

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 26.02.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 13.03.2018

© Akademia Medycyny

Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny antybiotyków a skuteczność leczenia zakażeń w OIT

Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of antibiotics and the effectiveness of ICU infections treatment

Jarosław Woron^{1,2}, Jerzy Wordliczek³

¹ Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

³ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków



Streszczenie

U pacjentów hospitalizowanych w OIT, którzy wymagają leczenia przeciwbakteryjnego niezwykle istotne jest, aby prowadzona terapia była zgodna z profilem lekowrażliwości drobnoustrojów oraz zgodna z profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym stosowanych leków przeciwbakteryjnych. Szczególnie w OIT, gdzie mamy do czynienia z dynamicznie zmieniającymi się parametrami wpływającymi na skuteczność i bezpieczeństwo antybiotykoterapii, musimy szybko reagować modyfikując najczęściej dawkę oraz przedział dawkowania. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 346-352.*

Słowa kluczowe: antybiotyki, leczenie zakażeń, OIT

Abstract

In patients hospitalized in ICU who require antibacterial treatment, it is extremely important that the therapy is consistent with the profile of antimicrobial susceptibility and consistent with the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the antibacterial agents used. Especially in ICU where we deal with dynamically changing parameters affecting the efficacy and safety of antibiotics, we have to react quickly by modifying the dose and dose range most often. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 346-352.*

Keywords: antibiotics, treatment of infections, ICU

Wstęp

Antybiotyki należą do jednych z najczęściej stosowanych leków w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT). Aby uzyskać skuteczny efekt przeciwdrobnoustrojowy, a równocześnie nie indukować powikłań polekowych,

wybór antybiotyku musi być świadomy i podyktowany klinicznym stanem pacjenta, jak i własnościami farmakokinetyczno-farmakodynamicznymi stosowanych antybiotyków. Obserwacje kliniczne wskazują, że w wyborze antybiotyków nierzadko popełniane są błędy, które rzutują zarówno na skuteczność, jak i na

bezpieczeństwo stosowanej terapii przeciwbakteryjnej. Do najczęstszych błędów należy stosowanie antybiotyków w infekcjach wirusowych, niewłaściwy wybór antybiotyku oraz jego nieprawidłowe dawkowanie, a także zbyt długi czas stosowania. Takie postępowanie ma duże znaczenie, gdyż nadużywanie antybiotyków o szerokim spektrum działania prowadzi do selekcji szczepów wysoce opornych, szczególnie w środowisku szpitalnym.

Pomimo zastosowania odpowiedniego leku czasem terapia nie wywołuje pożądanego skutku. Niepowodzenie może wynikać z zastosowania zbyt małej dawki leku, nierzadko dotyczy także niewydolności penetracyjnej, przez co rozumiemy brak możliwości uzyskania odpowiedniego stężenia antybiotyku w miejscu, gdzie toczy się infekcja. Dawki dla pacjentów otyłych należy modyfikować w zależności od tego, czy antybiotyk jest lipofilny, czy hydrofilny. Antybiotyki lipofilne mają dużą objętość dystrybucji, trzeba więc obliczyć dawkę według aktualnej masy ciała. Antybiotyki hydrofilne mają ograniczoną objętość dystrybucji i należną dawkę ustala się według idealnej masy ciała, nie zapominając jednak o czynnikach, które mogą spowodować wzrost objętości dystrybucji a zmiana ta powinna zostać uwzględniona w dawkowaniu antybiotyku [1-4].

Inną przyczyną braku skuteczności terapii jest niewystarczające stężenie antybiotyku w miejscu infekcji, mogące mieć związek zarówno ze stanem klinicznym pacjenta, jak i postępowaniem terapeutycznym, w którym wybrano antybiotyk o nieoptymalnej penetracji do miejsca zakażenia lub szybszej eliminacji z ustroju, z uwagi na inne stosowane leki, np. diuretyki. Warto pamiętać, że nawet jeżeli dysponujemy wynikiem badania mikrobiologicznego z oznaczeniem lekowrażliwości to należy także uwzględnić bariery penetracyjne dla leków przeciwbakteryjnych, co wprost ma wpływ na ich stężenie w miejscu infekcji, a także bezwzględnie należy pamiętać o klinicznej interpretacji otrzymanego antybiogramu. Biorąc pod uwagę wszystkie istotne czynniki należy odpowiednio modyfikować dawkę/sposób podawania antybiotyków. Warto pamiętać, że stosowane antybiotyki powinny być podawane w maksymalnych dawkach, a ich spektrum powinno obejmować florę bakteryjną uznaną za prawdopodobną przyczynę zakażenia, co ma szczególne znaczenie w przypadku prowadzenia terapii empirycznej.

Modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) opisują zależność pomiędzy stężeniem leku

w płynach ustrojowych (głównie we krwi – kompartment centralny) u danego pacjenta oraz innymi parametrami farmakokinetycznymi a mierzalnym efektem działania tego leku. W przypadku leków przeciwbakteryjnych, wykorzystując wartości MIC oraz podstawowe parametry farmakokinetyczne, możemy określić efekt farmakodynamiczny. Najmniejsze stężenie hamujące (MIC) zwykle jest uważane za miarę siły działania chemioterapeutyku. Jest to najmniejsze stężenie w serii kolejnych rozcieńczeń chemioterapeutyku, w których nieuzbrojonym okiem nie stwierdza się jeszcze wzrostu bakterii. Wartość ta (wyznaczana dla określonego szczepu) nie jest stała dla całego zakresu działania chemioterapeutyku, tzn. w praktyce różni się dla różnych gatunków i szczepów bakterii. W miejsce dawniej stosowanego MIC50 obecnie najczęściej podawany jest MIC 90.

Charakterystyka wskaźników PK/PD

C_{max}/MIC

Do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia należą m.in. aminoglikozydy oraz fluorochinolony. Aminoglikozydy o charakterystyce działania zależnej od stężenia powinny zatem być podawane w wysokich dawkach raz na dobę, co gwarantuje uzyskanie wysokich wartości C_{max}/MIC . Czas utrzymywania się tak wysokiego stężenia ma znaczenie drugorzędne, ze względu na długi efekt poantybiotyczny (postantibiotic effect – PAE).

AUC 24 /MIC

Antybiotyki zależne od stężenia z komponentą czasozależną, dla których najlepszym predyktorem skuteczności jest AUC 24 /MIC (iloraz pola pod krzywą stężenia w surowicy w czasie 0-24 h i wartości MIC), obejmują: fluorochinolony, tetracykliny oraz azytromycynę. Wartość parametru AUC 24/MIC dla fluorochinolonów zależy od patogenów, które są powodem zakażenia. Wadą powyższego parametru jest konieczność pobrania kilku (co najmniej 2) próbek krwi od pacjenta z zakresu fazy eliminacji leku.

$T > MIC$

Antybiotyki, których skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC. Taką charakterystykę działania przeciwbakteryjnego posiadają antybiotyki beta-laktamowe, makrolidy (rzadko używane w OIT, głównie z uwagi na profil

działań niepożądanych) oraz linezolid.

Odpowiednie stężenie antybiotyków można osiągnąć poprzez zwiększenie dawki leku, jednak wraz ze wzrostem dawki może pojawiać się ryzyko zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych. Alternatywną metodą zwiększenia skuteczności terapeutycznej antybiotyków beta-laktamowych jest zastosowanie zamiast dawek wielokrotnych – przedłużonego lub ciągłego wlewu dożylnego. Warto wspomnieć, że w grupie pacjentów z ciężką sepsą wywołaną bakteriami Gram-ujemnymi, kiedy stosujemy beta-laktamy oraz karbapenemy, wlew ciągły powinien być metodą preferowaną w podawaniu antybiotyków. Drugim argumentem za stosowaniem beta-laktamów we wlewie ciągłym jest fakt, że ich skuteczność nie wzrasta, jeżeli wartość MIC zostanie przekroczona 4-5-krotnie. A zatem, jeżeli podajemy wlew w bolusie to przekroczenie wartości MIC 4-5 razy nie wiąże się ze zwiększeniem działania przeciwbakteryjnego, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Najwięcej danych klinicznych dotyczących wlewu ciągłego dotyczy meropenemu, piperacyliny, ceftazydymu i cefepimu, ostatnio coraz częściej w postaci wlewu ciągłego stosowany jest również ceftriaksone. W przypadku antybiotyków beta-laktamowych, kiedy nie obserwujemy klinicznie istotnego efektu postantybiotycznego (PAE), a gdy stosujemy je w sposób przerywany, pomiędzy podaniami ich stężenie może w znacznym okresie być poniżej MIC, co może powodować ich nieskuteczność, szczególnie w przypadku infekcji bakteriami Gram-ujemnymi. Równocześnie należy przyjąć, że u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi dążymy do tego, aby stężenie antybiotyku było wyższe od wartości MIC w całym przedziale dawkowania [1-4].

Istotny jest sposób podawania antybiotyków, który jest zależny od ich efektu działania. Możemy wyróżnić antybiotyki zależne od czasu, zależne od stężenia maksymalnego czy też zależne od pola pod krzywą. Efekt antybiotyku czasozależnego ($T > MIC$) wynika z utrzymywania się jego stężenia w surowicy powyżej wartości MIC. Długość czasu działania antybiotyku powyżej wartości MIC powoduje efektywną terapię, dlatego powinno się w tych przypadkach stosować przedłużone wlewy leków, zwykle trwające do 3 godzin, lub wlewy ciągłe. Efekt antybiotyku zależnego od stężenia maksymalnego w surowicy (C_{max}/MIC) wynika z maksymalnego przekroczenia wartości MIC przez stężenie leku. Takie wysokie stężenie uzyskujemy sto-

sując pojedyncze, wysokie dawki leku. Dla niektórych antybiotyków okazała się istotna wielkość pola pod krzywą w czasie 24 godzin do wartości MIC (AUC/MIC). W tym przypadku konieczne jest podanie jak największej ilości antybiotyku [2,4]. Możliwe jest podanie leku we wlewie ciągłym, wlewie przedłużonym lub infuzje wielokrotne. Należy jednak pamiętać, że w dobie oszczędności w placówkach zdrowia, często mamy do czynienia z różnymi preparatami tego samego leku, które po odpowiednim rozcieńczeniu mogą tracić szybko swoją stabilność chemiczną w przygotowanym roztworze, co eliminuje te preparaty wydłużonej lub ciągłej podaży i czyni terapię mniej efektywną lub nawet nieskuteczną. Dodatkowo na skuteczność działania antybiotyków wpływa efekt poantybiotyczny (PAE), czyli zahamowanie rozwoju bakterii w okresie do kilku godzin od kontaktu z antybiotykiem. Dokładna ocena i poznanie zależności farmakokinetycznych (stopień adsorpcji, stężenie leku w organizmie, okres półtrwania, metabolizm, wydalanie) i farmakodynamicznych (MIC, efekt działania antybiotyku, PAE) umożliwiają skuteczną terapię antybiotykami [2-4]. Trzeba pamiętać, że dawkowanie antybiotyku w OIT powinno być ustalane indywidualnie. Intensywista nie może być w żadnym przypadku zakładnikiem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) i trudno dzisiaj znaleźć lek stosowany w OIT, który stosowany jest w pełnej zgodności z aktualnym ChPL, która jest jednym, ale nie jedynym źródłem informacji o produkcie leczniczym.

Warto w tym miejscu zwrócić jednak uwagę, że w dokumencie, jakim jest ChPL scharakteryzowany jest pacjent:

- o masie ciała 70 kg,
- objętości dystrybucji (V_d) 5 l,
- bez hipalbuminemii,
- bez zaburzenia funkcji metabolicznej wątroby oraz wydalniczej nerek,
- przyjmujący monoterapię, a nie terapię skojarzoną, która w istotny sposób może zmienić opisane w ChPL parametry farmakokinetyczne stosowanego produktu leczniczego.

Nie można wprost, szczególnie w zakresie parametrów farmakokinetycznych czy dawkowania, stosować ChPL u pacjentów z nadwagą czy otyłością, gdyż zmiany w zakresie parametrów dystrybucyjnych analgetyków mogą spowodować, że zastosowane dawki leków będą subterapeutyczne. Dotyczy to także pacjentów z sepsą, u których zmiany w farmakokinetyce antybiotyków są

znaczne. W OIT spotykamy się najczęściej ze szpitalną wielolekooporną florą bakteryjną [1,3]. W przypadku *Pseudomonas aeruginosa* czynnikami ryzyka wystąpienia zakażenia szczepem wielolekoopornym są: długi pobyt w szpitalu, leczenie na OIT, stosowana wcześniej antybiotykoterapia, sztuczna wentylacja płuc, choroba nowotworowa, POChP, a także przebyte zakażenie tym drobnoustrojem. Występowanie szczepów bakteryjnych wielolekoopornych (XDR, *extensive drug resistance*; MDR, *multidrug resistance*), jak i coraz częściej spotykanych szczepów opornych na wszystkie antybiotyki (PDR, *pandrug resistance*), wpływa na zmniejszenie skuteczności terapii przeciwbakteryjnej. Duże znaczenie w praktyce klinicznej ma produkcja przez pałeczki Gram-ujemne beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL(+), a także AmpC, metalobetalaktamaz MBL, a może to być między innymi konsekwencją nadużywania i nieprawidłowego stosowania w dawkach subterapeutycznych preparatów amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Z kolei metalobetalaktamazy MBL rozkładają karbapenemy. Szczególnie niebezpieczne mechanizmy oporności charakteryzują szczepy pałeczek *Klebsiella pneumoniae* (a także innych pałeczek Gram-ujemnych) wytwarzające karbapenemazy typu KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*), hydrolizujące karbapenemy i pozostałe antybiotyki beta-laktamowe, z wyjątkiem połączenia ceftazydymu z awibaktamem. Szczepy *Klebsiella pneumoniae* KPC(+) mogą być także wrażliwe na kolistynę, tygecyklinę, gentamycynę i czasem na amikacynę, jednak antybiotyki te muszą być podawane w odpowiednio wysokich dawkach. Z kolei obecność beta-laktamazy ESBL(+) wśród pałeczek Gram-ujemnych powoduje brak wrażliwości na penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, z wyjątkiem połączenia ceftolozanu z tazobaktamem. Bakterie te są także wrażliwe na karbapenemy, jednak warto je kojarzyć z aminoglikozydami lub fluorochinolonomi, jeżeli pozwala na to fenotyp lekowrażliwości. Według aktualnych zaleceń w przypadku obecności beta-laktamazy ESBL(+) w leczeniu empirycznym nie powinno się stosować penicylin i cefalosporyn łącznie z inhibitorami betalaktamaz. Akceptowane jest zastosowanie tej grupy leków wobec patogenów z mechanizmem oporności ESBL(+) jedynie w zakażeniach układu moczowego. Obecność tego typu beta-laktamazy współistnieć może z opornością także na fluorochinolony, kotrimoksazol, tetracykliny i aminoglikozydy [1,4]. Podstawowymi lekami w leczeniu

zakażeń o etiologii *Pseudomonas spp.* są: piperacylina z tazobaktamem, ceftazydym, cefepim, aztreonam, aminoglikozydy, ciprofloksacyna i lewofloksacyna, a także ceftolozan z tazobaktamem. W przypadku stosowania terapii empirycznej zawsze należy znać lokalne fenotypy wrażliwości poszczególnych drobnoustrojów. Wielooporne szczepy pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* MDR, które nabyły różne mechanizmy oporności, między innymi poprzez syntezę karbapenemazy typu VIM (*Verona Integron-Encoded MBL, IMP imipenemase*) oraz betalaktamazy ESBL(+), mogą wykazywać wrażliwość jedynie na kolistynę. W leczeniu zakażeń spowodowanych przez gronkowca złocistego metycylinowrażliwego (MSSA) lekiem z wyboru jest kloksacylina

Zakażenia krwi związane z obecnością cewnika w żyłę centralnej powodowane są najczęściej przez gronkowce koagulazo-ujemne, w tym *MRCNS*, gronkowca złocistego *MRSA* a także Gram-ujemne wielolekooporne szpitalne szczepy bakteryjne oraz grzyby [1,3]. W leczeniu empirycznym ciężkiej sepsy mającej źródło w zakażeniu cewnika naczyniowego należy zastosować antybiotyki o szerokim spektrum: cefalosporyny III/IV generacji lub karbapenem z ewentualnym dodatkiem aminoglikozydu w połączeniu z wankomycyną, natomiast nie poleca się teikoplaliny, z uwagi na jej profil PK/PD. Postępowanie takie należy kontynuować do czasu identyfikacji patogenu. Deeskalacja do kloksacyliny jest zalecana bezwzględnie, gdy potwierdzone zostanie zakażenie MSSA. W grupie pacjentów otrzymujących w zakażeniach MSSA wankomycynę jest związane z 3-krotnie większą śmiertelnością w porównaniu z grupą leczoną kloksacyliną [2,3].

W odcewnikowym zakażeniu krwi u chorego z ciężką sepsą i neutropenią, skolonizowanego szczepami Gram-ujemnymi MDR, należy zastosować antybiotyk aktywny wobec kolonizujących go drobnoustrojów. W przypadku stwierdzenia na oddziale zwiększonego występowania szczepów *MRSA* z dużą wartością MIC wobec wankomycyny, zalecana jest daptomycyna.

Warto pamiętać, że w powikłanych sepsą zakażeniach wewnątrzbrzusznych czynnikami etiologicznymi mogą być: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* (w tym *MRSA*) a także bakterie beztlenowe i drożdżaki. W leczeniu empirycznym ciężkich zakażeń

wewnątrzbrzusznych stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum aktywności (penicyliny z inhibitarami beta-laktamaz – piperacylina z tazobaktamem karbapenemy lub tygocyklinę). Antybiotykoterapia empiryczna tych zakażeń musi zawsze uwzględniać zarówno nabytą, jak i naturalną oporność na antybiotyki potencjalnych czynników etiologicznych. W praktyce warto pamiętać o braku aktywności beta-laktamów wobec MRSA (wyjątek ceftrazolina), cefalosporyn wobec *Enterococcus spp.*, MRSA, MRCNS, pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających ESBL, karbapenemów wobec MRSA, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Corynebacterium jeikeum*, glikopeptydów wobec pałeczek Gram-ujemnych, *Erisipelothrix*, *Leuconostoc*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*; metronidazolu wobec bakterii tlenowych a także amfoterycyny B wobec *Candidalutitanae*, *Candida guilliermondii*, *Aspergillus terreus* oraz flukonazolu wobec *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Aspergillus spp.* i echinokandyn wobec *Cryptococcus spp.*, *Zygomycetes*. Zasady antybiotykoterapii ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego podkreślają konieczność pobrania materiału biologicznego do badań bakteriologicznych przed włączeniem antybiotyku i szybkiego podania antybiotyku (w OIT ≤ 1 h od rozpoznania) o odpowiednio szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej i optymalnej penetracji do miejsca zakażenia. Antybiotykoterapia skojarzona, która powinna trwać nie dłużej niż 3-5 dni z następującą deeskalacją, zgodnie z wrażliwością wyhodowanych drobnoustrojów, należy stosować tylko w przypadku zakażeń patogenami wielolekoopornymi. Opóźnienie antybiotykoterapii, przedłużający się spadek ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu ciężkiego zakażenia, niewłaściwa antybiotykoterapia empiryczna są czynnikami, które zwiększają śmiertelność u pacjentów w OIT [1,2,4]. Początkowo antybiotykoterapia ciężkich zakażeń bakteryjnych ma zwykle charakter empiryczny. Zastosowanie odpowiedniego antybiotyku w takiej terapii powinno być w przypadku zakażeń wewnątrzszpitalnych oparte na znajomości sytuacji epidemiologicznej i bakteriologicznej w szpitalu i oddziale. Niezwykle istotne jest również szybkie oznaczenie wrażliwości szczepu wywołującego zakażenie wraz z oznaczaniem wartości MIC.

Czas trwania antybiotykoterapii zależy od rodzaju zakażenia, patogenu oraz obserwowanego ustępowania cech klinicznych, laboratoryjnych i mikrobiologicznych zakażenia. Przedłużoną antybiotykoterapię

stosuje się w przypadku: ropni mózgu, zapalenia wsierdza, zapalenia kości, stawów i szpiku kostnego, ropniaka opłucnej, zakażeń odcewnikowych (gdy bakteriami lub grzybami utrzymuje się przez 48-72 h po usunięciu cewnika), zapalenia opon mózgowych wywołanych przez bakterie Gram-ujemne (w tym *Pseudomonas* oraz *Listeria*). Ze względu na czynnik etiologiczny przedłużonego leczenia wymagają zakażenia wywołane między innymi przez szczepy *Nocardia*, *Mycobacterium*, *Chlamydothila*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus* [1-3].

Antybiotykoterapia zakażenia jamy brzusznej wywołanego przez ustalony drobnoustrój powinna być ograniczona do 4-7 dni, chyba że istnieją trudności z osiągnięciem odpowiedniej kontroli źródła zakażenia. Dłuższy czas antybiotykoterapii nie jest związany z poprawą wyników leczenia [1,3]. Czas leczenia antybiotykami chorego z ciężką sepsą powinien zwykle trwać do 7-10 dni, dłużej gdy obserwowana jest słaba odpowiedź na terapię, źródło zakażenia nie jest usunięte i/lub współistnieje niedobór odporności. Z kolei leczenie zakażeń krwi wywołanych przez grzyby *Candida* (kandydemii) stosuje się do 14 dni od pierwszej eradykacji patogenu z krwi, przy jednoczesnym ustąpieniu objawów klinicznych zakażenia. O zakończeniu terapii przeciwbakteryjnej decyduje stan kliniczny chorego, ustąpienie objawów klinicznych, normalizacja wyników badań laboratoryjnych, w tym mikrobiologicznych oraz wykładników zakażenia, np. prokalcytoniny. Prokalcytonina (PCT) jest jednym z markerów, który znajduje zastosowanie zarówno w diagnostyce zakażeń (ulega podwyższeniu głównie w zakażeniach bakteryjnych, a także grzybiczych), jak i monitorowaniu skuteczności terapii. Dostępne badania wskazują na jej przydatność także w podjęciu decyzji o zakończeniu terapii. Odstawienie antybiotyku, w przypadku gdy stężenie PCT ulega zmniejszeniu o 90% lub więcej w stosunku do wartości początkowej, ale nie przed dniem trzecim (jeżeli początkowa wartość PCT wynosi < 1 ng mL⁻¹) albo piątym (jeżeli stężenie początkowe wynosi ≥ 1 ng mL⁻¹), wiąże się ze skróceniem antybiotykoterapii o 3,5 dnia, a czasu hospitalizacji na OIT o 2 dni w stosunku do grupy kontrolnej [1,3]. U chorych z ciężką sepsą podawanie antybiotyków β -laktamowych w ciągłym wlewie *i.v.*, w porównaniu ze wstrzyknięciami *i.v.*, skutkuje częstszym osiągnięciem stężenia antybiotyku przekraczającego MIC i częstszą poprawą kliniczną. Wiadomo, że czas podawania antybiotyków β -laktamowych wpływa na ich skuteczność

przeciwbakteryjną, która zależy od czasu ekspozycji bakterii na stężenie leku większe od najmniejszego stężenia hamującego (MIC). Wlew antybiotyku, przedłużony lub ciągły, zapewnia większe stężenie we krwi i w tkankach, utrzymujące się powyżej MIC, w porównaniu z podawaniem dożylnym powtarzanym w krótkich odstępach czasu. Tylko właściwości fizyko-

chemiczne preparatu β -laktamów, na przykład szybki rozkład, mogłyby ograniczyć możliwość stosowania go we wlewie ciągłym. W ciężkiej sepsie podawanie antybiotyków β -laktamowych we wlewie ciągłym (zamiast we wstrzyknięciach *i.v.*) zapewnia większe stężenie leku w organizmie i zapewnia częstszą poprawę kliniczną. Warto pamiętać, że stosując antybiotyki w OIT należy

Tabela I. Czynniki, które należy uwzględnić u pacjenta w OIT podczas stosowania antybiotykoterapii

Table I. Factors to be considered in ICU patients during antibiotic therapy

Wiek – zmiany w farmakokinetyce leków zachodzące wraz z wiekiem
Otyłość – zmiany w profilu farmakokinetycznym – wzrost V_d leków lipofilnych
Całkowita objętość dystrybucji – w oparciu o ten parametr należy dokonywać modyfikacji dawkowania antybiotyków
Obrzęki obwodowe
Wodobrzusze
Hipoalbuminemia
Stosowanie pozaustrojowych technik eliminacyjnych – klirens wymuszony oraz osadzanie się leków przeciwbakteryjnych na filtrach
Ciąża – obecność zewnętrznego kompartmentu wolnowymennego o V_d około 3 l
Niewydolność wątroby
Niewydolność nerek

Tabela II. Leki, które mogą modyfikować skuteczność antybiotykoterapii w OIT

Table II. Drugs that can modify the effectiveness of antibiotics in ICUs

Diuretyki pętlowe, w szczególności furosemid z uwagi na profil farmakokinetyczny leku
Witamina C – zakwasza mocz, modyfikuje wydalanie leków przeciwbakteryjnych
Aminy presyjne – powodują centralizację krążenia, mogą modyfikować dystrybucję
Albuminy podawane <i>i.v.</i> – mogą powodować fluktuację frakcji wolnej antybiotyków, szczególnie tych, które mają wysokie powinowactwo do białek krwi
Inhibitory i induktory izoenzymów cytochromu P450 – zmiany w szybkości metabolizmu leków
L-asparaginian ornityny – wpływ na metabolizm niektórych leków przeciwbakteryjnych
Inhibitory pompy protonowej – mogą zwiększać ryzyko infekcji odrespiratorowych oraz ryzyko wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jeli

Tabela III. Profil farmakokinetyczny leków przeciwbakteryjnych w OIT a możliwości modyfikacji dawkowania leków przeciwbakteryjnych

Table III. Pharmacokinetic profile of antimicrobial drugs in ITUs and possibilities of dose modification of antibacterial drugs

Antybiotyki beta laktamowe – $T > MIC$ – dożylne wlewy przedłużone lub ciągłe, zawężenie przedziału dawkowania
Wankomycyna – zmienny profil farmakokinetyczny, konieczność monitorowania poziomu leku w surowicy, nie poleca się stosowania wlewów ciągłych
Aminoglikozydy- zawsze należy podawać w jednej dawce dobowej – C_{max}/MIC - podanie w dawkach podzielonych zmniejsza skuteczność, a zwiększa ryzyko wystąpienia otosy i nefrotoksyczności
Kolistyna – u pacjenta z prawidłową funkcją nerek zawsze dawka nasycająca 9 mln j.m. <i>i.v.</i> , następnie nie mniej niż 3 x 4 mln j.m. <i>i.v.</i>
Ciprofloksacyna – w przypadku niewydolności nerek nie zmniejszamy dawki dobowej natomiast wydłużamy przedział dawkowania, skuteczność antybiotyku koreluje z AUC/MIC

uwzględnić liczne czynniki, które zebrano w tabeli I.

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego w OIT mogą modyfikować inne jednocześnie stosowane leki, które zebrano w tabeli II.

W każdym przypadku należy przy planowaniu terapii przeciwbakteryjnej uwzględnić profil PK/PD stosowanych leków przeciwbakteryjnych. Najważniejsze informacje na ten temat zebrano w tabeli III.

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiały do wykładu „Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny antybioty-

ków a skuteczność leczenia zakażeń w OIT” wygłoszonego w ramach XXVIII Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapii II dekady”, Jachranka 2018.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo

1. Rossolini GM, Pea F. Dalbavancin Monograph. Springer Healthcare Communications, Milano, 2017.
2. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Consideration in the Critically Ill, Adis, Singapore 2018.
3. Sanford. Przewodnik Terapii Przeciwdrobnoustrojowej. Wydanie Polskie. Kraków 2017.
4. Zielińska-Borkowska U, Woron J. Antybiotykoterapia w intensywnej terapii, Medical Education, Warszawa 2015.