

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 11.11.2009 • Poprawiono/Corrected: 15.12.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 18.12.2009

© Akademia Medycyny

Antybiotykoterapia u chorych wymagających ciągłego leczenia nerkozastępczego z uwzględnieniem podstawowych aspektów farmakokinetyki antybiotyków u krytycznie chorych

Antimicrobial therapy in patients receiving continuous renal replacement therapy including pharmacokinetic aspects of antibiotic use



Grażyna Piskunowicz

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Bydgoszczy, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika

Streszczenie

Wielu krytycznie chorych z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI) wymaga antybiotykoterapii z powodu ciężkich infekcji. Prawidłowa antybiotykoterapia ma kluczowe znaczenie w leczeniu krytycznie chorych. Niedostateczne dawki antybiotyków są powodem niepowodzenia w leczeniu i mogą selekcjonować szczepy odporne. Z kolei nadmierne dawki, zwłaszcza antybiotyków o wąskim zakresie stężeń terapeutycznych, wywołać mogą efekty toksyczne. Ciągłe leczenie nerkozastępcze (CRRT) jest często stosowaną procedurą, zwłaszcza u chorych niestabilnych hemodynamicznie. Farmakokinetyka leków u krytycznie chorych leczonych CRRT jest złożona i wiele zmiennych wpływa na klirensy antybiotyków. Jest to powodem trudności w ustaleniu zaleceń dotyczących dawkowania antybiotyków. Dostępna literatura dotycząca tego tematu jest ograniczona i cechuje ją zmienność technik i parametrów CRRT, a także niejednorodność populacji krytycznie chorych. Celem tej pracy jest przedstawienie ogólnych zasad odnoszących się do pozaustrojowej eliminacji leków drogą CRRT i ułatwienie ustalenia dawki antybiotyków. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 81-89.*

Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, ciągłe leczenie nerkozastępcze

Summary

Many critically ill patients have acute kidney injury (AKI) and require antimicrobial treatment because of serious infections. The appropriate antibiotic dosing is crucial for critically ill patients. Underdosing leads to treatment failure and generates resistant bacterial strains, whereas overdosing leads to toxicity, especially for antibiotics with narrow therapeutic range. Continuous renal replacement therapy (CRRT) is a frequently utilized procedure, especially to manage those patients who are hemodynamically unstable. The pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients receiving CRRT is complex and, with multiple variables affecting clearance. These variables make dosing recommendations difficult. The available literature on the antibiotics dosing during CRRT is limited and results are not generalizable in view of the wide variation in CRRT techniques and settings and the heterogeneity of the ICU patient population. This article aims to present general principles of extracorporeal drug removal to facilitate antibiotics dosing. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 81-89.*

Keywords: antimicrobial therapy, continuous renal replacement therapy

Leczenie zakażeń zajmuje ważne miejsce w terapii krytycznie chorych. Integralną częścią tego leczenia jest wybór skutecznego antybiotyku i jego właściwe dawkowanie. Niedostateczne stężenie antybiotyku w ognisku infekcji ogranicza skuteczność leczenia i dodatkowo sprzyja selekcji szczepów antybiotykoopornych. Z drugiej strony, zbyt wysokie dawki antybiotyków, zwłaszcza antybiotyków o wąskim zakresie terapeutycznym, wywołać mogą objawy toksyczności. Znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwdrobnoustrojowych jest podstawą właściwego ich stosowania. Czynniki wpływające na farmakokinetykę leku wynikają zarówno z właściwości samego leku, stanu chorego, a także metody leczenia, w tym ciągłego leczenia nerkozastępczego (CRRT) (Tabela 1).

Stan chorego, patofizjologia zaburzeń, istotnie wpływają na stężenia antybiotyków w miejscu infekcji, głównie poprzez:

- zaburzenia przepływu narządowego i wzrost przepuszczalności śródbłonnków zmieniające dystrybucję leku,
- hypoalbuminemię czy hiperbilirubinemię zwiększające frakcję wolną leków we krwi,
- zaburzenia kwasowo-zasadowe, niewydolność narządów, zwłaszcza nerek i wątroby, zasadniczo wpływające na biotransformację i eliminację leków z organizmu.

Stosowane leczenie nerkozastępcze istotnie modyfikuje farmakokinetykę leków, nie tylko zwiększając całkowity klirens leku, ale także modyfikując stan wolemii, równowagę kwasowo-zasadową i elektrolitową oraz stopień endotoksemii.

Ciągłe leczenie nerkozastępcze, wbrew swej nazwie, nie zastępuje prawidłowej czynności nerek. Imituje ono czynność filtracyjną kłębuszków, ale nie zastępuje czynności kanalików nerkowych oraz funkcji endokrynej i parakrynej nerek. Należy o tym pamiętać, ponieważ klirens nerkowy leku może

być efektem nie tylko filtracji kłębuszkowej, ale także sekrecji lub/i reabsorpcji kanalikowej.

Na klirens całkowity antybiotyku składa się jego klirens nerkowy i pozanerkowy (głównie wątrobowy). Leki hydrofilne, o niskiej masie cząsteczkowej (większość antybiotyków beta-laktamowych), filtrowane są w kłębuszkach nerkowych i, o ile nie są znacząco reabsorbowane w kanalikach, mają wysoki klirens nerkowy. Z kolei antybiotyki posiadające właściwości lipofilne (makrolidy, amfoterycyna B) mają wysoki klirens pozanerkowy.

Ciągłe leczenie nerkozastępcze (CRRT) jest procesem biologicznie biernym i bazuje na trzech zjawiskach fizycznych: dyfuzji, konwekcji i adsorpcji. Charakteryzując najkrócej te procesy:

- dyfuzja polega na wyrównywaniu stężeń chemicznych po obu stronach błony półprzepuszczalnej i zależy od gradientu tych stężeń po obu stronach błony,
- konwekcja polega na przemieszczaniu się wody osocza razem z rozpuszczonymi w niej substancjami przez błonę półprzepuszczalną, zgodnie z gradientem ciśnienia hydrostatycznego,
- adsorpcja, mająca ograniczone znaczenie dla eliminacji leków w czasie CRRT, zależy od pojemności adsorpcyjnej błony półprzepuszczalnej.

Eliminacja różnych cząsteczek drogą CRRT ma charakter niespecyficzny, to znaczy wszystkie cząsteczki spełniające określone przez filtr kryteria fizykochemiczne mogą być usuwane tą drogą.

Stosunek klirensu pozaustrojowego antybiotyku (Cl_{CRRT}) do jego klirensu całkowitego (Cl_{Total}) nazywamy frakcją pozaustrojową klirensu ($F_{CRRT}Cl$).

$$F_{CRRT}Cl = Cl_{CRRT}/Cl_{Total}$$

Dawkowanie antybiotyku w czasie CRRT wymaga modyfikacji, jeśli frakcja pozaustrojowa jego klirensu wynosi co najmniej 25%.

Tabela 1. Czynniki wpływające na klirens pozaustrojowy antybiotyków

Właściwości leku	Charakterystyka CRRT	Stan chorego
Masa cząsteczkowa	Konwekcja/dyfuzja/adsorpcja	Niewydolność narządowa
Ładunek elektryczny cząsteczek	Predilucja/postdilucja	Hypoalbuminemia
Stopień wiązania się z białkami	Szybkość ultrafiltracji/przepływu krwi/przepływu dializatu/	Zaburzenia kwasowo-zasadowe
Objętość dystrybucji	Rodzaj błony półprzepuszczalnej/ powierzchnia filtra/cut-off filtra/stopień zużycia filtra	Zmiany objętości dystrybucji
Droga eliminacji		Hiperbilirubinemia

Tabela 2. Parametry fizyko-chemiczne i farmakokinetyczne antybiotyków decydujące o ich klirensie pozaustrojowym

Antybiotyk	Masa cząsteczkowa	Zasadnicza droga eliminacji	Stopień wiązania się z białkami osocza (%)*
Amikacyna	586	nerki	< 10
Cefepim	567	nerki	16
Cefotaksym	455	nerki	36
Ceftriakson	554	wątroba	>90
Ceftazydym	546	nerki	21
Imipenem	299	nerki	20
Meropenem	383	nerki	2
Piperacilin	539	nerki	16
Linezolid	337	wątroba	31
Tazobactam	300	nerki	22
Ciprofloksacyna	331	nerka	40
Klindamycyna	424	wątroba	90
Kolistyna	1155-1400	nerki	55
Wankomycyna	1469	nerki	55
Teikoplanina	1564	nerki	90-95
Daptomycyna	1619	nerki	90-95
Amfoterycyna	924	wątroba	> 90
Caspofungina	1093	wątroba	97

*osoby zdrowe

Klirens całkowity antybiotyku to suma jego klirensów nerkowego i pozanerkowego; w przypadku stosowania leczenia nerkozastępczego - również klirensu pozaustrojowego. Jego wartość oblicza się znając podaną ilość leku (Dawka) i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC).

$$Cl_{Total} = Dawka/AUC$$

AUC modyfikowana jest przez wszystkie czynniki zmieniające farmakokinetykę leku. Jest różna nie tylko u różnych chorych, ale zmienia się w czasie u tego samego chorego. Zmienność AUC odpowiada za zmiany wartości Cl_{Total} leku u krytycznie chorych i utrudnia ocenę aktualnej wartości $F_{CRRT} \cdot Cl$.

Klirens pozaustrojowy Cl_{CRRT} antybiotyku składa się z klirensów adsorpcji, dyfuzji i konwekcji. Wysoki Cl_{CRRT} mają leki hydrofilne, o małej objętości dystrybucji i małej masie cząsteczkowej, oraz słabo wiążące się z białkami osocza. Leki o cząsteczkach bliskich lub większych niż otwory w błonie filtra, o charakterze hydrofobowym, lub silnie wiążące się z białkami osocza, eliminują się w niewielkim lub nieistotnym stopniu drogą CRRT (Tabela 2.).

Klirens uzyskany drogą CRRT składa się z klirensów uzyskanych drogą konwekcji (hemofiltracja),

dyfuzji (dializa) i adsorpcji (adsorpcja cząsteczek antybiotyku na błonie filtra).

Wybór techniki i parametrów CRRT determinuje względny i bezwzględny udział klirensów konwekcji, dyfuzji i adsorpcji w klirensie pozaustrojowym.

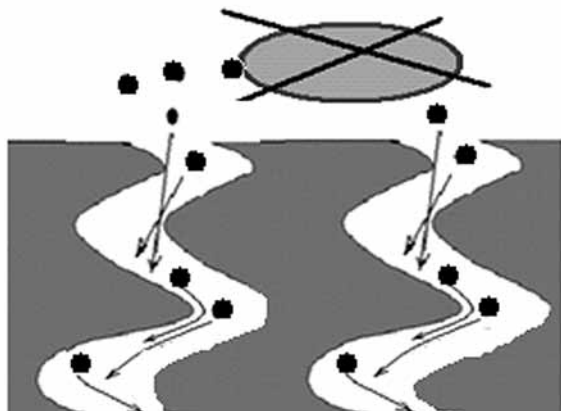
Klirens konwekcji (Cl_c) zależy od wielkości ultrafiltracji (UF) i współczynnika przesiewania (SC) danego antybiotyku.

$$Cl_c = UF \times SC$$

Współczynnik przesiewania to stosunek stężenia leku w ultrafiltracie do jego stężenia w osoczu. Powszechnie stosowane w CRRT hemofiltracje mają *cut-off* około 30 000 Da. Dla takich filtrów cząsteczki mniejsze niż 1000 Da mają SC bliski 1. Natomiast cząsteczki o masie cząsteczkowej większej od *cut-off* nie przemieszczają się przez błonę filtra, a ich SC równa się 0.

Ponieważ tylko nieliczne antybiotyki mają masę cząsteczkową większą niż 1000 Da, to w praktyce najistotniejszym parametrem decydującym o wielkości współczynnika przesiewania jest stopień wiązania się z antybiotykiem z białkami osocza (*protein binding capacity* PB).

Kompleks antybiotyk-białko ma masę cząsteczkową znacznie przekraczającą *cut-off* filtra, więc nie jest eliminowany drogą CRRT (Rycina 1).



Rycina 1. Kompleks antybiotyk-białko jest większy niż *cut-off* filtra

Tylko frakcja wolna antybiotyku może być eliminowana drogą CRRT, więc

$$SC = 1 - PB$$

i

$$Cl_c = UF \times (1 - PB)$$

U krytycznie chorych zwykle nie potrafimy dokładnie określić wielkości frakcji wolnej leku. Wiemy jednak, że z reguły jest ona wyższa niż u zdrowych ochotników po równoważnej dawce antybiotyku. Wynika to przede wszystkim z powszechnej u krytycznie chorych hipoalbuminemii, chociaż nie bez znaczenia są współistniejące zaburzenia kwasowo-zasadowe oraz wypieranie z połączeń z białkami przez substancje endogenne (bilirubinemia) i egzogenne (inne leki).

Wybór metody hemofiltracji, a konkretnie sposób podawania płynu substytucyjnego, wpływa istotnie na uzyskany klirens konwekcji. W predilucji część ultrafiltratu stanowi płyn substytucyjny podawany przed filtrem, w postdilucji ultrafiltrat powstaje tylko z wody osocza. To tłumaczy dlaczego klirens konwekcji uzyskany drogą postdilucji (1) jest większy, niż klirens uzyskany drogą predilucji (2).

$$(1) Cl_c = SC \times UF$$

$$(2) Cl_c = SC \times UF \times (Q_B - Q_{pre}) / Q_B$$

UF - przepływ ultrafiltratu

Q_{pre} - przepływ substytutu

Klirens dyfuzji w ciągłej żylno-żylniej hemodializie (CVVHD), podobnie jak w przerywanej hemodializie (IHD), zależy od wielkości cząstek podlegających dyfuzji, składu dializatu, szybkości przepływu krwi i dializatu przez filtr, temperatury krwi.

Współczynnik saturacji dializatu (S_a) jest stosunkiem stężenia danej substancji w dializacie wypływającym z filtra do jej stężenia w surowicy krwi wpływającej do filtra. W procedurach ciągłych i przerywanych szybkość przepływu krwi jest podobna, zwykle 100-200 ml/min w CVVHD i 200-300 ml/min w IHD. Natomiast szybkość przepływu dializatu w obu procedurach różni się istotnie: 500-800 ml/min w IHD i 10-30 ml/min w CVVHD. Wolny przepływ dializatu względem przepływu krwi w CVVHD powoduje, że jest wystarczająco dużo czasu, aby stężenia małych molekuł po obu stronach błony filtra wyrównały się. Dzięki temu współczynnik saturacji dializatu równy jest 1, czyli krew opuszczająca filtr jest oczyszczona z badanej substancji.

$$Cl_D = Q_D \times S_a, S_a = 1$$

czyli

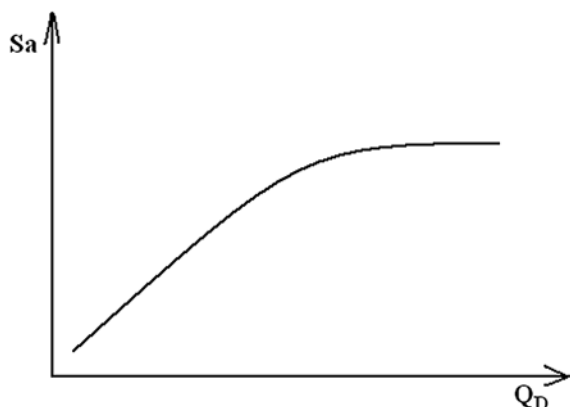
$$Cl_D = Q_D$$

Ponieważ, z tych samych powodów, co w przypadku konwekcji, tylko frakcja wolna leku podlega dyfuzji, powyższy wzór przyjmuje postać:

$$Cl_D = Q_D \times (1 - PB)$$

Podobnie, jak w przypadku klirensu konwekcji, również tu mamy problem dokładnego oszacowania frakcji wolnej leku.

Cl_D równa się Q_D tak długo, jak długo prędkość przepływu dializatu jest wystarczająco mała, by uzyskać równowagę stężeń po obu stronach błony filtra. Nadmierne zwiększanie szybkości przepływu dializatu spowoduje spadek S_a , a tym samym zależność klirensu dyfuzji od przepływu dializatu przestanie być liniowa (Rycina 2.).



Rycina 2. Zależność współczynnika saturacji (S_a) od przepływu dializatu (Q_D)

Klirens adsorpcji ma niewielki udział w Cl_{CRRT} większości antybiotyków. Z tego powodu zwykle nie uwzględnia się adsorpcji w obliczaniu klirensu antybiotyku. W pewnych sytuacjach jednak nieuwzględnienie klirensu adsorpcji może sprzyjać niedozacowaniu dawki antybiotyku. Taka sytuacja może pojawić się w przypadku leczenia aminoglikozydami, których cząsteczki w osoczu mają charakter kationowy i oddziałują z ujemnie naładowanymi grupami na powierzchni błony półprzepuszczalnej [1]. Błony poliamidowe i poliakrylonitrylowe mają więcej ujemnych ładunków na swojej powierzchni w porównaniu z błonami polisulfonowymi, stąd ich większa pojemność adsorpcyjna. Pojemność adsorpcyjna błony zmniejsza się wraz z czasem użycia filtra i w warunkach klinicznych, niestety, nie potrafimy jej ilościowo określić.

Jak zaznaczono wcześniej, dawkowanie antybiotyków wymaga dostosowania do CRRT wtedy, jeśli frakcja pozaustrojowa jego klirensu jest większa niż 0.25. Jak wynika z powyższych rozważań, metoda i parametry CRRT wpływają na uzyskaną $F_{CRRT}Cl$ leku.

Szukając informacji dotyczących dawkowania leków **należy zawsze uwzględnić do jakiej dawki leczenia nerkozastępczego zalecenia się odnoszą.**

Dawka leczenia nerkozastępczego to godzinowa objętość ultrafiltracji i przepływu dializatu w przeliczeniu na ciężar ciała chorego.

Wyższy $F_{CRRT}Cl$ mają hydrofilne antybiotyki o wysokim klirensie nerkowym. Dotyczy to większości antybiotyków beta-laktamowych (penicyliny, cefalosporyny, monobactamy i karbapenemy). Wyjątkiem

od tej reguły jest ceftriaksone, który w normalnych warunkach ma wysoki klirens pozanerkowy (60% całkowitego klirensu), a w niewydolności nerek klirens pozanerkowy jest jeszcze wyższy. W związku z tym ceftriaksone nie wymaga zmniejszenia dawkowania u chorych leczonych nerkozastępczo.

Antybiotyki lipofilne (makrolidy, tetracykliny, chloramfenikol) zwykle słabo eliminowane są drogą CRRT. Ich wysoki klirens pozanerkowy powoduje, że nie wymagają zmniejszenia dawek z powodu upośledzenia funkcji nerek, a z drugiej strony, mając niską frakcję pozaustrojowego klirensu, nie wymagają dostosowania dawkowania do prowadzonego CRRT.

Zmieniające się w czasie: objętość dystrybucji leku, jego frakcja wolna, wielkość resztkowego klirensu nerkowego, zużycie filtra powodują, że trudno jest podać prosty algorytm pozwalający obliczyć właściwe dawki antybiotyków w czasie CRRT. Złotym standardem jest monitorowanie stężenia antybiotyku w surowicy krwi (jeszcze lepszym byłoby monitorowanie stężenia antybiotyku w miejscu infekcji) i znajomość MIC dla wywołującego infekcję patogenu. Metoda ta jest kosztowna i nie wszędzie dostępna. Zadawalającą alternatywą wydaje się być dostosowanie dawki antybiotyku do uzyskanego pozaustrojowego klirensu kreatyniny. Kreatynina jest cząsteczką małą, nie wiąże się z białkami osocza, nie jest adsorbowana na błonie filtra. Zatem na Cl_{CRRT} kreatyniny składa się konwekcja i/ lub dyfuzja. W przypadku ciągłej hemodiafiltracji obie składowe wzajemnie modyfikują swoje klirensy. Niemniej dla celów praktycznych można przyjąć, że klirens pozaustrojowy kreatyniny jest sumą klirensów konwekcji i dyfuzji. Zachowana resztkowa czynność nerek zwiększa całkowity klirens kreatyniny i należy go uwzględnić. Klirens adsorpcji pomijamy, gdyż kreatynina nie jest adsorbowana na błonie filtra.

$$\text{Całkowity Clcr} = Cl_C + Cl_D + Cl_R$$

Cl_R klirens resztkowy

Współczynnik przesiewania kreatyniny równa się 1 a wolny przepływ dializatu pozwala uzyskać współczynnik dyfuzji także równy 1.0. Znając przepływ dializatu i ultrafiltratu możemy obliczyć pozaustrojowy klirens kreatyniny.

$$Cl_{CRRT} cr = Q_D + UF$$

Pozostaje jeszcze uwzględnić resztkowy klirens nerek. Obliczamy go z dobowej zbiórki moczu. W praktyce klinicznej częściej stosuje się szacunkowy pomiar na podstawie stężenia kreatyniny w moczu, płci, wieku i masy ciała wg wzoru Cockcrofta-Gaulta (Rycina 3.). Pamiętać należy, że ten drugi sposób nie uwzględnia zaburzeń dotyczących masy ciała krytycznie chorych (utrata masy mięśniowej, obrzęki).

$$Cl_{Cr}(ml/min) = \frac{(140 - \text{wiek}) \times m.c.}{(72 \times S_{Cr})} \times W$$

gdzie W jest wskaźnikiem płci - 0,85 (dla kobiet) lub 1,0 (dla mężczyzn)

Rycina 3. Wzór Cockcrofta-Gaulta

Obliczenie resztkowego klirensu kreatyniny jest możliwe przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Nie dysponujemy prostą metodą obliczenia resztkowego klirensu u chorych z poprawiającą się funkcją nerek w trakcie CRRT. Wzór Cockcrofta-Gaulta nie ma wtedy zastosowania. W związku z tym realnym jest niedoszacowanie dawki antybiotyku na podstawie tylko pozaustrojowego klirensu kreatyniny.

Pamiętać również należy, że rzeczywiste parametry leczenia nerkozastępczego nie muszą być takie same, jak zaplanowane. Chociaż nominalnie CRRT jest leczeniem całodobowym, to w praktyce jest ono przerywane z różnych powodów (zabiegi operacyjne i diagnostyczne wykonywane poza OIT, zatrzymanie procedury na czas włączenia się alarmu). Na szczęście nowoczesne urządzenia do CRRT rejestrują rzeczywiste zużycie dializatu i wielkość ultrafiltracji, można więc wyliczyć rzeczywisty klirens pozaustrojowy kreatyniny. Do tak wyliczonego całkowitego klirensu kreatyniny dostosowujemy dawki antybiotyku.

Przykład 1:

Chory z bezmoczem zakwalifikowany jest do leczenia ciągłą żylną-żylną hemodiafiltracją i ma nastawione następujące parametry zabiegu:

- Przepływ krwi Q_B 150 ml/min
- Przepływ dializatu Q_D 2 l/h,
- Przepływ substytutu (postdilucja) Q_{post} 1 l/h,
- Bilans ultrafiltracji 0,1 l/h,

Przepływ ultrafiltratu UF jest sumą bilansu ultrafiltracji i podanego substytutu:

$$UF = 1 \text{ l/h} + 0,1 \text{ l/h}$$

Klirens pozaustrojowy kreatyniny:

$$Cl_{CRRT} = 1,1 \text{ l/h} + 2 \text{ l/h} = 3,1 \text{ l/h} = 51,7 \text{ ml/min}$$

Do Cl_{Cr} 51,7 ml/min dostosowujemy dawki antybiotyku.

Przykład 2:

Chory z anurią zakwalifikowany do leczenia ciągłą żylną-żylną hemofiltracją z predilucją.

- Przepływ krwi Q_B 250 ml/min = 15 l/h
- Przepływ substytutu (predilucja) Q_{pre} 2,5 l/h
- Bilans ultrafiltracji 0,1 l/h

Przepływ ultrafiltratu UF jest sumą bilansu ultrafiltracji i podawanego substytutu

$$UF = 2,5 + 0,1 = 2,6 \text{ l/h}$$

$$Cl_{CRRT} = 2,6 (15 - 2,5)/15 = 2,17 \text{ l/h} = 36,1 \text{ ml/min}$$

Do klirensu kreatyniny 36,1 ml/min dostosowujemy dawki antybiotyków.

Ograniczeniem powyższej metody jest to, że nie uwzględnia ona:

- wpływu zmienionej objętości dystrybucji na stężenie antybiotyku we krwi,
- zmian wielkości frakcji wolnej leku,
- wpływu utraty funkcji kanalik nerkowego na wielkość klirensu antybiotyku.

Jeśli w normalnych warunkach klirens nerkowy antybiotyku jest efektem filtracji kłębuszkowej i sekrecji kanalikowej to w niewydolności nerek dostosowanie dawek antybiotyku do wielkości Cl_{CRRT} kreatyniny prowadzi do przeszacowania dawki antybiotyku.

Jeśli, z kolei w normalnych warunkach klirens nerkowy antybiotyku jest efektem filtracji kłębuszkowej i reabsorpcji kanalikowej (flukonazol), to w niewydolności nerek dostosowanie dawek antybiotyku do wielkości Cl_{CRRT} kreatyniny prowadzi do niedoszacowania dawki antybiotyku.

- Wpływu adsorpcji leku na błonie na jego klirens.
- Wpływu zużycia filtra na eliminację leku.

Metoda dostosowania dawek antybiotyków do uzyskanego całkowitego klirensu kreatyniny przydatna jest zwłaszcza dla antybiotyków o małych, hydrofilnych, nieobdarzonych ładunkiem elektrycznym cząsteczkach, takich jak antybiotyki beta-laktamowe.

Wyjątkiem są oksacylina i ceftriakson, które - chociaż hydrofilne - eliminowane są głównie przez wątrobę. Antybiotyki beta-laktamowe mają stosunkowo szeroki zakres terapeutyczny i zasadnym jest pewne zawyżenie ich dawek w trakcie CRRT. Ma to skompensować możliwy wzrost klirensu pozaustrojowego leku, wynikający z wyższej niż u niekrytycznie chorych frakcji wolnej leku, będącej konsekwencją współistniejącej hipoalbuminemii.

Aminoglikozydy, podobnie jak beta-laktamy, są hydrofilne i posiadają niską masę cząsteczkową, stad u chorych z prawidłową czynnością nerek zasadniczą częścią ich całkowitego klirensu jest klirens nerkowy. Właściwości te plus stosunkowo niska objętość dystrybucji powodują, że antybiotyki z tej grupy są skutecznie eliminowane drogą CRRT. Kationowy charakter ich cząsteczek, powoduje, że są adsorbowane na błonie filtra. Adsorpcja jest następstwem oddziaływania elektrostatycznego między obdarzonymi dodatnim ładunkiem cząsteczkami antybiotyku, a ujemnymi ładunkami na powierzchni błony filtra. Klirens wynikający z adsorpcji może znacząco obniżyć stężenie leku w surowicy [2].

Wąski zakres terapeutyczny aminoglikozydów sprawia, że w trakcie CRRT należy kontrolować ich stężenie w surowicy.

Tam, gdzie jest to nieosiągalne zaleca się, oparty na całkowitym klirensie kreatyniny, poniższy sposób ich podawania (Tabela 3).

Glikopeptydy, jakkolwiek hydrofilne, są dużymi cząsteczkami i mają obniżony współczynnik przesiewania.

Standardowo stosowane w czasie CRRT filtry *high-flux* pozwalają na eliminację wankomycyny, chociaż jej duża masa cząsteczkowa (1469Da) powoduje, że współczynnik przesiewania, a tym bardziej współczynnik dyfuzji, są trudne do przewidzenia. Dodatkową trudność stanowi duża zmienność objętości dystrybucji i frakcji niezwiązanej leku. Rekomendowane

jest dawkowanie oparte na znajomości stężenia leku. W sytuacji, gdy jest to niemożliwe, najczęściej zaleca się 1-1.5 g wankomycyny na dobę (dla 20-35 ml/kg dawki leczenia nerkozastępczego) [6].

Fluorochinolony

Lewofloksacyna i ciprofloksacyna, mimo że są lipofilne, w przeciwieństwie do innych chinolonów mają wysoki klirens nerkowy. U chorych z niewydolnością nerek pozanerkowy klirens ciprofloksacyny charakteryzuje się dużą zmiennością, a w czasie CRRT całkowity klirens ciprofloksacyny nie koresponduje dobrze z całkowitym klirensiem kreatyniny [3]. Większość badań wskazuje, że nie należy redukcować dawek ciprofloksacyny w czasie CRRT [4,5]. Optymalnym postępowaniem jest ocena pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu (AUC_{0-t}).

Z kolei klirens całkowity lewofloksacyny w czasie CRRT dobrze koresponduje z całkowitym klirensiem kreatyniny [7].

Oksazolidinony

Linezolid ma wysoki klirens pozanerkowy, bo tylko w około 30% wydalany jest przez nerki. Nie można jednak wykluczyć kumulacji leku w czasie przedłużającego się stosowania, zwłaszcza gdy mamy do czynienia z dysfunkcją wątroby [8]. Z drugiej strony posiada on niską masę cząsteczkową, a frakcja wolna leku jest wysoka, co w przypadku wysokich dawek CRRT może zwiększyć FCRRTCl do ponad 0.25, zwłaszcza gdy współistnieje hipoalbuminemia [9]. Generalnie nie zaleca się zmiany dawkowania linezolidu u chorych leczonych CRRT.

Polimyksyny

Kolistyna jest dużą kationową cząsteczką. Dożylnie i wziewnie podawana jest zwykle w postaci mniej toksycznej *colistimethate sodium* (CMS). W organizmie CMS ulega hydrolizie do bardziej aktywnej kolistyny [10]. Kolistyna wydalana jest głównie przez nerki, ale jej

Tabela 3. Dawkowanie aminoglikozydów w zależności od klirensu kreatyniny wg Sanford Guide 2009

	Clcr 60-40 ml/min	Clcr 40-30 ml/min	Clcr 30-20 ml/min	Clcr 20-10 ml/min
Gentamycyna	3,5 mg/kg*/24h	2,5 mg/kg*/24h	4 mg/kg*/48h	3 mg/kg*/48h
Netilmycyna	4 mg/kg*/24h	2 mg/kg*/24h	3 mg/kg*/48h	2,5 mg/kg*/48h
Amikacyna	7,5 mg/kg*/24h	4 mg/kg*/24h	7,5 mg/kg*/48h	4 mg/kg*/48h

* należna masa ciała

Cl_{CRRT} jest mniejszy niż Cl_{CRRT} kreatyniny, ze względu na dużą masę cząsteczkową (1155-1750 Da) i stopień wiązania się leku z białkami osocza. Z tego powodu najbezpieczniej jest określić dawkowanie tego leku w oparciu o jego stężenie w surowicy. Jeżeli nie jest to możliwe, większość autorów zaleca redukcję dawki do 2,5 mg/kg należnej masy ciała/24-48h, a w przypadku zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* 2,5 mg/kg należnej masy ciała/12 h [11]. Sanford Guide (2009) zaleca 2,5 mg/kg należnej masy ciała/24h dla Cl_{cr} 10-50 ml/min. Pham i Bartlett z Johns Hopkins Hospital rekomendują dostosowanie dawki kolistyny do dawek CRRT:

- 1000 ml/h CVVH - 2.5 mg kolistyny/kg /48 h,
- 1000 ml/h CVVHD - 2.5 mg/kg/24 h, a w ciężkich infekcjach rozważyć 2.5 mg/kg/12 h,
- > 1000 ml/h CVVHD - 2.5 mg/kg/12 h [12].

Amfoterycyna ma w normalnych warunkach wysoki klirens pozanerkowy. W czasie CRRT jej frakcja klirensu pozaustrojowego jest mniejsza niż 25% [13], dlatego nie wymaga zmiany dawkowania z uwagi na niewydolność nerek i CRRT [14].

Kaspofungina

Ma wysoki klirens pozanerkowy i niski Cl_{CRRT} , dlatego nie wymaga zmiany dawkowania z uwagi na niewydolność nerek i CRRT.

Flukonazol

W przeciwieństwie do innych azoli podlega eli-

minacji drogą CRRT i z tego powodu nie wymaga zmniejszenia dawki u chorych z niewydolnością nerek leczonych ciągłymi technikami nerkozastępczymi [15].

Podsumowanie

1. Dawkowanie antybiotyków o niskiej masie cząsteczkowej, słabo wiążących się z białkami osocza, i o niskim klirensie pozanerkowym, dostosować można do całkowitego klirensu kreatyniny.
2. Dawkowanie pod kontrolą stężenia w osoczu zaleca się w przypadku antybiotyków:
 - a. o dużej, chociaż mniejszej od *cut-off* filtra, masie cząsteczkowej,
 - b. istotnie wiążących się z białkami osocza,
 - c. a przede wszystkim tych o wąskim zakresie terapeutycznym.
3. Istnieje realne ryzyko niedoszacowania dawki antybiotyków o stosunkowo małej toksyczności, zwłaszcza w przypadku antybiotyków o potencjalnie wysokiej frakcji pozaustrojowej leku. W takich przypadkach wskazane mogą być wyższe dawki antybiotyku.

Adres do korespondencji:

Grażyna Piskunowicz

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Szpital Uniwersytecki w Bydgoszczy, CM UMK

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9; 85-094 Bydgoszcz

Tel. (+48 52) 585-47-50; E-mail: piskug@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Tian Q, Gomersall CD, Ip M, Tan PE, Joynt GM, Choi GYS. Adsorption of Amikacin, a Significant Mechanism of Elimination by Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1009-13.
2. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1159-66.
3. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2949-54.
4. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2001;27:665-72.
5. Hayakawa M, Fujita I, Iseki K, Gando S. The administration of ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy: pilot study. *ASAIO Journal* 2009;55:243-5.
6. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:997-1038
7. Guenter SG, Iven H, Boos C, Bruch HP, Muhl E. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2002;22:175-83.

8. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, Hopkins NK, Jungbluth GL. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2775-80.
9. Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD, Ellis JJ, Peloquin CA, Mueller BA. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report. *Pharmacotherapy* 2003;23:1071-5.
10. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin Methanesulfonate Is an Inactive Prodrug of Colistin against *Pseudomonas aeruginosa* *Antimicrob. Agents Chemother* 2006;50:1953-8.
11. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:997-1038.
12. <http://prod.hopkins-abxguide.org/antibiotics/antibacterial/misc/colistimethate.html>
13. Bellmann R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CJ. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:80-8.
14. Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:671-81.
15. Scholz J, Schulz M, Steinfath M, Höver S, Bause H. Fluconazole is removed by continuous venovenous hemofiltration in a liver transplant patient. *J Mol Med* 1995;73:145-7.