režim doziranja uz TDM
<b>Antibiotici koncentracijski zavisni sa vremenski zavisnom komponentom</b>		
Azitromicin	Podaci o FK parametrima slični ne- <i>ECMO</i> kritično oboljelim	Primijeniti standardni režim doziranja
Ciprofloksacin	Neznatne promjene u FK parametrima	Primijeniti standardni režim doziranja
Levofloksacin	Neznatne promjene u FK parametrima	Primijeniti standardni režim doziranja
Daptomicin	Neznatne promjene u FK parametrima	Primijeniti standardni režim doziranja
Linezolid	Evidentirano je limitirano prisustvo međusobno oprečnih podataka	Primijeniti standardni režim doziranja Razmotriti doziranje 600mg/8 h
Tigecilin	Podaci o FK parametrima slični ne- <i>ECMO</i> kritično oboljelim	Primijeniti standardni režim doziranja
Vankomicin	Podaci o FK parametrima slični ne- <i>ECMO</i> kritično oboljelim	Primijeniti udarnu dozu 25-30mg/kg (maksimalno 3000 mg), zatim primijeniti standardni režim doziranja uz TDM

\*U pedijatrijskoj populaciji zabilježen povećan *Vd*

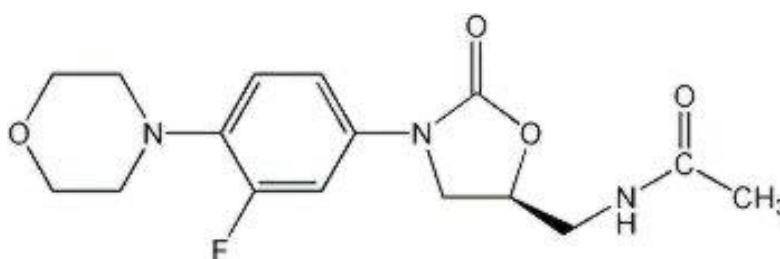
*CL* – klirens, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, FK – farmakokinetika, TDM – terapijsko praćenje lijekova, *Vd* – volumen distribucije.

## 1.5 Farmakološki profil linezolida

### 1.5.1 Mehanizam dejstva, indikacije i bezbjednosni profil linezolida

Grupa hemijskih jedinjenja poznata kao oksazolidinoni prvi put je predstavljena 1978. godine i prvobitno je korištena u liječenju različitih bolesti biljaka. Međutim, njihov značaj u medicini nije bio evidentan sve do 1984. godine, kada su njihova antibakterijska svojstva postala predmet intenzivnog istraživanja (Ford i sar., 2001). Komparativne analize su pokazale da novootkriveni oksazolidinoni posjeduju značajno unapređene antibakterijske karakteristike u odnosu na svoje prvobitne analoge. Ova zapažanja su dovela do klasifikacije unapređenih oksazolidinonskih derivata kao i prvog autentičnog predstavnika nove generacije antimikrobnih lijekova unutar oksazolidonske familije jedinjenja (Barbachyn i sar, 1996; Ford i sar., 2001).

Linezolid je koncentracijski- i vremenski-zavisni antibiotik iz klase oksazolidinona, dobijen sintetičkim putem (Slika 1.8).



**Slika 1.7** Hemijska struktura linezolida (preuzeto i prilagođeno iz Hashemian i sar., 2018).

**Mehanizam djelovanja** linezolida karakteriše se jedinstvenim pristupom inhibiciji bakterijske proteinske sinteze. Ovaj sintetički antibiotik ostvaruje svoj farmakološki efekat putem selektivnog vezivanja za ribozomalne ribonukleinske kiseline na obe podjedinice bakterijskog ribozoma, specifično na 23S i 50S subjedinice (Gan i sar., 2023). Njegovo djelovanje se ogleda u sprečavanju formiranja inicijalnog ribozomskog kompleksa i usporavanju ukupne brzine procesa translacije. Ovaj mehanizam djelovanja razlikuje linezolid od mnogih drugih antibiotika koji inhibiraju sintezu proteina, upravo zbog djelovanja u ranijoj fazi procesa - tokom inicijacije translacije. Zahvaljujući svom jedinstvenom mehanizmu djelovanja, linezolid pokazuje efikasnost protiv bakterija koje su razvile otpornost na druge klase antibiotika (Hashemian i sar, 2018).

**Indikacije** za njegovu upotrebu obuhvataju liječenje ozbiljnih bakterijskih infekcija, uključujući vanbolničku i nozokomijalnu pneumoniju, infekcije kože i mekog tkiva uzrokovane Gram-pozitivnim osjetljivim bakterijama (Panpharma UK, 2021). Pokazano je da linezolid ispoljava efikasnost kod liječenja infekcija izazvanih određenim vrstama rezistentnih bakterija kao što su meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentni *Enterococcus* (VRE) i neke vrste *Mycobacteria* (Dryden, 2011; Dou i sar., 2020; Hui i sar., 2022).

Uobičajen **režim doziranja** za odrasle osobe je 600 mg na svakih 12 h sati oralnom ili intravenskom primjenom. Preporučena **dužina trajanja terapije** 10–14 dana, ali se u pojedinim slučajevima može produžiti do maksimalno 28 dana, jer efikasnost i bezbjednost primjene linezolida duže od 28 dana nije u potpunosti utvrđena (Panpharma UK, 2021).

Linezolid se generalno dobro podnosi, ali njegov **bezbjednosni profil** zahtjeva pažljivo praćenje, posebno tokom produžene upotrebe. Potencijalni neželjeni efekti uključuju mijelosupresiju, perifernu neuropatiju i laktatnu acidozu, koji su vjerovatniji kod terapije duže od dve nedelje (Dou i sar., 2020; Panpharma UK, 2021).

Linezolid-indukovana trombocitopenija predstavlja potencijalni neželjeni efekat koji se najčešće manifestuje u prve dvije nedjelje terapije (Dou i sar., 2020). Ovaj fenomen nije u potpunosti razjašnjen, ali se pretpostavlja da linezolid izaziva reverzibilnu supresiju hematopoeze u koštanoj srži dovodeći do smanjene produkcije trombocita (Ager i Gould, 2012). Klinička slika može da varira u stepenu ozbiljnosti, pri čemu težina trombocitopenije potencijalno koreliše sa dozom lijeka. Pored doze, faktori rizika uključuju prethodnu izloženost linezolidu, dužinu trajanja terapije i prethodno postojeća hematološka oboljenja (Pea i sar., 2012; Roger, Roberts i Muller, 2018; Dou i sar., 2020). Opseg prijavljenih slučajeva pojave trombocitopenije je dosta širok u publikovanim istraživanjima i kreće se 16,7%–60,5% u zavisnosti od prisutnih faktora rizika (Thabit i sar., 2024).

Prema dostupnim podacima evaluacije bezbjednosnog profila linezolida od strane Sistema za prijavljivanje neželjenih događaja Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS*), najčešće zabilježeni neželjeni događaji povezani sa njegovom primjenom uključuju hematološke, neurološke i gastrointestinalne poremećaje. Analizom prijavljenih hematoloških neželjenih događaja, tri entiteta se izdvajaju po učestalosti i statističkoj značajnosti povezana sa primjenom linezolida. Trombocitopenija se manifestuje kao najčešći hematološki poremećaj, sa 1139 prijavljenih slučajeva i odnos šansi (engl. *reporting odds ratio, ROR*) od 21,98 (95% interval povjerenja (engl. *confidence interval, CI*) 20,70–23,32). Potom slijedi anemija sa 704 prijavljenih slučajeva i *ROR* (95% *CI*) od 7,39 (6,86–7,97), dok pancitopenija zauzima treće mjesto po incidenci od 400 prijavljenih slučajeva i *ROR* (95% *CI*) od 15,16 (13,73–16,74). Ovi nalazi su u korelaciji sa prethodno publikovanim kliničkim studijama koje ukazuju na hematološku toksičnost, kao jedan od važnih aspekata bezbjednosnog profila linezolida (Zou i sar., 2024). Studije sprovedene nakon puštanja linezolida na tržište su pokazala da oštećenje jetre dovodi do povećanih koncentracija linezolida i veće učestalosti neželjenih reakcija. U istraživanjima pokazana su značajna povećanja incidence trombocitopenije 48,8%–57,1% kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre sa smanjenjem ukupnog *CL* za 45,2%, pri čemu je hronično oboljenje jetre identifikovano kao jedini značajan faktor rizika (Bandín-Vilar i sar., 2022).

Najčešće prijavljeni neurološki poremećaj prema podacima *FAERS* je serotoniniski sindrom sa 403 prijavljena slučaja i *ROR* (95% *CI*) od 47,52 (43,0–52,50). Iako je incidenca ovog sindroma relativno niska, njegova potencijalna letalnost ga čini izuzetno značajnim sa aspekta farmakovigilance. Etiopatogeneza serotoniniskog sindroma indukovanog linezolidom pripisuje se neselektivnoj inhibiciji monoamin oksidaze, što dovodi do prekomjerne akumulacije serotonina u centralnom nervnom sistemu (Zou i sar., 2024). Ovaj sindrom povezan je sa istovremenom primjenom linezolida i serotonergičkih lijekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina zbog čega je upotreba ove grupe lijekova kontraindikovana tokom primjene linezolida (Panpharma UK, 2021). Interesantno je napomenuti da opservacione kliničke studije ukazuju na veću učestalost periferne i optičke neuropatije kao razloga za prekid terapije linezolidom. Ova diskrepanca može biti pripisana specifičnostima u metodologiji prijavljivanja neuroloških poremećaja od strane zdravstvenih profesionalaca (Zou i sar., 2024).

U prijavljenim izvještajima za gastrointestinalne simptome mučnina, povraćanja i dijareje su opisane kao najčešći razlog obustave primjene linezolida (Zou i sar., 2024). Prema podacima iz SKL za linezolid, dijareja je prijavljena u 8,4%, mučnina 6,3% i povraćanje u 4,0% slučajeva, što je u skladu sa pregledom podataka iz drugih publikacija (Panpharma UK, 2021; Zou i sar., 2024).

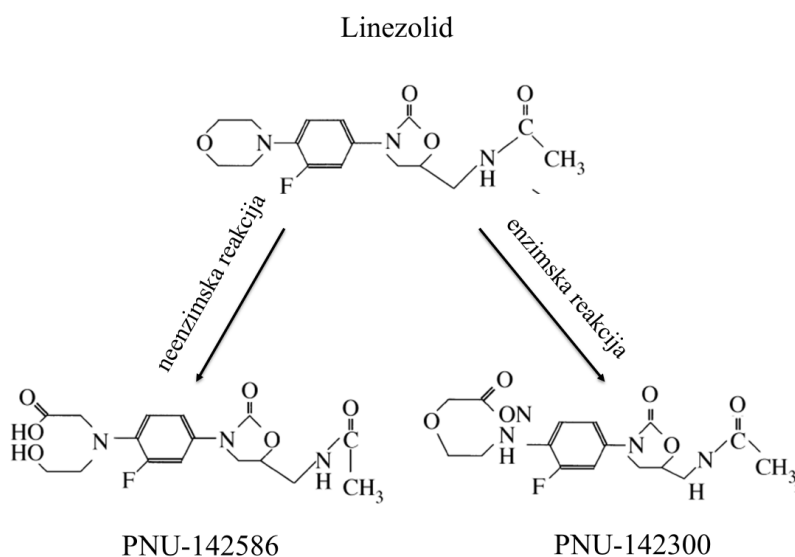
## 1.5.2 Farmakokinetičke karakteristike linezolida

Linezolid se može primjenjivati u različitim farmaceutskim oblicima, uključujući intravensku infuziju, tablete i oralnu suspenziju. FK profil ovog lijeka detaljno je istražen tokom njegovog kliničkog razvoja (MacGowan, 2003; Dryden, 2011).

Klinička ispitivanja su pokazala da linezolid kod zdravih dobrovoljaca posjeduje izvrsne **resorpcijske** (engl. *absorption*) karakteristike, sa gotovo približnom 100%-tnom biološkom raspoloživošću (MacGowan, 2003; Dryden, 2011). Ovo povoljno FK svojstvo predstavlja značajnu prednost, omogućavajući fleksibilnost u primjeni lijeka bez posljedica pri eventualnoj zamjeni intravenskog sa peroralnim načinom primjene. Nakon peroralne primjene 600 mg u režimu doziranja svakih 12 h,  $C_{max}$  se postiže unutar 0,5–2 sata, a u stanju ravnoteže koncentracija je u rasponu 15–27 mg/L (Dryden, 2011). Potrebno je istaknuti da konzumacija obroka bogatog mastima sa istovremenom primjenom linezolida dovodi do blagog, 15–20% smanjenja  $C_{max}$ , ali bez uticaja na ukupnu izloženost lijeka u organizmu (Bouza i Muñoz, 2001; MacGowan, 2003). Vrijednosti  $C_{min}$  i  $C_{max}$  u ravnotežnom stanju nakon intravenske infuzije u režimu doziranja 600 mg svakih 12 h iznose 3,68 mg/L i 15,1 mg/L, redom (Panpharma UK, 2021).

**Raspodjela** (engl. *distribution*) linezolida kod zdravih odraslih osoba približna je ukupnoj tjelesnoj tečnosti, sa prividnim volumenom distribucije u stanju ravnoteže od 40 do 50 L. Nivo vezivanja linezolida za proteine plazme iznosi oko 31% i ne zavisi od koncentracije lijeka u organizmu (Stalker i Jungbluth, 2003; MacGowan, 2003; Dryden, 2011). Linezolid postiže odlične koncentracije u koži, plućima, srcu, gastrointestinalnom traktu, jetri, urinu, bubrezima i cerebrospinalnoj tečnosti. Penetracija lijeka u sinovijalnu tečnost, kosti i žuč, je nešto slabija, ali se smatra dovoljno dobrom za postizanje terapijskih koncentracija na ciljnim mjestima (Bouza i Muñoz, 2001).

**Biotransformacijom** tokom metaboličkog procesa linezolida u jetri dolazi do oksidacije njegovog morfolinskog prstena, pri čemu se formiraju dva neaktivna metabolita, označena kao PNU-142300 (aminoetoksisirćetna kiselina) i PNU-142586 (hidroksietil glicin) (Dryden, 2011; Sakurai i sar., 2019). Nastanak metabolita PNU-142300 odvija se enzimskim lakatmskim putem, dok se metabolit PNU-142586 formira kroz neenzimski laktonski oksidacijski mehanizam Slika 1.9 (MacGowan, 2003; Dryden, 2011).



**Slika 1.8** Metaboliti i osnovni metabolički putevi linezolida (preuzeto i prilagođeno iz MacGowan, 2003).

Metaboliti linezolida ne ispoljavaju antibakterijsku aktivnost. Vrijednosti minimalne i maksimalne koncentracije u stanju ravnoteže za PNU-142586 su  $C_{min}$  1,61±0,91 mg/L i  $C_{max}$  3,98±1,78 mg/L, dok za metabolit PNU-142300 iznose  $C_{min}$  0,36±0,24 mg/L i  $C_{max}$  1,61±0,78 mg/L (MacGowan, 2003).

Kada je riječ o **izlučivanju** (engl. *excretion*) linezolida, bubrežni klirens iznosi 30-50 mL/min, što ukazuje na značajnu reapsorpciju u bubrežnim tubulima. U stanju dinamičke ravnoteže, oko 30% primijenjene doze linezolida izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku, dok ~50% u obliku metabolita, sa poluvremenom eliminacije od 5 do 7 sati (Stalker i Jungbluth, 2003; Dryden, 2011).

Od strane *Stalker i saradnika* sprovedena je randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana, studija na zdravim dobrovoljcima u kojoj su prikupljeni i FK parametri za linezolid. U Tabeli 1.7 prikazane su srednje vrijednosti (sa standardnom devijacijom, *SD*) FK parametara linezolida kod zdravih dobrovoljaca nakon primjene lijeka u dozi 625 mg u različitim farmaceutskim oblicima. Podaci FK parametara se odnose za ponovljeni dozi režim u doznim intervalima od 12 h u stanju ravnoteže (Stalker i sar., 2003).

**Tabela 1.7** Farmakokinetički (FK) parametri za ponovljeni režim doziranja u stanju ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca (Stalker i sar., 2003)

SREDNJA VRIJEDNOST ( <i>SD</i> ) PARAMETRA [jedinica]	REŽIM DOZIRANJA LINEZOLID 625 mg NA SVAKIH 12 sati	
	Oralno tablete	Intravenska infuzija
$C_{max}$ [mg/L]	18,75 (6,24)	15,7 (2,62)
$C_{min}$ [mg/L]	8,02 (3,63)	3,84 (2,46)
$t_{max}$ [h]	2,12 (1,12)	0,51 (0,03)
$AUC_{0-12}$ [mg·h/L]	147 (57,9)	93,4 (32,3)
$t_{1/2}$ [h]	5,44 (0,9)	4,77 (1,69)
$CL$ [L/h]	4,69 (1,40)	7,38 (24,18)
$Vd_{ss}$ [L]	36,1 (10,5)	45,5 (4,87)

$AUC_{0-12}$  – površina ispod krive koncentracija-vrijeme u okviru 12-satnog intervala nakon primjene višekratnih doza linezolida,  $CL$  – klirens,  $C_{max}$  – maksimalna koncentracija,  $C_{min}$  – minimalna koncentracija,  $t_{max}$  – vrijeme za koje se postiže maksimalna koncentracija,  $t_{1/2}$  – poluvrijeme eliminacije,  $SD$  – standardna devijacija,  $Vd_{ss}$  – volumen distribucije u stanju ravnoteže.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali linearnu farmakokinetiku linezolida, nezavisno od puta primjene (peroralno ili intravenozno). Koncentracije linezolida u plazmi su bile proporcionalne primijenjenoj dozi, a koncentracije su ostale iznad  $MIC_{90}$  za navedeni dozni interval. FK parametri, kao što su  $CL$ ,  $Vd$  i  $t_{1/2}$  bili su slični bez obzira na put primjene (Stalker i sar., 2003).

### 1.5.3 FK-FD indeksi linezolida i režimi doziranja

Optimalna antimikrobna aktivnost linezolida primarno se karakteriše kroz dva ključna FK-FD parametra. Prvi parametar odnosi se na vremenski interval tokom kojeg koncentracija nevezanog linezolida u plazmi iznad  $MIC$  za ciljani patogen, izražen kao procenat ukupnog

vremena između dvije doze,  $\%fT > MIC$ . Za postizanje maksimalne efikasnosti, ovaj procenat treba da bude veći od 85%. Drugi značajan parametar je odnos između  $fAUC_{24}/MIC$  čija vrijednost treba biti u rasponu 80-120 za postizanje terapijske efikasnosti (Roger i sar., 2018; Dou i sar., 2020; Wicha i sar., 2022).

Postizanje ciljnih FK-FD parametara relativno je jednostavno primjenom standardnog režima doziranja linezolida od 600 mg intravenski svakih 12 h za mikroorganizme čije MIC vrijednosti variraju između 1 i 2 mg/L, kod bolesnika izvan jedinica intenzivnog liječenja (Wicha i sar., 2022). U poslednjim godinama, sprovedena su brojna istraživanja linezolida, koristeći *PopFK* modele za opisivanje interindividualne varijabilnosti FK parametara. Ovi modeli su korišteni za procjenu PTA, odnosno vjerovatnoća postizanja određene koncentracije lijeka u odnosu na MIC, i CFR u različitim subpopulacijama bolesnika (npr., bolesnici sa oštećenom funkcijom bubrega, pedijatrijska populacija). U istraživanjima su korištene različite doze linezolida i režimi doziranja (kontinuirana i intermitentna intravenska infuzija) kako bi se identifikovali optimalni režimi za različite mikroorganizme u odnosu na njihove MIC vrijednosti, što je predstavljeno u Tabeli 1.8 (Bandín-Vilar i sar., 2022).

**Tabela 1.8** Postizanje ciljnih vrijednosti farmakokinetičko-farmakodinamskih (FK-FD) indeksa za različite režime doziranja linezolida (Bandín-Vilar i sar., 2022; Hui i sra., 2022)

REŽIM DOZIRANJA LINEZOLIDA	NAČIN PRIMJENE	$\%fT > MIC$ 85-100	$fAUC_{24}/MIC$ $\geq 80-100$	MIC [mg/L]	REFERENCA
1200 mg/dan	Kontinuirana infuzija tokom 24 h	100 <sup>a</sup>	100 <sup>b</sup>	1-2	Santimaleeworungan i sar, 2021 <sup>c</sup>
600 mg/12 sati	Intermitna infuzija u trajanju od 30 minuta	91,2 <sup>a</sup>	92 <sup>b</sup>	1	
		72,2 <sup>a</sup>	48 <sup>b</sup>	2	
600 mg/8 sati	Intermitna infuzija u trajanju od 30 minuta	98,1 <sup>a</sup>	98,6 <sup>b</sup>	1	
		90,9 <sup>a</sup>	78,6 <sup>b</sup>	2	
1200 mg/dan	Kontinuirana infuzija tokom 24 h	86 <sup>e</sup>	-	2	
		50 <sup>e</sup>	-	4	
600 mg/12 sati	Intermitna infuzija u trajanju od 30 minuta	71 <sup>e</sup>	65 <sup>f</sup>	2	Soraluce i sar., 2020 <sup>d</sup>
		29 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	4	
600 mg/12 sati	Intermitna infuzija u trajanju od 30 minuta	65 <sup>e</sup>	52 <sup>e</sup>	2	Soraluce i sar., 2020 <sup>g</sup>
		30 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	4	
1200 mg/dan	Kontinuirana infuzija tokom 24 h	100 <sup>a</sup>	-	1-2	Adembri i sar., 2008
600 mg/12 sati	Intermitna infuzija u trajanju od 30 minuta	94,3 <sup>a</sup>	-	1-2	

<sup>a</sup>postizanje ciljne vrijednosti  $85\%fT > MIC$

<sup>b</sup>postizanje ciljne vrijednosti  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$

<sup>c</sup>kritično oboljeli sa potvrdom MRSA, VRE ili prisustvom drugog Gram-pozitivnog mikroorganizma

<sup>d</sup>kritično oboljeli bolesnici bez kontinuirane nadomjesne bubrežne terapije (engl. *continuous renal replacement therapies, CRRT*)

<sup>e</sup>postizanje ciljne vrijednosti  $100\%fT > MIC$

<sup>f</sup>postizanje ciljne vrijednosti  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$

<sup>g</sup>kritično oboljeli bolesnici sa prisustvom kontinuirane nadomjesne bubrežne terapije (engl. *continuous renal replacement therapies, CRRT*)

U istraživanju Santimaleeworungan i sar. vrijednosti linezolida  $C_{min} \geq 9$  mg/L zabilježene su u ~40% slučajeva za režim 600 mg svakih 8 sati, dok su zadovoljavajuće vrijednosti FK-FD indeksa zabilježene za kontinuirani 24-časovni i intermitentni 8-časovni režim primjene za vrijednosti  $MIC$  1–2 mg/L (Santimaleeworungan i sar, 2021). Nasuprot tome, za vrijednosti  $MIC \geq 2$  mg/L primjenom standardnog doznog režima 600 mg svakih 12 h nisu zadovoljene ciljne vrijednosti FK-FD indeksa kod kritično oboljelih uključujući i onih koji su bili na kontinuiranoj nadomjesnoj bubrežnoj terapiji (engl. *continuous renal replacement therapies, CRRT*) (Soraluce i sar., 2020; Santimaleeworungan i sar, 2021). Soraluce i saradnici su analizirali podatke prikupljene tokom primjene linezolida intermitentnom intravenskom infuzijom (600 mg svakih 12 h) uz istovremeno sprovođenje *CRRT*. Rezultati su pokazali da je postizanje  $AUC/MIC \geq 80$  bilo znatno niže za  $MIC$  od 2 mg/L (52%), a potpuno odsutno za  $MIC$  od 4 mg/L. Kod bolesnika bez *CRRT*-a, uočene su značajne prednosti kontinuirane intravenske infuzije u odnosu na intermitentnu infuziju, posebno za  $MIC$  od 4 mg/L. Nedostatak podataka za kontinuiranu infuziju u grupi bolesnika sa *CRRT*-om onemogućava definitivnu zaključak o superiornosti kontinuirane infuzije u ovom kliničkom kontekstu (Hui i sar., 2022).

Prema literaturnim podacima preporučeni terapijski opseg  $C_{min}$  linezolida u plazmi kreće se u rasponu 2 - 8 mg/L (Pea i sar., 2012; Cattaneo i sar., 2016). Vrijednosti  $C_{min} > 8$  mg/L i  $AUC_{24} > 300-350$  mg·h/L značajno povećavaju vjerovatnoću ispoljavanja neželjenog efekta u vidu trombocitopenije. Dodatni faktor rizika za ovaj neželjeni događaj predstavlja dužina trajanja terapije linezolidom, kao i početna vrijednost broja trombocita prije uvođenja linezolida u terapiju (Pea i sar., 2012). Neželjeni efekti linezolida su češće ispitivani primjenom u vidu intermitentne intravenske infuzije nego kod kontinuirane infuzije. Poznato je da oštećenje bubrega i nizak nivo albumina u serumu dovode do viših koncentracija lijeka u krvi što povećava rizik od hematoloških komplikacija, uključujući i pojavu trombocitopenije. Ovaj rizik je veći kod dijaliznih bolesnika i direktno je proporcionalan dozi lijeka. Produžena terapija (preko 11-15 dana) i  $C_{min}$  veća od 8,2 mg/L povećavaju vjerovatnoću pojave trombocitopenije. Istraživanja su pokazala da su sljedeći parametri pouzdani pokazatelji rizika od toksičnosti:  $AUC$  prvog dana  $\geq 163$  mg·h/L,  $AUC$  drugog dana  $\geq 207$  mg·h/L,  $AUC_{ss} \geq 210$  mg·h/L i  $C_{min}$  drugog dana  $\geq 6,9$  mg/L (Hui i sar., 2022).

Specifične populacije bolesnika, posebno onih sa dijagnostikovanom sepsom, predstavljaju izazov u optimizaciji terapije zbog značajnih intra- i interindividualnih varijacija u  $CL$  i  $Vd$  lijeka. U ovim slučajevima, primjena standardnog režima doziranja može dovesti do suboptimalne izloženosti lijeku, što potencijalno kompromituje terapijsku efikasnost. S druge strane, isti režim može dovesti i do prekomjernog nakupljanja lijeka kod pojedinih bolesnika, povećavajući rizik od ispoljavanja neželjenih efekata (Wicha i sar., 2022).

#### **1.5.4 Izvori farmakokinetičke varijabilnosti linezolida kod kritično oboljelih i opravdanost terapijskog praćenja lijeka**

Određivanje adekvatne doze linezolida predstavlja dodatni izazov u terapiji infekcija koje uzrokuju Gram-pozitivni mikroorganizmi kod kritično bolesnih. Istraživanja u dostupnoj literaturi, navode da su kod približno 30% kritično oboljelih serumske koncentracije linezolida niže od ciljnih terapijskih vrijednosti tokom primjene standardnog režima doziranja (Cattaneo i sar., 2016; Dong i sar., 2016; Roger i sar., 2018; Hui i sar., 2022). Nezadovoljavajuće vrijednosti serumskih koncentracija mogu se povezati sa multifaktorskim patofiziološkim promjenama koje se javljaju u kritičnoj bolesti, a koje direktno utiču na  $CL$  i  $Vd$  lijeka, i posljednično dovode do promjene u FK

i FD linezolida (Tabela 1.8 i Tabela 1.9). Prilikom određivanja odgovarajućeg režima doziranja, pored farmakoloških karakteristika lijeka, neophodno je uzeti u obzir i individualne parametre bolesnika, uključujući njihov hemodinamski status, funkciju bubrega i jetre, kao i izloženost invazivnim medicinskim procedurama, među kojima se ističu mehanička ventilacija i tehnike bubrežne supstitucije (Soraluce i sar., 2020). Prema podacima Adembri i sar. i El-Gaml i sar. u Tabeli 1.9 prikazani su podaci FK parametara zabilježenih kod osam kritično oboljelih bolesnika nakon intravenske primjene jedne doze linezolida od 600 mg (Adembri i sar., 2008; El-Gaml i sar., 2022). Zabilježene vrijednosti  $Vd$  i  $CL$  kod kritično oboljelih su nešto veće u odnosu na vrijednosti koje su zabilježene kod zdravih osoba (Tabela 1.7).

**Tabela 1.9** Farmakokinetički parametri linezolida kod kritično oboljelih (Adembri i sar., 2008; El-Gaml i sar., 2022)

SREDNJA VRIJEDNOST ( $SD$ ) PARAMETRA [jedinica]	Adembri i sar., 2008	El-Gaml i sar., 2022
$C_{max}$ [mg/L]	13,1 ± 4,3	12,1 ± 1,47
$C_{min}$ [mg/L]	1,1 ± 1,5	2,24 ± 0,56
$AUC_{0-12}$ [mg·h/L]	57,9 ± 24,59	65,11 ± 12,25
$t_{1/2}$ [h]	3,5 ± 2,2	5,53 ± 1,14
$CL$ [L/h]	13 ± 6,5	5,6 ± 1,25
$Vd$ [L]	55,7 ± 33,7	49,01 ± 11,32

$AUC_{0-12}$  – površina ispod krive koncentracija-vrijeme u okviru 12-satnog intervala nakon primjene višekratnih doza linezolida,  $CL$  – klirens,  $C_{max}$  – makismalna koncentracija,  $C_{min}$  – minimalna koncentracija,  $t_{max}$  – vrijeme za koje se postiže maksimalna koncentracija,  $t_{1/2}$  – poluvrijeme eliminacije,  $SD$  – standardna devijacija,  $Vd$  – volumen distribucije.

Rezultati istraživanja Zoller i sar. kod kritično oboljelih bolesnika, pokazala su visoku varijabilnost u serumskim koncentracijama linezolida nakon standardnog režima doziranja. Vrijednosti  $AUC_{24}$  je iznosila 50,1–453,9 mg·h/L i  $C_{min} < 0,13$ –14,49 mg/L ukazujući na visoku intervarijabilnost u ovoj populaciji. Optimalne FD vrijednosti za  $AUC_{24}$  200–400 mg·h/L zabilježena je kod 30% bolesnika, a kod 43% bolesnika  $C_{min}$  je bio u rasponu 2–10 mg/L za jedno mjerenje koncentracije. Kod 50% i više bolesnika, vrijednosti  $AUC_{24}$  i  $C_{min}$  bile su ispod ciljnog opsega terapijske koncentracije (Zoller i sar., 2014). Zoller i saradnici zabilježili su slične rezultate kod kritično oboljelih sa plućim infekcijama, gdje je 51% serumskih koncentracija linezolida bila ispod limita (Zoller i sar. 2022). Velike varijacije u vrijednostima  $AUC_{24}$  i  $C_{min}$  kod kritično oboljelih zabilježena su i u drugim istraživanjima linezolida (Pea i sar., 2010, Pea i sar., 2012, Morata i sar., 2013). Kod manjeg procenta slučajeva, serumske koncentracije linezolida prelazile su terapijski opseg, što je povećalo rizik od potencijalnih neželjenih efekata linezolida (Hiraki i sar., 2012; Pea i sar., 2012; Matsumoto i sar., 2014). U objavljenim rezultatima povećanje vrijednosti  $C_{min}$  linezolida iznad 6,53 mg/L (Pea i sar., 2012), 8,2 mg/L (Matsumoto i sar., 2014) i 22,1 mg/L (Hiraki i sar., 2012) povećava vjerovatnoću pojave trombocitopenije za 50%.

$PopFK$  modeli za linezolid napravljeni su za različite subpopulacije bolesnika na osnovu demografskih i kliničkih karakteristika. Analizom se uočavaju pedijatrijske kohorte, bolesnici starije životne dobi, kohorte sa prekomjernom tjelesnom masom i kritično oboljele sa bubrežnom insuficijencijom, sa ili bez implementacije bubrežne nadomjesne terapije. U okviru ovih studija,

rađena je i evaluaciju uticaja određenih kovarijata na FK parametre linezolida. Najčešće analizirane kovarijate obuhvatale su starosnu dob, tjelesnu masu, procenjenu glomerularnu filtraciju izraženu kroz klirens kreatinina, kao i biomarkere hepatične funkcije praćenjem nivoa serumskih transaminaza (Matsumoto i sar., 2014; Cattaneo i sar., 2016; Li i sar., 2019; Xie i sar., 2019, Soraluce i sar., 2020). Retrospektivna opservaciona studija Cattaneo i saradnika pokazala je značajnu interindividualnu varijabilnost u FK linezolida. Iz rezultata se vidi da postoji statistički značajna, nezavisna i pozitivna povezanost između  $C_{min}$  linezolida sa godinama starosti bolesnika (>80 godina) i koncentracijama serumskog kreatinina ( $p < 0,01$  za oba prediktivna faktora). Tačnije, bolesnici >80 godina sa oštećenom bubrežnom funkcijom imali su veće  $C_{min}$  vrijednosti linezolida i veći rizik od postizanja koncentracija linezolida iznad gornjeg ciljnog limita (Cattaneo i sar., 2016). Uticaj kovarijata, kao što su prekomjerna tjelesna masa i starosna dob, na smanjenje klirensa linezolida istraživali su Xie i saradnici. Njihovi rezultati pokazuju vrijednost  $CL$  linezolida od 15,54 L/h za bolesnike starosti 30 godina, dok su za bolesnike u dobi od 85 godina bile značajno niže, sa vrijednošću od 1,35 L/h što direktno utiče na vrijednosti  $C_{min}$  linezolida (Xie i sar., 2019).

Zbog uticaja kovarijata i upotrebe linezolida u različitim subpopulacijskim grupama postoji opravdanost terapijskog praćenja lijeka (engl. *therapeutic drug monitoring, TDM*) kako bi se omogućilo uspješno liječenje sa minimalnim rizikom od ispoljavanja neželjenih događaja i razvoja rezistencije (Pea i sar., 2017). Udruženja kao što su *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* i *ESICM* preporučuju *TDM* antimikrobnih lijekova radi optimizacije režima doziranja (Koch i sar., 2022). *TDM* obuhvata mjerenje najčešće jedne koncentracije lijeka neposredno prije primjene sledeće doze, uz korekciju doze u skladu sa ciljanom koncentracijom. Ova terapijska koncentracija predstavlja surogat za ciljne vrijednosti nekog od FK-FD indeksa:  $\%T > MIC$ ,  $AUC_{24}/MIC$ ,  $C_{max}/MIC$  (Rodríguez-Gascón, Solinís i Isla, 2021). U savremenoj kliničkoj praksi koristi se i precizno doziranje zasnovano na modelu koji pomoću matematičkog algoritma obrađuje podatke o FK i FD lijeka zajedno sa karakteristikama bolesnika (starosna dob, pol, tjelesna masa, genetske predispozicije i komorbiditeti) i na taj način prilagođava individualnu dozu lijeka (Mockeliunas i sar., 2022; Pérez-Blanco i Lanao, 2022).

Podaci o primjeni linezolida kod kritično oboljelih pokazuju da postoji varijabilnost u FK parametrima u poređenju sa zdravim dobrovoljcima i bolesnicima (Tabela 1.7 i Tabela 1.9) koji se liječe izvan jedinica intenzivnog liječenja (Abdul-Aziz i sar., 2020; Wicha i sar., 2022). Uvođenje ekstrakorporalnog sistema kod ovih bolesnika dodatno mijenja FK lijekova, i samim tim otežava odabir adekvatne doze i intervala primjene antimikrobnih lijekova (Cheng i sar., 2018).

### 1.5.5 Primjena linezolida kod kritično oboljelih bolesnika tokom *ECMO* terapijskog modela

Jedinice intenzivnog liječenja unutar zdravstvenih sistema predstavljaju visoko specijalizovana odjeljenja posvećena pružanju njege bolesnicima u kritičnim stanjima. Ove jedinice omogućavaju kontinuirano praćenje svih fizioloških parametara uz primjenu neinvazivnih i invazivnih modela liječenja (Maluangnon i sar., 2023). Velika upotreba antimikrobnih lijekova zabilježena je u ovim odjeljenjima širom svijeta, gdje oko 70% bolesnika u terapiji ima empirijski ili ciljano uveden antimikrobni lijek (Versporten i sar., 2018). Dodatno, tokom pandemije *COVID-19* u jedinicama intenzivnog liječenja kod 86% bolesnika pozitivnih na prisustvo virusa *SARS-CoV-2* u terapiji je bio prisutan bar jedan antimikrobni lijek (Langford i sar., 2021). Patološke karakteristike uzrokovane virusom *SARS-CoV-2* primarno se ogledaju u oštećenju plućnog parenhima zahvatajući alveolarne strukture uzrokujući u 20% slučajeva akutnu hipoksiču respiratornu insuficijenciju (Wu i McGoogan, 2020). Glavni etiološki faktori u razvoju ARDS uključuju pneumoniju, aspiraciju želudačnog sadržaja, kao i traumatske povrede, a dodatno, jedan

od značajnih uzročnika ovog stanja može biti i infekcija izazvana virusom *SARS-CoV-2* (Gibson i sar., 2020). U takvim slučajevima, primjena mehaničke ventilacije često postaje neophodna kako bi se preveniralo sekundarno oštećenje plućnog parenhima, čime se značajno povećavaju šanse za oporavak bolesnika (Liaqat i sar., 2022). Godine 2023., objavljena je meta analiza sa procjenom ukupne prevalencije od 32,2% za incidencu ARDS kod *COVID-19* bolesnika. Ova visoka stopa naglašava značajan klinički teret koji predstavlja ARDS kao ozbiljna komplikacija *COVID-19* (Azagew i sar., 2023). U svojoj studiji, Oud i Garza ističu da je pandemija *COVID-19* izazvala porast smrtnosti povezane sa ARDS-om u Sjedinjenim Američkim Državama tokom 2020. godine. Smrtnost od ARDS je bila gotovo pet puta veću u odnosu na prethodne godine, a dijagnoza *COVID-19* bila je potvrđena u preko 80% slučajeva. Analiza podataka o uzrocima smrti pokazuje da je dijagnoza ARDS-a navedena samo u oko 10% dokumentacije osoba preminulih od *COVID-19*, uprkos rezultatima obdukcija koje su ukazivale na prisustvo ARDS u većini slučajeva (Oud i Garza, 2023).

ARDS izazvan *COVID-19* infekcijom karakteriše se kompleksnom patofiziologijom, koju određuju faktori kao što su povećani anatomske šant, smanjen funkcionalni rezidualni kapaciteta pluća i prisustvo mikro-vaskularnih tromboza. Ova kompleksna klinička slika zahtijeva primjenu mehaničke ventilacije kako bi se spriječila dalja povreda plućnog parenhima. U najtežim slučajevima *COVID-19* ARDS-a, gdje konvencionalna terapija nije dovoljna, rano uvođenje *V-V ECMO* pokazalo se efikasnim terapijskim modalitetom. *V-V ECMO* omogućava smanjenje rizika od ventilatorski izazvane povrede pluća, pružajući neophodnu respiraciju i dajući plućima period mirovanja potreban za oporavak (Alessandri i sar., 2023).

Tokom pandemije *COVID-19*, razumijevanje uticaja virusa na različite organske sisteme bilo je ograničeno. Česta pojava konkomitantnih infekcija, posebno uzrokovanih Gram-pozitivnim bakterijama, kod bolesnika sa *COVID-19* dodatno je komplikovalo kliničku sliku. Linezolid, pored teikoplanina i vankomicina, zauzeo je mjesto u terapijskim opcijama za liječenje bakterijskih pneumonija izazvanih intrahospitalnim infekcijama kod ovih bolesnika (Moghadam i sar., 2021). Kao što je već opisano, primjena standardnog doziranja linezolida kod kritično oboljelih pokazuje velike varijacije u vrijednostima  $AUC_{24}$  i  $C_{min}$  (Pea i sar., 2010; Pea i sar., 2012; Morata i sar., 2013; Zoller i sar., 2014; Soralue i sar., 2020) gdje inherentne fiziološke promjene povezane sa *V-V ECMO* i kritičnim oboljenjem dodatno utiču na promjenu FK lijeka i otežavaju precizno doziranje (Shekar i sar., 2015; Kohs i sar., 2022).

Ispitivanja FK linezolida uz prisustvo *V-V ECMO* su ograničena što otežava optimizaciju doziranja kod ovih bolesnika. Sistematskim pregledom literature, pronađena su svega tri relevantna istraživanja upotrebe linezolida tokom *V-V ECMO* terapije, od kojih su dva primjenjivala povišene dnevne doze linezolida od 1800 mg dnevno i jedno sa standardnim doziranjem (De Rosa i sar., 2013; Nikolos i sar., 2020; Kühn i sar., 2020).

Prvo FK istraživanje linezolida u *ECMO* populaciji proveli su De Rosa i saradnici 2013. godine, analizirajući FK podatke kod 3 bolesnika (transplantacija pluća, cistična fibroza i teška pneumonija) podvrgnuta standardnom režimu doziranja od 600 mg svakih 12 sati. Njihovi podaci za  $AUC_{24}$  redom su iznosili 212,58, 165,65 i 100,59 mg·h/L i sugerišu adekvatnu izloženost linezolidu  $AUC/MIC \geq 80$  za MRSA  $MIC$  od 1 mg/L. Za vrijednosti  $MIC \geq 4$  mg/L ovaj režim doziranja ne postiže efikasnost u liječenju MRSA infekcije kod ova tri bolesnika (De Rosa i sar., 2013).

Nikolos i saradnici daju prikaz slučaja bolesnika sa respiratornom insuficijencijom uzrokovane pneumonijom izazvanom MRSA kojem je u terapiju uveden linezolid tokom *V-V ECMO*. Režim doziranja linezolida je bio u dozi od 600 mg svakih 8 sati sa vrijednošću  $C_{min}$  od 0,35 mg/L, pokazujući subterapijsku koncentraciju. Značajna hipoalbuminemija kod ovog bolesnika od strane autora je identifikovana kao vjerovatni uzrok povećanog  $Vd$  i  $CL$  linezolida, što je uticalo na njegove niske koncentracije (Nikolos i sar., 2020).

Iste godine, objavljeni su rezultati istraživanja *Kühn* i saradnika sa primjenom linezolida u obliku kontinuirane infuzije od 1800 mg dnevno uz prisustvo *V-V ECMO*, gdje kod 35% bolesnika nije postignut željeni opseg  $C_{min}$  6,5–12 mg/L (*Kühn* i sar., 2020).

Preporuke o doziranju linezolida kod ove grupe bolesnika nisu jasno definisane u smjernicama. U Tabeli 1.4 preporuka za linezolid tokom *ECMO* je data na osnovu podataka istraživanja *De Rosa* i *Nikolos*. U zvaničnom SKL za linezolid navodi se samo jedan način doziranja a to je 600 mg kao 30-minutna intravenska infuzija svakih 12 sati. Nasuprot tome, pojedina, iako malobrojna istraživanja, sugerišu da bi veće dnevne doze mogle biti neophodne za postizanje efikasnosti kod MRSA infekcija (*Álvarez-Lerma* i sar., 2017; *Kühn* i sar., 2020).

U cilju evaluacije opravdanosti alternativnog režima doziranja linezolida od 600 mg svakih 8 sati putem 30-minutne intravenske infuzije kod kritično oboljelih na *V-V ECMO* terapiji neophodna je detaljna karakterizacija FK profila linezolida nakon primjene u navedenoj dozi. Ova karakterizacija podrazumijeva procjenu vrijednosti FK parametara, analizu interindividualne i rezidualne varijabilnosti, kao i ispitivanje faktora koji doprinose razlikama među kritično oboljelim. Sveobuhvatni pristup ovoj problematici omogućava razvoj *PopFK* modela, što predstavlja važan korak u optimizaciji terapijskog pristupa u ovoj specifičnoj grupi bolesnika. Ovakav model bi omogućio preciznije doziranje i potencijalno unapređenje terapijskih ishoda kod kritično oboljelih tokom primjene linezolida uz *V-V ECMO* terapiju.

Pored toga, neophodna je procjena bezbjednosti alternativnog režima doziranja linezolida u kontekstu primjene *V-V ECMO*, s obzirom na učestalu pojavu trombocitopenije koja se javlja kod bolesnika podvrgnutih ovim terapijskim pristupima. Trombocitopenija, kao klinički relevantan poremećaj, može značajno uticati na koagulacijske procese i povećati rizik od krvarenja, što dodatno komplikuje tok liječenja. Istraživanje efekta prilagođavanja doze linezolida na terapijske ishode, kao i procjena potencijalnih rizika povezanih sa upotrebom *V-V ECMO*, može pružiti dodatne uvide u sigurnost i efikasnost ove terapije. Ova analiza doprinosi jačanju sigurnosnih profila u okviru jedinica intenzivnog liječenja, stvarajući mogućnost za integraciju novih saznanja u kliničku praksu, što nudi bolju zaštitu i poboljšane ishode za bolesnike u ovom okruženju.

## 2 Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja u okviru ove doktorske disertacije obuhvataju:

- analizu koncentracionog profila linezolida, poređenjem minimalne koncentracije sa utvrđenim terapijskim rasponom linezolida i procjenom korelacije minimalne koncentracije sa ukupnom izloženošću lijeku nakon režima doziranja od 600 mg kao intravenska infuzija svakih 8 sati kod bolesnika sa ARDS usljed *COVID-19* tokom *V-V ECMO* terapijskog modela,
- primjenu nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata za razvoj populacionog FK modela linezolida i procjenu uticaja faktora varijabilnosti na FK linezolida, kod bolesnika sa ARDS usljed *COVID-19* tokom *V-V ECMO* terapijskog modela,
- validaciju populacionog FK modela linezolida,
- procjenu vjerovatnoće postizanja ciljnih vrijednosti FK-FD indeksa za standardni intravenski režim doziranja 600 mg na 12 h i primjene viših doza linezolida 600 mg kao intravenska infuzija svakih 8 h u odnosu na *MIC* vrijednosti i njihove kumulativne frakcije odgovora na terapiju za gram-pozitivne izolate (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*),
- procjenu pojave trombocitopenije u zavisnosti od vremena uključivanja *V-V ECMO* i primjene linezolida uz korelaciju broja trombocita sa koncentracijom linezolida,
- procjenu opravdanosti primjene režima intravenskog doziranja linezolida 600 mg svakih 8 h u odnosu na standardni 600 mg svakih 12 h kod kritično oboljelih sa ARDS usljed *COVID-19* na *V-V ECMO* terapijskom modelu.



## 3 Materijal i metode

Od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKC RS) odlukom broj 01–19-651-2/20 odobreno je inicijalno sprovođenje istraživanja u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane. Zbog promjene naslova doktorske disertacije i mentora, od strane Etičkog odbora UKC RS zatražena je izmjena u ovom dijelu odluke za koju je data saglasnost po odluci broj 01-19-368-2/23. Dodatno je dobijena i saglasnost od strane Etičkog komiteta za biomedicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta po odluci broj 2532/2 za sprovođenje istraživanja.

### 3.1 Plan ispitivanja i podaci

U istraživanju su analizirani prospektivno dobijeni podaci na Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane UKC RS, Banja Luka (u nastavku teksta Klinika) u periodu od 01.01.2021. godine do 31.12.2021. godine.

#### 3.1.1 Kriterijumi za uključivanje i isključivanje bolesnika u/iz studije

Prospektivnom selekcijom odabrani su kritično oboljeli koji zadovoljavaju sljedeće kriterijume za uključivanje: pozitivan test na *COVID-19* utvrđen nazofaringealnim brisom metodom reverzne transkripcije polimerazne lančane reakcije (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR), prisustvo ARDS (oštećenje pluća/*Murray*/skor  $\geq 3$ , ili nekompensovana hiperkapnička acidoza sa  $pH < 7,2$ ), terapijski model *V-V ECMO* podrške uz istovremenu intravensku primjenu linezolida. Primjena terapije linezolidom ordinirana je od strane ljekara Klinike na osnovu procjene kliničkog stanja bolesnika i sumnje na prisutvo Gram-pozitivnog mikroorganizma.

Kriterijum za isključenje iz analize bilu su: osobe mlađe od 18 godina, poznata alergija na linezolid, trudnoća, terapijska izmjena plazme u posljednjih 24 sata i nadomjesna bubrežna terapija. Na osnovu zahtjevnih uključujućih kriterijuma, nije bio očekivan veliki broj bolesnika u ovom istraživanju.

#### 3.1.2 Prikupljanje farmakokinetičkih podataka i analiza linezolida

Prema lokalnom protokolu Klinike primjena linezolida rastvora za infuziju kod kritično oboljelih tokom *V-V ECMO* terapijskog modela se vrši putem 30-minutne intravenske infuzije u dozi od 600 mg svakih 8 sati. Nakon postizanja stanja ravnoteže navedenog doznog režima (stanje ravnoteže je postignuto nakon 6 uzastopnih doza linezolida) tokom istovremene primjene *V-V ECMO* i linezolida uzeti su uzorci za određivanje vrijednosti koncentracije linezolida u serumu. Iz postojeće venske linije kod svakog bolesnika je uzeto šest uzoraka krvi bolesnika i to u sljedećim vremenskim tačkama: neposredno prije naredne doze linezolida zatim, 30, 60, 120, 240 i 360 minuta nakon početka infuzije.

Krv je uzeta u *BD Vacutainer*<sup>®</sup> epruvete proizvođača *Becton Dickinson* sa crvenim čepom koje sadrže aditiv za aktivaciju koagulacije. Uzorci su zatim centrifugirani na 3,000 x g tokom 15 minuta nakon čega su serumi odvojeni u posebne niskovezujuće krio tube i čuvani na temperaturi -80°C do prikupljanja svih uzoraka.

Koncentracija linezolida mjerena je upotrebom DkC 700 AU analizatora proizvođača *Beckman Coulter Inc.* enzimskom-immunohemijskom metodom pomoću *ARK™ Linezolid Assay* (*ARK Diagnostics, Inc., Fremont CA, USA*) testa. Analiza koncentracija je rađena u sertifikovanoj Centralnoj laboratoriji UKC RS nakon postavke metode i njene validacije prema dostavljenim standardnim operativnim procedurama proizvođača. Metoda je zasnovana na konkurentskoj interakciji između lijeka prisutnog u uzorku i linezolidom obilježenim rekombinantnom enzimskom glukozno-6-fosfat dehidrogenazom (*rG6PDH*) u vezi sa vezivanjem na reagensna antitijela. Kada se antitijela vežu za antigen, dolazi do smanjenja aktivnosti enzima, što ukazuje na prisustvo lijeka. U slučaju da je lijek prisutan u uzorku, aktuelna aktivnost enzima se povećava i direktno je proporcionalna koncentraciji lijeka u uzorku. Aktivni enzim katalizuje konverziju koenzima nikotinamid-adenin dinukleotid (*NAD*) u njegovu formu nikotinamid adenin dinukleotid hidrata (*NADH*), koja se mjeri spektrofotometrijski kao brzina promjene apsorbancije. Važno je napomenuti da endogena serumska *rG6PDH* ne utiče na dobijene rezultate, pošto koenzim *NAD* djeluje isključivo u prisustvu bakterijskog enzima koji se koristi u ovom testu. Ova metodologija omogućava tačno i pouzdano mjerenje koncentracije linezolida, što je važno za procjenu njegove bezbjednosti i efikasnosti u kliničkoj primjeni. Opseg mjerenja za *ARK™ Linezolid Assay* test je 0,75–30 mg/L (*ARK Diagnostics, Inc., 2023*). Za ciljnu  $C_{min}$  linezolida korišten je opseg 2–8 mg/L (*Pea i sar., 2012; Morata i sar., 2013*). Za vrijednosti serumske koncentracije izmjerene ispod limita kvantifikacije (engl. *Limit of Quantitation, LOQ*) označene su sa vrijednošću 0,75 mg/L.

### 3.1.3 Klinički podaci

Podaci za analizu su prikupljeni u nekoliko značajnih vremenskih tačaka:

- **Na dan prijema:** datum prijema u Kliniku, prijemna dijagnoza, komorbiditeti, starost, pol, tjelesna masa i visina, terapija nakon prijema u Kliniku, tjelesna temperatura, puls, srednji arterijski pritisak, nivo albumina u serumu, ukupni proteini, enzimi jetre, bilirubin (ukupni i direktni), C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin, D-dimer, protrombinsko vrijeme, fibrinogen, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT), vrijednosti parametara iz kompletne krvne slike (hemoglobin, leukociti, eritrociti i trombociti), kreatinin u serumu, urea, 24-časovno izlučivanje urina, SAPS (engl. *Simplified Acute Physiology Score, SAPS*) II skor.
- **Na dan uključivanja V-V ECMO terapijskog modela (ECMO dan 0):** datum uključivanja V-V ECMO, nivo albumina u serumu, ukupni protein, bilirubin (ukupni i direktni), CRP, prokalcitonin, D-dimer, protrombinsko vrijeme, fibrinogen, aPTT, vrijednosti parametara iz kompletne krvne slike (hemoglobin, leukociti, eritrociti i trombociti), kreatinin u serumu, urea, protok kroz ECMO sistem, brzina ECMO centrifugalne pumpe.
- **Jedan dan nakon uključivanja V-V ECMO terapijskog modela (ECMO dan 1):** trombociti, protok kroz ECMO sistem, brzina ECMO centrifugalne pumpe.
- **Na dan uključivanja linezolida u terapiju (LZD start):** datum početka primjene linezolida, doza linezolida na dan uključivanja, vremenski početak i kraj infuzije (za svaku datu dozu), trombociti.
- **Na dan prikupljanja FK uzoraka linezolida (LZD TDM dan):** SOFA vrijednost, broj dana V-V ECMO prije uzimanja uzorka za FK linezolida, protok kroz ECMO sistem, brzina ECMO centrifugalne pumpe, broj primljenih doza linezolida, tačno vrijeme uzimanja svakog FK uzorka linezolida, albumini, ukupni protein, bilirubin (ukupni i direktni), CRP, prokalcitonin, D-dimer, protrombinsko vrijeme, fibrinogen, aPTT,

vrijednosti parametara iz kompletne krvne slike (hemoglobin, leukociti, eritrociti i trombociti), kreatinin u serumu, urea, 24-časovno izlučivanje urina.

### 3.1.4 Procjena profila bezbjednosti linezolida

Bezbjednost linezolida procijenjena je analizom varijacija u broju trombocita kroz četiri ključne vremenske tačke: na dan prijema pacijenata u Kliniku, neposredno prije i jedan dan nakon uvođenja *V-V ECMO* terapijskog modela, na dan početka primjene linezolida i na dan prikupljanja uzoraka za analizu FK linezolida. Trombocitopenija je definisana kao broj trombocita manji od  $150 \times 10^9/L$ , dok su se dodatnim rizikom od pojave trombocitopenije smatrale i sve vrijednosti  $C_{min}$  linezolida koje su prelaze 8 mg/L.

### 3.1.5 Ekstrakorporalni membranski oksigenacijski sistem

U okviru ovog istraživanja, svi bolesnici su bili podvrgnuti tretmanu za ekstrakorporalnu podršku pomoću naprednog *ECMO* sistema *Cardiohelp*<sup>TM</sup> (proizvođača Maquet Getinge Group). Ovaj sistem obuhvata sledeće komponente:

- **ECMO pumpa:** centrifugalna pumpa *Cardiohelp*<sup>TM</sup> *ECMO* (CARDIOHELP-I REF70104-8012, proizvođača *Maquet Getinge Group*) najnovije generacije, koja obezbeđuje kontinuirano i precizno upravljanje protokom krvi kroz *ECMO* sistem. *Cardiohelp*<sup>TM</sup> sistem se ističe svojim sveobuhvatnim kompletom za jednokratnu upotrebu, koji sadrži sve neophodne komponente za *ECMO* podršku. Elementi ovog kompleta pored ostalog uključuje prethodno spojene arterijske i venske 3/8" cijevi, kao i integrisani oksigenator sa izmjenjivačem toplote i ugrađenom *CentriMag* pumpom za recirkulaciju krv (Maquet Getinge Group, 2024).
- **ECMO kružni sistem:** Korišten je *Maquet HLS Set Advanced 7.0* (REF701052794, proizvođača *HLS 7050 USA*) koji uključuje prethodno povezane arterijske i venske cijevi (3/8") sa X-premazom (proizvođača *Terumo, Ann Arbor, MI*) za smanjenje rizika od tromboze, visokoefikasan oksigenator *Quadrox-D* (proizvođača *Maquet Cardiovascular, Bridgewater, NJ*) za optimalnu razmjenu gasova, i sve ostale komponente neophodne za *ECMO* terapiju. (Maquet Getinge Group, 2024).
- **Kanile:** Za kanulaciju su korištene specijalizovane arterijske i venske kanile (PAL 1523, PVS 1938, i PVL 2155, proizvođača *Maquet Getinge Group*), odabrane prema protokolu i individualnim potrebama bolesnika.
- **Sistem za praćenje:** *Cardiohelp*<sup>TM</sup> sistem je opremljen sa *CDI-500 in-line* analizatorom krvi (proizvođača *Terumo Medical Corp., Ann Arbor, MI*) koji omogućava precizno praćenje gasova u krvi i elektrolita na arterijskoj strani. Venska kiveteta je korištena za kontinuirano merenje hemoglobina, hematokrita i venske saturacije kiseonikom. Pritisci u *ECMO* sistemu su se kontinuirano pratili na ulazu i izlazu oksigenatora i prenosili na *CentriMag* centralnu konzolu (Terumo Cardiovascular Systems Corporation, 2018).

## 3.2 Metodologija obrade podataka

### 3.2.1 Deskriptivna analiza

Deskriptivna analiza je korišćena za prikazivanje distribucije demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika, kao i parametara vezanih za *ECMO* terapiju. U zavisnosti od oblika raspodjele podataka (bilo da jeste ili nije normalna distribucija), rezultati će biti prikazani kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom (engl. *standard deviation*, *SD*) ili kao medijana sa interkvartilnim opsegom (engl. *interquartile range*, *IQR*). Rezultati kategoričkih varijabli biće prikazani kao broj i procenat (%).

Analizirane su sledeće varijable:

- **Demografske karakteristike:** starost (godine), pol, telesna masa (*TM*) (kg), visina (cm) i iz njih izračunat indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, *BMI*) (kg/m<sup>2</sup>).
- **Kliničke karakteristike prilikom prijema:** skala težine bolesti *SAPS II*, odnos parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i frakcije inspirisanog kiseonika (*P/F ratio*, *Murray* skor, koncentracija kreatinina u plazmi (μmol/L), koncentracija uree u plazmi (mmol/L), koncentracija bilirubina u plazmi (μmol/L), koncentracija albumina u plazmi (g/L), ukupne proteine u plazmi (g/L), *D-dimer* (mg/L), *CRP* (mg/L), prokalcitonin (ng/mL), protrombinsko vrijeme (*INR*), fibrinogen (g/L), *aPTT* (s), hemoglobin (g/L), leukociti (10<sup>9</sup>/L), eritrociti (10<sup>12</sup>/L) i trombociti (10<sup>9</sup>/L).
- **Parametri rada *ECMO* uređaja u trenutku uzimanja FK uzoraka:** protok krvi kroz *ECMO* sistem (L/min), brzina centrifuge *ECMO* pumpe (obr/min), protok *sweep* gasa kroz *ECMO* sistem (L/min), trajanje *ECMO* terapije prije prikupljanja FK podataka za linezolid (dani), *SOFA* skor, bilans tečnosti u 24 h (mL).
- **Kliničke karakteristike u trenutku uzimanja FK uzoraka:** koncentracija kreatinina u serumu (μmol/L), koncentracija uree u plazmi (mmol/L), koncentracija bilirubina u plazmi (μmol/L), koncentracija albumina u plazmi (g/L), ukupni proteini u plazmi (g/L). Za sve bolesnike je izračunat klirens kreatinina (*CrCL*) pomoću sledeće *Cockcroft-Gault* jednačine:

$$CrCL = \frac{(140 - \text{starost (godine)}) \cdot \text{tjelesna težina (kg)} \cdot \text{konstanta}}{\text{serumska koncentracija kreatinina (}\mu\text{mol/L)}} \quad (3.2 - 1)$$

Vrijednost konstante: 1,23 za muški pol i 1,04 za ženski pol

- **FK karakteristike linezolida:**  $C_{min}$  i  $C_{max}$  linezolida

U cilju provjere normalnosti distribucije podataka korišten je *Shapiro-Wilk* test, koji je pogodan za uzorke manje veličine. Rezultat testa je statistički parametar (*W*) koji mjeri koliko su podaci bliski normalnoj distribuciji. Njegova vrijednost kreće se između 0 i 1, gdje vrijednosti bliže 1 ukazuju na veće približavanje normalnoj distribuciji. Ako je *p*-vrijednost manja od izabranog nivoa značajnosti od 0,05, nulta hipoteza se odbacuje, što ukazuje da podaci vjerovatno ne potiču iz normalno distribuirane populacije podataka.

Za deskriptivnu analizu podataka korišćen je statistički softver *SPSS*<sup>®</sup> (verzija 26.0; *SPSS, Inc., Chicago, IL, SAD*).

### 3.2.2 Populaciona farmakokinetička analiza podataka

Za analizu FK podataka linezolida korišten je pristup nelinearnog modelovanja mješovitih efekata, implementiran u softveru *NONMEM*<sup>®</sup> (verzija 7.5, *ICON Development Solutions, Ellicott City, Maryland, SAD*) uz *Pearl-speaks-NONMEM* module (PsN, verzija 5.2.6). Ova vrsta analize omogućava procjenu dva nivoa varijabilnosti - interindividualnu i intraindividualnu varijabilnost. Osim toga, omogućava identifikaciju uticaja statistički značajnih kovarijata (kao što su tjelesna masa, starost, pol, bubrežna funkcija) na FK parametre, čime se dodatno objašnjava interindividualna varijabilnost. Na kraju, moguće je procjeniti populacione (tipične) vrijednosti FK parametara pored individualnih vrijednosti (Pinheiro i sar., 1995; Vučićević i sar., 2005; Vučićević i sar. 2010; Bonate, 2011; Mould i Upton, 2013; Bauer, 2019). Upravo sa aspekta submodela, tri međusobno povezana modela čine *PopFK* modela:

1. **strukturni model** – opisuje promjene koncentracije lijeka u plazmi tokom vremena u ispitivanoj populaciji i odnosi se na vrstu prostornog FK modela,
2. **kovarijantni model** – opisuje uticaj kovarijata (demografske i kliničke karakteristike bolesnika) na FK parametre kroz regresione jednačine. Ovaj model analizira varijabilnost u FK parametrima među pojedincima koja može biti u cjelosti ili dijelom opisana na osnovu kovarijata kao što su starost, pol, tjelesna masa ili prisustvo komorbiditeta i na taj način omogućava bolje prilagođavanje doziranja lijeka pojedinačnim potrebama bolesnika. Osim statističkog uticaja, klinička relevantnost kovarijata u modelu je od izuzetne važnosti.
3. **stohastički model** – pomoću ovog modela definišu se interindividualne varijabilnosti koje predstavljaju razlike u vrijednostima FK parametara među pojedincima i rezidualne varijabilnosti čiji se uzrok ne može tačno odrediti. Izvori rezidualne varijabilnosti mogu uključivati intraindividualnu varijabilnost (razlike kod istog pojedinca u različitim vremenskim tačkama), greške u izboru odgovarajućeg statističkog modela, netačnost analitičke metode korištene za mjerenje koncentracija lijeka, kao i greške u samom doznom režimu primjenjivanom tokom istraživanja (Ette i Williams, 2004; Bonate, 2011; Mould i Upton, 2013; Roganović i sar., 2021; Pokrajac i sar., 2023; Beal i sar., 1989-2024).

Razvoj *PopFK* modela je složen i dugotrajan proces i prije same analize FK podaci se pripremaju prema zahtjevima *NONMEM*<sup>®</sup> softvera.

U prvom koraku analize, cilj je identifikovati najpogodniji tzv. strukturalni model koji na najbolji mogući način opisuje koncentracija-vrijeme podatke (Mould i Upton, 2013). U obzir su uzeti jednostavni i složeni modeli bez apsorpcije (jer je linezolid primjenjen intravenskom infuzijom) i eliminacijom prvog reda, a koji uključuju jednodimenzionalni i dvodimenzionalni model sa centralnim i perifernim prostorom. Za svaki od ovih modela procjenjeni su odgovarajući FK parametri.

Osim toga, u ovim koracima traži se adekvatan model za opisivanje rezidualne (intraindividualne) varijabilnosti. Ova varijabilnost predstavlja odstupanja između izmjerenih i modelom predviđenih koncentracija lijeka kod istog pojedinca tokom vremena. Modelovana je pomoću sledećih funkcija:

- Linearne

$$Y_{obs} = Y_{pred} + \varepsilon, \quad (3.2 - 2)$$

- Proporcionalne

$$Y_{obs} = Y_{pred} \cdot (1 + \varepsilon), \quad (3.2 - 3)$$

- Kombinovane

$$Y_{obs} = Y_{pred} \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2, \quad (3.2 - 4)$$

gde je  $Y_{obs}$  izmjerena koncentracija linezolida, a  $Y_{pred}$  predviđena modelom, a  $\varepsilon$  su odgovarajuće greške sa srednjom vrednošću 0 i varijansom  $\sigma^2$  (Ette i Williams, 2007; Mould i Upton, 2013; Topić Vučenović, 2021; Pejčić i sar., 2024).

Dok je interindividualna varijabilnost u FK parametrima, koja ukazuje kako se parametri razlikuju između pojedinaca unutar populacije opisana pomoću eksponencijalnog modela datog u jednačini broj (3.2–5).

$$P_i = P_{pop} \cdot e^{\eta_i}, \quad (3.2 - 5)$$

gde je  $P_i$  individualna vrijednost FK parametra,  $P_{pop}$  populaciona (tipična) vrijednost, dok je interindividualna varijabilnost sa srednjom vrijednošću 0 i varijansom  $\omega^2$  (Ette i Williams, 2007; Mould i Upton, 2013; Topić Vučenović, 2021, Pejčić i sar., 2024).

Tokom građenja *PopFK* modela, često se primjećuje korelacija između FK parametara kao što su *CL* i *Vd*. Ova korelacija nastaje jer isti fiziološki faktori (npr. protok krvi kroz organe) utiču na oba parametra. Kovarijansa (engl. *covariance*) pokazuje da li i kako promjena jedne promjenljive utiče na promjenu druge promjenljive tj. kako dve promjenljive variraju zajedno. Ako su promjenljive pozitivno povezane, povećanje jedne promjenljive prati povećanje druge i kovarijansa će biti pozitivna i obrnuto. Precizno modelovanje kovarijanse važno je za robusnu procjenu parametara modela i omogućava, kasnije, pouzdane simulacije. Kako je u *NONMEM*-u interindividualna varijabilnost u *CL* i *Vd* dio slučajnih efekata opisan u okviru *SOMEGA* dijela koda, tu se definiše blok-struktura koja omogućava procjenu kako varijansi, tako i kovarijanse između parametara (tzv. *variance-covariance matrix*) (Bauer, 2019).

U nastavku analize, ispitan je uticaj različitih kovarijata na FK parametre koristeći pristup stepenovanog građenja modela (engl. *stepwise covariate modeling*, *SCM*). Ovaj metod se koristi za sistematsko dodavanje i uklanjanje kovarijata iz modela kako bi se identifikovali oni koji statistički značajno utiču na varijabilnost FK parametara (Ette i Williams, 2007; Topić Vučenović, 2021). Funkcije koje opisuju relacije između kovarijata i FK parametara obuhvataju: linearnu, linearnu po dijelovima tzv. "*hockey-stick*", stepenovanu i eksponencijalnu za kontinuirane varijable, dok se za kategorične koriste dve ili više linearnih relacija. Proces *SCM* pristupa se sprovodi u dve faze:

I. dodavanje kovarijata (engl. *forward inclusion*) kada se svaka kovarijata pojedinačno dodaje u osnovni model preko određenih relacija sa FK parametrima, kako bi se procijenilo da li značajno poboljšava model. Kovarijata se zadržava u modelu ako smanjenje u objektivnoj vrijednosti funkcije (engl. *objective function value*, *OFV*) prelazi određeni prag statističke značajnosti (3,84 za  $p < 0,05$ )

II. uklanjanje kovarijata (engl. *backward elimination*) kada nakon što su sve potencijalno značajne kovarijate dodate, proces se obrće, i svaka kovarijata se pojedinačno uklanja iz modela kako bi se utvrdilo da li njeno uklanjanje značajno pogoršava model. Kovarijate se zadržavaju u finalnom modelu samo ako je njihovo uklanjanje povezano sa statistički značajnim povećanjem *OFV* (6,63 za  $p < 0,01$ ) (Ribbing i sar., 2004; Ette i Williams, 2007; Svensson i Jonsson, 2022; Beal i sar., 1989-2024; Sanghavi i sar., 2024).

U analizu su uključene demografske i kliničke karakteristike kao kovarijate, a uzimajući u obzir njihovu kliničku relevantnost i potencijalni uticaj na FK linezolida. Analiza kovarijata izvedena je korištenjem *SCM* modela. Inicijalno je ispitana korelacija između kovarijata, kako bi se u narednom koraku ispitivanja odredio njihov uticaj na FK parametre i izabrale one kovarijate koji nisu međusobno visoko korelisane, a za koje postoji klinička relevantnost ispitivanja, te su uključene u *SCM*. Kroz ovu opciju ispitan je i manji broj specifičnih kovarijata na osnovu očekivanih fizioloških i kliničkih uticaja na FK. Konkretno, testiran je uticaj tjelesne mase (TM), statusa primjene *ECMO* terapije (*ECMOQ*), kao i brzine protoka krvi kroz *ECMO* sistem (*ECMORPM*) na parametre *CL* i *Vd*.

Procjena adekvatnosti modela u FK analizi je važan korak sa ciljem potvrde da li model dovoljno dobro opisuje podatke i omogućava tačna predviđanja (Byon i sar., 2013). Ova procjena uključuje različite dijagnostičke tehnike i statističke alate. Procjena adekvatnosti modela vršena je numerički i uključuje broj signifikantnih mjesta, vrijednost gradijenata u posljednjoj iteraciji, vrijednost *OFV*, vrijednost Akaikeovog informacionog kriterijuma (engl. *Akaike information criterion, AIC*), vrijednosti standardnih grešaka (engl. *standard error, SE*) i relativne standardne greške (engl. *relative standrad error, RSE%*) procjene parametara u odnosu na procjenjenu vrijednost parametra modela (Ette i Williams, 2007; EMA, 2008; Savic i Karlsson, 2009; Vučićević, 2010; Mould i Upton, 2013; Topić Vučenović, 2021; Pejčić i sar., 2024).

Grafička evaluacija (engl. *goodness-of-fit, GOF*) je takođe vrlo značajna u evaluaciji adekvatnosti FK modela i omogućava vizuelnu (ali i statističku) provjeru usklađenosti između predviđenih i izmjerenih vrijednosti koncentracija (Ette i Williams, 2007; Vučićević, 2010; Mould i Upton, 2013). Ključni grafički prikazi obuhvataju zavisnost:

- Populacione predviđene (*PRED*) i izmjerene koncentracije (*DV*). Ako je model adekvatan, tačke bi trebalo da se rasporede oko linije identiteta, što znači da model predviđa koncentracije na osnovu strukturalnog modela i fiksnih efekata, bez uzimanja u obzir individualnih devijacija koje su u skladu sa izmjerenim koncentracijama.

- Individualne predviđene (*IPRED*) i izmjerene koncentracije (*DV*). Ako je model adekvatan, tačke bi trebalo da se rasporede oko linije identiteta, što znači da model predviđa koncentracije na osnovu uzimajući u obzir i fiksne efekte i individualne devijacije koje su u skladu sa izmjerenim koncentracijama. Ovaj grafik obično daje bolje slaganje koncentracija u odnosu na *PRED vs DV*.

- *PRED* i kondicionalno ponderisani reziduali (*CWRES*). Ukoliko je model adekvatan, reziduali bi trebalo da budu nasumično ravnomjerno raspoređeni oko nule, bez očiglednog trenda, što ukazuje na to da model nije pogođen sistematskim greškama.

- Vrijeme od primjene lijeka (*TAD*) vs. *CWRES*. Ovaj grafik prikazuje predviđene koncentracije u funkciji vremena. Ako model tačno predviđa promjene koncentracije lijeka tokom vremena, tada je model vjerodostojan (Bonate, 2011; Byon i sar., 2013; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). *CWRES* grafici su vrlo značajni jer su korigovani za heteroskedastičnost i omogućavaju bolju identifikaciju sistematskih grešaka.

Postoje i drugi grafički prikazi koji se uzimaju u razmatranje, kao npr. *QQ* grafici i histogrami reziduala, a koji mogu pomoći u procjeni normalnosti i distribucije rezidualnih grešaka. U svakom slučaju, kombinovanjem više *GOF* prikaza moguće je sveobuhvatno sagledati performanse modela i identifikovati potencijalne nedostatke.

**Validacija** finalnog *PopFK* modela je izvršena primjenom metoda interne validacije. Za procjenjene parametre 95% percentilni interval povjerenja procenjen je metodom umnožavanja (tzv. *bootstrap* analiza) na osnovu 1000 simulacija. *Bootstrap* analiza za cilj ima provjeru robusnosti modela i dobijanje vjerodostojnih 95% percentilni interval povjerenja za procjenjene parametre (Roganović i sar., 2021). Ovaj pristup koristi ponovno uzorkovanje podataka iz uzorka za analizu i pravi 1000 novih setova uz ponavljanje ispitivanja, tako da svaki ima isti broj podataka kao originalni. Potom se za svaki od novo-generisanih setova procjenjuju parametri i standardne greške procjene istih i iz njihovih vrijednosti procjeni medijana i 95% percentilni interval povjerenja svakog procenjenog parametra (Bonate, 2011; Mould & Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Beal i sar., 1989-2024; Kovačević i sar., 2019; Roganović i sar., 2021; Topić Vučenović, 2021).

Osim toga, izvršena je i vizuelna prediktivna provjera (*VPC*) pomoću 1000 simulacija, kako bi se procjenila prediktivna sposobnost modela. *VPC* provjerava je sposobnost modela da predviđa koncentracije za različite segmente podataka. U ovoj tehnici, koriste se simulacije kako bi se generisale distribucije predviđenih vrijednosti koncentracija i upoređuju se sa izmjerenim

vrijednostima koncentracija i njihovim trendom tokom vremena. Model se smatra adekvatnim, ako su simulirani podaci u skladu sa izmjerenim vrijednostima (Byon i sar., 2013; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Konačno, FK analiza je obuhvatila i izračunavanje individualne ukupne izloženosti organizma linezolidu tokom 24 h ( $AUC_{24}$ ). Korišćene su individualno procjenjene vrijednosti  $CL$  finalnim validiranim *PopFK* modelom i specifičan režim doziranja za svakog od bolesnika. U cilju ispitivanja odnosa između  $C_{min}$  i  $AUC_{24}$  korišćena je korelaciona analiza. U zavisnosti od pretpostavki i procjene normalnosti distribucije parametara, koristiće se parametarska ili neparametarska korelaciona analiza. *Pearson*-ov koeficijent korelacije ( $r$ ) će se procjeniti u parametarskom, dok je *Spearman*-ov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) karakterističan za neparametarski test. Ovi koeficijenti ukazuju na linearnu povezanost dve promenljive. Mogu imati vrijednosti od -1 (savršena negativna korelacija) do +1 (savršena pozitivna korelacija), dok vrijednost 0 ukazuje na odsustvo linearne korelacije.

### 3.2.3 Monte-Karlo simulacije i procena verovatnoće postizanja ciljnih vrednosti FK-FD indeksa

Monte Karlo simulacija podrazumjeva generisanje individualnih FK profila na osnovu razvijenog i validiranog *PopPK* modela linezolida i dva odabrana režima diziranja na 5000 virtuelnih bolesnika. Izabrana je primjena linezolida 30-minutnom infuzijom u dozi od 600 mg svakih 8 sati i 600 mg svakih 12 sati. U tom procesu su individualni FK parametri ( $CL$  i  $Vd$ ) generisani slučajnim uzorkovanjem iz procjenjene distribucije svakog od parametara *PopPK* modela i izračunat je  $fAUC_{24}$  uzimajući u obzir frakciju nevezanog linezolida ( $f$ ) od 0,69 (Panpharma UK, 2021). Simulacije su sprovedene uz *NONMEM*<sup>®</sup> softver (verzija 7.5).

Iz dobijenih individualno-simuliranih koncentracija-vrijeme profila i serija *MIC* vrijednosti (koju čine razblaženja u logaritamskom nizu od 128 do 0,06  $\mu\text{g/mL}$ , gdje je svako naredno razblaženje dobija prepolovljavanjem koncentracije prethodnog) procjenjena je vjerovatnoća postizanja ciljnih vrednosti FK-FD indeksa. Sledeće ciljne vrijednosti FK-FD indeksa korišćene su analizi:

- $85\%T > MIC$
- $fAUC_{24}/MIC \geq 80$
- $fAUC_{24}/MIC \geq 100$ .

Rezultati se prikazuju odgovarajućim grafičkim prikazima zavisnosti *PTA* od *MIC* za ciljnu vrijednost svakog FK-FD indeksa i dva režima doziranja linezolida. *PTA* od najmanje 90% se smatra prihvatljivim.

Da bi se utvrdila klinička relevantnost dobijenih rezultata *PTA* vrednosti u zavisnosti od *MIC*-ova za oba navedena režima doziranja, izračunat je *CFR* na osnovu *EUCAST*-ove distribucije *MIC* vrijednosti za tri izabrana mikroorganizma: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. Distribucija *MIC* vrijednosti je uzeta iz *EUCAST* baze podataka (*EUCAST* b, 2024). *CFR* predstavlja procenat simuliranih bolesnika kod kojih je postignut terapijski cilj (tj. ciljna vrednost FK-FD indeksa), uzimajući u obzir rasprostranjenost različitih *MIC* vrijednosti za kliničke izolate koji sadrže konkretan uzročnik za svaki režim doziranja. *CFR* od najmanje 90% smatrani su prihvatljivim. *CFR* je izračunat na osnovu sledeće jednačine:

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot Fx_i \quad (3.2 - 6)$$

gdje je  $CFR$  – frakcija kumulativnog odgovora,  $PTA_i$  – vjerovatnoću postizanja targeta za  $i$ -tu  $MIC$  vrijednost,  $F_i$  – udio populacije mikroorganizama sa  $i$ -tom  $MIC$  vrjednošću (Mouton i sar., 2005).

Monte Karlo simulacije su omogućile kvantifikaciju vjerovatnoće postizanja terapijskih ciljeva i procjenu efikasnosti dva režima doziranja linezolida u virtuelnoj populaciji bolesnika sa CARDS-om (*engl. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome, CARDS*) na  $V-V$  ECMO.

Za generisanje i vizuelizaciju rezultata Monte Karlo simulacije korišten je programski jezik R (verzija 4.1.3, *R Foundation for Statistical Computing*) uz korištenje RStudio (desktop verzija 1.4.1717) i sledećih paketa: stats, ggplot2, dplyr, psych.

### 3.2.4 Statistička analiza podataka za procjenu profila bezbjednosti linezolida

Statistička analiza u okviru aspekata bezbjednosti uključivala je poređenje broja trombocita i prisustva trombocitopenije (broj trombocita manji od  $150 \times 10^9/L$ ) između dvije grupe bolesnika u odnosu na zabilježene vrijednost  $C_{min}$  linezolida. Prva grupa je uključivala sve bolesnike kod kojih je izmjerena vrijednost  $C_{min}$  linezolida bila  $>8$  mg/L, a druga je uključivala sve bolesnike sa  $C_{min} \leq 8$  mg/L. U navedenim grupama za procjenu bezbjednosnog profila linezolida dodatno su analizirani i uticaji vv (broj obrtaja centrifugalne pumpe, brzina protoka, dužina trajanja  $V-V$  ECMO terapije) i ozbiljnost bolesti prema laboratorijskim nalazima na broj trombocita u različitim vremenskim tačkama koje su navedene u dijelu 2.1.4.

Za testiranje normalnosti distribucije podataka korišten je *Shapiro-Wilk* test zbog pouzdanije osjetljivosti za manje veličine uzorka. U zavisnosti od pretpostavki i procjene normalnosti distribucije parametara, koristiće se parametarska ili neparametarska korelaciona analiza.

Parametarski  $t$ -test ili neparametarski *Mann-Whitney U* test će se koristiti za poređenje kontinuiranih varijabli između dve nezavisne grupe bolesnika. U slučajevima gde je potrebno uporediti kontinuirane varijable između tri ili više grupa, koristiće se jednosmjerna analiza varijanse (ANOVA) ili neparametarski *Kruskal-Wallis H* test. Za poređenje kategoričnih varijabli primenjeniče se *Chi-square* test, *Fisher-exact* test ili *Pearson's* test, u zavisnosti od očekivanih frekvencija.

Svi statistički testovi su sprovedeni uz nivo značajnosti 0,05, a  $p$ -vrijednosti manje od ovog praga smatrane su statistički značajnim. Rezultati istraživanja su prikazani tabelarno i grafički. Analize su izvršene pomoću statističkog softvera *SPSS*<sup>®</sup> (verzija 26.0; *SPSS, Inc., Chicago, IL, SAD*).



## 4 Rezultati istraživanja

U ovom poglavlju predstavljani su rezultati populacione farmakokinetičke analize linezolida, uključujući identifikaciju faktora koji utiču na varijabilnost koncentracija lijeka, kao i razvoj i validaciju dobijenog modela. Na osnovu postavljenih targeta predstavljeni su rezultati *PTA* uz *CFR* za različite Gram-pozitivne bakterije i bezbjednosni profil linezolida i *V-V ECMO*.

S obzirom na ne-normalnu raspodjelu većine varijabli, mjere centralne tendencije i disperzije su prikazane kao medijana sa interkvartilnim opsegom (eng. *interquartile range, IQR*). Ovaj prikaz podataka je odabran zbog manje osjetljivosti medijane na prisustvo ekstremnih vrijednosti i pouzdanijeg prikaza distribucije podataka tokom analize manjeg uzorka. *Shapiro-Wilk* testom je pokazao da sve varijable korištene u ovoj analizi rezultata ne ispunjavaju uslov normalne distribucije podataka. Za analizu prikupljenih podataka korištene su odgovarajuće neparametarske statističke metode u odnosu na prirodu i distribuciju varijabli.

Dio prikazanih rezultata, u ovo dijelu doktorske disertacije, objavljeni su u časopisima *Pharmaceutics* i *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* (Milaković i sar., 2024; Kovacevic i sar., 2024).

### 4.1 Deskriptivna analiza podataka

#### 4.1.1 Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Tokom perioda istraživanja identifikovano je 11 kritično oboljelih bolesnika primljenih na Kliniku u odjeljenje intenzivnog liječenja sa dijagnozom bilateralne pneumonije uzrokovane *COVID-19*. U skladu sa protokolom (opisanim u 3.1.2), kod svih bolesnika prikupljeni su uzorci krvi radi analize serumskih koncentracija linezolida.

U istraživanje uključeno je ukupno 9 od 11 bolesnika koji su ispunili sve kriterijume za uključenje. Dva bolesnika su izuzeta iz analize zbog prisustva dijalize i transfuzije u vrijeme prikupljanja FK uzoraka linezolida tokom *V-V ECMO*. Kod ova dva bolesnika zabilježeno je ukupno 5 serumskih koncentracija linezolida ispod limita kvantifikacije. Kako bi se zadovoljila relativna homogenost u karakteristikama bolesnika i umanjio uticaj ovih faktora na FK linezolida, odlučeno je da se ovi bolesnici isključe iz *PopFK* analize, ali su praćeni u dijelu procjene profila bezbjednosti linezolida.

Pregled demografskih karakteristika bolesnika i postavki *V-V ECMO* modela na dan prikupljanja FK podataka sumirani su u Tabeli 4.1.1. Prosječna starost bolesnika je 40 godina, uz praktično isti broj muškog i ženskog pola. Niti jedan od bolesnika nije bio vakcinisan *SARS-CoV* vakcinom.

**Tabela 4.1.1** Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa postavkama *V-V ECMO*

KARAKTERISTIKA [jedinica]		Broj [%] / Medijana ( <i>IQR</i> )
<b>Prijem na Kliniku</b>		
Starost [godine]		40 (30,4–59,8)
Pol	Muški [%]	5 [55,6]
	Ženski [%]	4 [44,4]
Tjelesna visina [cm]		174 (170–187)
Tjelesna masa [kg]		90 (77,5–99,0)
<i>BMI</i> [kg/m <sup>2</sup> ]		27,7 (23,7–38,28)
<i>P/F</i> odnos < 100		9 [100]
<i>Murray</i> skor		3 (3–3,55)
<b>Vakcinacijski status</b>		
<i>SARS-CoV</i> vakcina		0
<b>Na dan prikupljanja FK podataka</b>		
Protočni kapacitet <i>ECMO</i> [L/min]		4,6 (3,44–6,334)
Brzina centrifugalne pumpe <i>ECMO</i> [obr./min]		3500 (2920–4240)
<i>ECMO SF</i> [L/min]		5 (4,6–7,8)
Trajanje <i>ECMO</i> [dani]		6 (1,86–16,25)
24-časovni bilans tečnosti [mL]		210 (-8190–4772)

*BMI* – indeks tjelesne mase, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *ECMO SF* – protočni kapacitet gasa “*sweep gas flow*” tokom ekstrakorporalne membranske oksigenacije, *IQR* – interkvartilni opseg, *P/F* – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi / frakcija udahnutog kiseonika.

U Tabeli 4.1.2 prikazane su vrijednosti biokemijskih parametara neophodnih za procjenu *SAPS II* i *SOFA* na prijemu i na dan prikupljena FK uzoraka linezolida. Prosječna vrijednost *SAPS II* skora na prijemu je iznosila 21, a bila je u rasponu od 13,2 do 35,2.

**Tabela 4.1.2** Biohemijski parametri na prijemu i dan prikupljanja FK uzorka linezolida uz procjenu *SAPS II* i *SOFA*

Parametri [jedinica]	Na dan prijema medijana ( <i>IQR</i> )	Na dan prikupljanja FK uzorka linezolida medijana ( <i>IQR</i> )
<i>SAPS II</i>	21 (13,2–35,2)	/
<i>SOFA</i>	/	10 (7,2–18,4)
Koncentracija serumskog kreatinina [ $\mu\text{mol/L}$ ]	70 (54,4–299)	55 (37,6–187,6)
Urea [ $\text{mmol/L}$ ]	5,5 (4,52–30,88)	7,2 (4,72–19,36)
Bilirubin [ $\mu\text{mol/L}$ ]	9,9 (4,34–24,3)	37,4 (14,3–148,44)
Albumin [g/L]	32 (30–43,4)	38 (30,2–45,4)
Ukupni proteini [g/L]	60 (53,4–65,8)	51 (47–64,6)
D-dimer [mg/L]	1,1 (0,55–40,75)	/

FK – farmakokinetika, *IQR* – interkvartalni opseg, *SAPS II* – pojednostavljeni skor akutne fiziologije II, *SOFA* – skor za procjenu disfunkcije organa.

#### 4.1.2 Karakterizacija izmjerenih koncentracija linezolida

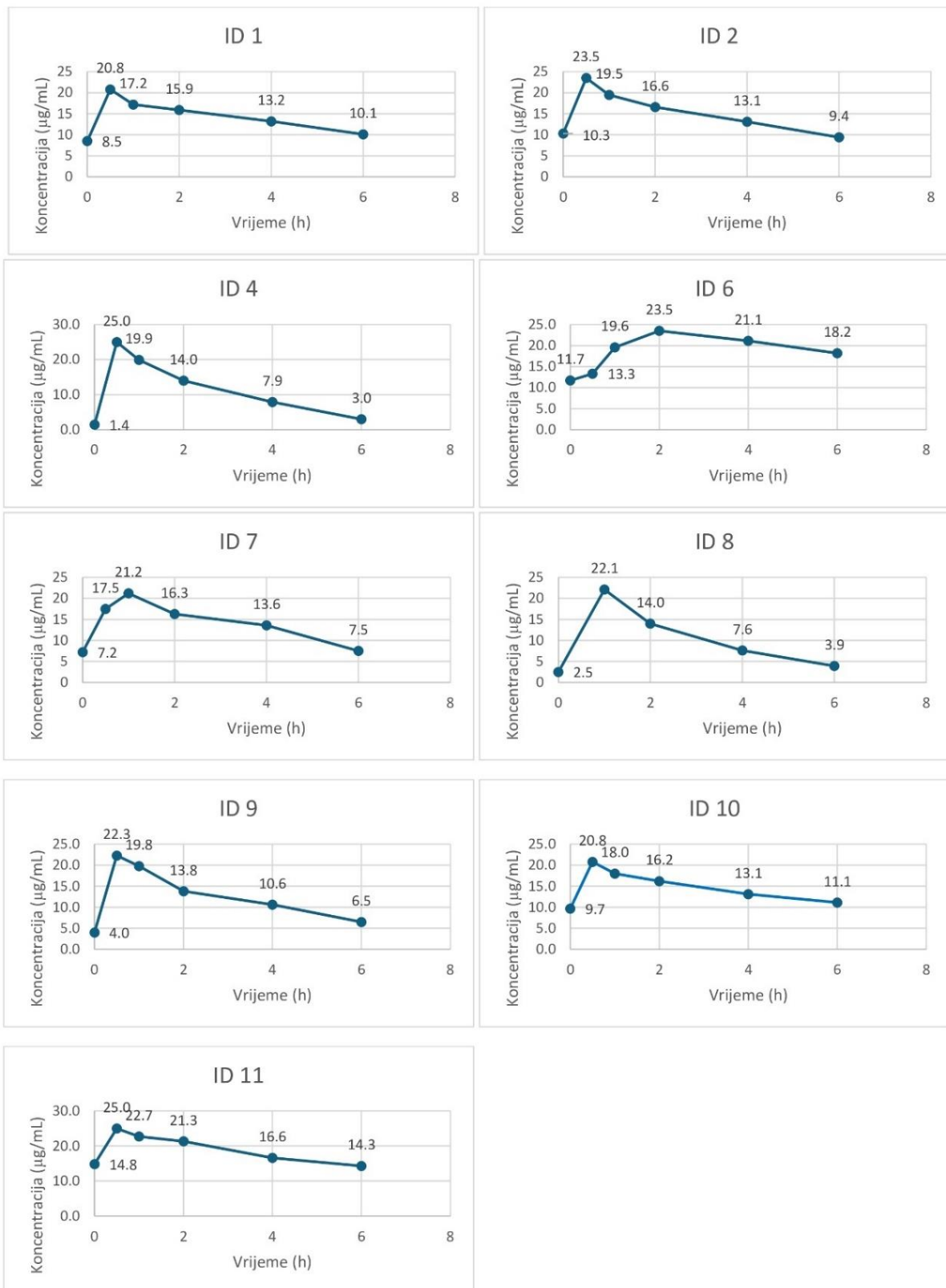
Analizirane su 53 koncentracije linezolida od ukupno 54 FK uzorka. Za jedan FK uzorak (bolesnik br. 8) došlo je do greške prilikom uzorkovanja u 30-oj minuti od početka primjene infuzije zbog čega je ovaj uzorak izuzet iz analize. Svi FK uzorci prikupljeni su u stanju ravnoteže (engl. *steady state*, *SS*) nakon 6 uzastopnih primljenih doza linezolida tokom *V-V ECMO*. Za utvrđivanje  $C_{min,ss}$  uzorci su uzeti neposredno prije primjene sledeće doze, a za utvrđivanje  $C_{max,ss}$  nakon završene infuzije linezolida.

Rezultati analize izmjerenih vrijednosti  $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  i izračunatog  $CrCL$  prikazani su u Tabeli 4.1.3 za svih 9 bolesnika uključenih u analizu. Od ukupno 9 bolesnika, 3 (33,3%) imalo je vrijednosti  $C_{min,ss}$  2–8 mg/L, dok je 5 (55,6%) bolesnika imalo  $C_{min,ss} > 8$  mg/L. Od 5 bolesnika muškog pola niti jedna  $C_{min,ss}$  nije bila u rasponu 2–8 mg/L, dok je kod 3 od 4 bolesnika ženskog pola  $C_{min,ss}$  bila u rasposnu 2–8 mg/L. Uticaj  $CrCL$  na koncentraciju linezolida nije bilo moguće utvrditi zbog malog uzorka bolesnika. Individualni FK profili za sve bolesnike prikazani su na Slici 4.1.1.

**Tabela 4.1.3** Opis vrijednosti izmjerenih koncentracija linezolida

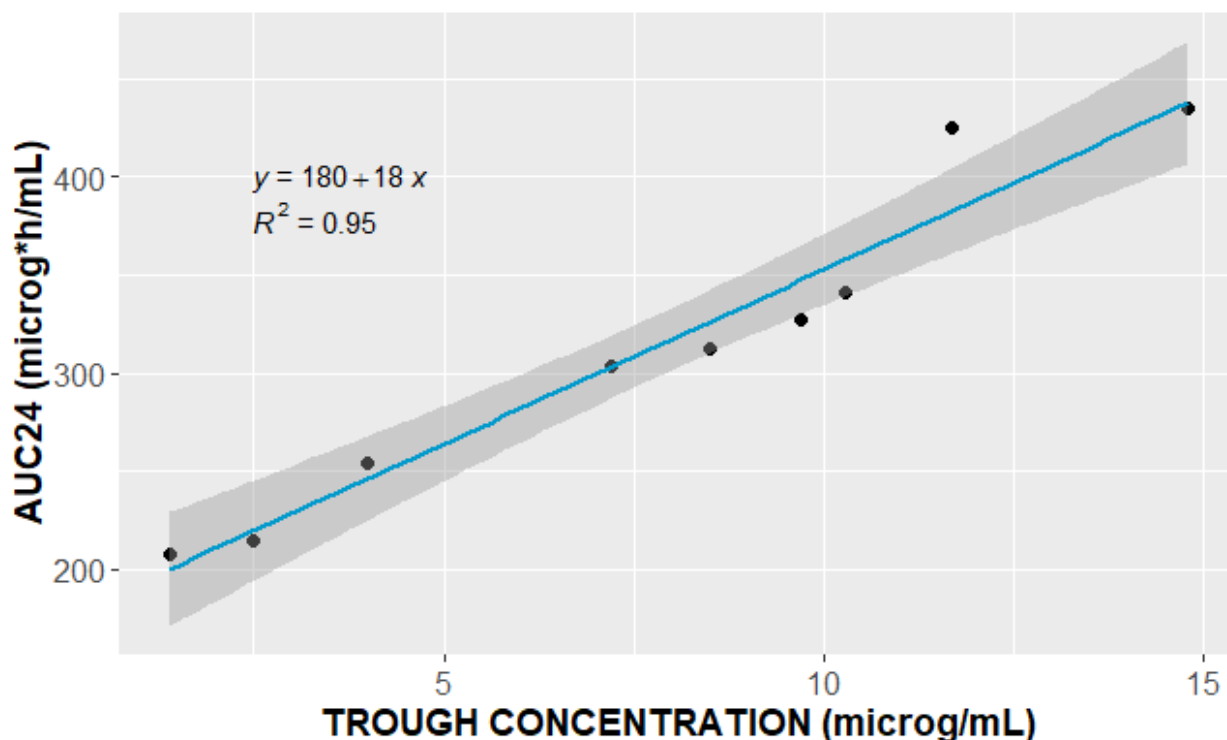
Parametri [jedinica]	Medijana ( <i>IQR</i> )	Opseg
$C_{min,ss}$ [mg/L]	8,5 (3,25–11,0)	1,4–14,8
$C_{max,ss}$ [mg/L]	22,3 (21,0–24,25)	20,8–25,0
$CrCL$ [mL/min]	137 (90–207)	61–261

$C_{max,ss}$  – maksimalna koncetracija linezolida u stanju ravnoteže,  $C_{min,ss}$  – minimalna koncetracija linezolida u stanju ravnoteže,  $CrCL$  – klirens kreatinina, *IQR* – interkvartalni opseg.



**Slika 4.1.1** Individualni farmakokinetički (FK) profil linezolida svih bolesnika u linearnom koncentracija-vrijeme koordinatnom prikazu.

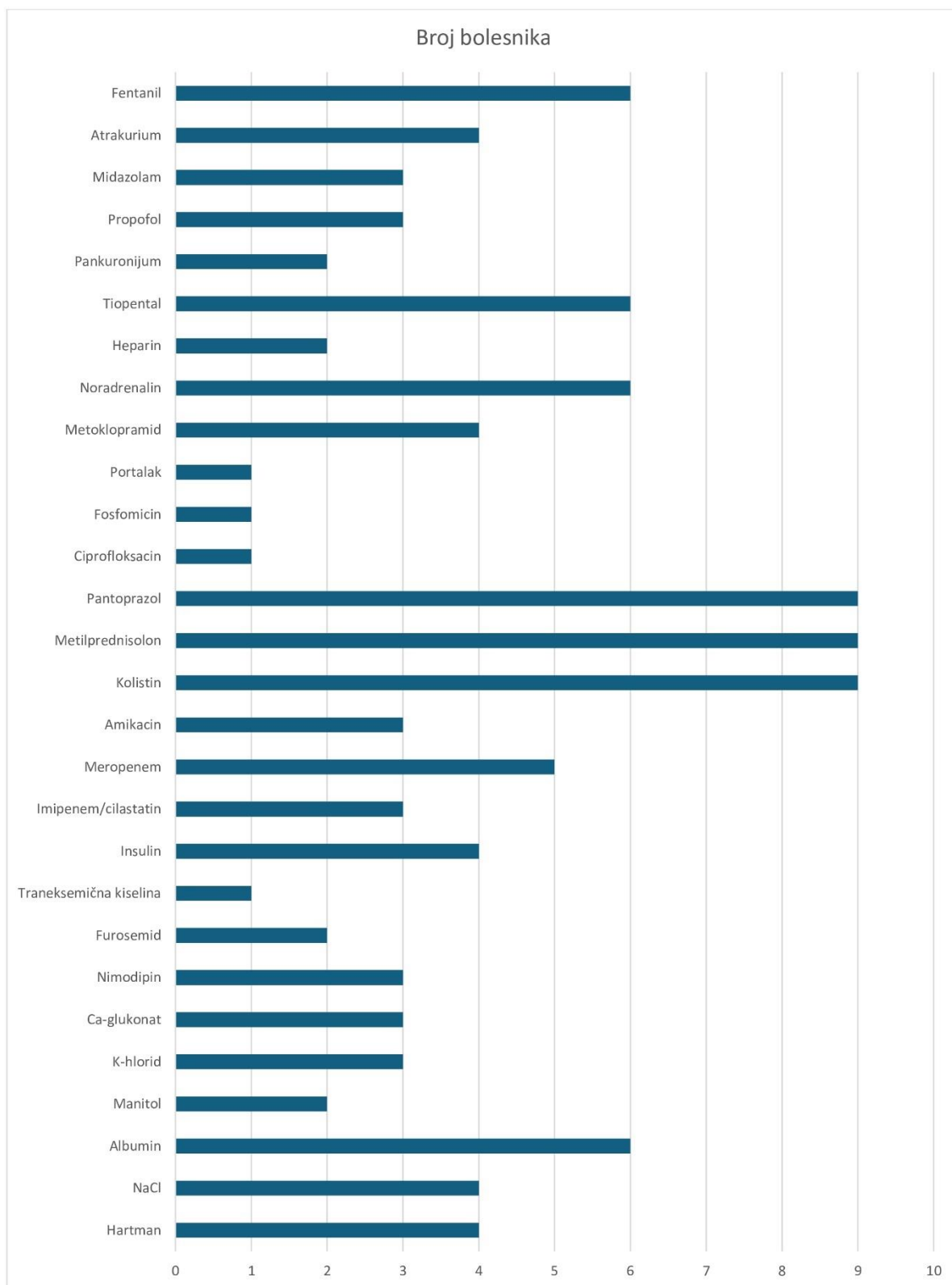
U nastojanju sistematičnijeg prikaza rezultata, u ovom djelu je prikazana korelacija između  $C_{min}$  linezolida i ukupne izloženosti lijeku nakon režima doziranja od 600 mg kao intravenska infuzija svakih 8 sati. Zapažena je značajna korelacija sa koeficijentom determinacije  $R^2 = 0,95$  (Slika 4.1.2). Važno je napomenuti da su vrijednosti  $AUC$  izračunate iz individualnih vrijednosti  $CL$  dobijenih *PopFK* analizom, koja je detaljnije opisana u poglavlju 4.2.



**Slika 4.1.2** Povezanost između zapaženih minimalnih koncentracija linezolida ( $\mu\text{g/mL}$ ) i površine ispod krive ( $AUC$ ) u vremenskom intervalu od 24 sata ( $AUC_{24}$ ,  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ).

### 4.1.3 Konkomitantna terapija i procjena interakcija sa linezolidom

Na Slici 4.1.3, grafički je predstavljena konkomitantna terapija na dan uzimanja FK uzoraka linezolida poređena prema učestalosti primjene. Provjerom interakcija utvrđeno je da konkomitantno primjenjeni lijekovi nemaju uticaj na vrijednosti serumskih koncentracija linezolida. Od zabilježenih interakcija izdvajaju se interakcija između linezolida sa fentaniom, gdje oba lijeka povećavajući nivo serotonina u organizmu što može dovesti do potencijalno opasnog stanja poznatog kao serotonininski sindrom i između linezolida i metoklopramida, koja je kategorije umjerene interakcije gdje metoklopramid može pojačati hipertenzivni efekat inhibitora monoamino oksidaze. Analizom je utvrđena kontraindikacija između istovremene primjene linezolida i noradrenalina gdje linezolid povećava nivo noradrenalina farmakodinamski sinergizmom i samim tim i rizik od akutne hipertenzivne krize.

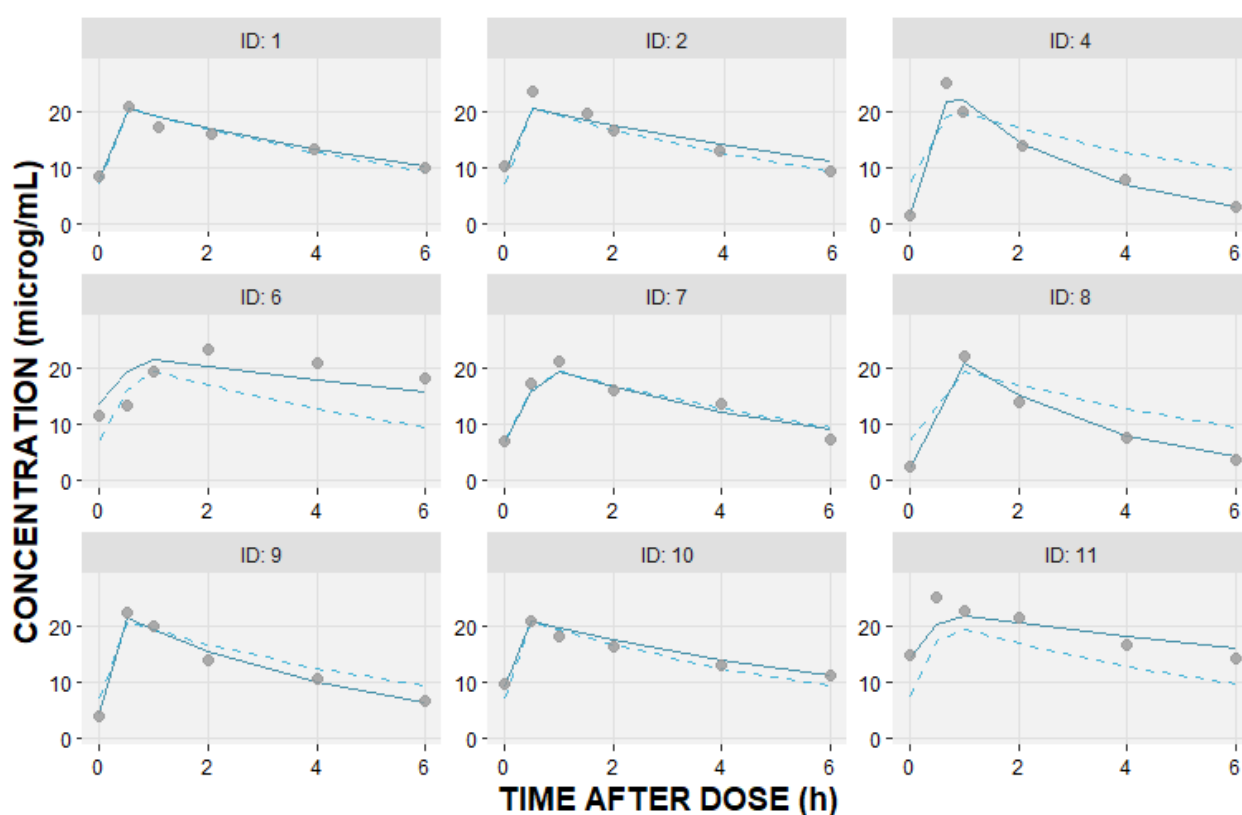


**Slika 4.1.3** Konkomitantna terapija na dan uzimanja farmakokinetičkih (FK) uzoraka linezolida.

## 4.2 Populacioni farmakokinetički model linezolida

Nakon detaljne analize prikupljenih koncentracija linezolida, ustanovljeno je da jednodimenzionalni model sa eliminacijom prvog reda najbolje opisuje odnos koncentracije i vremena u objedinjenom skupu podataka. Ovaj model se pokazao superiornijim u odnosu na dvodimenzionalni model, pružajući najbolje uklapanje i najprecizniju interpretaciju posmatranih FK profila. Parametrizacija strukturalnog modela je bila preko  $CL$  i  $Vd$ . Interindividualna varijabilnost u  $CL$  i  $Vd$  linezolida opisana je eksponencijalnim modelom sa kovarijansom među parametrima. Rezidualna varijabilnost, koja predstavlja neobjašnjenu varijabilnost u modelu, modelovana je kao proporcionalni model greške.

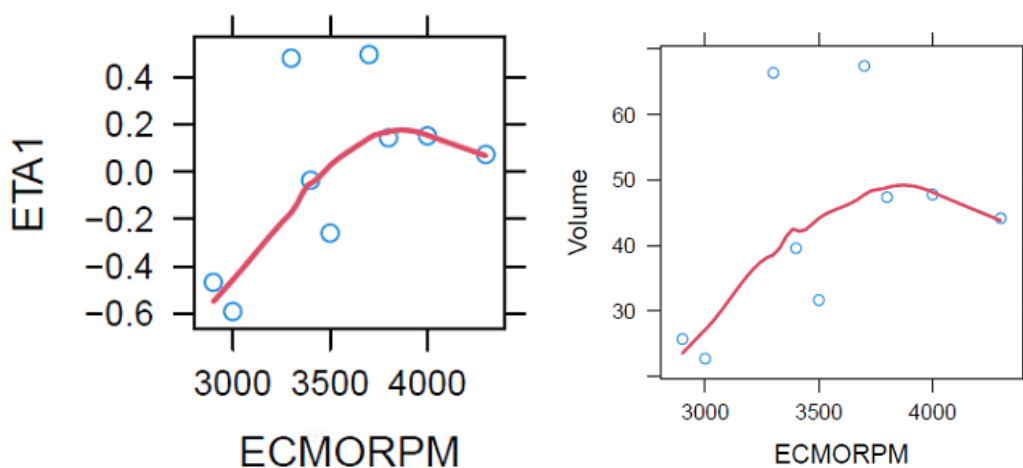
Populacioni model koji najbolje odgovara podacima uz pojedinačne izmjerene nivoe zajedno sa individualnim predviđenim profilima koncentracije tokom vremena prikazani su na Slici 4.2.1 za svakog bolesnika.



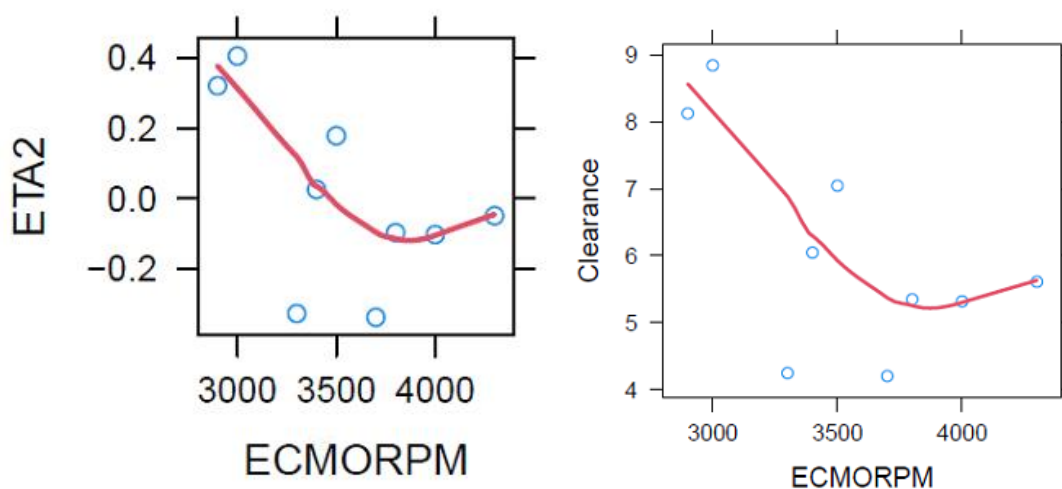
**Slika 4.2.1** Pojedinačne posmatrane koncentracije linezolidu –  $DV$  (krugovi); pojedinačno predviđene koncentracije –  $IPRED$  (prikazane punom linijom); i populacijski predviđene koncentracije –  $PRED$  (prikazane isprekidanom linijom) ( $\mu\text{g/mL}$ ) u odnosu na vrijeme nakon doziranja (sati), za prilagođeni jednodimenzionalni farmakokinetički model.

U narednom koraku, sistematski smo ispitali uticaj različitih kovarijata na FK parametre linezolida. Nakon testiranja korelacije među svim dostupnim i potencijalnim varijablama, odabrane su  $ECMOQ$ ,  $ECMORPM$ ,  $TM$  koje su u  $SCM$  koraku automatski testirane, koristeći stepenovanu relaciju sa FK parametrima.

Međutim, vjerovatno zbog ograničene veličine uzorka, nijedna od ispitivanih kovarijata nije pokazala statistički značajan uticaj na FK parametre. Unatoč nedostatku statistički značajnog uticaja bilo koje od testiranih kovarijata na  $Vd$  ili  $CL$ , analiza inter-individualne varijabilnosti ( $IIV$ ) za  $Vd$  i  $CL$  u odnosu na brzinu  $ECMO$  pumpe ( $ECMORPM$ ) ukazuje na određene trendove (Slike 4.2.1 i 4.2.2). Naime, na slikama se može primijetiti blagi trend promjene  $IIV$  za  $Vd$  i  $CL$  sa promjenom brzine  $ECMO$  pumpe, kao i samih FK parametara u odnosu na brzinu  $ECMO$  pumpe. Između Slike 4.2.1 i Slike 4.2.2 se takođe uočava ista priroda trenda u odnosu na brzinu  $ECMO$  pumpe, što se može objasniti visokom korelacijom između  $CL$  i  $Vd$ . Uključivanje ove kovarijate u osnovni model i to na  $Vd$  (ali ne i na  $CL$ ) rezultiralo je smanjenjem vrijednosti objektivne funkcije ( $OFV$ ) za 2,04 jedinice (Tabela 4.2.1). Iako ovo smanjenje ukazuje na potencijalni uticaj brzine  $ECMO$  pumpe na FK linezolida, ono nije dostiglo prag statističke značajnosti, vjerovatno zbog male veličine uzorka. Za značajno poboljšanje modela bilo je potrebno smanjenje  $OFV$  od najmanje 3,84 jedinice za jedan stepen slobode, što odgovara  $p$ -vrednosti  $<0,05$ . Rezultati  $SCM$  analize su dati u Tabeli 4.2.1 gde se uočava da niti jedna od testiranih izabranih kovarijata nije pokazala statistički značajan uticaj na  $CL$  niti  $Vd$ .



**Slika 4.2.2** Zavisnost inter-individualne varijabilnost ( $IIV$ ) za volumen distribucije ( $Vd$ ) linezolida ( $ETA1$ ) i  $Vd$  od brzine  $ECMO$  pumpe ( $ECMORPM$ ).



**Slika 4.2.3** Zavisnost inter-individualne varijabilnost ( $IIV$ ) za klirens ( $CL$ ) linezolida ( $ETA2$ ) i  $CL$  od brzine  $ECMO$  pumpe ( $ECMORPM$ ).

**Tabela 4.2.1** Rezultat analize testiranja kovarijata na strukturne parametre modela linezolida

Ispitivana kovarijata	Parametar na koji je uticaj kovarijate testiran	Smanjenje u <i>OFV</i> u odnosu na osnovni model	<i>p</i> -vrijednost
<i>ECMOQ</i>	<i>CL</i>	0,00403	0,9494
<i>ECMORPM</i>		0,06875	0,7932
TM		0,09651	0,7561
Protok <i>ECMO</i>	<i>Vd</i>	1,1880	0,2757
<i>ECMORPM</i>		2,0436	0,1530
TM		0,04941	0,8241

*CL* – klirens, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *ECMORPM* – brzina protoka krvi kroz *ECMO* sistem, *ECMOQ* – statusa primjene *ECMO* terapije, *OFV* – objektivna vrijednosti funkcije, TM – tjelesna masa.

Stoga je osnovni model istovremeno i finalni *PopFK* model linezolida, a procjenjene vrijednosti parametara finalnog modela su date u Tabeli 4.2.2.

**Tabela 4.2.2** Procjenjene vrijednosti finalnog *PopFK* modela linezolida

Parametar [jedinica]	Procjenjena vrijednost	Relativna standardna greška procjene parametra [%]	95% <i>CI</i>
<i>Vd</i> [L]	41,1	12,4	31,104 – 51,096
<i>CL</i> [L/h]	5,9	8,2	4,957 – 6,843
Proporcionalna rezidualna greška	0,114	14,6	0,081 – 0,147
Varijansa interindividualne varijabilnosti u <i>Vd</i>	0,132	37,4	
Varijansa interindividualne varijabilnosti u <i>CL</i>	0,0617	33,1	
Kovarijansa <i>Vd</i> – <i>CL</i>	-0,0901	5,8	

*CI* – interval povjerenja, *CL* – klirens, *Vd* – volumen distribucije.

U Tabeli 4.2.3 su prikazane izračunate interindividualne varijabilnosti u procjenjenim vrijednostima primarnih parametara finalnog *PopFK* modela linezolida, a uzimajući u obzir vrijednosti varijansi datih u Tabeli 4.2.2.

**Tabela 4.2.3** Izračunate interindividualne varijabilnosti u procjenjenim vrijednostima primarnih parametara finalnog *PopFK* modela linezolida

Parametar [jedinica]	Procjenjena tipična vrijednost	Relativna standardna greška procjene parametra [%]
Interindividualna varijabilnost u <i>Vd</i> [%]	36,3	18,7
Interindividualna varijabilnost u <i>CL</i> [%]	24,8	16,5
Kovarijansa <i>Vd</i> – <i>CL</i> [%]	-99,8	

*CI* – interval povjerenja, *CL* – klirens, *Vd* – volumen distribucije.

U Tabeli 4.2.4 prikazane su procjenjene vrijednosti individualnih primarnih FK parametara linezolida za svakog bolesnika.

**Tabela 4.2.4** Procjenjenje vrijednosti individualnih primarnih farmakokinetičkih (FK) parametara bolesnika na osnovu finalnog *PopFK* modela linezolida

ID bolesnika	<i>Vd</i> [L]	<i>CL</i> [L/h]
1	4,42	5,76
2	4,78	5,28
4	2,27	8,67
6	6,64	4,23
7	3,96	5,93
8	2,57	8,37
9	3,17	7,08
10	4,74	5,50
11	6,74	4,14

*CL* – klirens linezolida, *Vd* – volumen distribucije.

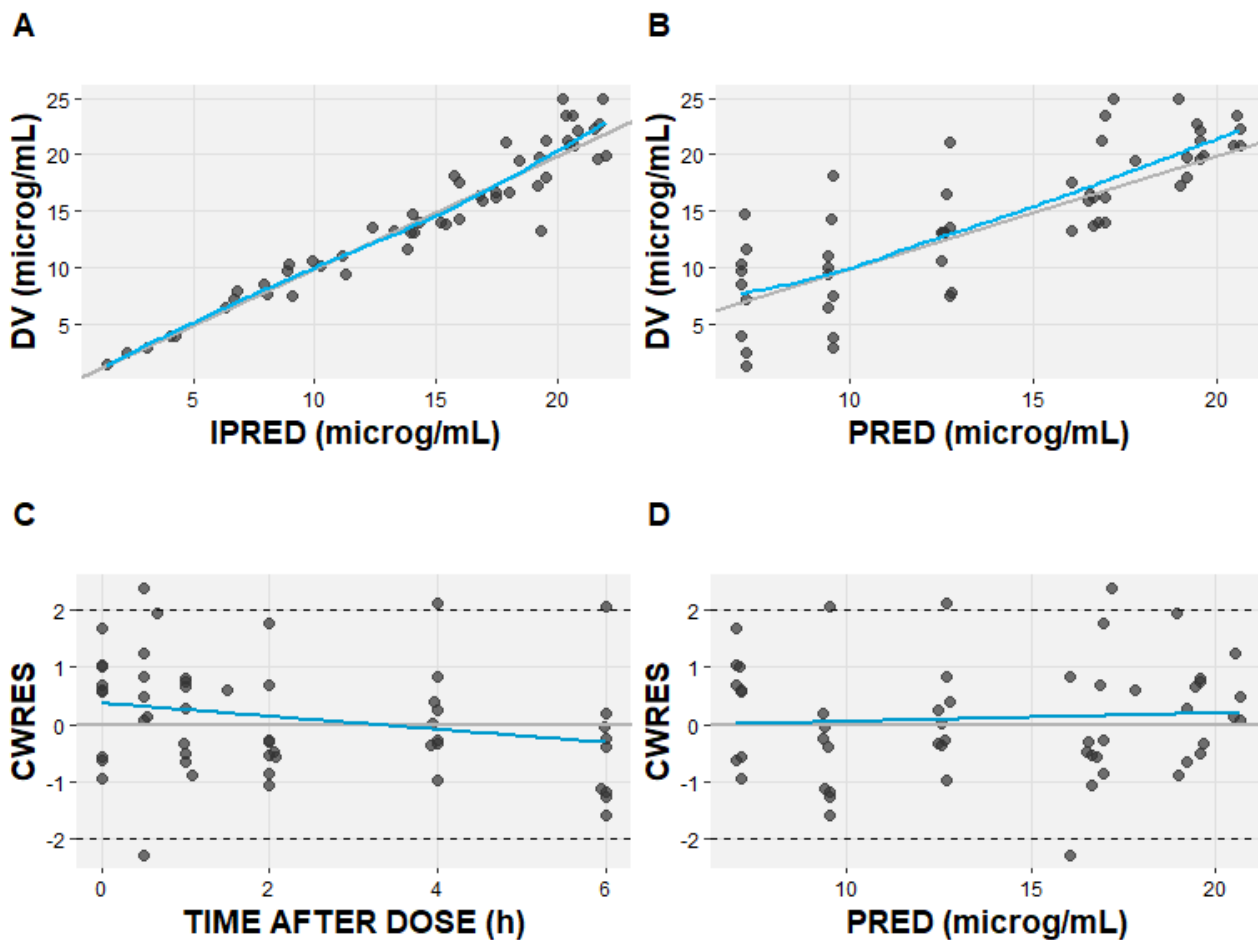
U Tabeli 4.2.5 koristeći procjenjene individualne primarne FK parametre, izračunate su individualne vrijednosti konstante brzine eliminacije, poluvremena eliminacije i uz podatak o doznom režimu i stepenu vezivanja za proteine plazme izračunat je  $fAUC_{24}$ , koji je iskorišćen za korelacionu analizu sa  $C_{min,ss}$  (poglavlje 4.1, Slika 4.1.2)

**Tabela 4.2.5** Izračunate vrijednosti individualnih vrijednosti konstante brzine eliminacije, poluvremena eliminacije i  $fAUC_{24}$  na osnovu vrijednosti parametara finalnog *PopFK* modela linezolida

<b>ID bolesnika</b>	<b><math>fAUC_{24}</math> [<math>\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}</math>]</b>	<b>Konstanta brzine eliminacije [<math>\text{h}^{-1}</math>]</b>	<b>Poluvrijeme eliminacije [h]</b>
1	312,40	0,1270	5,46
2	340,89	0,1113	6,23
4	207,54	0,3892	1,78
6	425,36	0,0639	10,83
7	303,57	0,1527	4,54
8	215,01	0,3159	2,19
9	254,33	0,2225	3,12
10	327,02	0,1128	6,14
11	434,67	0,0623	11,12

$fAUC_{24}$  – površina ispod krive koncentracija-vrijeme tokom 24 sata slobodne frakcije lijeka.

Osim numeričke adekvatnosti dobijenih parametara, neophodno je izvršiti i vizuelnu procjenu adekvatnosti modela. *GOF* finalnog *PopFK* modela linezolida pokazuju dobro slaganje između izmjerenih i individualno, kao i populaciono, predviđenih koncentracija linezolida (Slika 4.2.4).



**Slika 4.2.4** Dijagrami za procenu kvaliteta (*GOF*) finalnog farmakokinetičkog modela linezolida. (A) – Izmjerene (*DV*) naspram individualno predviđenih koncentracija linezolida (*IPRED*); (B) – Izmjerene (*DV*) naspram populaciono predviđenih koncentracija linezolida (*PRED*); (C) – Kondicionalni ponderisani reziduali (*CWRES*) naspram vremena nakon doze; (D) – Kondicionalni ponderisani reziduali naspram populaciono predviđene koncentracije linezolida (*PRED*). Puna plava linije predstavljaju liniju identiteta, a siva linija regresionu liniju.

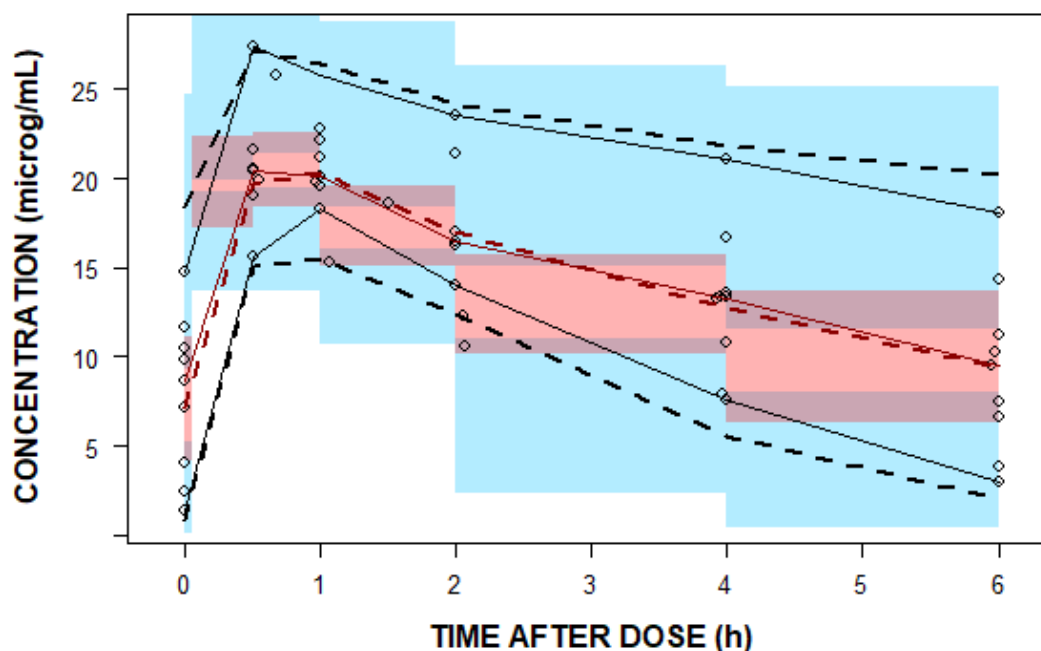
Pomoću *bootstrap* tehnike urađena je interna validacija finalnog *PopFK* modela, pri čemu je kreirano 1000 novih setova (uzoraka) podataka primjenom slučajnog uzorkovanja sa ponavljanjem. *Bootstrap* analizom su procenjene vrijednosti parametara linezolida za svaki od setova podataka uz parametar preciznosti, a potom su izračunate medijane i percentilni 95% interval poverenja zasnovan na *bootstrap* metodi (Tabela 4.2.6).

**Tabela 4.2.6** Procjenjene vrijednosti finalnog *PopFK* modela linezolida uz tehniku umnožavanja (*bootstrap*)

Parametar [jedinica]	<i>Bootstrap</i> medijana	<i>Bootstrap</i> 2,50-97,50 percentil
<i>Vd</i> [L]	41,10	30,57 – 51,77
<i>CL</i> [L/h]	5,88	4,98 – 7,10
Proporcionalna rezidualna greška	0,112	0,079 – 0,148
Interindividualna varijabilnost u <i>Vd</i> [%]	33,69	16,11 – 44,96
Interindividualna varijabilnost u <i>CL</i> [%]	23,17	13,03 – 31,25
Kovarijansa <i>Vd</i> – <i>CL</i>	-0,0774	-0,1353 – -0,0212

*CL* – klirens, *Vd* – volumen distribucije.

Grafikon *VPC* prikazuje dobre prediktivne karakteristike finalnog modela (Slika 4.2.5). Izmjerene koncentracije linezolida prikazane su otvorenim crnim krugovima, dok puna crvene linija prikazuje 50. percentil, a pune crne linije predstavljaju 5. i 95. percentil izmjerenih vrijednosti. Osjenčeni dio se odnosi na 95% *CI* odgovarajućih percentila baziranih na simulacijama. Analizom grafikona uočava se da su medijana, kao i 5. i 95. percentil izmjerenih koncentracija, u značajnoj mjeri obuhvaćeni 95% *CI* predviđenih vrijednosti dobijenih simulacijom modela.

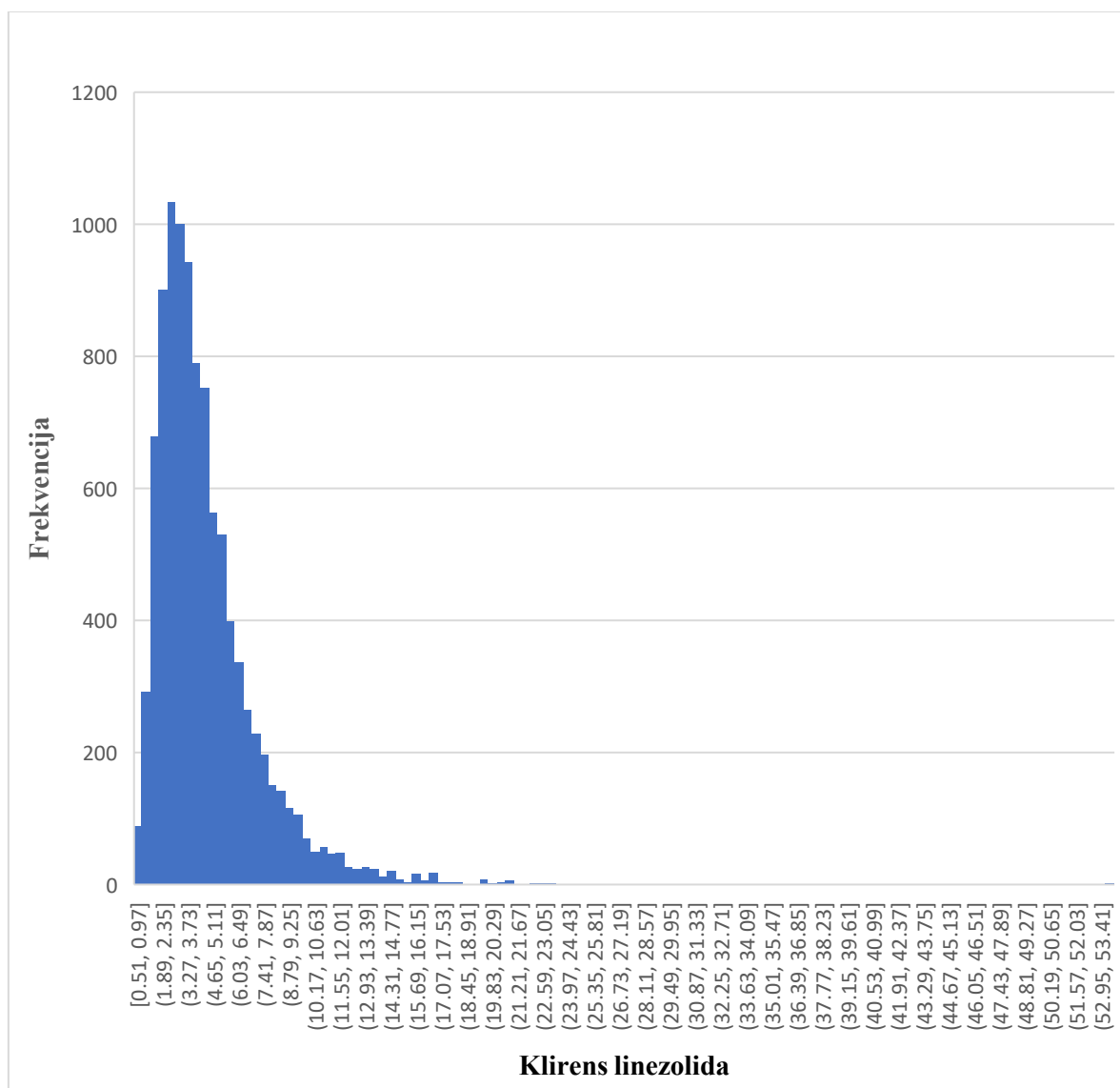


**Slika 4.2.5** Vizuelna prediktivna procjena finalnog populacionog farmakokinetičkog (*PopFK*) modela. Otvoreni crni krugovi predstavljaju izmjerene koncentracije linezolida. Puna crvena linija

predstavlja 50. percentil, a pune crne linije predstavljaju 5. i 95. percentil izmjerenih vrijednosti. Crveno osjenčeno područje predstavlja 95% *CI* za medijanu bazirane na simulaciji, dok plava polja predstavljaju 95% *CI* oko 5. i 95. percentila predviđenih podataka. Isprekidane crvene i crne linije predstavljaju 50. percentil, odnosno 5. i 95. percentil predviđenih vrijednosti.

### 4.3 Vjerovatnoća postizanja ciljnih vrijednosti FK-FD indeksa

U okviru našeg istraživanja, primjenili smo razvijeni *PopFK* model za simulaciju FK profila linezolida kod 5000 virtuelnih bolesnika pomoću Monte-Karlo simulacije. Simulacije su obuhvatile dva različita režima doziranja: 600 mg linezolida primenjenog putem intravenske infuzije svakih 8 sati, odnosno svakih 12 sati. Na Slikama 4.3.1 i 4.3.2 prikazana je distribucija simuliranih individualnih vrijednosti *CL* linezolida, dok su u Tabelama 4.3.1 i 4.3.2 prikazane vrijednosti medijana *CL*, *Vd* i *C<sub>min</sub>* za oba navedena režima doziranja.

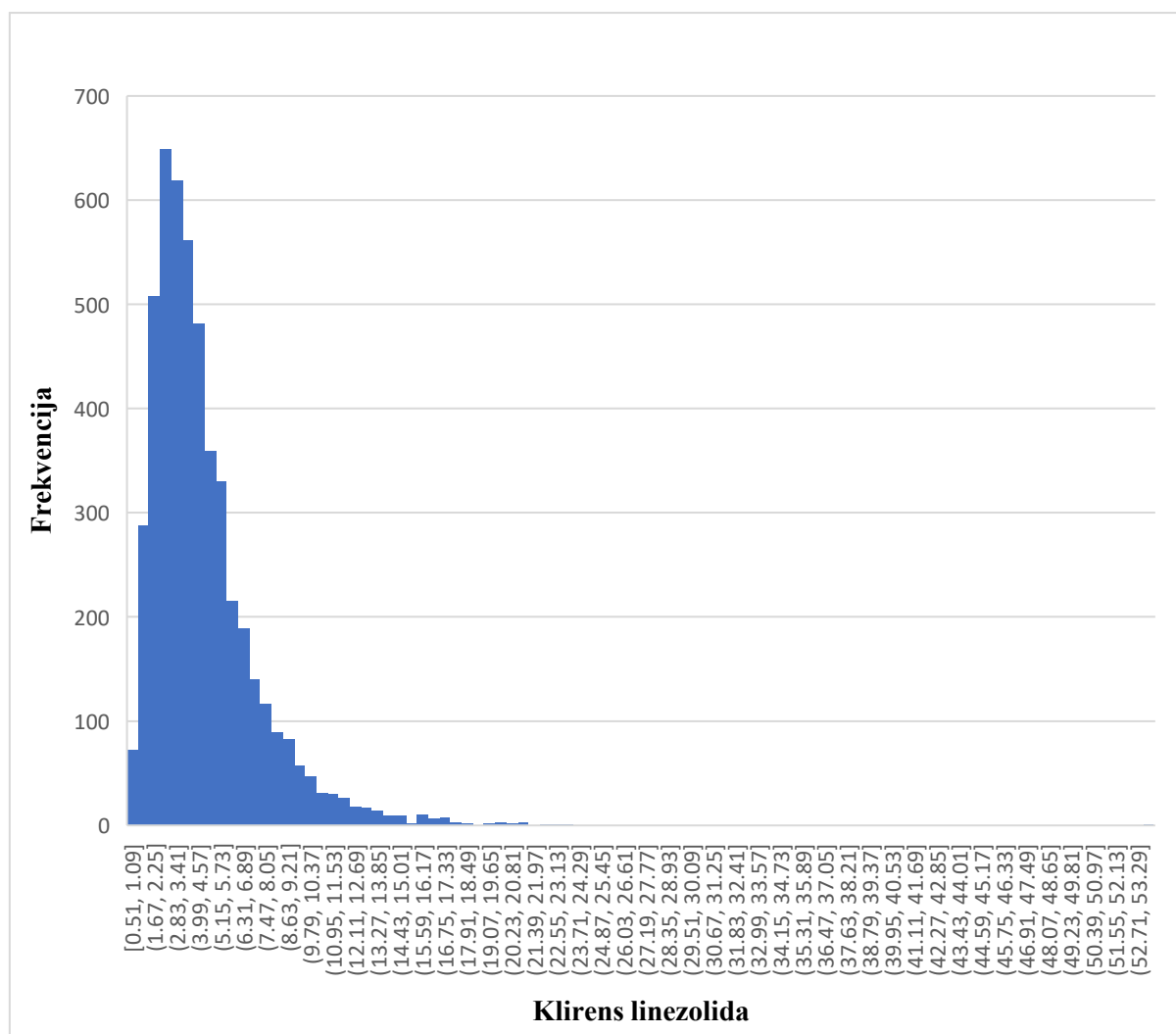


**Slika 4.3.1** Distribucija simuliranih individualnih vrijednosti klirensa (*CL*) linezolida za režim doziranja 600 mg svakih 8 h.

**Tabela 4.3.1** Vrijednosti medijana  $CL$ ,  $Vd$  i  $C_{min}$  za režima doziranja 600 mg svakih 8 h

Parametri [jedinica]	Medijana	2,5 percentila	97,5 percentila	SD	CV	CV*CV
$CL$ [L/h]	3,77	1,28	11,83	2,83	0,64	0,40
$Vd$ [L]	26,89	23,16	31,40	2,11	0,08	0,01
$C_{min}$ [mg/L]	11,22	0,74	50,47	13,52	0,92	

$C_{min}$  – minimalna koncentracija linezolida,  $CL$  – klirens,  $CV$ – koeficijent varijacije,  $CV*CV$  – kvadrat koeficijenta varijacije,  $SD$  – standardna devijacija,  $Vd$  – volumen distribucije.



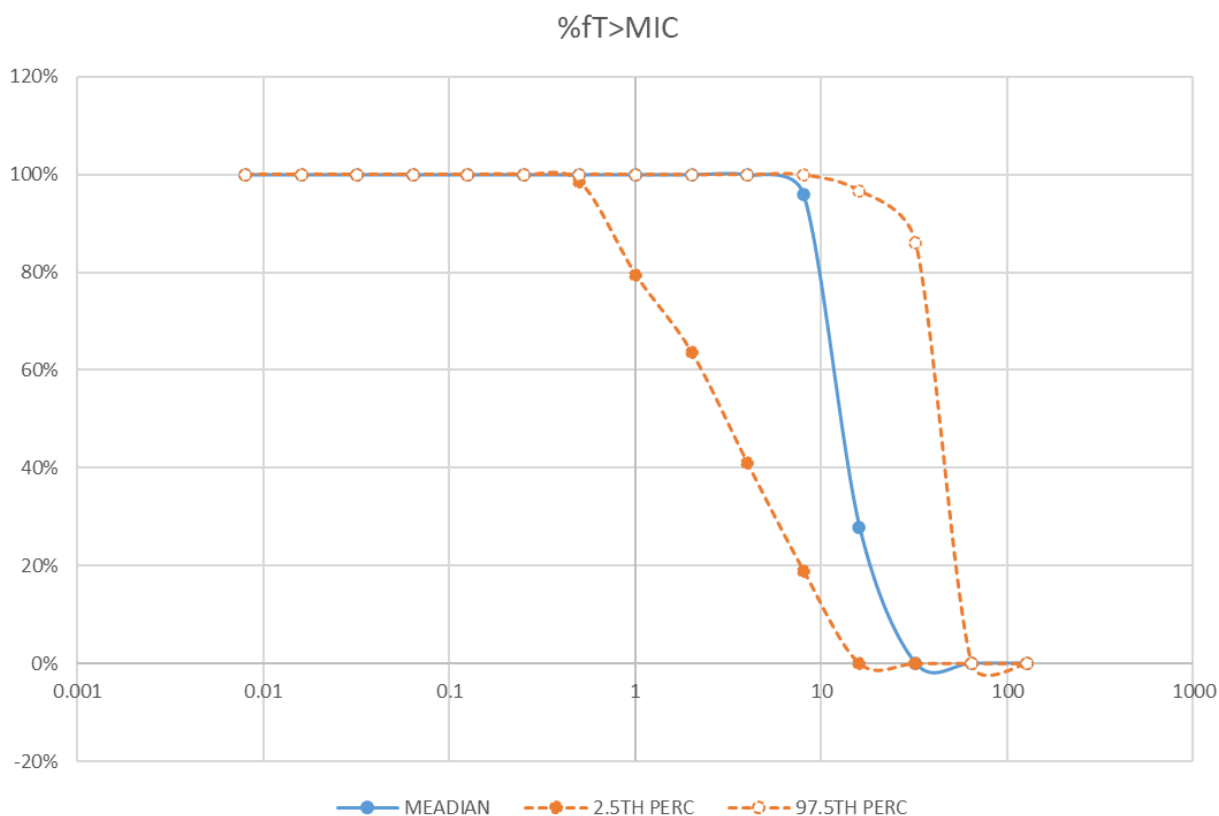
**Slika 4.3.2** Distribucija simuliranih individualnih vrijednosti klirensa ( $CL$ ) linezolida za režim doziranja: 600 mg svakih 12 h.

**Tabela 4.3.2** Vrijednosti medijana  $CL$ ,  $Vd$  i  $C_{min}$  za režima doziranja 600 mg svakih 12 h

Parametri [jedinica]	Medijana	2,5 percentila	97,5 percentila	SD	CV	CV*CV
$CL$ [L/h]	3,77	1,28	11,83	2,83	0,64	0,40
$Vd$ [L]	26,89	23,16	31,40	2,11	0,08	0,01
$C_{min}$ [mg/L]	5,29	0,13	30,51	8,39	1,08	

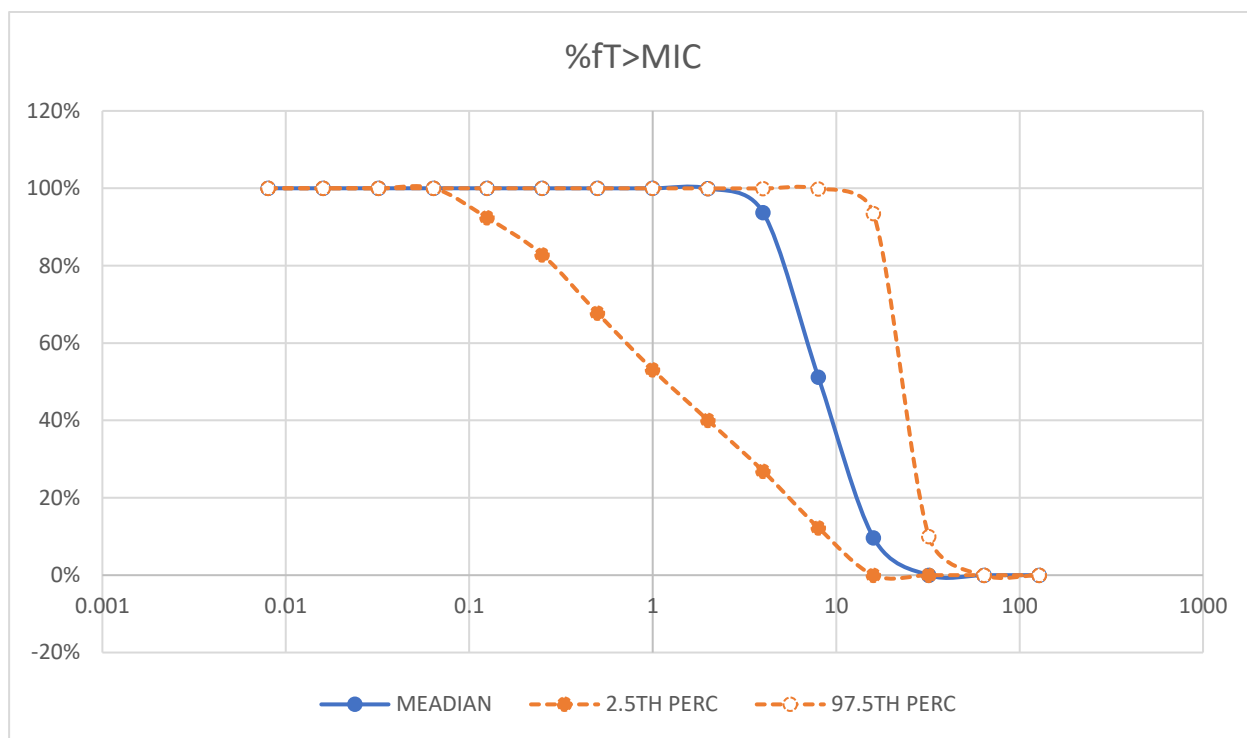
$C_{min}$  – minimalna koncentracija linezolida,  $CL$  – klirens,  $CV$ – koeficijent varijacije,  $CV*CV$  – kvadrat koeficijenta varijacije,  $SD$  – standardna devijacija,  $Vd$  – volumen distribucije.

Farmakodinamičke simulacije su provedene kako bi se procijenila  $PTA$  za oba ispitivana režima doziranja linezolida: 600 mg svakih 8 sati i 600 mg svakih 12 sati (Slika 4.3.3 i 4.3.4). Analizirana je povezanost između postotka vremena u kojem koncentracija lijeka prelazi minimalnu inhibitornu koncentraciju ( $\%fT > MIC$ ) i različitih vrijednosti  $MIC$ -a. Vrijednost nevezanog oblika linezolida je postavljena na 69%. Na Slici 4.3.3 za režim doziranja 600 mg svakih 8 sati prikazane su vrijednosti  $PTA$  za medijanu, 2,5. percentil i 97,5. percentil.  $MIC$  vrijednosti od 0,008 do 1 mg/L, medijana  $PTA$  iznosi 100%. Sa povećanjem  $MIC$  na 2 mg/L, medijana  $PTA$  se smanjuje na 99,9%, a zatim naglo pada na 27,9% kod  $MIC$  od 16 mg/L. Kod  $MIC$  vrijednosti iznad 16 mg/L,  $PTA$  je blizu nule.



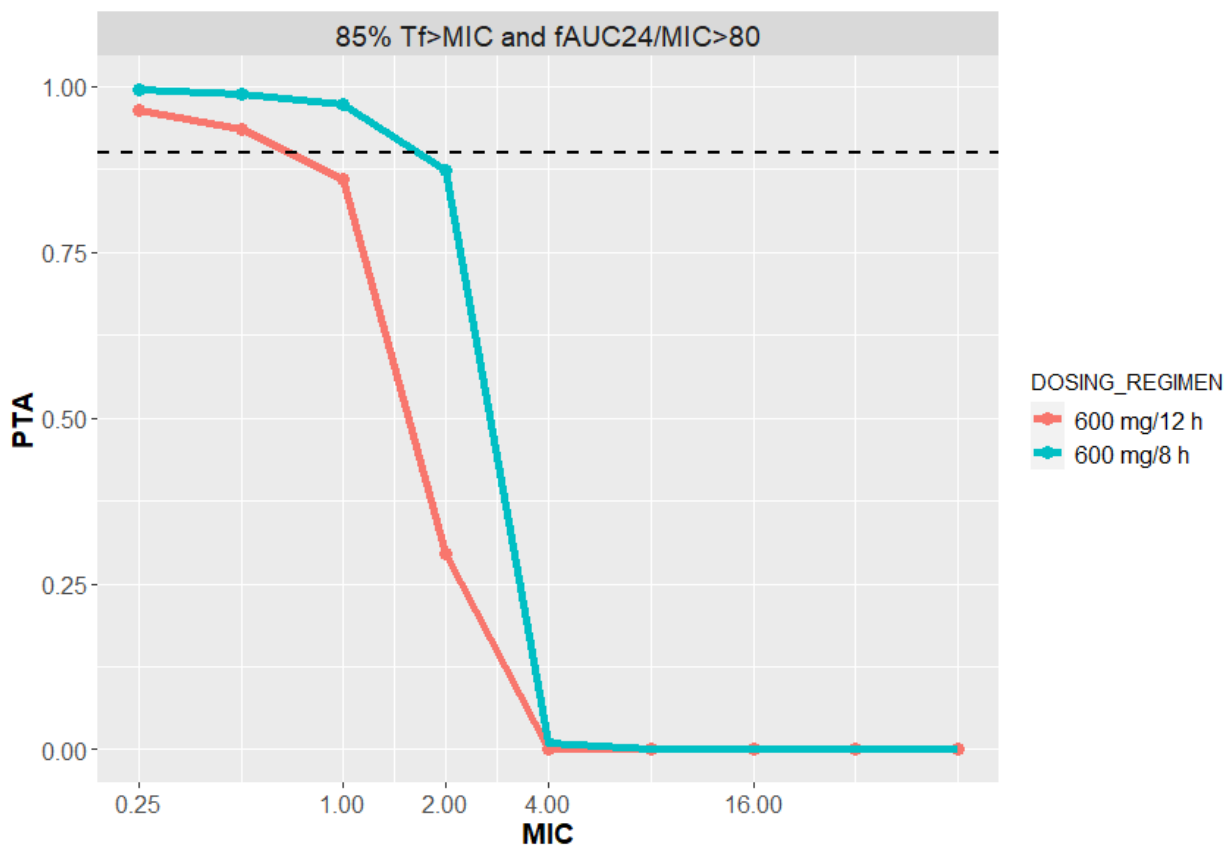
**Slika 4.3.3** Vjerovatnoća postizanja cilja  $\%fT > MIC$  za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 8 sati.

Na Slici 4.3.4 prikazani su rezultati simulacija za režim doziranja 600 mg svakih 12 sati. Za ovaj režim, kod  $MIC$  vrijednosti 1 mg/L, medijana  $PTA$  iznosi 99.9%, dok kod 2 mg/L iznosi 94%. Kod  $MIC$  vrijednosti od 8 mg/L, medijana  $PTA$  iznosi 51%, a kod viših  $MIC$  vrijednosti  $PTA$  za medijan je blizu 0%.

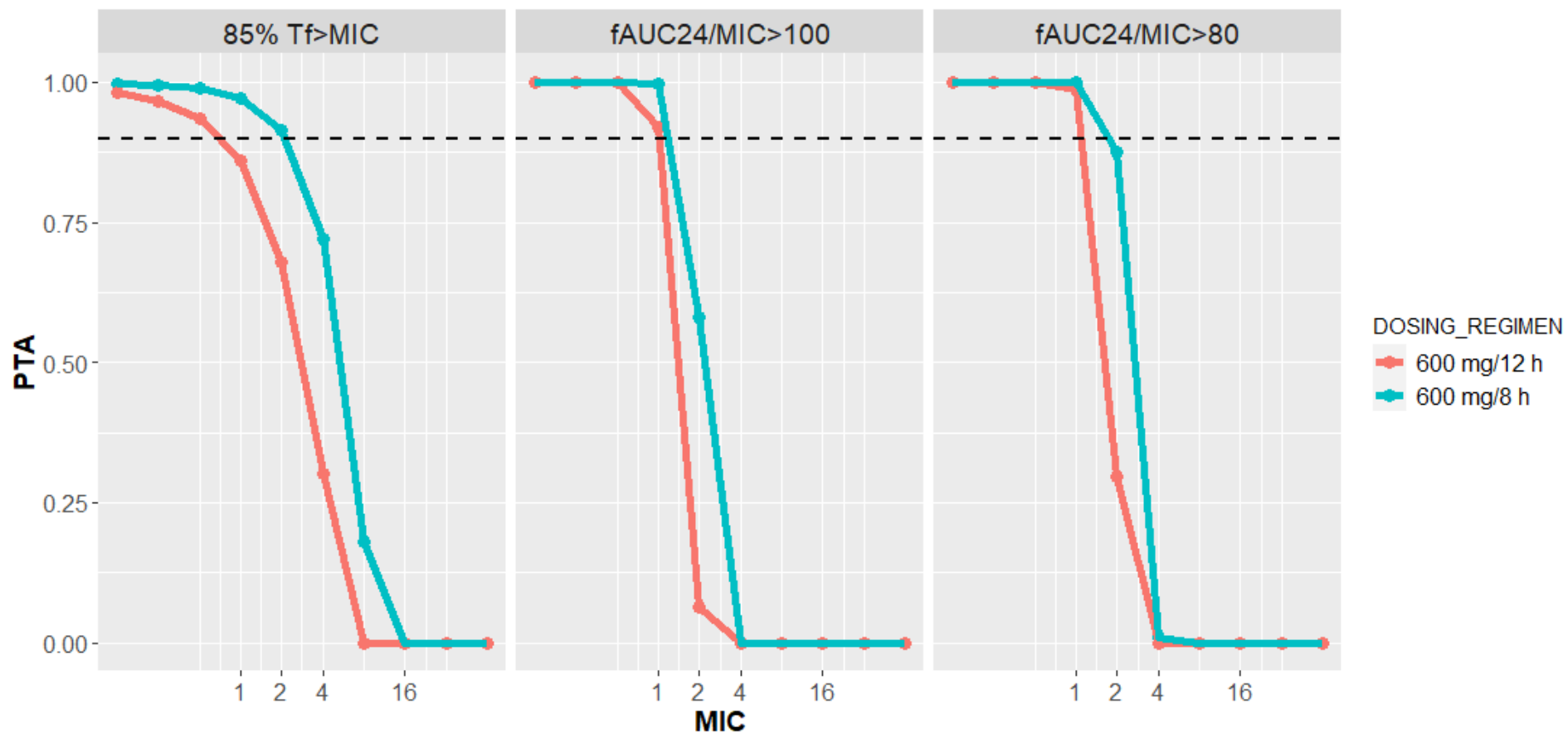


**Slika 4.3.4** Vjerovatnoća postizanja cilja  $\%fT>MIC$  za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 12 sati.

Za svaki simulirani profil, izračunate su individualne vrijednosti  $AUC$ , uzimajući u obzir zavisnost ovog parametra od primenjene doze. U cilju procjene  $PTA$  korištene su sledeće ciljne vrijednosti FK-FD indeksa u analizi:  $85\%T>MIC$ ,  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$ . Primjenom ovih ciljnih vrijednosti FK-FD indeksa, izračunata je vjerovatnoća postizanja terapijskog cilja ( $PTA$ ) za oba ispitivana režima doziranja linezolida. Upoređena je efikasnost različitih režima doziranja i procjenjena njihova sposobnost da dostignu željene terapijske ciljeve u simuliranoj populaciji bolesnika (Slika 4.3.5 i 4.3.6).



**Slika 4.3.5** Vjerovatnoća postizanja ciljnih vrijednosti (*PTA*) za kombinovan prikaz  $85\%T > MIC$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  u odnosu na minimalnu inhibitornu koncentraciju (*MIC*) pri dva režima doziranja linezolida.



**Slika 4.3.6** Vjerovatnoće postizanja ciljnih farmakokinetičko-farmakodinamičkih parametara (*PTA*) pri različitim doziranjima linezolida u odnosu na vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (*MIC*).

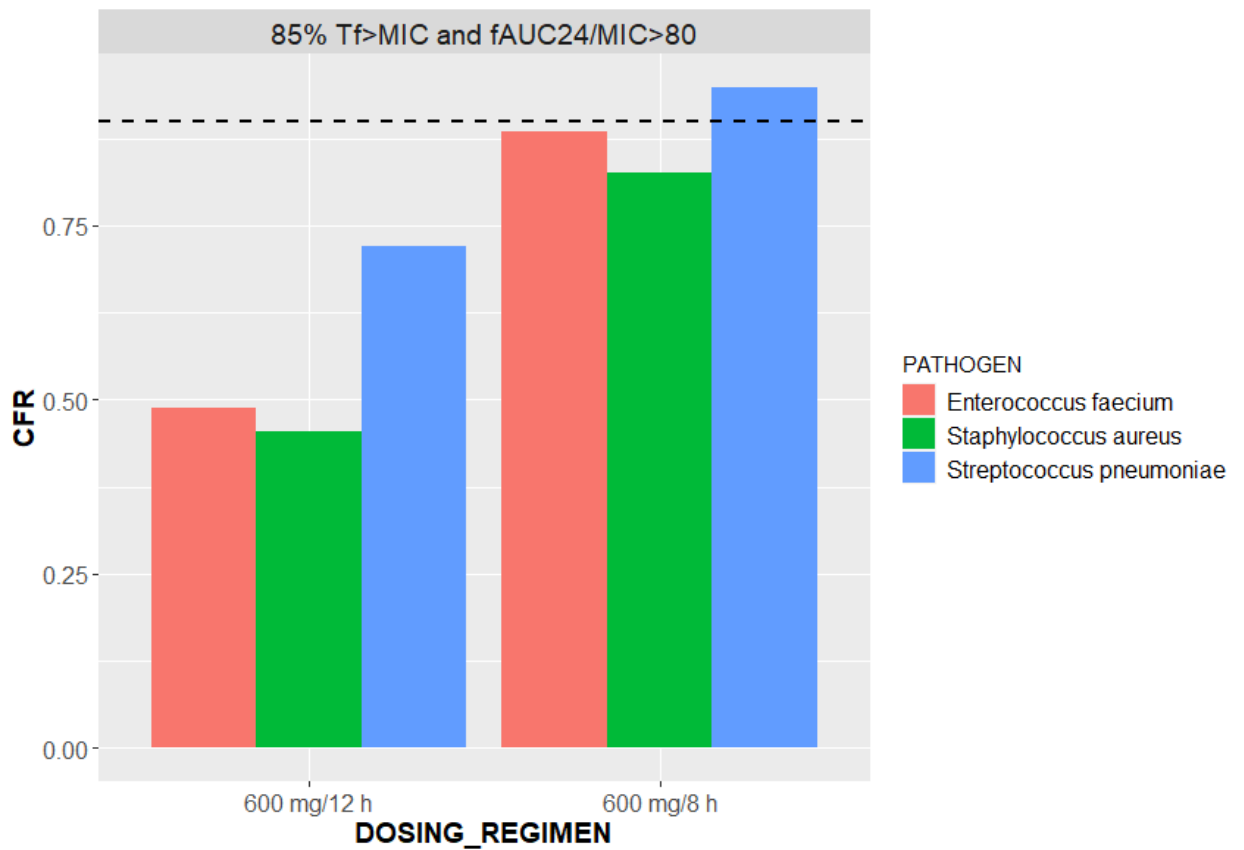
Vrijednosti *PTA* procijenjenih za različite *MIC* linezolida kod režima doziranja 600 mg svakih 8 sati i 600 mg svakih 12 sati dati su u Tabeli 4.3.3. Za režim doziranja 600 mg svakih 8 sati, visoke *PTA* vrijednosti (>0,95) zabilježene su za *MIC* vrijednosti 0,25 mg/L, 0,5 mg/L i 1 mg/L. *PTA* za *MIC* vrijednost 2 mg/L je manja od 0,9, dok su za *MIC* vrijednosti  $\geq 4$  mg/L *PTA* vrijednosti bile blizu nule. Za režim doziranja 600 mg svakih 12 sati, visoke *PTA* vrijednosti (>0,9) uočene su samo za *MIC* vrijednosti 0,25 mg/L i 0,5 mg/L.

**Tabela 4.3.3** Vjerovatnoća postizanja terapijskog cilja za različite *MIC* vrijednosti

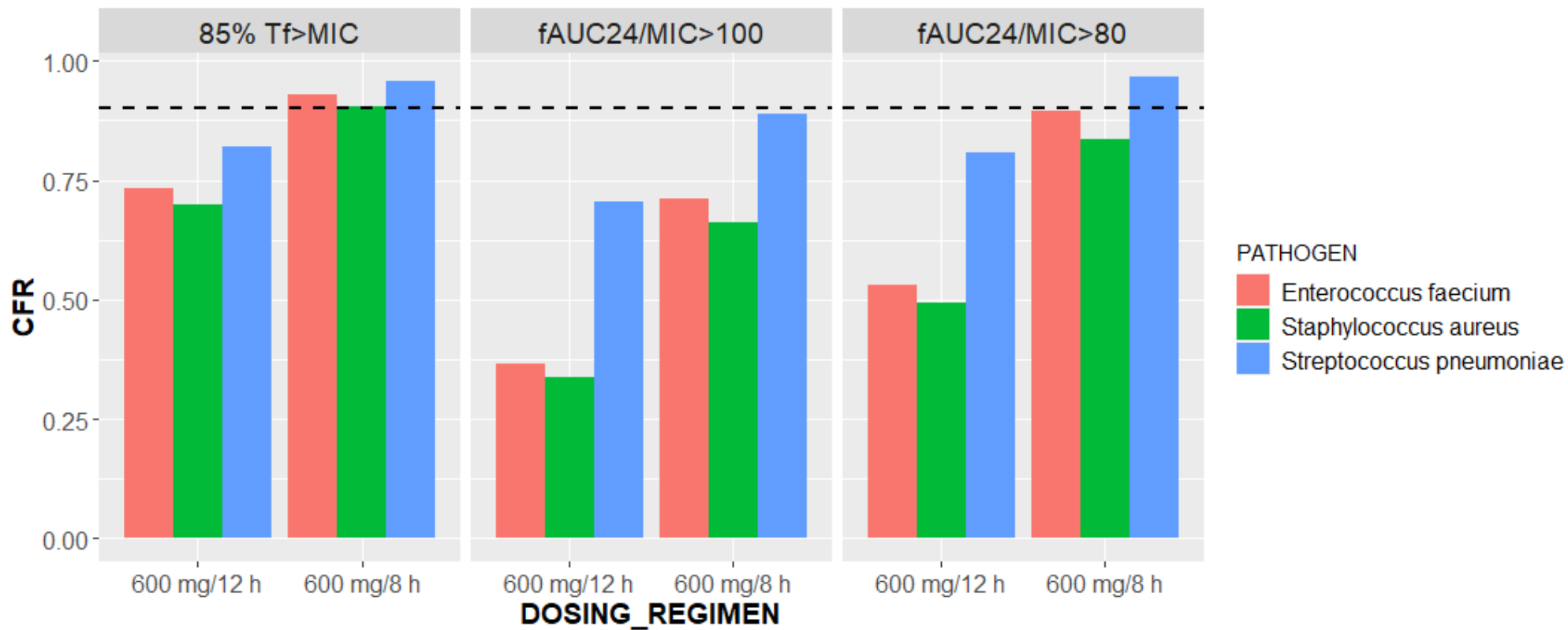
<i>MIC</i> [mg/L]	<i>PTA</i> za 600 mg/8 sati	<i>PTA</i> za 600 mg/12 sati
0,25	1,00	0,96
0,5	0,99	0,93
1	0,97	0,86
2	0,87	0,30
4	0,01	0,00
8	0,00	0,00
16	0,00	0,00
32	0,00	0,00
64	0,00	0,00

*MIC* – minimalna inhibitorna koncentracija, *PTA* – vjerovatnoća postizanja terapijskog cilja

Kumulativne frakcije odgovora (*CFR*) su izračunate na osnovu simuliranih vjerovatnoća *PTA* i distribucija *MIC* prema *EUCAST* standardima za tri selektovana patogena (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*). Analiza je sprovedena za svaki od FK-FD ciljeva, kao i za oba režima doziranja linezolida (Slika 4.3.5 i 4.3.6).



**Slika 4.3.7** Kumulativne frakcije odgovora (*CFR*) za tri najčešća patogena za kombinovan prikaz postizanja targeta  $85\%T > MIC$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  pri različitim režimima doziranja linezolida.



**Slika 4.3.8** Kumulativne frakcije odgovora (*CFR*) za tri najčešća patogena za svaki od farmakokinetičko-farmakodinamičkih (FK-FD) indeksa pri različitim doziranjima linezolida.

Rezultati su zasebno prikazani tabelarno za svaki režim doziranja linezolida: 600 mg svakih 8 sati i 600 mg svakih 12 sati. Za režim doziranja 600 mg svakih 8 sati (Tabela 4.3.4), najveće *CFR* vrijednosti uočene su za indeks  $85\%T > MIC$ . Slično visoke *CFR* vrijednosti zabilježene su i za indeks  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$ , dok su za indeks  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$ , *CFR* vrijednosti bile nešto niže, ali i dalje ukazuju na dobru vjerovatnoću postizanja cilja. Sa druge strane, režim doziranja 600 mg svakih 12 sati (Tabela 4.3.5) pokazao je uopšteno niže *CFR* vrijednosti u poređenju sa režimom 600 mg svakih 8 sati. Najviše *CFR* vrijednosti za ovaj režim također su uočene za indeks  $85\%T > MIC$ , ali su bile niže nego kod režima 600 mg svakih 8 sati za sva tri patogena. Značajno niže *CFR* vrijednosti zabilježene su za cilj  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$ , posebno za *Enterococcus faecium* (0,37) i *Staphylococcus aureus* (0,34), što pokazuje manju vjerovatnoću postizanja tog FK-FD indeksa sa ovim režimom doziranja.

**Tabela 4.3.4** Kumulativne frakcije odgovora (*CFR*) za tri najčešća patogena za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 8 sati

Ciljne vrijednosti FK/FD indeksa	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
$85\%T > MIC$	0,93	0,91	0,96
$fAUC_{24}/MIC \geq 80$	0,89	0,83	0,97
$fAUC_{24}/MIC \geq 100$	0,71	0,66	0,89

$fAUC_{24}/MIC$  – odnos površina ispod krive koncentracija-vrijeme tokom 24 h i *MIC*.

$C_{max}/MIC$  – odnos maksimalne koncentracije slobodnog lijeka i *MIC*.

$\%T > MIC$  – procenat vremena tokom kojeg koncentracija slobodnog lijeka ostaje iznad *MIC*.

**Tabela 4.3.5** Kumulativne frakcije odgovora (*CFR*) za tri najčešća patogena za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 12 sati

Ciljne vrijednosti FK/FD indeksa	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
$85\%T > MIC$	0,73	0,70	0,82
$fAUC_{24}/MIC \geq 80$	0,53	0,49	0,81
$fAUC_{24}/MIC \geq 100$	0,37	0,34	0,70

$fAUC_{24}/MIC$  – odnos površina ispod krive koncentracija-vrijeme tokom 24 h i *MIC*.

$C_{max}/MIC$  – odnos maksimalne koncentracije slobodnog lijeka i *MIC*.

$\%T > MIC$  – procenat vremena tokom kojeg koncentracija slobodnog lijeka ostaje iznad *MIC*.

#### 4.4 Ispitivanje uticaja faktora na pojavu trombocitopenije – bezbjednosni profil

U ovaj dio istraživanja uključeno je svih 11 bolesnika identifikovanih na *V-V ECMO* terapijskom modelu liječenje sa istovremenom primjenom linezolida 600 mg svakih 8 sati radi praćenja bezbjednosnog profila. Pregled demografskih i kliničkih karakteristika dati su u Tabelama 4.4.1 i 4.4.2. U ovom dijelu rezultata obuhvaćeno je svih 66 vrijednosti koncentracije linezolida.

U ispitivanoj grupi bolesnika nije zabilježen nijedan slučaj ciroze jetre ili hematološkog maligniteta. Analiza komorbiditeta pokazala je da su dva bolesnika imala hipertenziju, dok su ostali komorbiditeti, uključujući hipotireoidizam, dijabetes melitus, Parkinsonovu bolest i bronhijalnu astmu, bili zastupljeni pojedinačno kod različitih bolesnika. Na osnovu ovih podataka isključena je mogućnost uticaja prisutnih komorbiditeta na vrijednosti trombocita pošto nemaju uticaj na njih. Procjena težine bolesti na prijemu u Kliniku, izražen kroz *SAPS II* skor, pokazala je medijanu od 21 (*IQR*: 19–27). Medijana broja trombocita na prijemu iznosila je 155 (*IQR*: 141–256). Procjenjena težina organskog oštećenja, na dan uzimanja FK uzoraka linezolida, izražena je kroz *SOFA* skor imala je medijanu 9 (*IQR*: 7–19).

**Tabela 4.4.1** Demografske i kliničke karakteristike bolesnika u analizi bezbjednosti linezolida

<b>PARAMETRI [jedinica]</b>	<b>Broj (%) / Medijana (<i>IQR</i>)</b>
Starost [godine]	40 (32–48)
Muškarci/Žene	6 (54,55)/5 (45,45)
Tjelesna masa [kg]	90 (75–100)
<i>BMI</i> [kg/m <sup>2</sup> ]	27,7 (24,8–31,9)
<i>SAPS II</i>	21 (19–27)
<b>Biohemijskih parametri na prijemu</b>	
Leukociti [10 <sup>9</sup> /L]	11,92 (6,72–21,6)
Eritrociti [10 <sup>12</sup> /L]	4,79 (3,6–5,3)
Hemoglobin [g/L]	139 (110–156)
Trombociti [10 <sup>9</sup> /L]	155 (141–256)
<i>CRP</i> [mg/L]	51,4 (31,5–138)

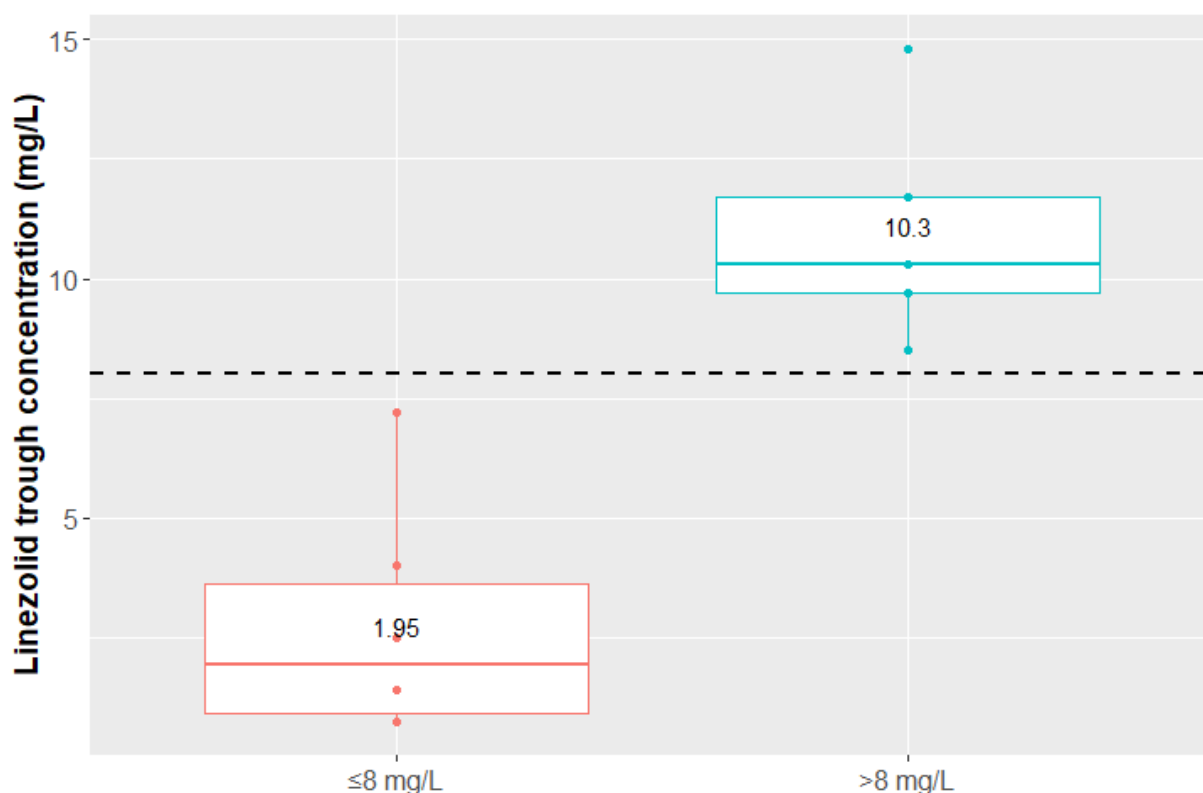
*BMI* – indeks tjelesne mase, *CRP* – C-reaktivni protein, *IQR* – interkvartilni opseg, *SAPS II* – pojednostavljeni skor akutne fiziologije II.

**Tabela 4.4.2** Parametri bubrežne funkcije, koagulacije i *V-V ECMO* podataka bolesnika u analizi bezbjednosti linezolida

<b>PARAMETRI [jedinica]</b>	<b>Broj (%) / Medijana (IQR)</b>
<b>Biohemijskih parametara na prijemu</b>	
Koncentracija serumskog kreatinina [ $\mu\text{mol/L}$ ]	70 (60–99)
Urea [ $\text{mmol/L}$ ]	5,5 (4,6–8,9)
Bilirubin [ $\mu\text{mol/L}$ ]	11 (8,7–14,4)
Albumin [ $\text{g/L}$ ]	32 (30–36)
Ukupni proteini [ $\text{g/L}$ ]	60 (55–65)
D–dimer [ $\text{mg/L}$ ]	1,67 (0,8–7,32)
Protrombinsko vrijeme [INR]	1,06 (0,93–1,1)
Fibrinogen [ $\text{g/L}$ ]	4,6 (2,9–6)
<b>ECMO podaci na dan prikupljanja FK uzoraka</b>	
ECMO protok [ $\text{L/min}$ ]	4,6 (3,4–5,67)
ECMO centrifugalna brzina pumpe [obr/min]	3500 (2900–3800)
ECMO protok gasa [ $\text{L/min}$ ]	6 (5–7)
Broj ECMO dana prije uzimanja FK uzorka	4 (3–7)

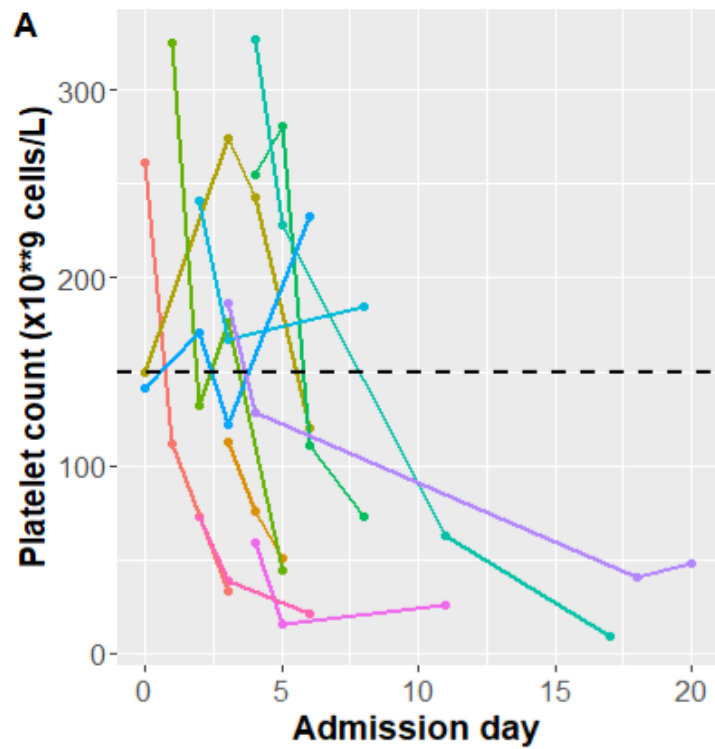
*ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *INR* – internationalni normalizovani omjer, *IQR* – interkvartilni opseg.

Vrijednost medijane  $C_{min}$  linezolida kod svih 11 bolesnika bila je 7,85 mg/L (*IQR* 1,95–11). Kod dva bolesnika, vrijednosti serumske koncentracije linezolida izmjerene su ispod limita kvantifikacije i označene su sa vrijednošću 0,75 mg/L. Značajan procenat bolesnika imao je koncentracije izvan preporučenog terapijskog raspona. Konkretno, 45% bolesnika imalo je koncentracije iznad 8 mg/L, dok je 27% imalo koncentracije ispod ove vrijednosti. Ova distribucija koncentracija poslužila je kao osnova za podjelu bolesnika u dve grupe za dalju analizu, Grupa  $C_{min} \leq 8$  mg/L i Grupa  $C_{min} > 8$  mg/L (Slika 4.4.1).

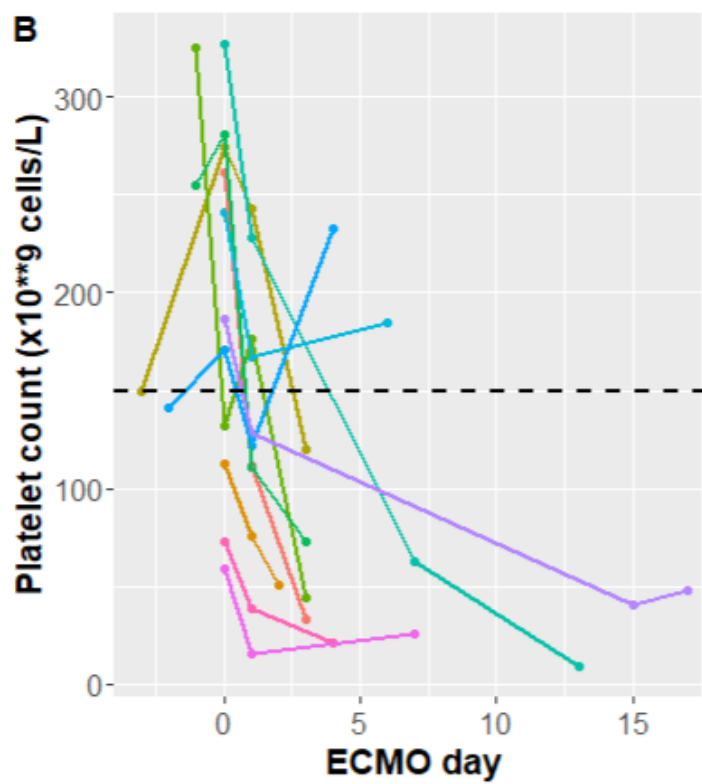


**Slika 4.4.1** Distribucija koncentracija linezolida u odnosu na graničnu vrijednost od 8 mg/L za obe grupe. Dijagram prikazuje medijanu (horizontalna linija unutar pravougaonika), interkvartilni raspon (25. do 75. percentil, predstavljen pravougaonikom) i ekstremne vrijednosti. Isprekidana linija označava graničnu koncentraciju od 8 mg/L.

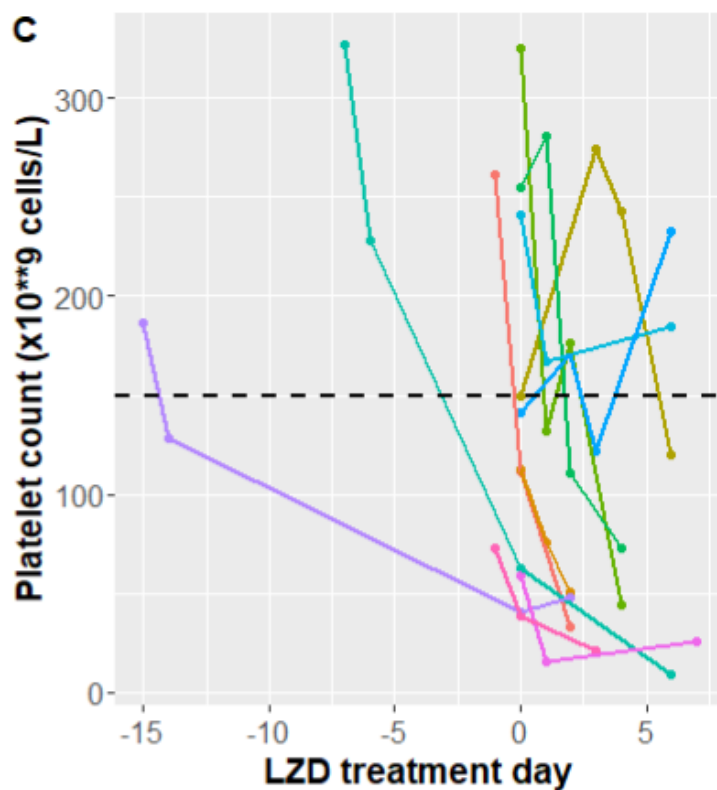
Broj trombocita praćen je u četiri unaprijed definisane ključne vremenske tačke opisane u dijelu 3.1.3 i 3.1.4. U prvom dijelu analize posmatrane su vrijednosti trombocita na dan prijema bolesnika u Kliniku, na dan uključivanja *V-V ECMO* terapijskog modela (*ECMO* dan 0) i na dan uključivanja linezolida u terapiju (LZD start) prikazane na Slikama 4.4.2-4. U prikazanom trendu trombocita vidi se smanjenje u njihovom broju od prijema do LZD start, sa prisutnom trombocitopenijom kod devet bolesnika (81.8%) od njih 11 na dan prikupljanja FK uzoraka linezolida (LZD TDM dan). Trend smanjenja broja trombocita za sve bolesnike u značajnim vremeskim tačkama prikazan je na Slici 4.4.5 iz da je medijana na prijemu iznosila 155 (*IQR* 141–256), dok je na dan uzimanja FK uzoraka zabilježeno smanjenje broja na vrijednost medijane 48 (*IQR* 26–98), što predstavlja redukciju od 69,03%.



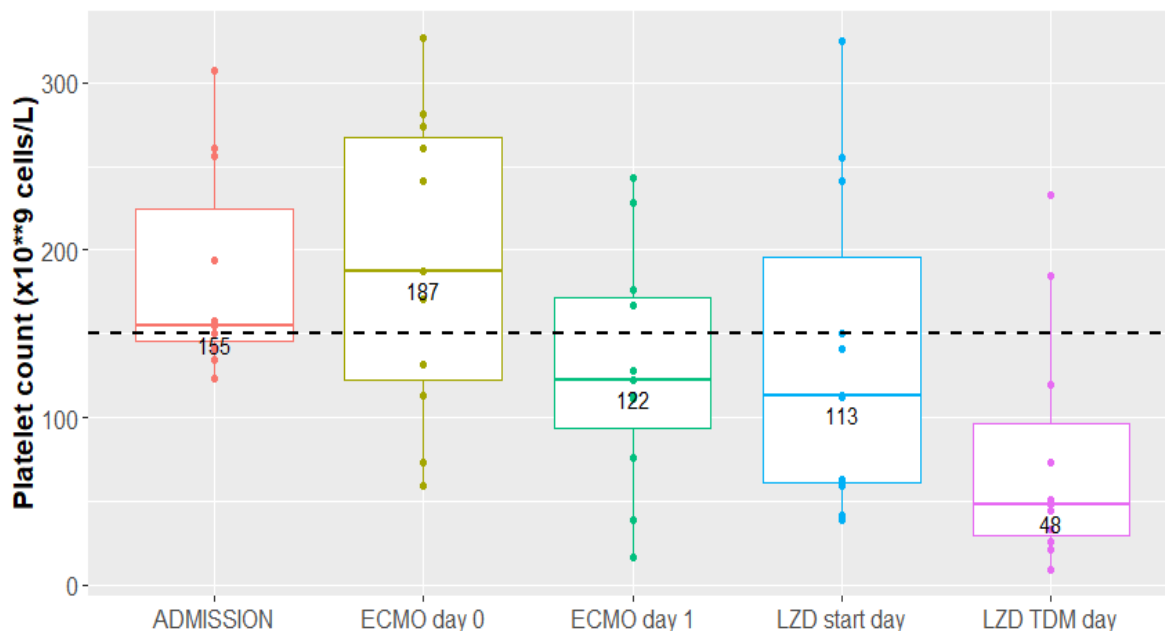
Slika 4.4.2 Prikaz promjene trombocita za svakog bolesnika pojedinačno od dana prijema.



Slika 4.4.3 Prikaz promjene trombocita za svakog bolesnika pojedinačno od dana na ECMO.



**Slika 4.4.4** Prikaz promjene trombocita za svakog bolesnika pojedinačno u odnosu na početak terapije linezolidom (LZD).



**Slika 4.4.5** Trend smanjenja broja trombocita za sve bolesnike u značajnim vremenskim tačkama. Dijagrami omogućava poređenje medijana i interkvartilnih raspona (25. i 75. percentil) broja

trombocita u različitim fazama liječenja. Referentna vrijednost trombocita ( $150 \times 10^9/L$ ) označena je isprekidanom linijom.

Izvršena je komparativna analiza karakteristika bolesnika podjeljenih u dve grupe prema koncentraciji linezolida. Rezultati analize prikazani u Tabeli 4.4.3. Bolesnici u grupi sa nižom koncentracijom linezolida ( $\leq 8 \text{ mg/L}$ ) imali su statistički značajno niže vrijednosti *SOFA* skora i brzine *ECMO* pumpe ( $p < 0,01$ ). Međutim, nije uočena značajna razlika u dužini trajanja terapije linezolidom između ove dve grupe.

**Tabela 4.4.3** Demografske i kliničke karakteristike bolesnika po grupama na osnovu minimalne koncentracije linezolida

PARAMETRI [jedinica mjere]	Vrijednost		<i>p</i> -vrijednost
	medijana ( <i>IQR</i> )/broj (%)		
	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> >8 mg/L	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> ≤8 mg/L	
Muškarci	24 (66,7)	12 (33,3)	<0,01
Žene	6 (20)	24 (80)	<0,01
Tjelesna masa muškarci [kg]	95,5 (79,5–99,5)	102,5 (90–115)	0,221
Tjelesna masa žene [kg]	68 (68–68)	82,5 (72–111,25)	<0,01
<i>SAPS</i> II	21 (14–21)	22,5 (19–27)	0,108
<i>SOFA</i>	10 (9–12)	7,5 (6–11)	<0,01
Broj <i>ECMO</i> dana prije uzimanja FK uzorka	3 (2,5–6,8)	4,3 (2,6–7,5)	0,351
Trajanje primjene linezolida u danima prije uzimanja FK uzorka	3 (2–6)	5 (4–6)	0,228
<i>ECMO</i> dan 1 protok [L/min]	5,0 (4,6–5,16)	4,74 (3,4–5,1)	0,484
<i>ECMO</i> dan 1 centrifugalna brzina pumpe [obr/min]	3200 (3000–3400)	3285 (3000–3450)	1,0
<i>ECMO</i> protok na dan uzimanja FK uzorka [L/min]	5,1 (3,6–5,67)	4,21 (3,4–5,4)	0,352
<i>ECMO</i> centrifugalna brzina pumpe na dan uzimanja FK uzorka [obr/min]	3800 (3700–4000)	3200 (2900–3500)	<0,01

*BMI* – indeks tjelesne mase, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *IQR* – interkvartilni opseg, *SAPS* II – pojednostavljeni skor akutne fiziologije II, *SOFA* – skor za procjenu disfunkcije organa.

Dodatno, primjećeno je da brzina centrifugalne pumpe *ECMO* uređaja od 3500 obrtaja u minuti pokazuje tendenciju uticaja na hematološke parametre. Konkretno, povećana brzina *ECMO* pumpe bila je povezana sa primjetnim trendom opadanja vrijednosti trombocita, leukocita i eritrocita prilikom praćenja ukupnog uzorka bolesnika, što je prikazano u Tabeli 4.4.4.

**Tabela 4.4.4** Uticaji brzine centrifugalne *ECMO* pumpe na krvne elemente

<b>PARAMETRI [jedinica mjere]</b>	<b><i>ECMO</i> dan 1 centrifugalna brzina pumpe &gt;3200 obr/min</b>	<b><i>ECMO</i> dan 1 centrifugalna brzina pumpe ≤3200 obr/min</b>	<b><i>p</i>- vrijednost</b>
Trombociti [10 <sup>9</sup> /L]	122 (112–128)	139 (76–176)	0,642
Leukociti [10 <sup>9</sup> /L]	10,67 (9,03–11,7)	11,7 (9,51–18,25)	0,163
Eritrociti [10 <sup>12</sup> /L]	4,09 (3,76–4,11)	3,87 (3,63–3,95)	0,243
	<b><i>ECMO</i> dan uzimanja uzoraka centrifugalna brzina pumpe &gt; 3500 obr/min</b>	<b><i>ECMO</i> dan uzimanja uzoraka centrifugalna brzina pumpe ≤ 3500 obr/min</b>	
Trombociti [10 <sup>9</sup> /L]	29,5 (22,25–46,5)	73 (44–185)	<0,01
Leukociti [10 <sup>9</sup> /L]	6,25 (3,04–10,04)	13,84 (10,92–18,57)	<0,01
Eritrociti [10 <sup>12</sup> /L]	3,55 (3,29–3,96)	3,65 (3,55–4,36)	0,016

*ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija.

U Tabeli 4.4.5 prikazani su rezultati medijana trombocita između grupa  $C_{min} \leq 8$  mg/L i  $C_{min} > 8$  mg/L u vremenskim tačkama na dan prijema, na *ECMO* dan 0, na *ECMO* dan 1 i na dan *TDM* linezolda gdje je uočena statistički značajna razlika u broju trombocita između grupa u svim vremenskim tačkama.

**Tabela 4.4.5** Vrijednosti trombocita u različitim vremenskim tačkama po grupama na osnovu minimalne koncentracije linezolida

Vremenske tačke	Vrijednost trombocita [ $\cdot 10^9/L$ ], medijan ( <i>IQR</i> )		<i>p</i> -vrijednost
	Grupa $C_{min} >8$ mg/L	Grupa $C_{min} \leq 8$ mg/L	
Na prijemu	194 (150–261)	152,5 (141–158)	0,036
<i>ECMO</i> dan 0	113 (73–261)	214 (171–274)	0,020
<i>ECMO</i> dan 1	76 (39–112)	147,5 (122–176)	<0,01
Dan merenja koncentracije linezolida	26 (21–33)	96,5 (48–185)	<0,01

$C_{min}$  – minimalna koncentracija linezolida, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *IQR* – interkvartilni opseg.

Rezultati prikazani u Tabeli 4.4.6 pokazuju da je bila značajna razlika u tjelesnim masama između polova u grupama  $C_{min} >8$  mg/L i  $C_{min} \leq 8$  mg/L.

**Tabela 4.4.6** Poređenje tjelesne mase između muškog i ženskog pola u grupama na osnovu minimalne koncentracije linezolida

PARAMETRI [jedinica mjere]	Grupa $C_{min} >8$ mg/L	<i>p</i> - vrijednost	Grupa $C_{min} \leq 8$ mg/L	<i>p</i> - vrijednost
Tjelesna masa žene [kg]	68 (68–68)	<0,01	82,5 (72–111,25)	0,014
Tjelesna masa mušlarci [kg]	95,5 (79,5–99,5)		102,5 (90–115)	

$C_{min}$  – minimalna koncentracija linezolida

U Tabelama 4.4.7, 4.4.8, 4.4.9 i 4.4.10 poređeni su laboratorijski parametri između grupa  $C_{min} >8$  mg/L i  $C_{min} \leq 8$  mg/L na prijemu, *ECMO* dan 0 i na dan prikupljanja FK uzoraka linezolida (*LZD TDM*). Statistički značajna razlika između grupa na prijemu bila je za parametre prokalcitonin, eritrocite, hemoglobin i D–dimer. Na *ECMO* dan 0 statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ) je očita za parametre: *CRP*, aPTT, serumskog kreatinina, uree i albumin, dok je na dan *LZD TDM* očita za sledeće posmatrane parametre: i *CRP*, fibrinigena, aPTT, serumskog kreatinina, uree, bilirubina i direktnog bilirubina.

Tabela 4.4.7 Poređenje biohemijskih parametra između grupa u tri vremenske tačke

PARAMETRI [jedinica mjere]	Medijana ( <i>IQR</i> )		<i>p</i> -vrijednost
	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> >8 mg/L	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> ≤8 mg/L	
<b>Urea, 2,8–7,2 [mmol/L]</b>			
Urea na dan prijema	4,8 (4,6–5,5)	6,45 (4,5–8,9)	0,641
Urea na dan <i>ECMO</i> 0	9,1 (5,3–9,8)	3,55 (3,2–6,9)	<0,01
Urea na dan <i>LZD TDM</i>	14,6 (13,4–17,2)	6,5 (4,5–7,2)	<0,01
<b>Kreatinin, 59–104 [µmol/L]</b>			
Kreatinin na dan prijema	70 (66–76)	71 (60–99)	0,640
Kreatinin na dan <i>ECMO</i> 0	70 (65–91)	55 (42–62)	<0,01
Kreatinin na dan <i>LZD TDM</i>	95 (80–134)	52,5 (34–55)	<0,01
<b>Albumin, 35–52 [g/L]</b>			
Albumin na dan prijema	32 (31–36)	31 (30–36)	0,059
Albumin na dan <i>ECMO</i> 0	33 (32–35)	32 (31–33)	<0,01
Albumin na dan <i>LZD TDM</i>	35 (33–38)	36 (32–43)	0,484
<b>Ukupni proteini, 66–83 [g/L]</b>			
Ukupni proteini na dan prijema	55 (55–65)	60,5 (59–64)	0,239
Ukupni proteini na dan <i>ECMO</i> 0	54 (50–55)	57,5 (48–61)	0,059
Ukupni proteini na dan <i>LZD TDM</i>	55 (55–65)	60,5 (59–64)	0,242
<b>Bilirubin, 5–21 [µmol/L]</b>			
Bilirubin total na dan prijema	11 (9,9–14,4)	10,25 (8,7–12,9)	0,484
Bilirubin total na dan <i>LZD TDM</i>	102 (64,8–117)	16,1 (13,9–23,2)	<0,01
<b>Bilirubin direktni, 0–5 [µmol/L]</b>			
Bilirubin direktni na dan prijema	5 (4,2–8,1)	5,15 (3,5–7,1)	0,352
Bilirubin direktni na dan <i>LZD TDM</i>	66,8 (46,2–87,5)	8,55 (7,4–14)	<0,01

*C<sub>min</sub>* – minimalna koncentracija linezolida, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *IQR* – interkvartilni opseg, *LZD* – linezolid, *TDM* – terapijsko praćenje lijekova

**Tabela 4.4.8** Poređenje parametra koagulacije između grupa u tri vremenske tačke

PARAMETRI [jedinica mjere]	Medijana ( <i>IQR</i> )		<i>p</i> -vrijednost
	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> >8 mg/L	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> ≤8 mg/L	
<b>Protrombinsko vrijeme, 0,8–1,15 [INR]</b>			
Protrombinsko vrijeme na dan prijema	1,08 (0,95–1,08)	1,03 (0,93–1,10)	0,815
Protrombinsko vrijeme na dan <i>ECMO</i> 0	1,08 (0,95–1,08)	1,03 (0,93–1,10)	0,815
Protrombinsko vrijeme <i>LZD TDM</i>	1,08 (1,05–1,34)	1,11 (1,09–1,18)	0,163
<b>Fibrinogen, 1,8–3,5 [g/L]</b>			
Fibrinogen na dan prijema	4,6 (3,6–6,7)	3,9 (2,9–5,9)	0,036
Fibrinogen na dan <i>ECMO</i> 0	2,4 (2,2–4,1)	2,9 (1,7–3,7)	1,0
Fibrinogen na dan <i>LZD TDM</i>	2,1 (1,2–2,3)	2,5 (2–3,4)	<0,01
<b>D-dimer, 0–0,50 [mg/L]</b>			
D-dimer na dan prijema	0,96 (0,8–1,10)	5,10 (1,67–49,32)	<0,01
D-dimer na dan <i>ECMO</i> 0	6,47 (0,96–12,75)	9,79 (3,92–18,51)	0,063
D-dimer na dan <i>LZD TDM</i>	11,63 (9,57–14,57)	7,5 (3,92–13,77)	0,163
<b>aPTT, 25,3–33,8 [sec]</b>			
aPTT na dan prijema	23,8 (22,4–28,8)	23,15 (21,3–31,2)	1,0
aPTT na dan <i>ECMO</i> 0	23,6 (22,7–26–9)	36,0 (33,1–99,3)	<0,01
aPTT na dan <i>LZD TDM</i>	25,2 (25,1–26,9)	39,6 (28,7–71,15)	<0,01

aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, *C<sub>min</sub>* – minimalna koncentracija linezolida, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *IQR* – interkvartilni opseg, *LZD* – linezolid, *TDM* – terapijsko praćenje lijekova

**Tabela 4.4.9** Poređenje hematoloških parametra između grupa u tri vremenske tačke

PARAMETRI [jedinica mjere]	Medijana ( <i>IQR</i> )		<i>p</i> -vrijednost
	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> >8 mg/L	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> ≤8 mg/L	
<b>Leukociti, 3,4–9,7 [x10<sup>9</sup>/L]</b>			
Leukociti na dan prijema	8,53 (7,92–13,28)	12,66 (6,72–21,60)	0,642
Leukociti na dan <i>ECMO</i> 0	14,15 (11–24,28)	13,65 (10,31–14,62)	0,352
Leukociti na dan <i>LZD TDM</i>	8,74 (3,77–10,48)	14,42 (11,19–18,57)	<0,01
<b>Eritrociti, 4,34–5,72 [x10<sup>12</sup>/L]</b>			
Eritrociti na dan prijema	5,3 (3,96–5,35)	4,7 (3,6–4,93)	<0,01
Eritrociti na dan <i>ECMO</i> 0	4,08 (3,63–4,78)	4,04 (3,82–4,6)	1,0
Eritrociti na dan <i>LZD TDM</i>	3,61 (3,5–4,08)	3,64 (3,55–3,89)	0,816
<b>Hemoglobin, 138–175 [g/L]</b>			
Hemoglobin na dan prijema	154 (112–156)	137 (110–141)	<0,01
Hemoglobin na dan <i>ECMO</i> 0	125 (112–139)	120 (115–136)	0,641
Hemoglobin na dan <i>LZD TDM</i>	105 (101–120)	107 (104–117)	1,0

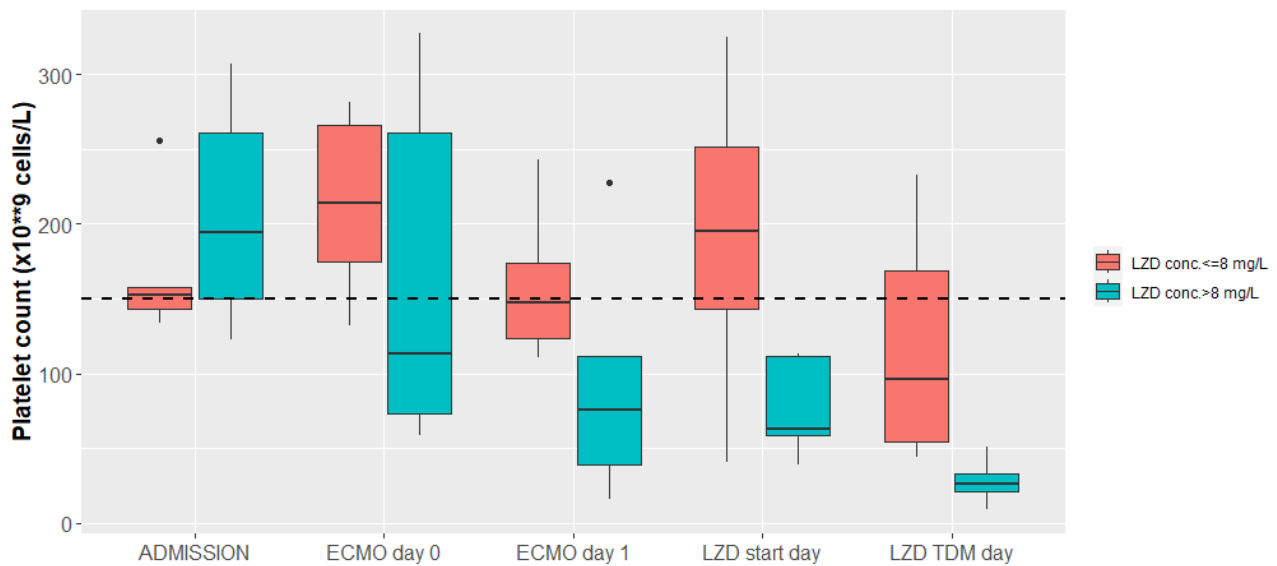
*C<sub>min</sub>* – minimalna koncentracija linezolida, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *IQR* – interkvartilni opseg, *LZD* – linezolid, *TDM* – terapijsko praćenje lijekova

**Tabela 4.4.10** Poređenje parametra inflamacije između grupa u tri vremenske tačke

PARAMETRI [jedinica mjere]	Medijana ( <i>IQR</i> )		<i>p</i> -vrijednost
	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> >8 mg/L	Grupa <i>C<sub>min</sub></i> ≤8 mg/L	
<b>CRP, 0–5 [mg/L]</b>			
<i>CRP</i> na dan prijema	41,1 (36,5–51,4)	89,5 (31,5–138)	0,063
<i>CRP</i> na dan <i>ECMO</i> 0	29 (26,9–93,7)	109,85 (31,5–178)	<0,01
<i>CRP</i> na dan <i>LZD TDM</i>	56,1 (15,7–90)	146,75 (25,7–220)	<0,01
<b>Prokalcitonin, &lt;0,5 nizak rizik; &gt;2,0 visok rizik [ng/mL]</b>			
Prokalcitonin na dan prijema	0,04 (0,03–0,07)	0,18 (0,16–0,37)	<0,01
Prokalcitonin na dan <i>ECMO</i> 0	0,97 (0,42–2,61)	0,29 (0,16–5,51)	1,0
Prokalcitonin na dan <i>LZD TDM</i>	0,16 (0,08–24,25)	1,97 (0,07–4,94)	0,351

*C<sub>min</sub>* – minimalna koncentracija linezolida, *CRP* – C-reaktivni protein, *ECMO* – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, *IQR* – interkvartilni opseg, *LZD* – linezolid, *TDM* – terapijsko praćenje lijekova

U nastavku je analizirano poređenje broja trombocita u grupama u različitim vremenskim tačkama *C<sub>min</sub>* >8 mg/L i grupe *C<sub>min</sub>* ≤8 mg/L bolesnika na prijemu, *ECMO* dan 0, *ECMO* dan 1, na dan uključivanja linezolida u terapiju (*LZD start*) i na dan *LZD TDM*. Između svih vremenskih tačaka unutar obe posmatrane grupe bolesnika pronađena je statistični značajna razlika u broju trombocita. Između *ECMO* dana 0 i *ECMO* dana 1, zabilježeno je slično smanjenje medijana broja trombocita u obe grupe, sa redukcijom od 32,7% u grupi sa *C<sub>min</sub>* >8 mg/L i 31,1% u grupi sa *C<sub>min</sub>* ≤8 mg/L. Redukcija trombocita između dana *LZD start* i dana *LZD TDM* značajno je veća u grupi sa *C<sub>min</sub>* >8 mg/L (58,7%) u odnosu na grupu sa *C<sub>min</sub>* ≤8 mg/L (35,6%), Slika 4.4.6.



**Slika 4.4.6** Distribucija broja trombocita prikazana pomoću *boxplot* dijagrama za različite vremenske tačke: pri prijemu, *ECMO* dan 0, *ECMO* dan 1, dan početka primjene terapije linezolidom i dan uzimanja FK uzoraka. Dijagrami omogućava poređenje medijana i interkvartilnih raspona (25. i 75. percentil) broja trombocita u različitim fazama liječenja. Referentna vrijednost trombocita ( $150 \times 10^9/L$ ) označena je isprekidanom linijom.

## 5 Diskusija

U okviru ovog istraživanja ispitivana je opravdanost primjene režima intravenskog doziranja linezolida 600 mg svakih 8 h u odnosu na standardni 600 mg svakih 12 h kod kritično oboljelih bolesnika tokom *V-V ECMO* terapijskog modela liječenja. U prvom dijelu diskusije obuhvaćeni su FK podaci linezolida kod kritično oboljelih. Zatim slijedi fokus na razvoj populacionog farmakokinetičkog modela na osnovu podataka o koncentraciji linezolida uz procjenu postizanja ciljnih vrijednosti FK-FD indeksa za oba dozna režima. Zadnji dio diskusije obuhvata bezbjednosni profil višeg doznog režima linezolida praćenjem pojave trombocitopenije u odnosu na potencijalne faktore rizika.

U prvom dijelu istraživanja uključeno je ukupno 9 kritično oboljelih sa istovremenom primjenom *V-V ECMO* i linezolida. Medijana starosne dobi bolesnika bila je 40 godina (*IQR*: 30,4 – 59,8), što ukazuje na relativno mladu populaciju. U pogledu polne strukture, muškarci su činili 55,6% ispitanika, dok su žene bile zastupljene sa 44,4%. U objavljenim sistematskim pregledima i meta-analizama bolesnika sa *COVID-19* koji su bili podvrgnuti *ECMO* terapiji, prosječna životna dob iznosila je 52,5 godina (95% *CI*: 50,7–54,3). Analiza polne zastupljenosti pokazala je da je 75,0% (95% *CI*: 72,4–77,4%) ispitanika bilo muškog pola (Ling i sar., 2022). Slični rezultati zabilježeni su i u studiji Bertini i saradnika, gdje je srednja životna dob bolesnika iznosila 51 godinu, a udio muškog pola 71,0% (95% *CI*: 67%–74%) (Bertini i sar., 2022).

Procjena uvođenja *ECMO* terapijskog modela urađena je na osnovu *P/F* i *Murray* skora. Svi bolesnici u našem istraživanju imali su *P/F* odnos manji od 100, što je pokazatelj teške respiratorne insuficijencije, sa medijanom *Murray* skora od 3 (*IQR*: 3–3,55) koji potvrđuje teško oštećenje pluća i ispunjava kriterijume za dijagnozu *ARDS* i neophodnost intenzivne respiratorne podrške (Raghavendran i Napolitano, 2011). Slične srednje vrijednosti *Murray* skora zabilježene su od strane Morris i saradnika, gdje su zabilježene srednje vrijednosti od 3,5 i 3,25 u grupama preživjeli i preminuli redom kod bolesnika sa *COVID-19* koji su bili podvrgnuti *V-V ECMO* terapiji (Morris i sar., 2023). Za procjenu težine kliničkog stanja i prognoze kritično oboljelih korišteni su dobro ustanovljeni *SAPS II* i *SOFA* prediktorski modeli. *SAPS II* predstavlja opšti prognostički skor koji uzima u obzir 12 fizioloških varijabli, kao i starost bolesnika i tip prijema, pružajući procjenu vjerovatnoće bolničkog mortaliteta (Le Gall i sar., 1993; Vincent i sar., 1996). Kod naših bolesnika medijana *SAPS II* bila je 21 (*IQR*: 13,2–35,2) gdje ova vrijednost predstavlja vjerovatnoću od 4,2% bolničkog mortaliteta tokom procjene na prijemu (Le Gall i sar., 1993). *SOFA* skor je korišćen za longitudinalno praćenje disfunkcije/insuficijencije organa tokom liječenja i procjena je rađena na dan uzimanja FK uzoraka linezolida. Vrijednost medijane *SOFA* skora iznosila je 10 (*IQR*: 7,2–18,4), što predviđa mortalitet od 50% za bolesnike sa inicijalnim *SOFA* skorom od 10-11 (Vincent i sar., 1996). Rezultati diskutovanih demografskih karakteristika i procjene težine kliničkog stanja prikazani su u Tabelama 4.1.1 i 4.1.2.

Farmaceutska kompanija *Pharmacia* je tokom devedesetih godina prošlog vijeka provela opsežna istraživanja na linezolidu kao perspektivnom jedinjenju sa izuzetnim antimikrobnim potencijalom. Važnost ovog istraživanja potvrđena je 2000. godine kada je Američka Uprava za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration*, FDA) dala svoje odobrenje za kliničku upotrebu linezolida. Oksazolidinoni, klasa antibiotika kojoj pripada linezolid, smatraju se prvom istinski novom grupom antimikrobnih agenasa u posljednjih nekoliko decenija (Hashemian i sar., 2018). Njihova trenutna primjena u kliničkoj praksi i brojna publikovana istraživanja potvrđuju značaj linezolida u liječenju bakterijskih infekcija, posebno onih rezistentnih na konvencionalne antibiotike.

U terapiji infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim mikroorganizmima kod kritično oboljelih, određivanje adekvatne doze linezolida nekada predstavlja pravi izazov. Nedavna

istraživanja pokazuju potencijalne nedostatke standardnog režima doziranja u ovoj specifičnoj populaciji bolesnika. Prema dostupnoj literaturi, kod približno 30% kritično oboljelih (nebolesnici), serumske koncentracije linezolida ne dostižu ciljne terapijske vrijednosti pri primjeni uobičajenih doza (600 mg svakih 12 sati). Rezultati publikacija prikazuju potrebu za detaljnijim razmatranjem FK linezolida kod kritično oboljelih i potencijalnom modifikacijom pristupa doziranja lijeka u odnosu na faktore koji doprinose varijabilnosti FK linezolida (Zoller i sar., 2014; Cattaneo i sar., 2016; Dong i sar., 2016; Roger i sar., 2018; Hui i sar., 2022). Preporuke za  $C_{min}$  linezolida u okviru TDM-a prema pojedinim autorima je opseg 2–8 mg/L (Morata i sar., 2013; Cattaneo i sar., 2016), dok je prema smjernicama koje su objavljene 2020. godine, preporučena  $C_{min}$  kod kritično oboljelih u opsegu 2–7 mg/L (Abdul-Aziz i sar., 2020).

U našem istraživanju je kod svakog bolesnika uzeto po šest uzorka krvi prema definisanom protokolu uzorkovanja, te su za analizu bili dostupni bogati podaci o koncentracijama linezolida, koji su omogućili detaljnu karakterizaciju i uvid u FK profil lijeka. Od ukupno 66 prikupljena uzorka krvi, u FK modelovanju korištene su ukupno 53 koncentracije linezolida. Iz ovog dijela analize isključena su dva bolesnika (12 uzoraka), a kod jednog bolesnika izuzet je jedan uzorak zbog nastale greške prilikom prikupljanja. U istraživanju je, u skladu sa navedenim literaturnim podacima, za referentni  $C_{min}$  linezolida smatran opseg od 2–8 mg/L i posmatrane su  $C_{min}$  kod ukupno 9 bolesnika. Medijana  $C_{min}$  linezolida iznosila je 8,5 (raspon: 1,4–14,8) mg/L, a medijana  $C_{max}$  22,26 (raspon: 20,8–25,0) mg/L. Svi bolesnici uključeni u analizu, osim jednog, imali su  $C_{min}$  linezolida iznad 2 mg/L, dok su  $C_{max}$  bile niže od 25,0 mg/L. Iako je medijana  $C_{min}$  linezolida iznosila 8,5 mg/L, kod samo tri bolesnika (33,3%) zabilježene  $C_{min}$  vrijednosti linezolida bile su u opseg od 2–8 mg/L. Rezultati individualnih FK profila linezolida, prikazanih na Slici 4.1.4, pokazuju da je kod 8 (88,9%) bolesnika vrijednost  $C_{min}$  linezolida bila veća od 2 mg/L. Međutim, kod 5 bolesnika (55,6%) vrijednosti koncentracija linezolida bile su veće od 8 mg/L. Razlika naših rezultata u odnosu na prethodno objavljene studije nije neočekivana i može se pripisati različitim protokolima doziranja. Specifično, interval doziranja od 8 sati, koji je primijenjen u našem istraživanju, rezultira višim koncentracijama pred sledeću dozu u poređenju sa konvencionalnim režimom doziranja na 12 sati. U objavljenim istraživanjima koje su primjenjivale linezolid u dozi od 600 mg svakih 12 sati (oralno ili intravenski), kod 57,52% bolesnika  $C_{min}$  linezolida je bio unutar terapijskog opsega (2–8 mg/L). Vrijednosti ispod terapijskog opsega zabilježene su u 31,37% slučajeva, dok je 11,11% je imalo prekomjerne vrijednosti (Fang i sar., 2020). Pored Fang i saradnika, slični rezultati su zapaženi i kod Pea i saradnika u desetogodišnjem retrospektivnom istraživanju gdje je kod 50,8% bolesnika zadovoljen opseg linezolida 2–7 mg/L (Pea i sar., 2017). Rezultati istraživanja jasno pokazuju klinički značaj TDM linezolida kako bi se omogućilo prilagođavanje doza prema individualnim FK profilima što je i istaknuto u istraživanjima oba autora (Pea i sar., 2017; Fang i sar., 2020).

Upotreba ECMO značajno mijenja FK primijenjenih lijekova. Ove promjene potiču iz prirode ECMO terapije, koja često uključuje izmjene u dinamici krvnog protoka i volumena, što dovodi do nepredvidljivih promjena u distribuciji i eliminaciji lijekova koje mogu biti klinički značajne. Na primjer, promjene u distribuciji u tkivima usljed pomjeranja tečnosti i varijacija u vezivanju za proteine mogu izazvati da neki lijekovi pokazuju smanjenu efikasnost ili povećanu toksičnost (Shekar i sar., 2013). Pored toga, kod kritično oboljelih, rizik se dodatno povećava zbog postojećih disfunkcija organa i potrebe za višestrukim terapijskim režimima. Ova kompleksnost zahtjeva modifikacije doziranja prilagođenih kliničkoj prezentaciji svakog bolesnika i FK profilima specifičnih lijekova kao što je prikazano u Uvodu poglavlje 1.2.3 na Slici 1.7 (Shekar i sar., 2012b; Shekar i sar., 2013; Dzierba i sar., 2017). Upravo primjena antimikrobnih lijekova, uključujući linezolid, tokom ECMO predstavlja izazov u kliničkoj praksi. Mehanizmi djelovanja ECMO na FK procese, poput navedenih izmjena u distribuciji, sekvestraciji i eliminaciji lijekova, jednako su primjenjivi i na antimikrobnu terapiju. Ove FK promjene uzrokuju nepredvidljive

fluktuacije u koncentracijama antimikrobnih lijekova, što može ugroziti njihovu efikasnost i sigurnost. Trenutno postoji malo kliničkih dokaza i ne postoje jasne smjernice za optimalno doziranje linezolida kao i drugih antimikrobnih lijekova kod bolesnika na *ECMO* terapiji (Kim i sar., 2024). Podaci o FK linezolida kod bolesnika na *V-V ECMO*-u su ograničeni, ali postoji nekoliko izveštaja koji zagovaraju dnevnu dozu linezolida od 1800 mg (Nikolos i sar., 2020; Kühn i sar., 2020).

Analizirajući protokol našeg istraživanja i dobijene rezultate koncentracija linezolida, možemo zaključiti da su naši nalazi u skladu sa rezultatima jednostruke, prospektivne opservacijske studije koju su sprovedi Kühn i saradnici. Uočene su značajne sličnosti u izmjerenim koncentracijama linezolida između našeg istraživanja i njihove studije (Kühn i sar., 2020). Primjena linezolida je bila u obliku kontinuirane infuzije od 1800 mg dnevno uz prisustvo *V-V ECMO* (Kühn i sar., 2020), dok je prema našem protokolu primjena linezolida bila 1800 mg dnevno podjeljene u 3 doze (primjena svakih 8 sati). Medijana nivoa koncentracije linezolida iznosila je 8,6 (*IQR*: 5–10,5) mg/L kod *ECMO* bolesnika, pri čemu su koncentracije linezolida kod 35% bolesnika bile manje od željenog opsega 6,5–12 mg/L (Kühn i sar., 2020). U našem istraživanju, rezultat medijane za  $C_{min}$  linezolida iznosio je 8,5 mg/L (*IQR*: 3,25–11,0), što pokazuje značajnu podudarnost sa rezultatima Kühn i saradnika. Uprkos tome što je naše istraživanje obuhvatilo isključivo *V-V ECMO* bolesnike, pretpostavka je bila da će koncentracije linezolida pred narednu dozu biti manje u poređenju sa bolesnicima koji ne primaju *ECMO* terapiju. U rezultatima Kühn i saradnika pokazan je trend nižih koncentracija linezolida, međutim, bez statističke značajnosti (Kühn i sar., 2020).

Pored Kühn i saradnika iste godine je objavljen prikaz slučaja *ECMO* bolesnika nakon transplantacije desnog pluća sa režimom doziranja linezolida 600 mg svakih 8 sati. Kod ovog bolesnika vrijednost linezolida pred sledeću dozu bila je 0,35 mg/L za navedeni dozni režim što je značajno manje u odnosu na naše prikazane rezultate (Nikolos i sar., 2020). Na smanjene vrijednosti linezolida, prema autorima, potencira se značajna hipoalbuminemija koja je mogla doprinijeti povećanju *Vd* i *CL*, a time i tako niskom nivou lijeka u serumu (Nikolos i sar., 2020). Pregledom vrijednosti albumina naših ispitanika utvrđeno je da nijedan bolesnik nije imao odstupanja u nivoima albumina na dan uzimanja FK uzoraka, medijana nivoa albumina je iznosila 38 (*IQR*: 30,2–45,4) g/L.

Pomoću dobijenih vrijednosti koncentracija linezolida u serumu, urađena je i procjena korelacije  $C_{min}$  sa ukupnom izloženošću lijeku nakon režima doziranja od 600 mg kao intravenska infuzija svakih 8 sati kod naših bolesnika sa ARDS usljed *COVID-19* tokom *V-V ECMO* terapijskog modela liječenja. Određivanje *AUC* zahtijeva višestruka uzorkovanja krvi bolesnika tokom vremena, i predstavlja složeniji i zahtjevniji proces određivanja u odnosu na vrijednost  $C_{min}$  koja se dobija jednim uzorkom neposredno prije sledeće doze lijeka. Upravo zbog toga u kliničkoj praksi nije nepraktično određivati *AUC*, zbog čega se  $C_{min}$  uzima kao adekvatna zamjena za procjenu efikasnosti antimikrobnih lijekova (Shah i sar. 2015, Fang i sar. 2020). U našem istraživanju zapažena je značajna korelacija između vrijednosti  $C_{min}$  linezolida sa ukupnom izloženošću lijeku nakon režima doziranja od 600 mg kao intravenska infuzija svakih 8 sati, sa koeficijentom determinacije  $r^2 = 0,95$ . Koeficijent determinacije, označen kao  $r^2$ , je statistička mjera koja se koristi u kontekstu regresijske analize koji nam daje informacije o tome koliko se dobro podaci uklapaju u statistički model, odnosno koliko dobro nezavisna varijabla (u ovom slučaju  $C_{min}$ ) objašnjava varijabilnost zavisne varijable (u ovom slučaju  $AUC_{24}$ ).  $r^2$  može imati vrijednosti od 0 do 1, gdje  $r^2 = 0$  znači da model ne objašnjava nikakvu varijabilnost podataka dok  $r^2 = 1$  znači da model savršeno objašnjava svu varijabilnost podataka (Bewick i sar., 2003). U našem slučaju,  $r^2 = 0,95$ , što se smatra vrlo visokom vrijednošću, model je pouzdan u opisivanju odnosa između  $C_{min}$  i  $AUC_{24}$  (95% varijabilnosti u  $AUC_{24}$  može se objasniti varijabilnošću u  $C_{min}$ ). Korelacija između  $C_{min}$  i  $AUC_{24}$  za linezolid objavljena je i od strane drugi autora. Pea i saradnici

su, u retrospektivnom istraživanju bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja i liječenih linezolidom 600 mg svakih 12 sati (intavenozno ili oralno), dobili dobru linearnu vezu između  $C_{min}$  i procenjenog  $AUC_{24}$  ( $r^2 = 0,85$ ) (Pea i sar., 2010). Vrijednost  $r^2 = 0,79$  dobijena je od strane Zoller i saradnika kod kritično oboljelih primjenom linezolida 600 mg svakih 12 sati (Zoller i sar., 2014). Prema ovim podacima  $C_{min}$  je koristan alternativni parametar za TDM linezolida u kliničkoj praksi. Imajući u vidu da je u našem istraživanju uočena varijabilnost u  $C_{min}$  vrijednosti, preporuka je da se tokom liječenja infekcije linezolidom vrše ponovljena određivanja  $C_{min}$ .

Na smanjenje ili povećanje vrijednosti koncentracije linezolida u serumu može uticati i konkomitantna terapija. Prema objavljenim podacima ukupna prevalenca lijek-lijek interakcija opisanih u jedinicama intenzivnog liječenja iznosi oko 70% (Hammes i sar., 2008; Lima i De Bortoli Cassiani, 2009). U našem istraživanju zabilježene su interakcije linezolida sa fentanilom i metoklopramidom i noradrenalinom (Lexidrug, 2025). Pregledom lijekova koji su ordinirani tokom liječenja naših bolesnika uporedivi su objavljenim podacima Jiang i saradnika. Među prvih 10 najpropisavanijih lijekova uz linezolid nalaze se: abroksoli, kalijum hlorid, meropenem, furosemid, albumini, budesonid, pantoprazol, heparin, noradrenalin i insulin. Autori su kod ukupno 3.712 kritično oboljelih identifikovali 4.953 (67,9%) potencijalne lijek-lijek interakcije (Jiang i sar., 2023).

U zaključku se može istaći da su rezultati našeg istraživanja intravenskog doziranja linezolida kod kritično oboljelih bolesnika na *vvV-V ECMO* terapiji pokazali da režim od 600 mg svakih 8 sati rezultira višim koncentracijama lijeka u poređenju sa konvencionalnim režimom, uz prisutnu varijabilnost među bolesnicima. S obzirom na uočenu korelaciju između  $C_{min}$  i  $AUC_{24}$  ( $r^2 = 0,95$ ) i varijabilnost preporučuje se praćenje minimalne koncentracije linezolida kao surogata za procjenu optimalne terapijske efikasnosti i rizika od toksičnosti.

Razvojem pristupa nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata tj. populacionim pristupom analizi podataka značajno se doprinijelo razumijevanju ponašanja i sudbine lijeka u organizmu u populacijama od interesa. Posebna snaga ovog pristupa je sposobnost opisivanja različitih nivoa varijabilnosti, simultana procjena individualnih i populacionih parametara, i identifikacija i kvantitativno opisivanje uticaja faktora (kovarijata) kao što su starost, težina, pol, pa čak i genetske varijacije ili funkcija organa na FK i izloženost organizma ispitivanom lijeku (Vučićević i sar. 2005; Mould i sar., 2013). Upravo jedan od postavljenih ciljeva našeg istraživanja je bila primjena nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata za razvoj *PopFK* modela linezolida sa procjenom uticaja faktora varijabilnosti na FK linezolida u realnim kliničkim uslovima kod kritično oboljelih tokom *V-V ECMO* terapijskog modela. Nelinearno modelovanje kombinovanih efekata predstavlja jedan od statističkih pristupa u populacionoj analizi pomoću kojeg se na osnovu podataka pojedinaca dobijaju populacione tj. tipične vrijednosti FK parametra. Povoljnost ovog statističkog pristupa je mogućnost analize oskudnih podataka, koje često imamo u realnim kliničkim uslovima gdje nekada nemamo idealne okolnosti za prikupljanje podataka (Vučićević i sar., 2005). Dodatno, postojanje *PopFK* modela pruža mogućnosti za simulacijama npr. FK profila nakon proizvoljno odabranog režima doziranja uzimajući u obzir interindividualne varijabilnosti u vrednostima FK parametara.

FK analiza može se sprovoditi koristeći različite pristupe učestalosti uzorkovanja krvi. Ovi pristupi variraju od minimalnog, koji podrazumjeva uzimanje samo jednog uzorka prije administracije lijeka, do prikupljanja višestrukih uzoraka u različitim vremenskim intervalima nakon primjene doze lijeka (Jovanović, 2016). U našem protokolu imali smo višestruko uzorkovanje biološkog materijala, tačnije 6 uzoraka krvi po bolesniku za određivanje serumske koncentracije linezolida što je omogućilo procjenu ne samo parametara eliminacije već i raspodjele linezolida. Svi uzorci su uzeti u stanju ravnoteže tokom *V-V ECMO* terapijskog modela. Kod pojedinih bolesnika primjena linezolida je bila ordinirana prije same neophodnosti *V-V ECMO* prema standardnom režimu doziranja (600 mg svakih 12 sati). Kod ovih bolesnika po uvođenju *V-*

*V-ECMO* uzorkovanje je rađeno nakon šest uzastopno primljene doze linezolida (600 mg svakih 8 sati) kako bi se osiguralo uspostavljanje ravnotežnog stanja linezolida na ekstrakorporalnom modelu liječenja. Za preciznu obradu podataka za svakog bolesnika u FK analizi, zabilježene su specifične informacije vezane za početak primjene linezolida (sa naznakom da li je primjena započeta prije ekstrakorporalnog modela liječenja ili tokom), vrijeme primjene posljednje doze linezolida, sva vremena uzorkovanja biološkog materijala (podaci vezani za koncentraciju linezolida) i režimu doziranja (koji je bio uniformisan za sve bolesnike). Metodologiju nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata je moguće primijeniti na podatke nezavisno od broja uzoraka po bolesniku, kao i bez obzira da li je uspostavljeno stanje ravnoteže ili ne.

Na osnovu prikupljenih podataka, započet je proces razvoja *PopFK* modela. Prva faza je podrazumijevala kreiranje osnovnog modela. Zatim su analizirani uticaji kovarijata, dobijanje finalnog modela i njegova validacija. Nelinearno modelovanje kombinovanih efekata sprovedeno je pomoću *NONMEM*<sup>®</sup> softvera, uz upotrebu odgovarajućih pratećih programa za analizu FK podataka linezolida.

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje u okviru koga je razvijen *PopFK* model linezolida u *ECMO* uslovima. Kao što je već rečeno, u prvom koraku razvijen je osnovni FK model gdje su kao strukturalni modeli uzeti u obzir jednostavni i složeni modeli bez apsorpcije (jer je linezolid primjenjen intavenskom infuzijom) i sa eliminacijom prvog reda, a koji su uključivali jednodimenzionalni i dvodimenzionalni model sa centralnim i perifernim prostorom. Za svaki od ovih modela procjenjeni su odgovarajući FK parametri. Analizom dobijenih rezultata, jednodimenzionalni model sa eliminacijom prvog reda najpreciznije je opisao objedinjene podatke o koncentraciji lijeka i vremenu. U preglednom članku od 27 *PopFK* studija linezolida sprovedenih u odrasloj populaciji, njih 16 se odnosilo na primjenu linezolida parenteralnim putem. Podjednak broj studija je opisan jednodimenzionalnim i dvodimenzionalnim modelom (po 8 studija za svaki model), gdje je u 4 studije korišten jednodimenzionalni model sa eliminacijom prvog reda. Model je korišten i kod bogatog prikupljanja uzoraka linezolida, kao kod oskudnog gdje su prikupljeni uzorci za određivanje  $C_{min}$  i  $C_{max}$  linezolida (Bandín-Vilar i sar., 2022). Sve navedene populacione studije odnosile su se na kritično oboljele ne-*ECMO* bolesnike. Kako nema populacionih studija linezolida u *ECMO* okruženju nije moguće poređenje odabira modela sa drugim autorima u ovim uslovima, a ovi rezultati predstavljaju značajan doprinos razumevanju ponašanja linezolida kod kritično oboljelih na *V-V ECMO* podršci.

Tokom građenja *PopFK* modela, analiziran je uticaji kovarijata na FK parametre koristeći pristup stepenovanog građenja modela, *SCM*. Precizno modelovanje kovarijanse važno je za robusnu procjenu parametara modela i omogućava, kasnije, pouzdane simulacije (Bauer, 2019). Interindividualna varijabilnost FK parametara  $CL$  i  $Vd$  linezolida opisana je eksponencijalnim modelom sa kovarijansom među parametrima. Ovaj pristup je u skladu sa standardnim praksama u populacionoj FK i omogućava preciznije modelovanje individualnih razlika u FK parametrima (Vučićević i sar., 2005). Uprkos homogenoj grupi naših bolesnika, pokazan je visok nivo interindividualne varijabilnosti  $CL$  i  $Vd$  tako je prikazano u Tabeli 4.2.2. Sistematski smo analizirali demografske i kliničke karakteristike kao kovarijate, a uzimajući u obzir njihovu kliničku relevantnost i potencijalni uticaj na FK linezolida. Na uticaj parametara  $CL$  i  $Vd$  testirane su sledeće kovarijate: tjelesna masa (TM), BMI, pol, SAPS II skor, broj trombocita, statusa primjene *ECMO* terapije (*ECMOQ*), i brzina protoka krvi kroz *ECMO* sistem (*ECMORPM*). Uprkos stepenovanom ispitivanju različitih kovarijata, nismo uspjeli identifikovati statistički značajne faktore koji bi objasnili varijabilnost u FK parametrima linezolida, ali uočena je određena tendencija uticaja *ECMORPM* na  $CL$  i  $Vd$ . Grupa je bila homogena i uzorak relativno mali, što je vjerovatno doprinijelo nedostatku statističke značajnosti. Međutim, tendencija se može primijetiti i vizuelno na Slikama 4.2.2 i 4.2.3 te u smanjenju *OFV* kada je *ECMORPM* testiran na  $Vd$ , u

Tabeli 4.2.1. Isti oblik trenda je vidljiv i za  $CL$  i  $Vd$ , što je razumljivo s obzirom na njihovu međusobnu povezanost i uključenu kovarijansu između parametara. Ipak, čini se da je stvarni uticaj kovarijate  $ECMORPM$  najviše izražen na  $Vd$ , što se može vidjeti iz relativno većeg smanjenja  $OFV$  od 2,04 prilikom testiranja  $ECMORPM$  na  $Vd$ . Na osnovu dobijenih rezultata promjene u brzini protoka kroz  $ECMO$  sistem mogu imati veći uticaj na distribuciju linezolida, što je potencijalno važan faktor za razmatranje pri doziranju linezolida. Svakako, ne treba zaboraviti da uvođenje  $ECMO$  terapijskog modela zahtjeva dodatno punjenje sistema i samim tim povećava prostor za distribuciju leka. U dosadašnjim istraživanjima FK linezolida, uočena je značajna inter- i intra-individualna varijabilnost što je prikazano u poglavlju 1.4.4. Najčešće analizirane kovarijate koje su se pokazale kao značajni faktori koji utiču na ovu varijabilnost obuhvatale su: starosnu dob, tjelesnu masu, procenjenju glomerularnu filtraciju izraženu kroz  $CrCL$ , kao i biomarkere hepatične funkcije praćenjem nivoa serumskih transaminaza (Matsumoto i sar., 2014; Cattaneo i sar., 2016; Li i sar., 2019; Xie i sar., 2019, Soraluca i sar., 2020).

Starosna dob može uticati na FK parametara lijekova. Generalno, sa starenjem ukupna količina tečnosti, mišićna masa, metabolizam i funkcija organa u organizmu se smanjuju. Ove promjene mogu dovesti do smanjenog  $Vd$  i  $CL$  lijekova i akumulacije lijeka u organizmu dovodeći do povećanog broja neželjenih efekata (Mangoni i sar., 2004). Praćenje serumskih koncentracija linezolida u ovoj populaciji je ograničeno. Prema rezultatima istraživanja  $Xu$  i saradnika, većina starijih bolesnika liječenih standardnom dozom linezolida (600 mg svakih 12 sati) je imala značajno više koncentracije lijeka u krvi u poređenju sa preporučenim bezbjednim opsegom za  $C_{min}$ . Ovo je bilo posebno izraženo kod najstarijih bolesnika ( $\geq 85$  godina), kod kojih je zabilježena  $C_{max}$  čak 6 puta veća od preporučenih vrijednosti, odnosno 42,4 mg/L (Xu i sar., 2023).

Kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom, redukcija doze linezolida može biti indikovana kako bi se izbjegla prekomjerna izloženost. Nasuprot tome, primjena povećanih doza može biti neophodna kod bolesnika sa procenjenom glomerularnom filtracijom ( $eGFR$ ) iznad 90 mL/min, kako bi se održale ciljane terapijske koncentracije. Crass i saradnici su razvili  $PopFK$  model zasnovan na podacima od 603 bolesnika na terapiji linezolidom. Njihovi rezultati pokazuju da je kod bolesnika sa  $eGFR < 60$  mL/min rizik od prekomjerne izloženosti linezolidu ( $C_{min} > 8$  mg/L) pri standardnoj dozi od 600 mg svakih 12 sati bio veći od 50%. Konkretno, srednja (SD) individualna vrijednost klirensa linezolida kod bolesnika sa  $eGFR \leq 60$  mL/min iznosila je 3,80 (1,94) L/h, dok je kod onih sa očuvanom bubrežnom funkcijom ona bila 5,47 (2,38) L/h, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p < 0,001$ ). Stoga, autori preporučuju smanjenje doze linezolida na 300 mg svakih 12 sati kod ovih bolesnika, kako bi se izbalansiralo između bezbjednosti i efikasnosti terapije (Crass i sar., 2019).

Prema SKL za linezolid, ne postoji potreba za prilagođavanjem doze kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Panpharma, 2021). Međutim, novija istraživanja ukazuju da kod bolesnika sa cirozom jetre može doći do značajnih promjena u FK ovog lijeka. Luque i saradnici su u svojoj studiji pokazali da je medijana koncentracije linezolida u krvi nakon standardne doze od 600 mg svakih 12 sati kod bolesnika sa cirozom jetre bila značajno viša u poređenju sa kontrolnom grupom. Konkretno, medijana  $C_{min}$  je iznosila 20,6 mg/L, a medijana  $C_{max}$  34,1 mg/L, što predstavlja statistički značajnu razliku (Luque i sar., 2019). Slično, Sasaki i saradnici su u svojoj prospektivnoj, studiji koja nije bila kontrolisanog dizajna proučavali FK linezolida kod japanskih bolesnika, uključujući i četiri bolesnika sa teškom cirozom jetre ( $Child-Pugh$  klasa C). Kod ovih bolesnika,  $CL$  linezolida pri dozi od 600 mg svakih 12 sati bio je značajno snižen, čak za oko 50%, sa znatno višim zabilježenim  $C_{min}$  vrijednostima od 32,5 do 45,4 mg/L (Sasaki i sar., 2011). Uticaj navedenih kovarijata na FK parametre diskutovana je za kritično oboljele ne- $ECMO$  bolesnike pošto nema dostupnih podataka za ovu populaciju.

Procenjene  $Vd$  i  $CL$  vrijednosti finalnog  $PopFK$  modela (Tabela 4.2.2) iznosile su 41,1 L i 5,9 L/h, redom. Relativno male vrijednosti  $RSE$  za ove procjene parametara (12,4% za  $Vd$  i 8,2%

za *CL*) pokazuju dobru preciznost procjene parametara modela, gdje su 95% *CI* za *Vd* i *CL* iznosili su 31,104–51,096 L i 4,957–6,843 L/h, redom. Suprotno našim očekivanjima, koje su predviđale povećanje *Vd* uslijed prisustva ekstrakorporealnog sistema, naši rezultati nisu pokazali značajno odstupanje u *Vd* od vrijednosti prikazanim u uvodnom dijelu kod zdravih dobrovoljaca (Tabela 1.7) i kod kritično oboljelih ne-*ECMO* bolesnika (Tabela 1.9). Vrijednosti *Vd* od 45,2 L prikazana je od strane *Soraluce* i saradnika kod kritično oboljelih (*Soraluce* i sar., 2020), dok je kod *Dou* i saradnika zabilježen *Vd* od 58,4 L (*Dou* i sar., 2020). Inicijalna pretpostavka uticaja *ECMO* na *Vd* je bila zbog punjenja *ECMO* sistema dodatnom količinom tečnosti, kao što su kristaloidi, plazma ili drugi krvni derivati. FK svojstva linezolida su predmet intenzivnog proučavanja, pri čemu se u literaturi mogu naći različite klasifikacije njegove lipofilnosti. Neki autori ga karakterišu kao lijek sa umjereno lipofilnim, dok ga drugi opisuju kao lijek sa umjereno hidrofiličnim svojstvima (*Pea* i sar., 2010; *Shah* i sar., 2015; *Ide* i sar., 2018). Ova dualnost u karakterizaciji može imati značajan uticaj na interpretaciju njegovog ponašanja u organizmu, posebno u kontekstu kritično oboljelih. Poznato je da hidrofilični antibiotici podliježu značajnim promjenama u *Vd* kod bolesnika u kritičnom stanju (*Cheng* i sar., 2018). Naše istraživanje potvrđuje prethodna zapažanja o zabilježenim vrijednostima *Vd* linezolida. Ranija istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u vrijednostima *Vd* između kritično oboljelih bolesnika bez *ECMO* terapije i zdravih dobrovoljaca (*Stalker* i sar., 2003; *Ide* i sar., 2018; *Soraluce* i sar., 2020). Ovo se upravo objašnjava umjerenom lipofilnošću linezolida (*LogP* 0,9), koja čini njegov *Vd* nepromjenjenim uprkos povećanju ekstracelularne tečnosti, često prisutne kod kritično oboljelih. Naši rezultati proširuju ova saznanja, pokazujući da se stabilnost vrijednosti *Vd* linezolida održava i kod bolesnika na *ECMO* terapiji. Uprkos dodatnom volumenu tečnosti koji *ECMO* sistem uvodi, nismo uočili značajno odstupanje u *Vd* linezolida od vrijednosti zabilježenih kod ne-*ECMO* bolesnika (*Soraluce* i sar., 2020). Međutim, naša analiza je pokazala zanimljive varijacije u FK linezolida među bolesnicima. Uočili smo značajnu interindividualnu varijabilnost u *Vd*, koja iznosi 36,3%. Ova varijabilnost sugerise na razlike u načinu na koji se linezolid distribuira kod različitih bolesnika. Pokušali smo utvrditi postoji li veza između FK linezolida i parametara ekstrakorporealnog sistema, poput brzine centrifugalne pumpe. Kao što je prethodno diskutovano, u procesu ispitivanja kovarijata brzina centrifugalne pumpe *ECMO* pokazala je potencijalni uticaj na FK linezolida (Slika 4.2.2 i 4.2.3), iako nije dostigla prag statističke značajnosti. Smanjenje vrijednosti *OFV* za 2,04 jedinice (Tabela 4.2.1) nakon uključivanja ove kovarijate sugerise da bi brzina *ECMO* pumpe mogla imati ulogu u FK linezolida tj. *Vd*. Za značajno poboljšanje modela bilo je potrebno smanjenje *OFV* od najmanje 3,84 jedinice za jedan stepen slobode (*Duffull* i sar., 2011). Pregledom dostupne literature nisu pronađeni podaci da li brzina centrifugalne pumpe *ECMO* ima uticaj na FK lijekova, kao što je dokumentovan njen uticaj na krvne elemente (*Fiusco* i sar., 2022). Iako generalno nema značajnih promjena u *Vd* u odnosu na ne-*ECMO* bolesnike, individualne razlike u distribuciji linezolida kod bolesnika u našem istraživanju ipak postoje.

Procjena vrijednost *CL* linezolida od 5,9 L/h (Tabela 4.2.2) u našem istraživanju ne odstupa značajno od prikazanih vrijednosti *El-Gaml* i saradnika, gdje je srednja vrijednost  $\pm$  SD za *CL* iznosila  $5,6 \pm 1,25$  kod kritično oboljelih (*El-Gaml* i sar., 2022). *Stalker* i saradnici prijavili su *CL* od 7,38 L kod zdravih dobrovoljaca nakon intravenske primjene linezolida u dozi od 625 mg (*Stalker* i sar., 2003), dok je procjenjeni renalni *CL* u finalnom modelu iznosio 4,35 L kod *Soraluce* i saradnika (*Soraluce* i sar., 2020). *Dou* i saradnici zabilježili su vrijednost od 7,41 L/h kod septičnih kritično oboljelih (*Dou* i sar., 2020). Međutim, važno je napomenuti da postoji značajna varijabilnost u vrijednostima *CL* linezolida u literaturi, posebno kada se razmatraju *PopFK* modeli. U preglednom članku *Bandin-Vilar* i saradnika posmatrali smo u različitim modelima vrijednosti *CL* koje su se kretale u opsegu 2,5–11,2 L/h, a vrijednosti *CL* najbližija našem rezultatu bila je 5,71 L/h (*Töpper* sar., 2016). Ipak, moramo biti oprezni u donošenju definitivnih zaključaka. Velika varijabilnost *CL* među različitim podgrupama bolesnika u preglednom članku otežava direktno uspoređivanje rezultata. Posmatrajući rezultate dobijene u *ECMO* uslovima od strane

Kühn i saradnika tokom kontinuirane infuzije linezolida od 1800 mg/dan i dobijenom srednjom vrijednosti  $C_{min}$  8,6 mg/L, naš procjenjeni  $CL$  linezolida ima manje vrijednosti u odnosu na ove parametre (Kühn i sar., 2020). Ova razlika može biti posljedica različitih metodologija i karakteristika bolesnika između naših istraživanja. Prethodne studije su dale prilično kontradiktorne rezultate kada je u pitanju uticaj  $ECMO$  na FK lijekova. Navedene razlike dolaze iz više izvora: različit dizajn i materijali  $ECMO$  sistema, razlike u populaciji bolesnika (novorođenčad naspram odraslih), težina bolesti i, naravno, specifične fizičko-hemijske osobine samih lijekova. Neke studije navode značajno vezivanje lijekova za  $ECMO$  sistem, što dovodi do smanjenja koncentracije lijeka, dok druge studije pokazuju minimalan uticaj sekvencije. Uzimajući u obzir dostupne dokaze, izgleda da  $ECMO$  terapija vjerovatno ima manje značajan uticaj na FK lijekova nego sama kritična bolest (Cheng i sar., 2018).

Za potvrdu adekvatnosti razvijenog modela  $PopFK$  finalnog modela urađena je vizuelizacija saglasnosti podataka sa modelom predviđenih preko standardnih  $GOF$ . Ovi standardni grafici procjenjuju koliko precizno model opisuje prikupljene podatke i da li model adekvatno reprezentuje FK ispitivanog lijeka u datoj populaciji. Analiza standardnih dijagrama za procjenu  $GOF$  pokazala je zadovoljavajuće slaganje između izmjerenih i predviđenih koncentracija linezolida. Dijagram izmjerenih naspram individualnih predviđenih koncentracija pokazao je ravnomernu distribuciju tačaka oko linije identiteta, bez značajnih sistematskih odstupanja. Slično tome, dijagram izmjerenih naspram populacionih predviđenih koncentracija linezolida takođe je pokazao dobro slaganje (Slika 4.2.4). Analiza reziduala potvrdila je adekvatnost modela. Kondicionalni ponderisani reziduali ( $CWRES$ ) bili su uglavnom ravnomjerno distribuirani oko nule duž opsega predviđenih koncentracija i vremena nakon doze, što ukazuje na odsustvo značajnih pristrasnosti u predikcijama modela. Većina  $CWRES$  vrijednosti nalazila se unutar opsega od -2 do +2 (osim nekoliko pojedinih tačaka koje su imale vrijednost manju od 3), što je u skladu sa pretpostavkama dobrog slaganja rezultata (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Dodatno, prediktivna sposobnost modela je važna za njegovu potencijalnu primjenu u kliničkoj praksi (Savic i Karlsson, 2009; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Validacija finalnog modela urađena je *bootstrap* metodom i vizuelnom procjenom  $VPC$  grafika.

Vrijednosti parametara finalnog  $PopFK$  modela za linezolid *bootstrap* analizom (Tabela 4.2.6) za  $Vd$  i  $CL$  iznosile su 41,10 L i 5,88 L/h, redom, što je u skladu sa procijenjenim tipičnim vrijednostima iz finalnog modela (Tabela 4.2.2), što ukazuje na dosljednost između izvorne procjene i rezultata replikacijom podataka. Percentilni intervali dobijeni tehnikom umnožavanja bili su podudarni sa 95%  $CI$  dobijenim iz finalnog modela. Ova podudarnost između procijenjenih parametara i podudarnost *bootstrap* rezultata, pokazuje da je razvijen model pouzdan i stabilan za opis FK linezolida u istraživanoj populaciji bolesnika.

Proces je obuhvatio simulaciju od 1000 setova podataka koristeći finalni model, pri čemu je replicirani dozni režim i vremena uzorkovanja iz originalnog skupa podataka za procjenu prediktivne sposobnosti modela. Nakon simulacije, za svaku vremensku tačku se izračunavaju odabrani percentili simuliranih koncentracija, najčešće 5., 50. i 95. percentil. Ovi percentili se zatim grafički prikazuju zajedno sa opserviranim podacima i medijanom opserviranih vrijednosti, stvarajući vizuelno informativan prikaz koji omogućava direktno poređenje predviđanja modela sa stvarnim mjerenjima. Adekvatnost rezultata  $VPC$  analize procjenjuje se kroz nekoliko segmenata kako bi se dobio uvid u prediktivnu sposobnost modela. Primarno se očekuje dobro poklapanje centralnih tendencija, gdje bi medijana opserviranih podataka trebalo da blisko prati medijanu simuliranih vrijednosti. Ovo poklapanje treba da bude konzistentno kroz cijeli vremenski period, bez značajnih odstupanja u pojedinim vremenskim tačkama. Pored toga, model bi trebalo adekvatno da opiše varijabilnost u populaciji, što se manifestuje time da približno 90% opserviranih podataka pada unutar 5. i 95. percentila simuliranih vrijednosti. Važno je napomenuti da se ne očekuje savršeno poklapanje, već da odstupanja budu u granicama statističke slučajnosti

(Karlsson i Savic, 2007; Byon i sar., 2013; Mould i Upton, 2013). Rezultat *VPC* analize našeg finalnog modela, predstavljen je na Slici 4.2.3, pokazuju izuzetno dobro slaganje između opserviranih podataka i predviđanja modela. Na *VPC* grafiku, izmjerene koncentracije linezolida prikazane su crnim krugovima, što omogućava direktno vizuelno poređenje sa predviđanjima modela. Medijana izmjerenih koncentracija, predstavljena punom crvenom linijom, pokazuje konzistentno dobro poklapanje sa 50. percentilom predviđenih vrijednosti (isprekidana crvena linija), što pokazuje da model precizno predviđa centralne tendencije koncentracija linezolida tokom vremena. Varijabilnost u podacima adekvatno je obuhvaćena modelom, što se vidi iz položaja 5. i 95. percentila izmjerenih vrijednosti (pune crne linije) u odnosu na odgovarajuće percentile predviđenih vrijednosti (isprekidane crne linije). Činjenica da se ove linije blisko prate, pokazuje da model uspešno opisuje ne samo tipične vrijednosti, već i ekstreme u distribuciji koncentracija. Većina opserviranih tačaka se nalazi unutar polu-transparentnih plavih polja, koja predstavljaju 95% *CI* za 5. i 95. percentil predviđenih podataka. Ovo dodatno potvrđuje sposobnost modela da obuhvati varijabilnost prisutnu u populaciji. Polu-transparentno crveno polje, koje predstavlja 95% *CI* za medijanu predviđenih vrijednosti, usko prati stvarnu medijanu izmjerenih koncentracija linezolida. Uzevši u obzir sve ove aspekte, možemo zaključiti da *VPC* analiza pruža snažnu potvrdu prediktivne sposobnosti našeg finalnog modela.

Razvijeni finalni *PopFK* model dalje je korišten za simulacionu studiju u procjeni postizanja ciljnih FK-FD indeksa pomoću Monte-Karlo simulacije koristeći proizvoljno izabrane režime doziranja linezolida. Simulacije su sprovedene na 5000 virtuelnih bolesnika za oba režima doziranja (600 mg linezolida intravenski svakih 8 sati, odnosno svakih 12 sati, Slike 4.3.3 i 4.3.4) kako bi se odredila vjerovatnoća *PTA* i *CRF* za terapijske ciljeve:  $85\%T > MIC$ ,  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$ .

U uvodnom dijelu iz Tabele 1.2 može se vidjeti da linezolid posjeduje vremenski- i koncentracijski zavisne karakteristike (Theuretzbacher, 2012; Adembri i sar., 2020; Magréault i sar., 2022; Ruiz-Ramos i sar., 2023) što predstavlja razlog odabira ovih terapijskih ciljeva. Rao i saradnici u svom preglednom članku navode da se pri evaluaciji procjene efikasnosti linezolida, odnos  $AUC/MIC$  pokazao kao potencijalno bolji parametar u odnosu na  $C_{min}$ . Prilagođavanje terapije pomoću  $AUC/MIC$  omogućava kliničarima veću fleksibilnost, ciljajući optimalne nivoe izloženosti lijeku u zavisnosti od  $MIC$  vrijednosti patogena, što može značajno unaprijediti efikasnost terapije. Pored toga,  $\%T > MIC$  se u kliničkim studijama takođe razmatrao kao značajan pokazatelj efikasnosti linezolida, gdje pokazuje dobru korelaciju sa  $AUC/MIC$  odnosom i dodatno integriše  $MIC$  vrijednost patogena u procjenu. Međutim, treba imati u vidu praktične aspekte kliničke primjene ovih parametara. Precizno određivanje  $AUC/MIC$  odnosa ili  $\%T > MIC$  zahtjeva višestruko uzorkovanje, što može predstavljati značajan logistički izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga, procjena  $C_{min}$  u odnosu na  $MIC$  i dalje ostaje praktičan i klinički relevantan indikator terapijske efikasnosti linezolida (Rao i sar., 2020).

Svakako ne treba zaboraviti, da linezolid ima važnu ulogu u liječenju bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja zbog svoje efikasnosti protiv Gram-pozitivnih bakterija. Linezolid se uspješno koristi u liječenju teških infekcija koje su često prisutne kod kritično oboljelih, poput pneumonije i infekcija kože i mekih tkiva. Posebno je važna njegova sposobnost da djeluje na bakterije rezistentne na više antimikrobnih lijekova, kao što su MRSA i VRE. Upravo ova osobina, linezolid čini i dalje važnim izborom pri inicijalnom odabiru terapije za infekcije kod kojih postoji sumnja ili potvrda da su izazvane ovim bakterijskim sojevima (Dryden, 2011; Dou i sar., 2020; Panpharma UK, 2021). Prema *EUCAST* bazi za 2024. godine, granična vrijednost  $MIC$  za osjetljivost *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus species* je  $\leq 4$  mg/L za linezolid, dok za isti antibiotik vrijednost  $MIC$  za *Streptococcus pneumoniae* je  $\leq 2$  mg/L (EUCAST, 2024b).

U našem istraživanju, za oba analizirana režima doziranja linezolida, postignuta je *PTA* 90% vjerovatnoća (crna isprekidana linija) dostizanja ciljnih vrijednosti  $fAUC_{24}/MIC$  80–100 kada

je *MIC* patogena manji ili jednak 1 mg/L (Slika 4.3.5 i 4.3.6). Naši rezultati potvrđuju prethodna zapažanja *De Rose* i saradnika pri primjeni linezolidu 600 mg svakih 12 sati. Kod njihova tri posmatrana bolesnika FK parametri linezolida tokom *ECMO* terapije bili su zadovoljavajući kada je *MIC* vrijednost MRSA patogena  $\leq 1$  mg/L, sa odnosom  $AUC_{0-24}/MIC \geq 80$  kod svih bolesnika (De Rosa i sar., 2013). Posmatrajući naše rezultate za ostale vrijednosti, za *MIC* od 2 mg/L, ciljni odnos  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  postignut je kod 87,44% bolesnika nakon primjene linezolida na svakih 8 sati, dok je taj procenat znatno niži (29,54%) pri primjeni režima od 600 mg na svakih 12 sati. Za ciljnu vrijednost  $fAUC_{24}/MIC \geq 100$  za istu vrijednost *MIC* dobijene su vrijednosti *PTA* od 58,02% i 6,46% pri primjeni režima od 600 mg svakih 8 sati odnosno 12 sati. Za *MIC* vrijednosti  $\geq 4$  mg/L ni za jedan od analiziranih doznih režima nisu postignuti FK-FD indeksi  $fAUC_{24}/MIC \geq 80 - 100$ . *Dou* i saradnici za  $fAUC_{24}/MIC = 100$  bilježe vrijednosti *PTA* od  $> 99\%$  za  $MIC = 1$  mg/L, 0,26%, za  $MIC = 2$  mg/L kod je za  $MIC = 4$  mg/L vrijednost *PTA* je nula kod kritično oboljelih ne-*ECMO* bolesnika (Dou i sar., 2020). Kada posmatramo naše procjene *PTA* za ciljne vrijednosti FK-FD indeksa  $85\%T > MIC$  dobijeni su sledeći rezultati. Pri primjeni režima od 600 mg na svakih 8 sati za *MIC* vrijednosti  $\leq 1$  mg/L, 2 mg/L i 4 mg/L dobijene su vjerovatnoće 97,24%, 91,54% i 72,14% redom, dok za režim svakih 12 sati za iste vrijednosti *MIC* vjerovatnoće su 85,96%, 67,86% i 30,12% redom. Naši rezultati mogu da se uporede sa rezultatima dobijenih kod kritično oboljelih ne-*ECMO* bolesnika prikazanih u uvodm dijelu Tabela 1.8 (Bandín-Vilar i sar., 2022; Hui i sra., 2022). Dobijeni rezultati nedvosmisleno potvrđuju da skraćivanje vremenskog doznog intervala linezolida sa 12 sati na 8 sati ima značajan pozitivan uticaj na vjerovatnoću postizanja terapijskog cilja  $85\%T > MIC$  kada je *MIC* vrijednost patogena 2 mg/L. Ovakvi rezultati su u skladu sa preporukama ekspertskeg panela za primenu linezolida u doziranju od 600 mg na svakih 8 sati kod bolesnika na *ECMO* terapijskom modelu, u slučajevima kada je utvrđena *MIC* vrijednost 2 mg/L. Za bolesnike sa *MIC* vrijednostima patogena  $> 2$  mg/L, preporuke ekspertskeg panela sugerišu da bi doze linezolida 4 puta veće od standardne bile potrebne kako bi se postigli željeni FK-FD indeksi. Međutim, bezbjednost takvog režima doziranja nije poznat, stoga eksperti preporučuju da se u tim slučajevima razmotri prelazak na druge antimikrobne lijekove na koje je patogen osjetljiv (Lin i sar., 2022).

*CFR* je još jedan važan parametar za procjenu vjerovatnoće postizanja terapijskog cilja kod različitih režima doziranja antimikrobnih lijekova u čitavoj populaciji bolesnika korišćenjem određenog režima doziranja. *CFR* pruža cjelokupnu sliku o efikasnosti terapije uzimajući u obzir distribuciju *MIC* patogena u populaciji (Mouton i sar., 2005). U našem istraživanju, *CFR* je procjenjen za oba režima doziranja linezolida kod *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. Posmatrajući rezultate (Slika 4.3.7 i 4.3.8) primjećene su značajne varijacije između različitih FK-FD indeksa. Tako za dozni režim linezolida svakih 12 sati vrijednosti *CFR* su bile manje od 80% za sva tri posmatrana patogena i FK-FD indeksa. Nasuprot tome, procenjeni *CFR* je ostvaren doznim režimom od 600 mg svakih 8 sati za terapijski cilj  $85\%T > MIC$ , što podržava primjenu ovog empirijskog doziranja linezolida kod kritično oboljelih tokom *ECMO* terapijskog modela.

Vrijednosti *CFR* *Dou* i saradnika, standardnom intravenskom primjenom linezolida u dozi od 600 mg svakih 12 sati kod kritično oboljelih, za *Enterococcus faecium* i *Staphylococcus aureus* bile su 52% i 33,2% redom za FK-FD indeks  $fAUC_{24}/MIC = 100$ . Primjenom doznog režima 900 mg svakih 12 sati postignute su vrijednosti *CFR*  $> 90\%$  za oba patogena. Međutim, vjerovatnoća pojave trombocitopenije kod postizanja FK-FD indeks  $AUC_{24}/MIC = 100$  iznosi 23,5% za  $MIC = 2$  mg/L (Dou i sar., 2020). Upravo pojava trombocitopenije kod primjene linezolida je jedan od najčešće zabilježenih neželjenih efekata, pri čemu težina trombocitopenije potencijalno koreliše sa dozom lijeka (Pea i sar., 2012; Roger, Roberts i Muller, 2018; Dou i sar., 2020). Opseg prijavljenih slučajeva pojave trombocitopenije tokom primjene linezolida je dosta širok u publikovanim istraživanjima i kreće se 16,7–60,5% u zavisnosti od prisutnih faktora rizika (Thabit i sar., 2024).

Kada je riječ o bezbjednosti primjene terapije, klinički farmaceuti imaju važnu ulogu. Oni kontinuirano prate neželjene efekte lijekova, predviđaju i sprječavaju potencijalne komplikacije, te osiguravaju da se lijekovi koriste u skladu sa najnovijim smjernicama i dokazima. U pravilnom terapijskom pristupu, uloga kliničkog farmaceuta je nezamjenjiva i osigurava da propisana terapija bude najprikladnija, efikasna i sigurna za svakog pojedinačnog bolesnika. Njihovo učešće u timskom radu značajno smanjuje medicinske greške, optimizira upotrebu antibiotika i drugih lijekova, te smanjuje moguće lijek-lijek interakcije. Pisustvo farmaceuta je neophodno u osiguravanju optimalnog farmakološkog pristupa za smanjenje komplikacija koje mogu biti uzrokovane primjenom lijekova ili interakcijom sa *ECMO* sistemom (Cheng i sar., 2018; Brown i sar. 2023).

U našem istraživanju pratili smo bezbjednost primjene linezolida u režimu od 600 mg svakih 8 sati praćenjem broja trombocita kroz nekoliko značajnih vremenskih tačka: na dan prijema bolesnika u Kliniku, neposredno prije i jedan dan nakon uvođenja *V-V ECMO* terapijskog modela, na dan početka primjene linezolida i na dan prikupljanja uzoraka za analizu FK linezolida. Naše istraživanje je pokazalo značajnu povezanost između primjene visokih doza linezolida i povećanog rizika od trombocitopenije kod *COVID-19* bolesnika sa ARDS koji su na *V-V ECMO* terapijskom modelu liječenja. Ovaj rezultat je sa jedne strane bio i očekivan jer je trombocitopenija čest i dobro poznat neželjeni efekat kod odraslih bolesnika tokom primjene linezolida (Pea i sar., 2012; Roger, Roberts i Muller, 2018; Dou i sar., 2020). Posmatrani su i drugi faktori rizika koji dodatno mogu da utiču na pojavu trombocitopenije, a to su težina kritične bolesti i uticaj *V-V ECMO* terapijskog modela liječenja (Fiusco i sar., 2022). Nastanak trombocitopenije kod kritično oboljelih predstavlja značajnu hematološku komplikaciju sa širokim rasponom prevalencije od 8,3% do čak 67,6% u jedinicama intenzivnog liječenja. Incidenca novonastale trombocitopenije tokom boravka u jedinicama intenzivnog liječenja kreće se između 14% i 44%. Ova varijabilnost se može objasniti heterogenošću bolesnika (npr. starost, težina bolesti, dijagnoze) i karakteristikama jedinica intenzivnog liječenja (npr. internistička, hirurška, kardiološka) (Zarychanski i sar., 2017). Medijana broja trombocita na prijemu u Kliniku kod naših 11 bolesnika iznosila je 155 (*IQR*: 141–256) i odgovara preporučenim referentnim opsegom za trombocite. Procjena težine kliničkog stanja urađena je pomoću *SAPS II* gdje medijana na prijemu bila je 21 (*IQR*: 19–27), što predstavlja vjerovatnoću od 4,2% bolničkog mortaliteta tokom procjene na prijemu (Le Gall i sar., 1993). Međutim, posmatrajući podatke dobijene na dan uzimanja FK uzoraka linezolida vrijednosti broja trombocita kod svih 11 bolesnika bile su značajno smanjene sa medijanom koja iznosi 48 (*IQR*: 26–98), Slika 4.4.5. *SOFA* skor na dan uzimanja FK uzoraka linezolida imala je medijanu 9 (*IQR*: 7–19) i ovaj rezultat predviđa vjerovatnoću mortaliteta od 33,3% (Vincent i sar., 1996). Posmatrajući broj trombocita na prijemu i na dan uzimanja FK uzoraka zapažena je značajna redukcija od 69,03% u ukupnom uzorku bolesnika. Kako težina trombocitopenije potencijalno koreliše sa dozom lijeka (Pea i sar., 2012; Roger, Roberts i Muller, 2018; Dou i sar., 2020), bolesnike smo podijelili u dvije grupe prema vrijednosti  $C_{min}$  za graničnom vrijednošću od 8 mg/L (Grupa  $C_{min} \leq 8$  mg/L i Grupa  $C_{min} > 8$  mg/L). Vrijednost medijane  $C_{min}$  linezolida kod svih 11 bolesnika bila je 7,85 mg/L (*IQR*: 1,95–11), što predstavlja zadovoljavajuću vrijednost prema preporukama (Pea i sar., 2012; Morata i sar., 2013). Ipak, posmatrajući individualno svaku  $C_{min}$  vrijednost, kod dva bolesnika vrijednosti serumske koncentracije linezolida izmjerene su ispod limita kvantifikacije i označene su sa vrijednošću 0,75 mg/L prema *ARK™ Linezolid Assay* test (mjerni opseg 0,75–30 mg/L) (ARK Diagnostics, Inc., 2023), dok je kod 45% bolesnika  $C_{min}$  linezolida bila iznad 8 mg/L. Kod 27% bolesnika  $C_{min}$  su bile ispod granične vrijednosti 8 mg/L, gdje je pola vrijednosti  $C_{min}$  linezolida bila  $< 2$  mg/L (Slika 4.4.1). Poređenje vrijednosti koncentracija linezolida u odnosu na druge objavljene podatke diskutovane su u prvom dijelu ovog poglavlja, sa napomenom da su podaci ograničeni za primjenu linezolida svakih 8 sati tokom *V-V ECMO* modela liječenja.

Definisane grupe bolesnika Grupa  $C_{min} \leq 8$  mg/L i Grupa  $C_{min} >8$  mg/L u ukupnom uzorku upoređivane su po starosti, polu, tjelesnoj masi, težini bolesti (*SAPS II* i *SOFA* skor), broju *ECMO* dana, broju dana primjene linezolida, *ECMO* karakteristikama (Tabela 4.4.3). Statistički značajne razlike među posmatranim grupama, za navedene parametre u ovom istraživanju utvrđene su za pol, tjelesnu masu, *SOFA* skor i brzinu *ECMO* centrifugalne pumpe na dan uzimanja FK uzorka linezolida. Muški pol je bio zastupljeniji u grupi  $C_{min} >8$  mg/L, 66,7%. Epidemiološki podaci upućuju na značajan uticaj pola na klinički tok i ishod *COVID-19* infekcije. Primjećena je veća incidencija težih oblika bolesti među osobama muškog pola, što navodi na zaključak da bi pol mogao biti važan prediktor kliničkog ishoda. Ovu hipotezu podržava i studija *Ling* i saradnika, koja je utvrdila da je je 75,0% (95% *CI*: 72,4–77,4%) ispitanika bilo muškog pola, čime se dodatno naglašava potreba za razmatranjem pola kao značajnog faktora rizika težine oboljenja (*Ling* i sar., 2022).

Analiza rezultata pokazala je statistički značajnu razliku u *SOFA* skoru između ispitivanih grupa, pri čemu je zabilježena veća vrijednost ovog skora u grupi bolesnika  $C_{min} >8$  mg/L. Povećani *SOFA* skor, značajno utiče na FK procese kod kritično oboljelih i najčešće prati poremećaj funkcije bubrega i jetre, organa značajnih za metabolizam i eliminaciju lijekova. Specifično, disfunkcija bubrega može dovesti do smanjenog klirensa i produženog vremena eliminacije lijeka, i samim tim višim koncentracijama lijeka u serumu. Sa druge strane, opsežna disfunkcija jetre može izazvati smanjenje metabolizma lijeka i dovesti do njegovog nakupljanja u organizmu. Osim toga, promjena u distribuciji lijeka, usljed edema ili promjena u ukupnom *Vd*, može dalje uticati na postizanje željenih terapijskih nivoa (*Udy* i sar., 2013).

Statistička razlika u brzini *ECMO* centrifugalne pumpe zabilježena je između grupa. U grupi bolesnika  $C_{min} >8$  mg/L brzina je bila veća. U *PopFK* modelu diskutovali smo mogući uticaj brzine pumpe na *CL* i posljedično na FK linezolida. Ono što bi bilo očekivano jeste da je na dan uzimanja FK uzorka linezolida brzina pumpe bila manja u ovoj grupi bolesnika, a ne obrnuto. Pregledom literature pronađeno je jedno istraživanje u kojem je pored ostalih kovarijata u *PopFK* remifentanila praćen uticaj brzine centrifugalne pumpe. Brzina *ECMO* pumpe bila je pozitivno korelirana sa *CL* remifentanila, dok *ECMO* protok nije pokazao značajnu povezanost sa FK parametrima. Nejasno je zašto brzina *ECMO* pumpe, ali ne i protok, utiče na FK remifentanila. Međutim, komponente *ECMO* sistema, posebno centrifugalna pumpa, mogu indukovati degradaciju lijeka. Pri visokoj brzini pumpe, remifentanil može biti podložan značajnoj spontanoj degradaciji, što rezultira povećanim *CL* i sniženim koncentracijama remifentanila. Međutim i sami autori navode da je teško donijeti konačan zaključak na osnovu ovih podataka i ovo saznanje može pružiti kliničarima uvid u potrebu za prilagođavanjem doziranja remifentanila u zavisnosti od brzine pumpe tokom *V-A ECMO* terapije (*Yang* i sar., 2017). Na osnovu ovih podataka nije bilo moguće otkriti zašto je brzina *ECMO* pumpe bila veća u grupi bolesnika  $C_{min} >8$  mg/L. Ali ono što je pokazano jeste da upravo brzina *ECMO* centrifugalne pumpe ima uticaj na krvne elemente. Pri analizi brzine *ECMO* pume primjećeno je da brzina *ECMO* uređaja od 3500 obr/min pokazuje tendenciju uticaja na hematološke parametre, snižavanjem vrijednosti trombocita, leukocita i eritrocita. Rezultati pokazuju da su vrijednosti medijana trombocita, leukocita i eritrocita iznosile 29,5 (*IQR*: 22,25–46,5), 6,25 (*IQR*: 3,04–10,04) i 3,55 (*IQR*: 3,29–3,96), redom, kod brzine  $>3500$  obr/min sa statistički značajnim smanjenjem u odnosu na vrijednosti medijana istih parametara pri brzini od  $\leq 3500$  obr/min. *ECMO* centrifugalna pumpa predstavlja važnu komponentu *ECMO* sistema, čija je primarna funkcija osiguravanje adekvatne cirkulacije krvi izvan tijela bolesnika. Međutim, upravo zbog svoje centralne uloge u ekstrakorporalnoj cirkulaciji, ova pumpa je ujedno i primarno mjesto potencijalnog oštećenja krvnih elemenata. Stoga, evaluacija svih aspekata funkcionalnosti krvne pumpe, uključujući njen utjecaj na integritet krvnih ćelija, predstavlja važan dio prije implementacije u kliničku praksu. Upravo ovakvim *ex vivo* istraživanjem je pokazano da brzne pumpe mogu uticati na vrijednosti krvnih elemenata (*Fu* i sar., 2021). U kontekstu naših nalaza, važno je razmotriti mehanizme koji doprinose povećanoj

hemolizi povezanoj sa centrifugalnom *ECMO* pumpom. Naime, objavljeno *ex vivo* istraživanje je pokazalo da *CentriMag* pumpa, koja radi na višim operativnim brzinama (3450 obr/min) u poređenju sa modelom *RotaFlow* brzina 3000 obr/min, može izazvati intenzivniju hemolizu. Ova razlika u brzini rotacije, neophodna za postizanje istog pritiska i protoka, može biti važan faktor u oštećenju krvnih elemenata. Povećano mehaničko opterećenje i sile smicanja kojima su krvne ćelije izložene pri višim brzinama rotacije pumpe mogu dovesti do njihovog oštećenja i raspadanja (Sobieski i sar., 2012).

Analiza vrijednosti trombocita između dvije grupe pacijenata ( $C_{min} >8$  mg/L i  $C_{min} \leq 8$  mg/L), pokazuje i značajne razlike u svim vremenskim tačkama praćenja. Na prijemu, grupa  $C_{min} >8$  mg/L imala je značajno više vrijednosti trombocita medijana 194 (*IQR*: 150–261) u poređenju sa grupom  $C_{min} \leq 8$  mg/L medijana 152,5 (*IQR*: 141–158), ali i dalje u povoljnom referentnom opsegu. Međutim, ova razlika se mijenja pri uvođenju *ECMO* terapijskog modela liječenja. Na dan započinjanja *ECMO* terapije (*ECMO* dan 0), primjećuje se inverzija trenda, gdje grupa  $C_{min} \leq 8$  mg/L pokazuje značajno više vrijednosti trombocita medijana 214 (*IQR*: 171–274) u odnosu na grupu  $C_{min} >8$  mg/L medijana 113 (*IQR*: 73–261,  $p=0.020$ ). Posmatrajući individualne podatke bolesnika u grupi  $C_{min} >8$  mg/L primjena linezolida je započeta nakon uvođenja *ECMO* terapijskog modela liječenja kod svih bolesnika u ovoj grupi. Ovaj trend se nastavlja i intenzivira u narednim danima. Na *ECMO* dan 1, razlika postaje još izraženija, sa medijanom od 76 (*IQR*: 39–112) u grupi sa  $C_{min} >8$  mg/L, nasuprot u grupi  $C_{min} \leq 8$  mg/L medijana 147.5 (*IQR*: 122–176,  $p < 0,01$ ). U grupi  $C_{min} >8$  mg/L kod 4 bolesnika postavke centrifugale *ECMO* pumpe bile su 4250 obr/min, 3500 obr/min, 3200 obr/min i 3600 obr/min gdje dolazi smanjenja broja trombocita sa 261 na 112, 113 na 76, 59 na 16 i 73 na 39, redom, na *ECMO* dan 1. Mehanička trauma koju trombociti pretrpe tokom prolaska kroz *ECMO* sistem, posebno pri prolasku kroz pumpu, predstavlja još jedan od mehanizam nastanka trombocitopenije kod ovih bolesnika. Centrifugalna pumpa koja pokreće *ECMO* sistem stvara značajne sile smicanja na krv koja cirkuliše kroz uređaj. Ove sile deformišu trombocite, menjajući im oblik iz diskoidnog u sferični ili nepravilan. Dodatno, mehanički stres može aktivirati trombocite, uzrokujući oslobađanje njihovog granularnog sadržaja. U ekstremnim slučajevima, mehanički stres može dovesti čak i do fragmentacije trombocita na manje dijelove. Oštećenje ćelijske membrane trombocita usljed izloženosti silama smicanja takođe može povećati propustljivost membrane ili čak dovesti do lize ćelija. Trombociti mogu i adherirati na površine cijevi i oksigenatora *ECMO* sistema, doprinoseći njihovom dodatnom gubitku iz cirkulacije. (Materne i sar., 2021; Frantzeskaki i sar., 2023). Tokom ovih procesa može doći do kontinuirane aktivacije kaogulacijskog sistema tokom *ECMO* povećavajući potrošnju trombocita (Kumar i sar., 2021). Pored aktivacije koagluacijske kaskade potrebno je napomenuti da i incijano punjenje *ECMO* sistema može dovesti do pojave trombocitopenije. Pri uvođenju *ECMO* sistema na početku terapije su potrebne veće količine tečnosti, što dovodi do hemodilucije – razblaživanja krvi. Ovo razblaživanje smanjuje koncentraciju svih krvnih elemenata, uključujući i trombocite, po jedinici zapremine krvi. Rezultat prividnog smanjenje broja trombocita, koje se pri laboratorijskim analizama, može se pogrešno interpretirati kao prava trombocitopenija. Međutim, važno je razlikovati ovu prividnu trombocitopeniju, uzrokovanu isključivo razblaženjem, od prave trombocitopenije, koja nastaje zbog smanjene proizvodnje trombocita u koštanoj srži, povećanog uništavanja ili prekomjerne potrošnje (Sniderman i sar. 2020).

Ova razlika dostiže svoj vrhunac na dan mjerenja koncentracije linezolida (*LZD TDM* dan), gdje grupa sa  $C_{min} >8$  mg/L pokazuje izrazito niske vrijednosti trombocita medijana 26 (*IQR*: 21–33) u poređenju sa grupom  $C_{min} \leq 8$  mg/L medijana 96,5 (*IQR*: 48–185,  $p < 0,01$ ). Izraženiji pad trombocita u grupi  $C_{min} >8$  mg/L je moguć upravo zbog zabilježenih viših koncentracija linezolida i opsega centrifugalne *ECMO* pumpe 3300–4300 obr/min. Broj *ECMO* dana prije uzimanja FK uzorka linezolida nije pokazao statistički značajnu razliku između grupa ( $p=0.351$ ).

Posmatrajući rezultate dobijene u navedenim vremenskim tačkama bolesnici u grupi  $C_{min} >8$  mg/L imali su pored zabilježenih viših koncentracija linezolida (koje povećavaju rizik od

pojave trombocitopenije) i dodatne faktore koji su potencijalno mogli da utiču na vrijednost trombocita. Moguće je da kombinacija *ECMO*-indukovane potrošnje trombocita i potencijalnog mijelosupresivnog efekta linezolida doprinijelo ovom značajnom smanjenju broja trombocita. Rezultati prikazuju važnost pažljivog praćenja koncentracije linezolida i broja trombocita kod bolesnika na *ECMO* terapiji, zbog moguće kompleksnosti interakcije između *ECMO* terapije, linezolida i hematoloških parametara bolesnika kako bi se smanjio rizik od nastanka ozbiljne trombocitopenije.

Posmatrajući vrijednosti tjelesne mase postojala je statistični značajna razlika između grupa, gdje su u grupi  $C_{min} > 8$  mg/L vrijednosti bile niže kod oba pola u poređenju sa grupom  $C_{min} \leq 8$  mg/L. Istraživanje Niwa i saradnika, identifikovali dnevnu dozu linezolida  $\geq 22$  mg/kg kao značajan faktor rizika za razvoj trombocitopenije povezane sa linezolidom. U njihovoj studiji, univarijantna logistička regresija pokazala je da je doza  $\geq 22$  mg/kg povezana sa znatno većim rizikom od trombocitopenije ( $OR = 20,25$ ; 95%  $CI$ : 2,115–193,9;  $p=0,009$ ). Štaviše, multivarijantna analiza potvrdila je da je doza bila jedini značajan faktor rizika ( $OR = 34,091$ ; 95%  $CI$ : 1,320–880,5;  $p=0,033$ ). Bolesnici koji su primali dnevnu dozu linezolida  $\geq 22$  mg/kg, imali su veću incidencu trombocitopenije u prisustvu insuficijencije bubrega i niskog inicijalnog broja trombocita ( $p = 0,011$ ) (Niwa i sar., 2009). Kod naših bolesnika medijana dnevne doze linezolida izražena u mg/kg u grupi  $C_{min} > 8$  mg/L kod ženskog pola iznosila je 26,47, a kod muškog pola 18,84 mg/kg.

Tokom praćenja bezbjednosnog profila linezolida praćeni su i laboratorijski parametri bolesnika u tri vremenske tačke (prijem, *ECMO* dan 0 i na dan *LZD TDM*) kako bi se odredio uticaj kritične bolesti na vrijednost trombocita. Na prijemu uočene su statistički značajne razlike u nivoima prokalcitonina, eritrocita, hemoglobina i D-dimera između grupa. Vrijednosti prokalcitonina, eritrocita i hemoglobina bez obzira na statističku razliku bile su referentnim vrijednostima. Međutim, vrijednosti medijana D-dimera u grupi  $C_{min} > 8$  mg/L je bila 0,96 ( $IQR$ : 0,8–1,10), a grupi  $C_{min} \leq 8$  mg/L 5,10 ( $IQR$ : 1,67–49,32). Vrijednosti D-dimera tokom praćenja ostaju iznad referentnih vrijednosti, sa medijanama većim u odnosu na vrijednosti zabilježene na prijemu iako nije bilo statistički značajna razlike između grupa. U kontekstu naših nalaza vezanih za D-dimer, možemo se osvrnuti na istraživanje koje su sproveli Nemeč i saradnici kod *COVID-19* bolesnika. Njihovi rezultati su pokazali značajnu povezanost između nivoa D-dimera i kliničkih ishoda kritično oboljelih. Konkretno, uočili su da kod bolesnika čije su vrijednosti D-dimera na prijemu i maksimalne vrijednosti tokom hospitalizacije bile ispod 2  $\mu\text{g/mL}$  imali statistički značajno niže stope intubacije i mortaliteta u poređenju sa bolesnicima čije su vrijednosti D-dimera prelazile 2  $\mu\text{g/mL}$ . Primjećen je i jasan trend: sa porastom maksimalnih vrijednosti D-dimera, povećavale su se i stope intubacije i mortaliteta, i samim tim težina kritičnog oboljenja (Nemeč i sar., 2022). Naši rezultati pokazuju da su razlike između grupa prisutne već na početku hospitalizacije, što može ukazivati na različitu težinu osnovnog stanja ili različit stepen sistemske inflamacije i koagulopatije (Zhang i sar., 2021). Na *ECMO* dan 0, statistički značajne razlike ( $p < 0,001$ ) su primjećene u nivoima *CRP*, aPTT-a, serumskog kreatinina, uree i albumina. Vrijednosti *CRP* su bile značajno veće u grupi  $C_{min} \leq 8$  mg/L medijana 109,85 ( $IQR$ : 31,5–178), ukazujući na postojanje razlike u inflamatornom odgovoru, koagulacionom statusu i bubrežnoj funkciji prisutne već na početku *ECMO* terapije. Snižen nivo albumina bili su prisutni u obe grupe sa medijanama 33 ( $IQR$ : 32–35) (grupa  $C_{min} > 8$  mg/L) i 32 ( $IQR$ : 31–33) (grupa  $C_{min} \leq 8$  mg/L), ali bez značajne hipoalbuminemija koja bi mogla uticati na *Vd* linezolida (Brock i sar., 2016). Vrijednosti albumina na dan *LZD TDM* bilu su u referentnom opsegu. Vrijednosti uree i kreatinina na *ECMO* dan 0 i *LZD TDM* između grupa pokazale su statističku razliku  $p < 0,01$  iako su se medijana kretala blizu referentnih opsega ili su bile u referentnom opsegu. Od faktora koji mogu uticati na toksičnost linezolida kod kritično oboljelih, posebnu pažnju zaslužuje bubrežna funkcija. U preglednom članaku Liu i saradnika pokazana je povezanost između smanjene bubrežne funkcije sa povećanom koncentracijom linezolida što ima za posljedicu povećan rizik od nastanka trombocitopenije.

Trombocitopenija i anemija bile značajno učestalije kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom gdje su incidence trombocitopenije i anemije bile  $OR = 2,45$ ; 95%  $CI$ : 1,95–3,09;  $p < 0,001$  i  $OR = 2,31$ ; 95%  $CI$ : 1,27–4,21;  $p = 0,006$ , redom. Pored toga, Liu i saradnici su zaključili da je hematotoksičnost bila veća kada su  $C_{min}$  linezolida bile veće od 6–7 mg/L, ali da se trombocitopenija nije javljala kada je srednja vrijednost ili medijana  $AUC_{24}$  bila u rasponu 95,2–328,3 mg×h/L (Liu i sar., 2022). Crass i saradnici kreirali su populacioni FK model zasnovan na podacima od 603 bolesnika na terapiji sa linezolidom. Kod bolesnika sa procijenjenom stopom glomerularne filtracije  $< 60$  mL/min, rizik od prekomjerne izloženosti linezolidu ( $C_{min} > 8$  mg/L) pri standardnoj dozi od 600 mg svakih 12 sati bio je veći od 50%. Preporuka autora je redukcija doze linezolida na 300 mg svakih 12 sati kako bi se osigurala ravnoteža između bezbjednosti i efikasnosti (Crass i sar., 2019). Naši rezultati delimično podržavaju ove nalaze. U grupi bolesnika  $C_{min} > 8$  mg/L, jesu uočene više vrijednosti serumskog kreatinina. Međutim, važno je napomenuti da je samo kod jednog bolesnika nivo serumskog kreatinina bio izvan referentnog opsega. Ovo nagovještava da, iako postoji trend povišenih vrijednosti serumskog kreatinina kod bolesnika sa višim koncentracijama linezolida, uticaj bubrežne funkcije na trombocitopeniju u našoj ispitivanoj grupi može biti ograničen. Uprkos evidentnoj povezanosti između koncentracije linezolida, bubrežne funkcije i trombocitopenije, naši rezultati sugerišu da bubrežna funkcija nije bila dominantan faktor u razvoju trombocitopenije u ispitivanoj grupi bolesnika.

Pregledom naših rezultata, pored viših koncentracija linezolida, postoji i prisustvo drugih faktora kao što su sepsa i ekstrakorporalni sistem koji mogu uticati na vrijednost trombocita kod naše populacije bolesnika. Njihov uticaj zbog malog uzorka u grupama kao i ukupnog uzorka bolesnika nije u potpunosti dokazan. Ali ono što je evidentno jeste da je početno smanjenje broja trombocita tokom prvog dana *ECMO* bilo slično bez obzira na koncentraciju linezolida, dok daljnja analiza pokazuje da je terapija linezolidom povezana sa značajnijim smanjenjem broja trombocita tokom vremena, posebno u grupi  $C_{min} > 8$  mg/L. Redukcija trombocita između dana početka terapije linezolidom i dana uzimanja FK uzoraka bila je značajno veća u grupi sa  $C_{min} > 8$  mg/L (58,7%) u odnosu na grupu sa  $C_{min} \leq 8$  mg/L (35,6%), što se može vidjeti na grafičkom prikazu Slika 4.4.6. Budući da je broj studija koje ispituju uticaj povećanih doza linezolida na rizik od trombocitopenije kod *COVID-19* bolesnika sa ARDS-om na *V-V ECMO* terapiji ograničen, otežano je poređenje naših rezultata sa drugim objavljenim podacima.

Procjena opravdanosti primjene režima intravenskog doziranja linezolida 600 mg svakih 8 h u odnosu na standardni 600 mg svakih 12 h kod kritično oboljelih sa ARDS usljed *COVID-19* na *V-V ECMO* terapijskom modelu rađena je pomoću validiranog finalnog *PopFK* modela za linezolid, *PTA*, *CRF* i bezbjednosnog profila linezolida pri primjeni viših doza. Klinička efikasnost linezolida je dobro dokumentovana u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim patogenima, posebno multirezistentnim sojevima poput MRSA i VRE (Dryden, 2011; Dou i sar., 2020; Hui i sar., 2022). Njegova jedinstvena sposobnost inhibicije sinteze proteina bakterija čini ga vrijednim agensom u borbi protiv infekcija koje su otporne na konvencionalne antimikrobne lijekove (Hashemian i sar, 2018). Međutim, efikasnost linezolida u specifičnim populacijama, poput kritično oboljelih na *V-V ECMO* terapijskom modelu liječenja, zahtijeva dodatnu evaluaciju zbog ograničenosti podataka. Na osnovu provedenog istraživanja intravenskog doziranja linezolida (600 mg svakih 8 sati) kod kritično oboljelih na *V-V ECMO* terapijskom modelu liječenja, došlo se do nekoliko značajnih zaključaka neophodnih za procjenu opravdanosti. Primjenjeni režim doziranja rezultirao je višim koncentracijama lijeka u poređenju sa standardnim režimom doziranja (svakih 12 sati), pri čemu je većina bolesnika imala vrijednosti  $C_{min}$  linezolida iznad 2 mg/L. Međutim, važno je napomenuti da je značajan broj bolesnika (5/9) imao vrijednosti iznad 8 mg/L, što ukazuje na potencijalni rizik od prekomjerne izloženosti lijeku. Istraživanje je također otkrilo značajnu varijabilnost u koncentracijama linezolida među bolesnicima, naglašavajući potrebu za individualiziranim pristupom doziranju. Nadalje, utvrđena je značajna

korelacija između  $C_{min}$  linezolida i  $AUC$ , što pokazuje da se  $C_{min}$  može koristiti kao pouzdan indikator adekvatnosti doziranja. Ova spoznaja može imati značajnu primjenu u kliničkoj praksi, omogućavajući jednostavniju procjenu i prilagođavanje terapije linezolida. Precjena adekvatnosti modela na osnovu numeričkih i grafičkih tehnika, uz metode interne validacije (*bootstrap* i *VPC* analizu) pružaju povjerenje da se finalni *PopFK* model može pouzdano koristiti za simulacije i optimizaciju režima doziranja, što je od izuzetnog značaja za kliničku primjenu. Model uspešno opisuje kako centralne tendencije, tako i varijabilnost koncentracija linezolida u ispitivanoj populaciji. Ovakvi rezultati sugeriraju da se razvijeni model može sa visokim stepenom pouzdanosti koristiti za simulacije različitih doznih režima što je i urađeno. Razvijeni *PopFK* model, pomoću Monte Karlo simulacija, omogućio je procjenu postizanja ciljnih FK-FD indeksa za različite režime doziranja linezolida kod kritično oboljelih na *V-V ECMO* terapiji. Rezultati su pokazali da režim doziranja od 600 mg svakih 8 sati ima superiornost u postizanju ciljnih FK-FD indeksa u poređenju sa standardnim režimom od 600 mg svakih 12 sati. Za patogene sa  $MIC \leq 1$  mg/L, oba režima doziranja su pokazala visoku vjerovatnoću postizanja terapijskih ciljeva, dok je za  $MIC = 2$  mg/L, režim od 600 mg svakih 8 sati pokazao značajno bolje rezultate, posebno za indeks  $85\%T > MIC$ . Međutim, ni jedan režim nije bio adekvatan za patogene sa  $MIC \geq 4$  mg/L. *CFR* analize su potvrdile prednost režima od 600 mg svakih 8 sati za empirijsko doziranje kod kritično oboljelih na *ECMO* terapiji. Ovi rezultati podržavaju primjenu intenzivnijeg režima doziranja linezolida kod kritično oboljelih na *V-V ECMO*, posebno kada se sumnja na patogene sa višim *MIC* vrijednostima. Ipak, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije linezolida i drugih faktora zbog potencijalnog rizika od trombocitopenije kod ove populacije bolesnika. U domenu liječenja kritično oboljelih *COVID-19* bolesnika na *V-V ECMO*, opravdanost primjene linezolida u višim dozama (600 mg svakih 8 sati) postoji za  $MIC = 2$  mg/L, što je i podržano ekspertskim panelom (Lin i sar., 2022). Povećan rizik od trombocitopenije u ovoj populaciji mora biti pažljivo odmjeren u odnosu na potencijalno prisutne faktore rizika. Naši rezultati naglašavaju važnost individualizacije doziranja antibiotika kod kritično oboljelih bolesnika. Ovo je u skladu sa savremenim trendovima u farmakoterapiji koji ističu značaj *TDM* kao važnog alata u optimizaciji terapije (Abrams i sar. 2016). Međutim, potrebno je napomenuti da ovakav pristup još uvijek nije standardna praksa u sredinama sa ograničenim resursima, gde živi značajan dio svjetske populacije (Liebchen i sar. 2023; Kovacevic i sar. 2022).

Uprkos prednostima našeg istraživanja, nekoliko ograničenja treba uzeti u obzir. Prije svega, dizajn istraživanja sa jednim centrom ograničava mogućnost generalizacije rezultata na širu populaciju. Razlike u medicinskim praksama, demografiji bolesnika i terapijskim protokolima između različitih zdravstvenih ustanova mogu uticati na ishode. Strogi kriterijumi uključivanja/isključivanja odredili su veličinu uzorka selektovane populacije bolesnika, gdje je ukupno indentifikovano 11 bolesnika. Upravo, selekcion kriterijumi su sprečili mogućnost opisa izvora interindividualne varijabilnosti pomoću dostupnih kovarijata jer nije pokazan njihov značajan efekat na FK parametre linezolida iako je on postajao. Takođe, zbog malog uzorka nije bilo moguće primjeniti multivarijantnu logističku regresionu analizu za otkrivanje potencijalnih veza između posmatranih varijabli i trombocitopenije. Nije bilo moguće procjeniti uticaj *V-V ECMO* sistema na FK linezolida, obzirom da su svi bolesnici bili na toj vrsti ekstrakorporalne terapije. Konačno, linezolid je bio empirijski uveden kako bi se pristupilo liječenju bakterijskih pneumonija, bez raspoloživosti mikrobioloških podataka ili *MIC*. Nažalost, svi bolesnici uključeni u ovo istraživanje su na kraju podlegli teškim komplikacijama izazvanim *COVID-19* infekcijom.

## 6 Zaključci

Uzimajući u obzir definisane ciljeve istraživanja i analizirajući dobijene rezultate prezentovane u ovoj doktorskoj disertaciji, moguće je formulisati sljedeće zaključke:

- Režim doziranja linezolida od 600 mg, primjenjenog intravenskom infuzijom, svakih 8 sati pokazao se adekvatnim za postizanje i održavanje minimalnih koncentracija unutar utvrđenog terapijskog raspona (2–8 mg/L) sa značajnom korelacijom između minimalnih koncentracija linezolida i ukupne izloženosti lijeku kod bolesnika sa ARDS usljed *COVID-19* tokom *V-V ECMO* terapijskog modela.
- Metodu nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata moguće je primijeniti za razvoj populacionog FK modela u analizi bogatog broja podataka kod malog broja bolesnika sa ARDS usljed *COVID-19* tokom *V-V ECMO* terapijskog modela. Primijenjeni metodološki pristup omogućio je procjenu FK parametara na populacionom i individualnom nivou, uz kvantifikaciju interindividualne i intraindividualne varijabilnosti. Identitet pojedinačnih kovarijata nije ustanovljen zbog homogene grupe bolesnika.
- Razvijen finalni *PopFK* model linezolida validiran je pomoću vizuelne prediktivne procjene. Model je pouzdan i može se koristiti za simulacije različitih doznih režima i potencijalno za individualizaciju terapije linezolidom.
- Procjena vjerovatnoće postizanja ciljnih vrijednosti FK-FD indeksa za standardni intravenski režim doziranja (600 mg svakih 12 sati) i primjene viših doza linezolida (600 mg svakih 8 sati) u odnosu na *MIC* vrijednosti i njihove *CFR* za Gram-pozitivne izolate (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) pokazala je da za  $MIC = 2 \text{ mg/L}$ , režim od 600 mg svakih 8 sati ima značajno bolje rezultate, posebno za indeks  $85\%T > MIC$ . *CFR* analize su potvrdile prednost režima od 600 mg svakih 8 sati za empirijsko doziranje kod kritično oboljelih na *ECMO* terapiji.
- Postoji povezanost između primjene linezolida i razvoja trombocitopenije kod bolesnika na *V-V ECMO* podršci uz primjenu linezolida u dozi 600 mg svakih 8 sati. Iako je početno smanjenje broja trombocita tokom prvog dana *ECMO* terapije bilo slično bez obzira na koncentracije linezolida, analizom je pokazano da je terapija linezolidom ipak povezana sa izraženijim smanjenjem broja trombocita tokom vremena ukoliko su vrijednosti  $C_{min} > 8 \text{ mg/L}$ .
- Kod empirijske primjene i potvrđene vrijednosti  $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$  opravdana je primjena režima intravenskog doziranja linezolida 600 mg svakih 8 h u odnosu na standardni 600 mg svakih 12 h kod kritično oboljelih sa ARDS usljed *COVID-19* na *V-V ECMO* terapijskom modelu.



## 7 Literatura

Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjøvall F, Timsit JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA; Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1127-1153.

Abrams D, Baldwin MR, Champion M, Agerstrand C, Eisenberger A, Bacchetta M, Brodie D. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):844-852.

Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, Mazzei T, De Gaudio R, Novelli A. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Feb;31(2):122-129.

Adembri C, Novelli A, Nobili S. Some Suggestions from PK/PD Principles to Contain Resistance in the Clinical Setting-Focus on ICU Patients and Gram-Negative Strains. *Antibiotics (Basel).* 2020 Oct 6;9(10):676.

Ager S, Gould K. Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Infect Drug Resist.* 2012; 5:87-102.

Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Apr;27(2):165-173.

Alessandri F, Di Nardo M, Ramanathan K, Brodie D, MacLaren G. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a narrative review. *J Intensive Care.* 2023 Feb 8;11(1):5.

Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):629-655.

Anane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Umberto Meduri G, Olsen KM, Rodgers SC, Russell JA, Van den Berghe G. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med.* 2017 Dec;45(12):2078-2088.

ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-2533.

ARK™ Diagnostics, Inc. ARK™ Linezolid Assay. Fremont, CA: ARK Diagnostics, Inc; Dostupno na: <https://www.ark-tdm.com/products/anti-infectives/linezolid/index.html>. Pristupljeno: 08.08.2024

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1332-1347.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319– 323.

Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ *ECMO*) Influenza Investigators; Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D, Granger E, Herkes R, Jackson A, McGuinness S, Nair P, Pellegrino V, Pettilä V, Plunkett B, Pye R, Torzillo P, Webb S, Wilson M, Ziegenfuss M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009 Nov 4;302(17):1888-1895.

Azagew AW, Beko ZW, Ferede YM, Mekonnen HS, Abate HK, Mekonnen CK. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2023 Nov 13;12(1):212.

Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Campos-Toimil M, Mangas-Sanjuan V, Mondelo-García C, Fernández-Ferreiro A. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Jun;61(6):789-817.

Banfi C, Pozzi M, Siegenthaler N, Brunner ME, Tassaux D, Obadia JF, Bendjelid K, Giraud R. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: cannulation techniques. *J Thorac Dis*. 2016 Dec;8(12):3762-3773.

Barbachyn MR, Toops DS, Grega KC, et al. Synthesis and antibacterial activity of new tropone-substituted phenyloxazolidinone antibacterial agents 2. Modification of the phenyl ring – the potentiating effect of fluorine substitution on in vivo activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 1996;6(9):1009–1014.

Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part II: Estimation Methods and Advanced Examples. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019 Aug;8(8):538-556.

Beal, S.L. , Sheiner, L.B. , Boeckmann, A.J. & Bauer, R.J. (Eds). NONMEM 7.5 users guides <<https://nonmem.iconplc.com/nonmem743/guides>> (1989–2024).

Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 1;172(7):798-806.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-824.

Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Feb 15;165(4):443-448.

Bertini P, Guarracino F, Falcone M, Nardelli P, Landoni G, Nocci M, Paternoster G. *ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Aug;36(8 Pt A):2700-2706.

Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 7: Correlation and regression. *Crit Care*. 2003 Dec;7(6):451-459.

Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, Peri AM, Grasselli G, Alagna L, Pesenti A, Gori A. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jul;50(1):9-16.

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 Nov 20; 77:3-11.

Bonate PL. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation (2nd Edition)*. Springer Boston; 2011.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-1655.

Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1145-1156.

Bouza, E., & Muñoz, P. (2001). Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clinical Microbiology and Infection*, 7, 75–82.

Brock F, Bettinelli LA, Dobner T, Stobbe JC, Pomatti G, Telles CT. Prevalence of hypoalbuminemia and nutritional issues in hospitalized elders. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016 Aug 8;24: e2736.

Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal Life Support for Adults with Respiratory Failure and Related Indications: A Review. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):557-568.

Brown CS, Wieruszewski ED, Nei SD, Vollmer NJ, Mattson AE, Wieruszewski PM. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A primer for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2023 Jul 7;80(14):889-898.

Byon W, Smith MK, Chan P, Tortorici MA, Riley S, Dai H, Dong J, Ruiz-Garcia A, Sweeney K, Cronenberger C (2013) Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2(7): e51.

Calvo M, Stefani S, Migliorisi G. Bacterial Infections in Intensive Care Units: Epidemiological and Microbiological Aspects. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Mar 5;13(3):238.

Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Castoldi S, Baldelli S, Clementi E. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Dec;48(6):728-731.

Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo*. 2013 Nov-Dec;27(6):669-684.

Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(Suppl 5): S629-S641.

Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):885-891.

Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009 Dec 27; 17:67.

Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Jul 25;63(8):e00605-19.

Cristinacce A, Wright JG, Macpherson M, Iaconis J, Das S. Comparing probability of target attainment against *Staphylococcus aureus* for ceftaroline fosamil, vancomycin, daptomycin, linezolid, and ceftriaxone in complicated skin and soft tissue infection using pharmacokinetic/pharmacodynamic models. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr;99(4):115292.

Diamond M, Peniston HL, Sanghavi DK, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2024 Jan 31]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>. Pristupljeno 09.06.2025.

De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(3):791-799.

Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, Hites M, Dugernier T, Spapen H, et al. Optimizing beta-lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15(7):677-688.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858-873.

De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, Ariaudo A, Di Perri G, Ranieri VM, D'Avolio A. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(6):590-591.

- Dong H, Xie J, Chen L, Wang T, Sun J, Zhao Y, Dong Y. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: a step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis.* 2014 May; 22:35-40.
- Dong H, Xie J, Wang T, Chen L, Zeng X, Sun J, Wang X, Dong Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):259-264.
- Dou L, Meng D, Dong Y, Chen L, Han X, Fan D, Dong H. Dosage regimen and toxicity risk assessment of linezolid in sepsis patients. *Int J Infect Dis.* 2020; 96:105-111.
- Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2011 May;66 Suppl 4:iv7-iv15.
- Duffull SB, Wright DF, Winter HR. Interpreting population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses - a clinical viewpoint. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Jun;71(6):807-814.
- Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building. *Crit Care.* 2017 Mar 21;21(1):66.
- 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 Aug;78(8):1301-1310.
- EMA (2008) European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. CHMP/EWP/185990/06.
- EMA-CHMP. Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products (EMA/CHMP/594085/2015) London: European Medicines Agency; 2016.
- Ette EI, Williams PJ (2007) *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology.* John Wiley & Sons, Hoboken.
- Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004; 38(10):1702-1706.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papatheanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247.

Extracorporeal Life Support Organization. (2024). The *ECMO* team. Dostupno na: <https://www.else.org/ECMO-resources/the-ECMO-team.aspx>. Pristupljeno: 09.10.2024.

Fang J, Chen C, Wu Y, Zhang M, Zhang Y, Shi G, Yao Y, Chen H, Bian X. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring? -Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med.* 2020 Apr;8(7):493.

Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1573-1582.

Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):861-866.

Fiusco F, Broman LM, PrahL Wittberg L. Blood Pumps for Extracorporeal Membrane Oxygenation: Platelet Activation During Different Operating Conditions. *ASAIO J.* 2022 Jan 1;68(1):79-86.

Ford CW, Zurenko GE, Barbachyn MR. The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2001 Aug;1(2):181-199.

Frantzeskaki F, Konstantonis D, Rizos M, Kitsinelis V, Skyllas G, Renieris I, Doumani M, Kalias V, Kefalidi E, Angouras D, Tsantes A, Tsangaris I. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)-Associated Coagulopathy in Adults. *Diagnostics (Basel).* 2023 Nov 21;13(23):3496.

Fu M, Liu G, Wang W, Gao B, Ji B, Chang Y, Liu Y. Hemodynamic evaluation and *in vitro* hemolysis evaluation of a novel centrifugal pump for extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(8):679.

Gan WC, Ng HF, Ngeow YF. Mechanisms of Linezolid Resistance in Mycobacteria. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 May 24;16(6):784.

Gandia P, Decheiver S, Picard M, Guilhaumou R, Baklouti S, Concordet D. Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades. *Antibiotics (Basel).* 2023 Mar 4;12(3):515.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, Carbajal-Guerrero J, Garcia Garmendia JL. 2007. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 61:436–441.

Gatti M, Cojutti PG, Pascale R, Tonetti T, Laici C, Dell'Olio A, Siniscalchi A, Giannella M, Viale P, Pea F. Assessment of a PK/PD Target of Continuous Infusion Beta-Lactams Useful for Preventing Microbiological Failure and/or Resistance Development in Critically Ill Patients Affected by Documented Gram-Negative Infections. *Antibiotics (Basel).* 2021 Oct 27;10(11):1311.

Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.

Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR. Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? *Clin Kidney J.* 2019 Nov 18;13(2):133-141.

Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.  
Goncalves-Pereira J., Paiva J.A. Dose modulation: A new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? *J. Crit. Care.* 2013;28:341–346.

Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products. European Medicines Agency (EMA). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antibacterial-medicinal-products-scientific-guideline>. Pristupljeno: 20.12.2024.

Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019 Mar 21; 7:2050312119835043.

Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira Fd, Koenig A, Westphal GA. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008 Dec;20(4):349-354.

Harman, E.M. 2024. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Medscape.* ažurirano Jul 10, 2024. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/165139-overview#a5>. Pristupljeno 09 Jun. 2025.

Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jun 18; 12:1759-1767.

Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jun 18; 12:1759-1767.

He FF, Wang YM, Chen YY, Huang W, Li ZQ, Zhang C. Sepsis-induced AKI: From pathogenesis to therapeutic approaches. *Front Pharmacol.* 2022 Sep 15; 13:981578.

Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med.* 1972 Mar 23;286(12):629-634.

Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, Misumi N, Matsumoto K, Morita K, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(1):60–64.

Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, Kao KL, Chu SH, Liao CH. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect.* 2009 Nov;73(3):210-216.

Hui LA, Bodolea C, Vlase L, Hiriscau EI, Popa A. Linezolid Administration to Critically Ill Patients: Intermittent or Continuous Infusion? A Systematic Literature Search and Review. *Antibiotics (Basel).* 2022 Mar 24;11(4):436.

Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Feb;151(2 Pt 1):293-301.

Ide T, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N, Ueda T, Takahashi Y, Nakajima K, Takeda K, Nishi S. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 May;51(5):745-751.

Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D; ADQI XIV Workgroup. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock.* 2016 Mar;45(3):259-270.

Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Feb 15;59 Suppl 1: S3-8.  
Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001 Nov;7(11):589-596.

Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 14; 8:628302.

Jiang HY, Yu LY, Wang X, Yu ZW, Zhao YH. Prevalence of potential drug-drug interactions among intensive care unit patients receiving linezolid: a cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Oct;27(19):9396-9400.

Jitaree K, Sathirakul K, Houngsaitong J, Asuphon O, Saelim W, Thamlikitkul V, Montakantikul P. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Simulation for Dosage Optimization of Colistin Against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Carbapenem-Resistant *Escherichia coli*. *Antibiotics (Basel).* 2019 Aug 22;8(3):125.

Johns K, Eschenauer G, Clark A, Butler S, Dunham S. Antimicrobial Pharmacokinetic Considerations in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med.* 2024 Jun 18;13(12):3554.

Kadeřábková, N., Mahmood, A.J.S. & Mavridou, D.A.I. Antibiotic susceptibility testing using minimum inhibitory concentration (MIC) assays. *npj Antimicrob Resist* 2, 37 (2024).

Kalbhenn J, Zieger B. Bleeding During Veno-Venous *ECMO*: Prevention and Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 23; 9:879579.

Kamath S, Hammad Altaq H, Abdo T. Management of Sepsis and Septic Shock: What Have We Learned in the Last Two Decades? *Microorganisms.* 2023 Sep 4;11(9):2231.

Kannapadi NV, Jami M, Premraj L, Etchill EW, Giuliano K, Bush EL, Kim BS, Seal S, Whitman G, Cho SM. Neurological Complications in COVID-19 Patients With *ECMO* Support: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2022 Feb;31(2):292-298.

Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:17-20.  
Katarina Vučićević, Branislava Miljković, Milena Pokrajac, Marija Petronijević. Karakteristike populacionog farmakokinetičkog pristupa analizi podataka i njegov značaj u razvoju i primeni lekova. *Arh.farm* 2005;55: 483 – 496.

Kim M, Mahmood M, Estes LL *et al.* A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 28, 326 (2024).

Kim M, Mahmood M, Estes LL, Wilson JW, Martin NJ, Marcus JE, Mittal A, O'Connell CR, Shah A. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2024 Oct 4;28(1):326.

Kim MJ, Choi EJ, Choi EJ. Evolving Paradigms in Sepsis Management: A Narrative Review. *Cells*. 2024 Jul 9;13(14):1172.

Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016 Apr;79(2):53-57.

Koch BCP, Muller AE, Hunfeld NGM, de Winter BCM, Ewoldt TMJ, Abdulla A, Endeman H. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics in Critically Ill Patients: Current Practice and Future Perspectives With a Focus on Clinical Outcome. *Ther Drug Monit*. 2022 Feb 1;44(1):11-18.

Kohs TCL, Liu P, Raghunathan V, Amirsoltani R, Oakes M, McCarty OJT, Olson SR, Masha L, Zonies D, Shatzel JJ. Severe thrombocytopenia in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation is predictive of thrombosis. *Platelets*. 2022 May 19;33(4):570-576.

Kovacevic P, Meyer FJ, Gajic O. Successful implementation of modern critical care in the low-resources country Bosnia and Herzegovina: Single-center experience. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2022 May;117(4):269-275.

Kovacevic P. Can the terms "low resource setting" and "low-income country" be used interchangeably in the context of intensive care medicine? *Intensive Care Med*. 2023 Aug 29.

Kovacevic P, Milakovic D, Kovacevic T, Barisic V, Dragic S, Zlojutro B, Miljkovic B, Vucicevic K, Rizwan Z. Thrombocytopenia risks in ARDS COVID-19 patients treated with high-dose linezolid during vvECMO therapy: an observational study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024 Oct;397(10):7747-7756.

Kovačević T, Avram S, Milaković D, Špirić N, Kovačević P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. *J Basic Clin Pharm*. 2016 Jun;7(3):65-69.

Kovacevic T, Miljkovic B, Kovacevic P, Dragic S, Momcicevic D, Avram S, Jovanovic M, Vucicevic K. Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. *J Crit Care*. 2020 Feb;55:116-121.

Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*. 2021 Feb 4;10(2):165.

Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, Becker A, Bracht H, Wagenpfeil S, Hoffmann M, Bals R, Hübner U, Geisel J, Lepper PM, Becker SL. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care*. 2020;24(1):664

Kumar G, Maskey A. Anticoagulation in ECMO patients: an overview. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Apr;37(Suppl 2):241-247.

Lagan AL, Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ. Pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome and acute lung injury: role of iron mobilization and decompartmentalization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008 Feb;294(2):L161-174.

Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Apr;27(4):520-531.

Lexi-Drugs (2025). Lexi-Drugs Online. Hudson, OH: Lexicomp. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login>. Pristupljeno pristupa: 07.06.2025.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22-29;270(24):2957-2963.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1250-1256.

Li SC, Ye Q, Xu H, Zhang L, Wang Y. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Linezolid in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Mar 27;63(4):e02387-18.

Li X, Wang L, Wang H, Hou X. Outcome and Clinical Characteristics of Nosocomial Infection in Adult Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2022 Jun 24;10:857873.

Liaqat A, Mason M, Foster BJ, Kulkarni S, Barlas A, Farooq AM, Patak P, Liaqat H, Basso RG, Zaman MS, Pau D. Evidence-Based Mechanical Ventilatory Strategies in ARDS. *J Clin Med.* 2022 Jan 10;11(2):319.

Liebchen U, Briegel J, Brinkmann A, Frey O, Wicha SG. Individualised dosing of antibiotics in ICU patients: timing, target and model selection matter. *Intensive Care Med.* 2023 Apr;49(4):475-476.

Lima RE, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009 Mar-Apr;17(2):222-227.

Ling RR, Ramanathan K, Sim JLL, Wong SN, Chen Y, Amin F, Fernando SM, Rochweg B, Fan E, Barbaro RP, MacLaren G, Shekar K, Brodie D. Evolving outcomes of extracorporeal membrane oxygenation during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2022 May 23;26(1):147.

Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, Li L, Cao J, Xu F, Zhou Y, Guan CX, Jin SW, Deng J, Fang XM, Jiang JX, Zeng L. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res.* 2022 Oct 9;9(1):56.

Liu X, Aoki M, Osa S, Ito C, Saiki R, Nagai T, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K. Safety of linezolid in patients with decreased renal function and trough monitoring: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022 Nov 30;23(1):89.

Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1849-1861.

Luque S, Muñoz-Bermudez R, Echeverría-Esnal D, Sorli L, Campillo N, Martínez-Casanova J, González-Colominas E, Álvarez-Lerma F, Horcajada JP, Grau S, Roberts JA. Linezolid Dosing in Patients With Liver Cirrhosis: Standard Dosing Risk Toxicity. *Ther Drug Monit*. 2019 Dec;41(6):732-739.

MacGowan, A. P. (2003). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(90002), 17ii–25.

MacMillan A, Rudinsky D, Han G, Elliott JO, Jordan K. Multidisciplinary Approach to Improve Sepsis Outcomes. *J Healthc Qual*. 2019 Jul/Aug;41(4):220-227.

Magréault S, Jauréguy F, Carbonnelle E, Zahar JR. When and How to Use MIC in Clinical Practice? *Antibiotics (Basel)*. 2022 Dec 3;11(12):1748.

Maluangnon C, Kanogpotjanant P, Tongyoo S. Comparing Outcomes of Critically Ill Patients in Intensive Care Units and General Wards: A Comprehensive Analysis. *Int J Gen Med*. 2023 Aug 25; 16:3779-3787.

Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):6-14

Maquet Getinge Group. Cardiohelp™ system. Dostupno na [https://www.getinge.com/dam/hospital/documents/english/cardiohelp\\_system\\_-\\_brochure\\_int-en-non\\_us.pdf](https://www.getinge.com/dam/hospital/documents/english/cardiohelp_system_-_brochure_int-en-non_us.pdf). Pristupljeno: 16.12.2024.

Marcus JE, Ford MB, Sattler LA, Iqbal S, Garner CL, Sobieszcyk MJ, Barsoumian AE. Treatment and outcome of gram-positive bacteremia in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Heart Lung*. 2023 Jul-Aug;60:15-19.

Marija N. Jovanović. Identifikacija i kvantifikacija faktora varijabilnosti topiramata kod odraslih pacijenata sa epilepsijom. Doktorska disertacija. Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu, 2016.

Marsot A, Hraiech S, Cassir N, Daviet F, Parzy G, Blin O, Papazian L, Guilhaumou R. Aminoglycosides in critically ill patients: which dosing regimens for which pathogens? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106124.

Martinez RH, Liu KD, Aldrich JM. Overview of the Medical Management of the Critically Ill Patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Dec;17(12):1805-1813.

Materne LA, Hunsicker O, Menk M, Graw JA. Hemolysis in patients with Extracorporeal Membrane Oxygenation therapy for severe Acute Respiratory Distress Syndrome - a systematic review of the literature. *Int J Med Sci.* 2021 Feb 18;18(8):1730-1738.

Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(3):242–247.

Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, Calfee CS, Combes A, Daniel BM, Ferguson ND, Gong MN, Gotts JE, Herridge MS, Laffey JG, Liu KD, Machado FR, Martin TR, McAuley DF, Mercat A, Moss M, Mularski RA, Pesenti A, Qiu H, Ramakrishnan N, Ranieri VM, Riviello ED, Rubin E, Slutsky AS, Thompson BT, Twagirumugabe T, Ware LB, Wick KD. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Jan 1;209(1):37-47

Mayow AH, Ahmad F, Afzal MS, Khokhar MU, Rafique D, Vallamchetla SK, Palleti SK, Saleem F. A Systematic Review and Meta-Analysis of Independent Predictors for Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients Presenting With Sepsis. *Cureus.* 2023 Apr 3;15(4):e37055.

Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev.* 2000 Feb; 173:89-97.

Milaković D, Kovačević T, Kovačević P, Barišić V, Avram S, Dragić S, Zlojutro B, Momčičević D, Miljković B, Vučićević K. Population Pharmacokinetic Model of Linezolid and Probability of Target Attainment in Patients with COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Step toward Correct Dosing. *Pharmaceutics.* 2024 Feb 8;16(2):253.

Mockeliunas L, Keutzer L, Sturkenboom MGG, Bolhuis MS, Hulskotte LMG, Akkerman OW, Simonsson USH. Model-Informed Precision Dosing of Linezolid in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis. *Pharmaceutics.* 2022 Mar 30;14(4):753.

Moghadam VD, Momenimovahed Z, Ghorbani M, Khodadadi J. Linezolid a potential treatment for COVID-19 coinfections. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Mar-Apr;71(2):198.

Morata L, Cuesta M, Rojas JF, Rodriguez S, Brunet M, Casals G, Cobos N, Hernandez C, Martínez JA, Mensa J, Soriano A. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr;57(4):1913-1917.

Morris IS, Taylor H, Fleet D, Y Lai F, Charlton M, Tang JW. Outcome of patients receiving V-V ECMO for SARS-CoV-2 severe acute respiratory failure. *Pulmonology.* 2023 May-Jun;29(3):240-243.

Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, Hudson LD, Guidot DM, Burnham EL, Eaton S, Cotsonis GA. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):869-877.

Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013 Apr 17;2(4):e38.

Mousavi S, Levcovich B, Mojtahedzadeh M. A systematic review on pharmacokinetic changes in critically ill patients: role of extracorporeal membrane oxygenation. *Daru*. 2011;19(5):312-321.

Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2005 May;55(5):601-607.

Nabal Díaz SG, Algara Robles O, García-Lechuz Moya JM. New definitions of susceptibility categories EUCAST 2019: clinic application. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Oct;35 Suppl 3(Suppl 3):84-88.

Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2021 Jan; 217:107663.

Ndubisi N, van Berkel V. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of respiratory compromise. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Feb 8;39(Suppl 1):1-7.

Nemec HM, Ferenczy A, Christie BD 3rd, Ashley DW, Montgomery A. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg*. 2022 Sep;88(9):2115-2118.

Nešković V. Akutni respiratorni distres sindrom odraslih i mehanička ventilacija. *Vojnomedicinska akademija, Beograd*. 2014:1-2.

Nikolos P, Osorio J, Mohrien K, Rose C. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):877-881.

Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: a step toward model-based dose optimization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4619-4630.

Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Murakami N, Itoh Y. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. *Clin Ther*. 2009 Oct;31(10):2126-2133.

Northwestern Medicine Antimicrobial *ECMO* Dosing Guidance. Northwestern Memorial HealthCare, 2024. Dostupno na: [https://adsp.nm.org/uploads/1/4/3/0/143064172/nm\\_antimicrobial\\_ecmo\\_dosing.pdf](https://adsp.nm.org/uploads/1/4/3/0/143064172/nm_antimicrobial_ecmo_dosing.pdf). Pristupljeno: 02.11.2024.

Oud L, Garza J. The Contribution of COVID-19 to Acute Respiratory Distress Syndrome-Related Mortality in the United States. *J Clin Med Res*. 2023 May;15(5):279-281.

Owen, J.S., Fiedler-Kelly, J., 2014. Introduction to population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. John Wiley & Sons, Hoboken.

Pacheco-Navarro AE, Rogers AJ. The Metabolomics of Critical Illness. *Handb Exp Pharmacol*. 2023; 277:367-384.

Panpharma UK, 2021. Linezolid 2mg/ml Solution for infusion. Leatherhead: Datapharm. Dostupno na <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7300/smpc#about-medicine>. Pristupljeno: 09.12.2024.

Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Nov 1;202(9):1244-1252.

Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, Elalamy I, Hoppensteadt D, Gerotziafas GT. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Dec;24(9\_suppl):8S-28S.

Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993 Jan;21(1):131-143.

Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of linezolid in a hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(4):303-308.

Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, Viale P. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Nov;54(11):4605-4610.

Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug;67(8):2034-2042.

Pejčić Z, Topić Vučenović V, Miljković B, Vučićević KM. Integrating Clopidogrel's First-Pass Effect in a Joint Semi-Physiological Population Pharmacokinetic Model of the Drug and Its Inactive Carboxylic Acid Metabolite. *Pharmaceutics*. 2024 May 20;16(5):685.

Perez Ruiz de Garibay A, Kortgen A, Leonhardt J, Zipprich A, Bauer M. Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients. *Crit Care*. 2022 Sep 26;26(1):289.

Pérez-Blanco JS, Lanao JM. Model-Informed Precision Dosing (MIPD). *Pharmaceutics*. 2022 Dec 6;14(12):2731.

Pfeifer R, Heussen N, Michalewicz E, Hilgers RD, Pape HC. Incidence of adult respiratory distress syndrome in trauma patients: A systematic review and meta-analysis over a period of three decades. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Sep;83(3):496-506.

Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, Prowle JR, Schneider A, Schetz M. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* 2021 Aug;47(8):835-850.

Pinheiro JC, Bates DM, Lindstrom MJ. Model building in nonlinear mixed effects models. WI: University of Wisconsin, Department of Biostatistics, 1995.

Pokrajac M, Miljković B, Vučićević K. Farmakokinetika. Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu, 6 izdanje, 2023.

Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms.* 2021 Jun 28;9(7):1401.

Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014 Dec;113(6):945-954.

Radermacher P, Maggiore SM, Mercat A. Fifty Years of Research in ARDS. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 15;196(8):964-984. doi: 10.1164/rccm.201610-2156SO. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Dec 15;196(12):1619.

Raghavendran K, Napolitano LM. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin.* 2011 Jul;27(3):429-437.

Raia L, Zafrani L. Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 3;9:907992.

Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, Alffenaar JW, Marriott DJE, Neely M; IATDMCT Antimicrobial Scientific Committee. Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Ther Drug Monit.* 2020 Feb;42(1):83-92.

Revercomb L, Hanmandlu A, Wareing N, Akkanti B, Karmouty-Quintana H. Mechanisms of Pulmonary Hypertension in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Front Mol Biosci.* 2021 Jan 18;7:624093.

Ribbing J, Niclas Jonsson E. Power, selection bias and predictive performance of the population pharmacokinetic covariate model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2004;31(2):109-134.

Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1072-1083.

Rodrigues AB, Rodrigues A, Correia CJ, Jesus GN, Ribeiro JM. Anticoagulation Management in V-V ECMO Patients: A Multidisciplinary Pragmatic Protocol. *J Clin Med.* 2024 Jan 26;13(3):719. Rodríguez-Gascón A, Solinís MÁ, Isla A. The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. *Pharmaceutics.* 2021 Jun 3;13(6):833.

Roganović M, Homšek A, Jovanović M, Topić Vučenović V, Čulafić M, Miljković B, et al. Concept and utility of population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic models in drug development and clinical practice. *Arhiv za farmaciju*. 2021;71(4):336-353.

Roganović, Maša & Homšek, Ana & Jovanović, Marija & Topic Vucenovic, Valentina & Culafic, Milica & Miljkovic, Branislava & Vucicevic, Katarina. (2021). Concept and utility of population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic models in drug development and clinical practice. *Arhiv za farmaciju*. 2021 (71)336-353.

Roger C, Roberts JA, Muller L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxazolidinones. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:559–575.

Roger C. Understanding antimicrobial pharmacokinetics in critically ill patients to optimize antimicrobial therapy: A narrative review. *J Intensive Med*. 2024 Feb 29;4(3):287-298.

Rosenberger P, Korell L, Haeberle HA, Mirakaj V, Bernard A, Tang L, Körner A, Martus P, Koeppen M. Early vvECMO implantation may be associated with lower mortality in ARDS. *Respir Res*. 2023 Sep 26;24(1):230.

Rotschafer JC, Ullman MA, Sullivan CJ. Optimal use of fluoroquinolones in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin*. 2011 Jan;27(1):95-106.

Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1685-1693.

Ruiz-Ramos J, Gras-Martín L, Ramírez P. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Critical Care: Adjusting the Dose in Extracorporeal Circulation and to Prevent the Genesis of Multiresistant Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Feb 27;12(3):475.

Sakurai N, Nakamura Y, Kawaguchi H, Abe J, Yamada K, Nagayama K, Kakeya H. Measurement of Linezolid and Its Metabolites PNU-142300 and PNU-142586 in Human Plasma Using Ultra-Performance Liquid Chromatography Method. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(5):439-444.

Sanghavi K, Ribbing J, Rogers JA, Ahmed MA, Karlsson MO, Holford N, Chasseloup E, Ahamadi M, Kowalski KG, Cole S, Kerwash E, Wade JR, Liu C, Wang Y, Trame MN, Zhu H, Wilkins JJ; ISoP Standards & Best Practices Committee. Covariate modeling in pharmacometrics: General points for consideration. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2024 May;13(5):710-728.

Santimaleworagun W, Changpradub D, Hemapanpaioa J, Thunyaharn S. Optimization of Linezolid Dosing Regimens for Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococci Infection. *Infect Chemother*. 2021 Sep;53(3):503-511.

Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, Horii T, Otsubo K, Ieiri I. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 May;55(5):1867-1873.

Savic RM, Karlsson MO (2009) Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J* 11(3): 558-569.

Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, van Santvoort HC, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. 2019 Jun;68(6):1044-1051.

Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl):S548-553.

Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244.

Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc*. 2015 May;16(2):147-153.

Sharma S. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2010 Nov 30;2010:1511.

Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012b Dec;27(6):741.e9-18.

Shekar K, Roberts JA, Ghassabian S, Mullany DV, Wallis SC, Smith MT, Fraser JF. Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: cause for concern? *J Antimicrob Chemother*. 2013 68:726–727.

Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Fisquet S, Barnett AG, Mullany DV, Ghassabian S, Wallis SC, Fung YL, Smith MT, Fraser JF. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2012a Oct 15;16(5):R194.

Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Ghassabian S, Anstey C, Wallis SC, Mullany DV, Fung YL, Fraser JF. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an ex vivo study. *Crit Care*. 2015 Apr 14;19(1):164.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-810.

Smuszkiewicz P, Szalek E, Tomczak H, Grześkowiak E. Continuous infusion of antibiotics in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 Feb 1;8(1):13-24.

Sniderman J, Monagle P, Annich GM, MacLaren G. Hematologic concerns in extracorporeal membrane oxygenation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 May 15;4(4):455-468.

Sobieski MA, Giridharan GA, Ising M, Koenig SC, Slaughter MS. Blood trauma testing of CentriMag and RotaFlow centrifugal flow devices: a pilot study. *Artif Organs*. 2012 Aug;36(8):677-682.

Soraluce A, Barrasa H, Asín-Prieto E, Sánchez-Izquierdo JÁ, Maynar J, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing Recommendation. *Pharmaceutics*. 2020 Jan 9;12(1):54.

Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2003 May;51(5):1239-1246.

Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(13):1129-1140.

Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):345-355.

Sun GD, Zhang Y, Mo SS, Zhao MY. Multiple Organ Dysfunction Syndrome Caused by Sepsis: Risk Factor Analysis. *Int J Gen Med*. 2021 Oct 27;14:7159-7164.

Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, Sun CC, Chang YY, Lee CW, Chen YC. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Nov;140(5):1125-32.e2.

Svensson RJ, Jonsson EN. Efficient and relevant stepwise covariate model building for pharmacometrics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(9):1210-1222.

Tang F, Zhao XL, Xu LY, Zhang JN, Ao H, Peng C. Endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic targets for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2024 Sep;178:117180.

Taniguchi LU, Pires EMC, Vieira JM Jr, Azevedo LCP. Systemic inflammatory response syndrome criteria and the prediction of hospital mortality in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Jul-Sep;29(3):317-324.

Terumo Cardiovascular Systems Corporation. Blood Parameter Monitoring System 500. Dostupno na [https://eifu.terumocvgroup.com/ifu/Archive%20files/CDI%20500/CDI%20500%20eIFU%20855238\\_G.pdf](https://eifu.terumocvgroup.com/ifu/Archive%20files/CDI%20500/CDI%20500%20eIFU%20855238_G.pdf). Pristupljeno: 16.12.2024.

Thabit AK, Alghamdi AA, Alsaed AK, Magbool NM, Alsowaida YS, Mahrous AJ, Alruwaili A, Albakistani ZK, Albangali BO, Alghumuy AM, Youssef SA, Alodayli RM, Almutairi MS. Linezolid-Associated Thrombocytopenia: Assessment of Risk Factors in Patients without Hemato-Oncologic Diseases. *J Clin Med*. 2024 Apr 19;13(8):2380.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 14.0, 2024. Dostupno na: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_14.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf). Pristupljeno: 28.11.2024. b

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC and zone diameter distributions and ECOFFs. Dostupno na: [https://www.eucast.org/mic\\_and\\_zone\\_distributions\\_and\\_ecoffs](https://www.eucast.org/mic_and_zone_distributions_and_ecoffs). Pristupljeno 28.11.2024. a

The Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society Guideline Development Group. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. Dostupno na: [https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/ficm\\_ics\\_ards\\_guideline\\_-\\_july\\_2018.pdf](https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/ficm_ics_ards_guideline_-_july_2018.pdf). Pristupljeno: 10.06.2025.

Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1785-1792.

Töpper C, Steinbach CL, Dorn C, Kratzer A, Wicha SG, Schleibinger M, et al. Variable linezolid exposure in intensive care unit patients: possible role of drug-drug interactions. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):573–578.

Toutain PL, Gandia P, Pelligand L, Ferran AA, Lees P, Bousquet-Mélou A, Concordet D. Biased computation of probability of target attainment for antimicrobial drugs. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2023 May;12(5):681-689.

Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Jul 19;7(9):539-543.

Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 39, 2070–2082 (2013).

Valentina Topić Vučenović. Razvoj populacionog biokinetičkog i dinamičkog modela radioaktivnog joda (<sup>131</sup>I) i primena u optimizaciji doziranja kod pacijenta sa benignim oboljenjem štitaste žlezde. Doktorska disertacija. Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu, 2021.

Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Aug;23(4):472-478.

Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H; Global-PPS network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018 Jun;6(6):e619-e629.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-710.

Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):774-775.

Vučičević K, Miljković B, Pokrajac M, Petronijević M. Karakteristike populacionog farmakokinetičkog pristupa analizi podataka i njegov značaj u razvoju i primeni lekova. *Arh Farm* 2005; 55:483-496.

Vučičević K. Populacioni pristup ispitivanju faktora farmakokinetičke varijabilnosti karbamazepina i valproinske kiseline u terapiji bolesnika sa epilepsijom. Doktorska disertacija. Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu, 2010.

Wicha SG, Mair A, Chiriac U, Frey OR, Fuchs T, Gaasch M, Hagel S, Richter DC, Roberts JA, Röhr AC, Weigand MA, Brinkmann A. Population pharmacokinetics and toxicodynamics of continuously infused linezolid in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 May;59(5):106572.

Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, Mathot RA, Tibboel D. Determinants of drug absorption in different *ECMO* circuits. *Intensive Care Med*. 2010 Dec;36(12):2109-2116.

Wrisinger WC, Thompson SL. Basics of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Surg Clin North Am*. 2022 Feb;102(1):23-35.

Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 323(13):1239-1242.

Xie F, Mantzarlis K, Malliotakis P, Koulouras V, Degroote S, Koulenti D, Blot S, Boussery K, Van Bocxlaer J, Colin P; LIMOP study collaborators. Pharmacokinetic evaluation of linezolid administered intravenously in obese patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Mar 1;74(3):667-674.

Xu Y, Yang X, Liang P, Qu C. Linezolid dose adjustment according to therapeutic drug monitoring helps reach the goal concentration in severe patients, and the oldest seniors benefit more. *BMC Infect Dis*. 2023 Nov 29;23(1):840.

Yang S, Noh H, Hahn J, Jin BH, Min KL, Bae SK, Kim J, Park MS, Hong T, Wi J, Chang MJ. Population pharmacokinetics of remifentanyl in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep*. 2017 Nov 24;7(1):16276.

Yousef M, Yáñez JA, Löbenberg R, Davies NM. Upholding or Breaking the Law of Superposition in Pharmacokinetics. *Biomedicines*. 2024 Aug 13;12(8):1843.

Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P. et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19,401–417 .

Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):660-666.

Zhang W, Sang L, Shi J, Zhong M, Jiang L, Song B, Kang L, Zhang Y, Zhang D, Yu Y, Zheng X. Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 11;13(4):4794-4810.

Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, Holdt LM, Bruegel M, Weig T, Grabein B, Frey L, Teupser D, Vogeser M, Zander J. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014 Jul 10;18(4): R148.

Zoller M, Paal M, Greimel A, Kallee S, Vogeser M, Irlbeck M, Schroeder I, Liebchen U, Scharf C. Serum linezolid concentrations are reduced in critically ill patients with pulmonary infections: A prospective observational study. *J Crit Care.* 2022 Oct; 71:154100.

Zou F, Cui Z, Lou S, Ou Y, Zhu C, Shu C, Chen J, Zhao R, Wu Z, Wang L, Chen Z, Chen H, Lan Y. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2024 Feb 16; 15:1338902.



## 8 Prilozi

### 8.1 Prilog 1 – Lista skraćenica i simbola

*AKI* – akutna povreda bubrega (engl. *acute kidney injury*)

*ALI* – akutna povreda pluća (engl. *Acute Lung Injury*)

*aPTT* – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (engl. *activated partial thromboplastin time*)

*ARDS* – akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

*AUC* – površina ispod krive (engl. *area under the curve*)

*AUC<sub>24</sub>* – površina ispod krive koncentracija-vrijeme tokom 24

*AUC<sub>SS</sub>* – površina ispod krive u stanju ravnoteže (engl. *area under the curve in steady-state*)

*BMI* – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

*CFR* – kumulativna frakcija odgovora (engl. *cumulative fraction of response*)

*CI* – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

*CL* – klirens

*C<sub>max</sub>* – maksimalna koncentracija lijeka (engl. *maximum, peak concentration*)

*C<sub>max</sub>/MIC* – odnos maksimalne koncentracije slobodnog lijeka i *MIC*

*C<sub>min</sub>* – minimalna koncentracija lijeka (engl. *minimum, trough concentration*)

*CrCL* – klirens kreatinina

*CRP* – C-reaktivni protein

*CRRT* – kontinuirana renalna nadomjesna terapija (engl. *continuous renal replacement therapy*)

*CWRES* – kondicionalni ponderisani (težinski) reziduali (engl. *conditional weighted residuals*)

*DIK* – diseminovana intravaskularna koagulopatija

*ECOFF* – epidemiološka granična vrijednost (engl. *epidemiological cut-off value*)

*ELSO* – Organizacija za ekstrakorporalnu životnu podršku (engl. *Extracorporeal Life Support Organization*)

*ESICM* – Evropsko društvo za intenzivnu njegu (engl. *European Society of Intensive Care Medicine*)

*EUCAST* – Evropski komitet za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee for the Study of Antimicrobial Susceptibility*)

*f* – frakcija slobodnog lijeka

*f<sub>b</sub>* – stepen vezivanja lijeka za proteine plazme

*fAUC<sub>24</sub>/MIC* – odnos površina ispod krive koncentracija-vrijeme tokom 24 h i *MIC*

*F* – biološka raspoloživost

*FD* – farmakodinamika

*FDA* – Američka Uprava za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration*)

*FAERS* – Sistema za prijavljivanje neželjenih događaja Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*)

*FK* – farmakokinetika

*GOF* – ispravnost podešavanja (engl. *goodness-of-fit*)

*I* – osjetljiv, povećana izloženost

*IL* – interleukin

*IPRED* – individualna predviđena koncentracija

*IQR* – interkvartilni opseg (engl. *interquartile range*)

*DV* – zavisna varijabla (engl. *dependent variable*) u *NONMEM*<sup>®</sup>-u, koja se odnosi na mjerene koncentracije lijeka

*k<sub>a</sub>* – konstanta brzine resorpcije

*LogP* – koeficijen oktanol/voda

*MIC* – minimalna inhibitorna koncentracija (engl. *minimum inhibitory concentration*)

*MODS* – sindrom disfunkcije više organa (engl. *multi organ dysfunction syndrome*)

*MRSA* – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

*NONMEM*<sup>®</sup> – program za populacionu analizu (engl. *nonlinear mixed effect modeling*)

*OFV* – objektivna vrijednost funkcije (engl. *objective function value*)

*PAMPs* – molekularni obrasci povezani sa patogenima (engl. *pathogen-associated molecular patterns*)

*P/F* – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi/frakcija udahnutog kiseonika

*PopFK* – populaciona farmakokinetička istraživanja/model

*PRED* – populaciona predviđena koncentracija

*PTA* – vjerovatnoća postizanja ciljne vrijednosti (engl. *probability of target attainment*)

*PVC* – polivinilhlorid

*R* – rezistentan

*RSE%* – relativna standardna greška (engl. *relative standard error, RSE%*)

*S* – osjetljiv

*SAPS II* – pojednostavljeni skor akutne fiziologije (engl. *Simplified Acute Physiology Score*) II

*SCCM* – Društvo za intenzivnu njegu (engl. *Society of Critical Care Medicine*)

*sd* – pojedinačna doza lijeka (engl. *single dose*)  
*SD* – standardna devijacija *SE* – standardna grešaka (engl. *standard error, SE*)  
*SIRS* – sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *systemic immune response syndrome*)  
*SKL* – Sažetak karakteristika lijeka  
*SOFA* – skor za procjenu disfunkcije organa (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*)  
*SS* – stanje ravnoteže (engl. *steady-state*)  
*SZO* – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization, WHO*)  
*%fT>MIC* – procenat vremena tokom kojeg koncentracija slobodnog lijeka ostaje iznad *MIC*  
*t<sub>1/2</sub>* – poluvrijeme eliminacije  
*TAD* – vrijeme proteklo poslje date doze  
*TDM* – terapijsko praćenje lijekova (engl. *therapeutic drug monitoring*)  
*TLR* – *toll-like* receptori  
*TNF* – faktor tumorske nekroze  
*Vd* – volumen distribucije  
*VPC* – vizuelna prediktivna provera (engl. *visual predictiv check*)  
*VRE* – vankomicin-rezistentni *Enterococcus*  
*V-V ECMO* – veno-venska ekstrakorporalna oksigenacija (engl. *veno-venous extracorporeal membrane oxygenation*)

## 8.2 Prilog 2 - Spisak Slika

Slika 1.2 Profil krive koncentracija – vrijeme nakon ponovljene primjene lijeka.....	7
Slika 1.3 Prediktivni farmakokinetički-farmakodinamski (FK-FD) indeksi antibiotika.....	9
Slika 1.4 Šematski prikaz patofizioloških promjena u sepsi i njihov uticaj na farmakokinetiku (FK) lijekova. <i>CL</i> – klirens, <i>MIC</i> – minimalna inhibitorna koncentracija, <i>Vd</i> – volumen distribucije (preuzeto i prilagođeno iz Shah i sar., 2015). .....	12
Slika 1.5 Šematski prikaz promjena farmakokinetike (FK) antibiotika u zavisnosti od njihovih fizičko-hemijskih karakteristika (preuzeto i prilagođeno iz Shah i sar., 2015). <i>CL</i> – klirens, <i>Vd</i> – volumen distribucije.....	13
Slika 1.6 Šematski prikaz postavljanja <i>V-V ECMO</i> podrške kod bolesnika (preuzeto i prilagođeno iz Brodie i sar., 2019).....	21
Slika 1.7 Promjene u farmakokinetici (FK) lijekova kod kritičnog oboljenja i ekstrakorporealne membranske oksigenacije ( <i>ECMO</i> ) (preuzeto i prilagođeno Dzierba i sar., 2017.).....	23
Slika 1.8 Hemijska struktura linezolida (preuzeto i prilagođeno iz Hashemian i sar., 2018).....	27
Slika 1.9 Metaboliti i osnovni metabolički putevi linezolida (preuzeto i prilagođeno iz MacGowan, 2003). .....	29
Slika 4.1.1 Individualni farmakokinetički (FK) profil linezolida svih bolesnika u linearnom koncentracija-vrijeme koordinatnom prikazu. ....	52
Slika 4.1.2 Povezanost između zapaženih minimalnih koncentracija linezolida ( $\mu\text{g/mL}$ ) i površine ispod krive ( <i>AUC</i> ) u vremenskom intervalu od 24 sata ( <i>AUC</i> <sub>24</sub> , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ). .....	53
Slika 4.1.3 Konkomitantna terapija na dan uzimanja farmakokinetičkih (FK) uzoraka linezolida. ....	54
Slika 4.2.1 Pojedinačne posmatrane koncentracije linezolidu – <i>DV</i> (krugovi); pojedinačno predviđene koncentracije – <i>IPRED</i> (prikazane punom linijom); i populacijski predviđene koncentracije – <i>PRED</i> (prikazane isprekidanom linijom) ( $\mu\text{g/mL}$ ) u odnosu na vrijeme nakon doziranja (sati), za prilagođeni jednodimenzionalni farmakokinetički model. ....	55
Slika 4.2.2 Zavisnost inter-individualne varijabilnost ( <i>IIV</i> ) za volumen distribucije ( <i>Vd</i> ) linezolida ( <i>ETA1</i> ) i <i>Vd</i> od brzine <i>ECMO</i> pumpe ( <i>ECMORPM</i> ). .....	56
Slika 4.2.3 Zavisnost inter-individualne varijabilnost ( <i>IIV</i> ) za klirens ( <i>CL</i> ) linezolida ( <i>ETA2</i> ) i <i>CL</i> od brzine <i>ECMO</i> pumpe ( <i>ECMORPM</i> ). .....	56

Slika 4.2.4 Dijagrami za procenu kvaliteta (*GOF*) finalnog farmakokinetičkog modela linezolida. (A) – Izmjerene (*DV*) naspram individualno predviđenih koncentracija linezolida (*IPRED*); (B) – Izmjerene (*DV*) naspram populaciono predviđenih koncentracija linezolida (*PRED*); (C) – Kondicionalni ponderisani reziduali (*CWRES*) naspram vremena nakon doze; (D) – Kondicionalni ponderisani reziduali naspram populaciono predviđene koncentracije linezolida (*PRED*). Puna plava linije predstavljaju liniju identiteta, a siva linija regresionu liniju. .... 60

Slika 4.2.5 Vizuelna prediktivna procjena finalnog populacionog farmakokinetičkog (*PopFK*) modela. Otvoreni crni krugovi predstavljaju izmjerene koncentracije linezolida. Puna crvena linija predstavlja 50. percentil, a pune crne linije predstavljaju 5. i 95. percentil izmjerenih vrijednosti. Crveno osjenčeno područje predstavlja 95% *CI* za medijanu bazirene na simulaciji, dok plava polja predstavljaju 95% *CI* oko 5. i 95. percentila predviđenih podataka. Isprekidane crvene i crne linije predstavljaju 50. percentil, odnosno 5. i 95. percentil predviđenih vrijednosti. .... 61

Slika 4.3.1 Distribucija simuliranih individualnih vrijednosti klirensa (*CL*) linezolida za režim doziranja 600 mg svakih 8 h. .... 62

Slika 4.3.2 Distribucija simuliranih individualnih vrijednosti klirensa (*CL*) linezolida za režim doziranja: 600 mg svakih 12 h. .... 63

Slika 4.3.3 Vjerovatnoća postizanja cilja  $\%ofT > MIC$  za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 8 sati. .... 64

Slika 4.3.4 Vjerovatnoća postizanja cilja  $\%ofT > MIC$  za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 12 sati. .... 65

Slika 4.3.5 Vjerovatnoća postizanja ciljnih vrijednosti (*PTA*) za kombinovan prikaz  $85\%T > MIC$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  u odnosu na minimalnu inhibitornu koncentraciju (*MIC*) pri dva režima doziranja linezolida. .... 66

Slika 4.3.6 Vjerovatnoće postizanja ciljnih farmakokinetičko-farmakodinamičkih parametara (*PTA*) pri različitim doziranjima linezolida u odnosu na vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (*MIC*). .... 67

Slika 4.3.7 Kumulativne frakcije odgovora (*CFR*) za tri najčešća patogena za kombinovan prikaz postizanja targeta  $85\%T > MIC$  i  $fAUC_{24}/MIC \geq 80$  pri različitim režimima doziranjima linezolida. .... 69

Slika 4.3.8 Kumulativne frakcije odgovora (*CFR*) za tri najčešća patogena za svaki od farmakokinetičko-farmakodinamičkih (FK-FD) indeksa pri različitim doziranjima linezolida. .. 70

Slika 4.4.1 Distribucija koncentracija linezolida u odnosu na graničnu vrijednost od 8 mg/L za obe grupe. Dijagram prikazuje medijanu (horizontalna linija unutar pravougaonika), interkvartilni

raspon (25. do 75. percentil, predstavljen pravougaonikom) i ekstremne vrijednosti. Isprekidana linija označava graničnu koncentraciju od 8 mg/L. ....	74
Slika 4.4.2 Prikaz promjene trombocita za svakog bolesnika pojedinačno od dana prijema. ....	75
Slika 4.4.3 Prikaz promjene trombocita za svakog bolesnika pojedinačno od dana na <i>ECMO</i> . ..	75
Slika 4.4.4 Prikaz promjene trombocita za svakog bolesnika pojedinačno u odnosu na početak terapije linezolidom (LZD). ....	76
Slika 4.4.5 Trend smanjenja broja trombocita za sve bolesnike u značajnim vremenskim tačkama. Dijagrami omogućava poređenje medijana i interkvartilnih raspona (25. i 75. percentil) broja trombocita u različitim fazama liječenja. Referentna vrijednost trombocita ( $150 \times 10^9/L$ ) označena je isprekidanom linijom. ....	76
Slika 4.4.6 Distribucija broja trombocita prikazana pomoću <i>boxplot</i> dijagrama za različite vremenske tačke: pri prijemu, <i>ECMO</i> dan 0, <i>ECMO</i> dan 1, dan početka primjene terapije linezolidom i dan uzimanja FK uzoraka. Dijagrami omogućava poređenje medijana i interkvartilnih raspona (25. i 75. percentil) broja trombocita u različitim fazama liječenja. Referentna vrijednost trombocita ( $150 \times 10^9/L$ ) označena je isprekidanom linijom. ....	84

### 8.3 Prilog 3 - Spisak Tabela

Tabela 1.1 Preporuka Društva za intenzivnu njegu (engl. <i>Society of Critical Care Medicine, SCCM</i> ) za upotrebu antimikrobnog lijeka u liječenju sepse i septičkog šoka (preuzeto i prilagođeno iz Evans i sar., 2021) .....	5
Tabela 1.2 Farmakokinetičko-farmakodinamski (FK-FD) indeksi u odnosu na efikasnost različitih antimikrobnih lijekova (Theuretzbacher, 2012; Adembri i sar., 2020; Magréault i sar., 2022; Ruiz-Ramos i sar., 2023).....	10
Tabela 1.3 Kriterijumi za dijagnostikovanje akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) prema Berlinskoj definiciji (Ranieri i sar., 2012; Ferguson i sar., 2012).....	15
Tabela 1.4 Indikacije i kontraindikacije za primjenu <i>V-V ECMO</i> (Wrisinger i Thompson, 2022) .....	19
Tabela 1.5 Pregled uobičajenih lijekova u intenzivnoj njezi (Ruiz-Ramos i sar, 2023; Northwestern Medicine Antimicrobial and Diagnostic Stewardship Program, 2024).....	25
Tabela 1.6 Preporučeno doziranje antimikrobnih lijekova tokom <i>ECMO</i> terapije (Ruiz-Ramos i sar., 2023; <i>Northwestern Medicine Antimicrobial and Diagnostic Stewardship Program</i> , 2024; Kim i sar., 2024).....	26
Tabela 1.7 Farmakokinetički (FK) parametri za ponovljeni režim doziranja u stanju ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca (Stalker i sar., 2003) .....	30
Tabela 1.8 Postizanje ciljnih vrijednosti farmakokinetičko-farmakodinamskih (FK-FD) indeksa za različite režime doziranja linezolida (Bandín-Vilar i sar., 2022; Hui i sra., 2022) .....	31
Tabela 1.9 Farmakokinetički parametri linezolida kod kritično oboljelih (Adembri i sar., 2008; El-Gaml i sar, 2022) .....	33
Tabela 4.1.1 Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa postavkama <i>V-V ECMO</i> .....	50
Tabela 4.1.2 Biohemijski parametri na prijemu i dan prikupljanja FK uzorka linezolida uz procjenu <i>SAPS II</i> i <i>SOFA</i> .....	51
Tabela 4.1.3 Opis vrijednosti izmjerenih koncentracija linezolida .....	51
Tabela 4.2.1 Rezultat analize testiranja kovarijata na strukturne parametre modela linezolida ...	57
Tabela 4.2.2 Procjenjene vrijednosti finalnog <i>PopFK</i> modela linezolida.....	57
Tabela 4.2.3 Izračunate interindividualne varijabilnosti u procjenjenim vrijednostima primarnih parametara finalnog <i>PopFK</i> modela linezolida.....	58

Tabela 4.2.4 Procjenjene vrijednosti individualnih primarnih farmakokinetičkih (FK) parametara bolesnika na osnovu finalnog <i>PopFK</i> modela linezolida.....	58
Tabela 4.2.5 Izračunate vrijednosti individualnih vrijednosti konstante brzine eliminacije, poluvremena eliminacije i $fAUC_{24}$ na osnovu vrijednosti parametara finalnog <i>PopFK</i> modela linezolida.....	59
Tabela 4.2.6 Procjenjene vrijednosti finalnog <i>PopFK</i> modela linezolida uz tehniku umnožavanja ( <i>bootstrap</i> ).....	61
Tabela 4.3.1 Vrijednosti medijana $CL$ , $Vd$ i $C_{min}$ za režima doziranja 600 mg svakih 8 h .....	63
Tabela 4.3.2 Vrijednosti medijana $CL$ , $Vd$ i $C_{min}$ za režima doziranja 600 mg svakih 12 h .....	64
Tabela 4.3.3 Vjerovatnoća postizanja terapijskog cilja za različite $MIC$ vrijednosti .....	68
Tabela 4.3.4 Kumulativne frakcije odgovora ( $CFR$ ) za tri najčešća patogena za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 8 sati.....	71
Tabela 4.3.5 Kumulativne frakcije odgovora ( $CFR$ ) za tri najčešća patogena za režim doziranja linezolida 600 mg svakih 12 sati.....	71
Tabela 4.4.1 Demografske i kliničke karakteristike bolesnika u analizi bezbjednosti linezolida	72
Tabela 4.4.2 Parametri bubrežne funkcije, koagulacije i $V-V$ <i>ECMO</i> podataka bolesnika u analizi bezbjednosti linezolida.....	73
Tabela 4.4.3 Demografske i kliničke karakteristike bolesnika po grupama na osnovu minimalne koncentracije linezolida .....	77
Tabela 4.4.4 Uticaji brzine centrifugalne <i>ECMO</i> pumpe na krvne elemente .....	78
Tabela 4.4.5 Vrijednosti trombocita u različitim vremenskim tačkama po grupama na osnovu minimalne koncentracije linezolida .....	79
Tabela 4.4.6 Poređenje tjelesne mase između muškog i ženskog pola u grupama na osnovu minimalne koncentracije linezolida .....	79
Tabela 4.4.7 Poređenje biohemijskih parametra između grupa u tri vemenske tačke .....	80
Tabela 4.4.8 Poređenje parametra koagulacije između grupa u tri vemenske tačke .....	81
Tabela 4.4.9 Poređenje hematoloških parametra između grupa u tri vemenske tačke .....	82
Tabela 4.4.10 Poređenje parametra inflamacije između grupa u tri vemenske tačke.....	83

## 9 Biografija kandidata

Dragana Milaković rođena je 26.04.1981. godine u Banjaluci gdje je završila osnovnu i srednju školu. Diplomirala je 2007. godine na Medicinskom fakultetu – odsjek farmacija, Univerziteta u Banjaluci, sa prosječnom ocjenom 8,3/10. Nakon studija obavila pripravnički staž u trajanju od 12 mjeseci i stekla licencu za obavljanje djelatnosti magistra farmacije. Na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta – Univerzitet u Beogradu, 2016. godine je završila specijalističke studije odbranom rada pod nazivom „Primjena radioaktivnog joda u terapiji diferenciranog karcinoma štitaste žlijezde nakon totalne tiroidektomije“ i stekla zvanje specijalista kliničke farmacije. Doktorske akademske studije iz naučne oblasti Farmakokinetika i klinička farmacija upisala je 2014. godine na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta – Univerzitet u Beogradu.

Od decembra 2007. godine do aprila 2010. godine radila je u apoteci ZU “Hemolek“, a od juna 2010. godine počinje sa radom u Kliničkoj apoteci Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Od jula 2018. godine radi u Kliničkom zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde – Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske na poziciju radiofarmaceuta. U periodu decembar 2010. – april 2011. godine kao stipendista *International Atomic Energy Agency* (IAEA) u sklopu projekta *Nuclear medicine imaging* usavršavala se iz oblasti radiofarmacije u Univerzitetskom kliničkom centru Ljubljana, Slovenija pod vođstvom mentora prof. Tanje Gmeiner Stopar. Zatim u periodu mart 2013. – maj 2013. godine kao stipendista IAEA u sklopu projekta *Radiation medicine and Health* usavršavala se u oblasti teranostičkog pristupa u sintezi dijagnostičkih i terapijskih radiofarmaceutika obilježenih sa <sup>68</sup>Ga i <sup>177</sup>Lu. U oktobru 2018. godine od strane Stručnog vijeća uvrštena na Listu eksperata Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine za ocjenu kvaliteta/efikasnosti/bezbjednosti radiofarmaceutika. U aprilu 2019. godine kao stipendista CEEPUS programa usavršavala se u Univerzitetskoj klinici AKH Beč, Austrija iz oblasti pripreme i kontrole kvaliteta dijagnostičkih i terapijskih radiofarmaceutika (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC, <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, <sup>177</sup>Lu-DOTATOC i <sup>177</sup>Lu-PSMA-1).

Bila je predavač po pozivu na II Kongresu farmaceuta Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem, u Banjaluci 2011. godine i na međunarodni simpozijum "Racionalna upotreba antibiotika i antimikrobna rezistencija“ 2025. godine. U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu bila je autor i koautor 7 radova štampanih u časopisima od međunarodnog značaja, od kojih 2 čine dio doktorske disertacije. Autor je i koautor nekoliko saopštenja sa skupova međunarodnog i nacionalnog značaja.

Dobitnica je prestižne nagrade *11<sup>th</sup> International Medis Awards for Medical Research* u oblasti farmacije za originalni naučni rad proistekao iz istraživanja u okviru doktorske disertacije. Nagrada je svečano uručena 13. marta 2025. godine u Ljubljani, Slovenija.



## 10 Izjave

### 10.1 Izjava o autorstvu

#### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Драгана Милаковић

Број индекса 36/14

#### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

“Популациона фармакокинетика линезолида и успостављање корелације са параметрима ефикасности и безбједности код пацијената са акутним респираторним дистрес синдромом на вено-венској екстракорпоралној мембранској оксигенацији”

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

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 10.2 Izjava o istovjetnosti štampe i elektronske vrezije doktorskog rada

### Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Драгана Милаковић

Број индекса 36/2014

Студијски програм Фармакокинетика и клиничка фармација

Наслов рада “Популациона фармакокинетика линезолида и успостављање корелације са параметрима ефикасности и безбједности код пацијената са акутним респираторним дистрес синдромом на вено-венској екстракорпоралној мембранској оксигенацији”

Ментор др сц. Катарина Вучићевић, ред. проф.  
др сц. Тијана Ковачевић, ванредни проф.

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

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

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 10.3 Izjava o korišćenju

### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Популациона фармакокинетика линезолида и успостављање корелације са параметрима ефикасности и безбједности код пацијената са акутним респираторним дистрес синдромом на вено-венској екстракорпоралној мембранској оксигенацији”  
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање. Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

**3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако је наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.