

Zapobieganie nieskutecznej antybiotykoterapii *Prevention of ineffective antibacterial therapy*

Edyta Szalek¹, Hanna Tomczak², Agnieszka Kamińska¹, Katarzyna Korzeniowska³,
Danuta Szkutnik-Fiedler¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Pracownia Bakteriologii, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie metod pozwalających zwiększyć skuteczność prowadzonej terapii przeciwbakteryjnej. Zwrócono szczególną uwagę na wykorzystanie takich markerów jak prokalcytonina i białko CRP w różnicowaniu zakażeń o etiologii bakteryjnej i wirusowej. Ponadto uwzględniono przydatność kliniczną trzech podstawowych wskaźników PK/PD w ocenie prowadzonej antybiotykoterapii: C_{max}/MIC (np. dla aminoglikozydów, fluorochinolonów), AUC/MIC (np. dla fluorochinolonów, glikopeptydów, azytromycyny) i $T>MIC$ (np. dla beta-laktamów, klarytromycyny, linezolidu). (*Farm Współ 2010; 3: 82-86*)

Słowa kluczowe: prokalcytonina, białko C-reaktywne, farmakokinetyka, farmakodynamika, antybiotyki

Summary

The aim of the work was the presentation of the methods which allow to increase the effectiveness of antibacterial therapy. Attention was paid to the importance of the markers such as procalcitonin and C-reactive protein to differentiate the infections with bacterial and viral etiology. Moreover, clinical usefulness of three basic PK/PD parameters in antimicrobial therapy was demonstrated. C_{max}/MIC for antibiotic with pronounced concentration – dependent killing, such as aminoglycosides and fluoroquinolones, AUC/MIC for antibiotics with weak concentration – dependent effects, but with prolonged persistent effects (fluoroquinolones, glycopeptides, azithromycin), $T>MIC$ for antibiotics with a weak, or no, concentration dependency (b-lactams, clarithromycin, linezolid). (*Farm Współ 2010; 3: 82-86*)

Keywords: procalcitonin, C-reactive protein, pharmacokinetics, pharmacodynamics, antibiotics

Wstęp

Ze względu na bardzo ograniczoną liczbę nowych leków przeciwbakteryjnych oraz intensywny wzrost liczby wieloopornych szczepów bakteryjnych poszukuje się nowych możliwości poprawy skuteczności leczenia zakażeń. Oprócz zmian we wrażliwości drobnoustrojów na antybiotyki, aktualnie obserwuje się pojawianie nowych, niebezpiecznych patogenów, które są odporne na prawie wszystkie dostępne obecnie

chemioterapeutyki m.in. wielooporne *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* KPC [1]. Wprowadzenie przez Europejskie Centrum Kontroli Chorób dnia wiedzy o antybiotykach, który przypada każdego roku 18 listopada, ma na celu zwrócenie uwagi na racjonalne stosowanie leków przeciwbakteryjnych. Dlatego prawidłowo prowadzone leczenie zakażeń powinno obejmować:

- korzystanie z diagnostyki mikrobiologicznej (posiew materiału biologicznego, identyfikacja

- czynnika etiologicznego oraz ocena lekowrażliwości drobnoustroju),
- ocenę markerów stanu zapalnego (leukocytoza, CRP, PCT),
 - opracowanie procedur leczenia zakażeń oraz profilaktyki okołoperacyjnej,
 - ograniczanie niepotrzebnych kuracji [1],
 - monitorowanie stężenia antybiotyków o wysokim ryzyku działań niepożądanych, szczególnie u chorych krytycznie,
 - wykorzystanie parametrów farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), co oznacza racjonalne stosowanie „starych” antybiotyków z jednoczesnym ograniczeniem terapii nowymi lekami przeciwbakteryjnymi do sytuacji bezwzględnie koniecznych.

Wiele parametrów wykorzystywanych w diagnostyce zakażenia bakteryjnego, takich jak temperatura ciała, liczba leukocytów, odczyn Biernackiego (OB) ma charakter mało swoisty. Bardziej specyficzne markery (fibrynogen, składnik surowiczy amyloidu (SSA), czynnik martwicy nowotworów (TNF), białka układu dopełniacza, neopteryna, interleukiny (6 i 8) nie są wykorzystywane w codziennej praktyce lekarskiej ze względu na ograniczenia diagnostyczne i finansowe [2]. Przy wykorzystaniu jednak tych najbardziej dostępnych parametrów można istotnie zwiększyć skuteczność prowadzonej antybiotykoterapii. I tak, diagnostyka mikrobiologiczna pozwala na identyfikację patogenu oraz ocenę jego lekowrażliwości. Jest to badanie *in vitro*, zwykle wykonywane metodą automatyczną. Niestety nie odzwierciedla dokładnie sytuacji u konkretnego zakażonego chorego. Tylko ocena MIC rzeczywistego i współpraca lekarza z farmakologiem oraz mikrobiologiem pozwala na zastosowanie odpowiedniego antybiotyku w odpowiedniej dawce. Tylko przy takiej współpracy jesteśmy w stanie uniknąć stosowania nowych, ale nie zawsze skutecznych w danej sytuacji klinicznej antybiotyków.

Duża aktualnie dostępność badań biochemicznych - markerów stanu zapalnego pozwala sprawnie potwierdzić lub wykluczyć infekcję bakteryjną lub wirusową. Jednym z najprostszych badań, które pozwala zwiększyć trafność decyzji co do potrzeby użycia antybiotyku, jest ocena stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C-Reactive Protein*, CRP), którego istotnie podwyższone wartości sugerują infekcję bakteryjną [3]. Do szybkiego oznaczenia CRP (5-6 minut) służą testy paskowe oraz minianalizator

medyczny. Badanie wykonuje się w 1-3 kropli krwi opuszkowej. Koszt wykonania jednego testu to ok. 15 zł [4]. W surowicy ludzi zdrowych stężenie CRP nie przekracza 5mg/l, a w przebiegu ostrej fazy może zwiększać się nawet 1000-krotnie. Stężenie maksymalne białko to osiąga w 1-3 dobie po zadziałaniu czynnika uszkadzającego. Normalizacja wartości CRP oznacza poprawę stanu zdrowia chorego i prawidłowy dobór antybiotyku. Wykorzystanie wartości CRP jest trudniejsze w warunkach szpitalnych ze względu na zależność tego parametru od współistniejących chorób (np. nowotwory, martwice narządowe, odrzucenie przeszczepu, rozległe urazy), ale i stanów fizjologicznych (np. ciąża). Wiarygodniejszym testem pozwalającym ocenić stan zapalny w organizmie jest pomiar stężenia prokalcytoniny (PCT). W warunkach fizjologicznych białko to jest prekursorem w syntezie kalcytoniny w komórkach C tarczycy i jego stężenie nie przekracza wartości 0,05 ng/ml [3,5]. Niskie stężenia PCT we krwi wynikają z szybkiej enzymatycznej proteolizy, która ma miejsce w komórkach C gruczołu tarczowego. Na skutek zakażenia bakteryjnego, grzybiczego i pasożytniczego stężenie PCT we krwi gwałtownie wzrasta [2]. Prawdopodobnie głównym miejscem syntezy PCT w tych warunkach jest wątroba [6]. Zakażenia wirusowe, zakażenia bakteryjne o charakterze miejscowym, choroby autoimmunologiczne, choroby o podłożu alergicznym, przewlekłe niebakteryjne zapalenia powodują tylko nieznaczny wzrost PCT [2,3]. Szereg prac porównawczych wskazuje na przewagę oznaczenia PCT nad CRP w różnicowaniu zakażeń o etiologii wirusowej i bakteryjnej [7-9]. Korczowski i wsp. również potwierdza, iż u dzieci z biegunką i gorączką prokalcytonina jest bardziej specyficznym markerem zakażeń bakteryjnych niż białko C-reaktywne [6]. Badanie PRORATA, które obejmowało chorych w stanach krytycznych, wykazuje dodatkowo możliwość skrócenia czasu terapii antybiotykami przy wykorzystaniu prokalcytoniny w porównaniu do grupy kontrolnej (bez wykorzystania markera) [10]. Podobne wyniki, związane ze skróceniem czasu terapii przeciwbakteryjnej i okresu hospitalizacji, uzyskał Nobre i wsp. [11]. Wykorzystanie PCT może być jednak ograniczone niektórymi chorobami. Stwierdza się czasowe zwiększenie PCT na przykład w przypadku raka tarczycy, guzów neuroendokrynnych, zawału krezki, zawału mięśnia sercowego, po urazach mechanicznych i w oparzeniach, a także po zabiegach operacyjnych. Niewątpliwie należy śledzić

dynamikę zmian PCT oraz znać stężenie wyjściowe. Nie wykazano istotnej różnicy w wartościach PCT dla zakażeń bakteryjnych i grzybiczych, dlatego w diagnostyce tych ostatnich można wykorzystać oznaczenie b-D-glukanu lub innego enzymu gatunkowo specyficznego [12]. Innymi sposobami ułatwiającymi decyzję wykluczenia lub wdrożenia antybiotykoterapii są testy umożliwiające szybkie wykrywanie antygenów wirusa grypy typu A, B lub obu antygenów jednocześnie w aspiratach lub w wymazach z nosa. Przesiewowe testy do jakościowego wykrywania w wymazie z gardła antygenu paciorkowca typu A wstępnie mogą wskazać na anginę paciorkowcową, jednak zawsze równolegle należy wykonać posiew, aby potwierdzić lub wykluczyć *Streptococcus pyogenes* w hodowli [4].

Celem antybiotykoterapii jest eradykacja czynnika etiologicznego odpowiedzialnego za zakażenie. Uzyskuje się to poprzez osiągnięcie odpowiednio efektywnego stężenia antybiotyku przy równoczesnym unikaniu działań toksycznych. Stężenie skuteczne to takie, które utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) lub minimalnego stężenia bakteriobójczego (MBC). Podstawowe wskaźniki PK/PD (rys. 1), dobrze korelujące ze skutecznością prowadzonej antybiotykoterapii, obejmują [13-16]:

1. C_{max}/MIC - stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce - C_{max} (mg/L) do minimalnego stężenia hamującego MIC;
2. AUC_{24}/MIC - stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godz. - AUC_{24} (mg·h/L) do MIC;
3. $T>MIC$ (%) - czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC.

W celu obliczenia pierwszego parametru należy, oprócz MIC, oznaczyć wartość stężenia maksymalnego antybiotyku we krwi C_{max} . Jest to pojedyncze oznaczenie, co jest niewątpliwą zaletą tego wskaźnika w porównaniu do dwóch kolejnych. Teoretycznie kolejne dwa parametry PK/PD można obliczyć wykorzystując następujące wzory [17]:

$$AUC_{24}/MIC = \frac{D}{V_d \cdot MIC} \cdot \frac{t_{0,5}}{0,693} \cdot \frac{24}{\tau}$$

$$\% T > MIC = \ln \frac{D}{V_d \cdot MIC} \cdot \frac{t_{0,5}}{0,693} \cdot \frac{100}{\tau}$$

gdzie:

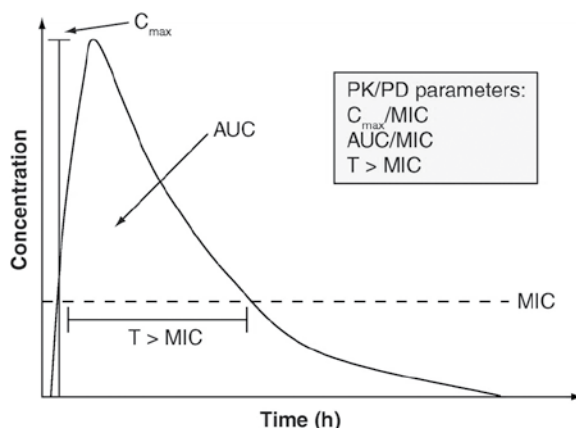
D – dawka leku w mg,

$t_{0,5}$ [h] – biologiczny okres półtrwania leku (czas, po którym stężenie leku we krwi zmniejszy się o połowę od stężenia wyjściowego, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji),

τ – przedział dawkowania [h],

V_d – objętość dystrybucji [L/kg] (hipotetyczna objętość płynów organizmu, w których lek, w stanie stacjonarnym miałby podobne stężenie jak we krwi; liczbową wartość V_d daje informacje o rozmieszczeniu leku w organizmie),

MIC – minimalne stężenie hamujące [mg/L] [18,19].



Rycina 1. Podstawowe wskaźniki PK/PD antybiotyków

Wartości tych wskaźników PK/PD nabierają większego znaczenia, gdy na podstawie oznaczeń stężenia leku we krwi można obliczyć parametry farmakokinetyczne dla danego pacjenta. Posługiwanie się wartościami populacyjnymi może prowadzić do błędnych interpretacji. U pacjentów hospitalizowanych otrzymujących np. żywienie pozajelitowe zwiększa się istotnie przestrzeń pozajelitowa, co automatycznie obniża stężenie antybiotyku. Bez pomiaru stężenia leku we krwi trudno oszacować wielkość tych zmian. Najistotniejsze natomiast jest wyznaczenie wartości MIC dla danego patogenu u indywidualnego pacjenta.

Do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia (C_{max}/MIC) należą m.in. aminoglikozydy: gentamicyna, tobramycyna, amikacyna, netilmicyna, sisomicyna, dibekacyna. Jak wynika z badań klinicznych, stosunek C_{max}/MIC dla antybiotyków aminoglikozydowych powinien wynosić 4-10. Antybiotyki 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 wysokiego stężenia ma znaczenie drugorzędne, ze względu na efekt poantybiotyczny (*postantibiotic effect - PAE*) tej grupy leków [13]. Najlepszym predyktorem skuteczności fluorochinolonów jest natomiast AUC_{24}/MIC (iloraz pola pod krzywą stężenia w surowicy w czasie 0-24 h i wartości MIC). Do fluorochinolonów zaliczamy: norfloksacynę, ciprofloksacynę, ofloksacynę, lewofloksacynę, sparfloksacynę, gatifloksacynę, moxifloksacynę. W badaniach klinicznych dla fluorochinolonów wykazano, iż wartość AUC_{24}/MIC większa niż 100 daje dużą szansę powodzenia klinicznego i bakteriologicznego. Oczywiście dokładna wartość tego współczynnika zależy od bakterii wywołującej zakażenie. Wskaźnik C_{max}/MIC dla fluorochinolonów powinien być większy od 10. W praktyce, aby osiągnąć powyższe wartości wskaźników PK/PD, należy stosować fluorochinolony w wysokich dawkach o długim $t_{0,5}$ (biologiczny okres półtrwania) lub zwiększać częstość ich dawkowania [20,21].

Antybiotyki, których skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC ($T > MIC$) to: penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy, makrolidy, klindamycyna. W przypadku antybiotyków „czasowo – zależnych”, czas utrzymywania się efektywnego stężenia powyżej MIC ($T > MIC$) powinien stanowić dla drobnoustrojów G (+): 30 – 40%, a dla G (-): minimum 60 – 70% okresu pomiędzy dawkami. Maksymalny efekt bójący tych antybiotyków obserwowano, gdy czas ten wynosił blisko 100% i taki $T > MIC$ zaleca się u chorych w ciężkim stanie ogólnym. Poprawę skuteczności leczenia antybiotykami „czasowo-zależnymi” uzyskuje się zwiększając ich stężenie 4 – 5 razy powyżej MIC, podczas gdy dalszy wzrost C_{max} nie daje żadnych korzyści. Praktycznie zatem, terapia antybiotykami o charakterystyce działania zależnej od czasu polega na zwiększeniu częstotliwości dawkowania (3-6x/24h), a jeśli to możliwe podawanie antybiotyku we wlewie ciągłym [20, 22]. Skuteczność większości makrolidów, tak jak beta-laktamów, zależy od czasu działania. Efektywność działania przeciwbakteryjnego azytromycyny zależy natomiast od stężeń w zakresie przedziału dawkowania, czyli od AUC_{24}/MIC . Możliwość podania tego antybiotyku w jednej dawce (mikrosferyczna azytromycyna) może

znacząco poprawić współpracę z pacjentem [18,19]. Podsumowanie parametrów PK/PD dla poszczególnych antybiotyków przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Parametry PK/PD poszczególnych grup chemioterapeutyków

Chemioterapeutyk	Parametry PK/PD
Aminoglikozydy Fluorochinolony Metronidazol	C_{max}/MIC
Fluorochinolony Azytromycyna Tetracykliny Glikopeptydy	AUC_{24}/MIC
Penicyliny Cefalosporyny Aztreonam Karbapenemy Linezolid Erytromycyna Klarytromycyna Klindamycyna	$T > MIC$

Wykorzystanie wskaźników PK/PD jest możliwe przy zastosowaniu celowanego antybiotyku. Dobór leku przeciwbakteryjnego należy zatem uwarunkować wynikiem antybiogramu (który należy wykonać nawet przy natychmiastowej konieczności wdrożenia antybiotykoterapii). Cały proces farmakoterapii należy monitorować mikrobiologicznie oraz prowadzić regularnie ocenę CRP i/lub prokalcytoniny, które są badaniami wspomagającymi ocenę stanu zapalnego. Takie postępowanie powinno być wdrożone szczególnie u chorych w stanach krytycznych (ang. *critically ill patients*), u których dynamicznie zachodzące zmiany objętości kompartmentów, zwłaszcza centralnego, przez intensywne odżywianie parenteralne, podaż leków hemodynamicznie aktywnych (np. adrenalina, furosemid) determinują przeważnie obniżone stężenia leków [23].

Adres do korespondencji

Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Tel.: (61) 66 87 853

E-mail: czechow73@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Grzesiowski P. Nowe możliwości poprawy wyników leczenia bakteryjnego zakażeń układu oddechowego. *Terapia* 2010;2:19-23.
2. Hryckiewicz K, Juszczak J, Samet A, Arłukowicz E, Śledzińska A, Bolewska B. Prokalcytonina jako marker diagnostyczny zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) i posocznicy. *Przegl Epidemiol* 2006;60:7-15.
3. Sikora JP, Kwiatkowska R. Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. *Alergia Astma Immunol* 2005;10:63-8.
4. Sapilak BJ, Kurpas D, Steciwko A. Przegląd szybkich testów diagnostycznych pomocnych w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia* 2010;2:72-7.
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
6. Korczowski B, Szybist W, Romańczuk W, Sieklucki J, Rusin J. Porównanie przydatności diagnostycznej prokalcytoniny i białka C-reaktywnego w biegunkach o różnej etiologii. *Pediatr Współ* 2002; 4:289-92.
7. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
8. Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue RJ, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-40.
9. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:407-13.
10. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505. Epub 2007 Dec 20.
11. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74. Epub 2010 Jan 25.
12. Zielińska-Borkowska U, Dib N, Tarnowski W. Prokalcytonina w diagnostyce i monitorowaniu zakażeń chirurgicznych. *Pol Merk Lek* 2009;162:514-6.
13. Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:333-9.
14. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis* 2003;7 Suppl 1:S13-20.
15. Hryniewicz W, Meszaros J. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Warszawa: PZWL; 2002.
16. Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? *Pharmacotherapy* 2001;21(11 Pt 2):302S-318S.
17. Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:125-30.
18. Smuszkiewicz P, Szałek E, Tomczak H, Trojanowska I, Błaszczak M. Zasady farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stosowania antybiotyków u chorych septycznych. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2007;39:166-74.
19. Szałek E, Tomczak H, Smuszkiewicz P, Kamińska A, Grześkowiak E, Skóra M. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 2009; 3: 88-93.
20. Scaglione F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:479-90.
21. Scaglione F, Mouton JW, Mattina R, Fraschini F. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin in a murine pneumonia model: peak concentration/MIC versus area under the curve/MIC ratios. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2749-55.
22. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis* 2003;7 Suppl 1:S13-20.
23. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.