

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 19.02.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 15.03.2018

© Akademia Medycyny

Praktyczne aspekty leczenia przeciwdrobnoustrojowego w trakcie ciągłych technik nerkozastępczych w oddziale intensywnej terapii

Practical aspects of using antimicrobial drugs during continuous renal replacement therapies in the Intensive Care Unit



Dariusz Onichimowski^{1,2}, Ewa Gawlikowska², Joanna Wolska², Zuzanna Stępień², Marcin Mieszkowski^{1,2}, Ewa Mayzner-Zawadzka¹

¹ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

² Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie

Streszczenie

Leczenie infekcji w oddziałach intensywnej terapii jest jednym z największych wyzwań stojących przed pracującymi w nich lekarzami. Z jednej strony część antybiotyków ma wąski indeks terapeutyczny i możliwe jest działanie toksyczne w przypadku ich przedawkowania, z drugiej strony dawki subterapeutyczne mogą nie tylko nie przynieść efektu w postaci wyleczenia infekcji, ale także wywołać negatywne skutki epidemiologiczne w postaci selekcji szczepów wieloopornych. Szczepy te mogą być następnie przekazane na innych pacjentów. Ciągłe techniki nerkozastępcze (CRRT) w sposób istotny mogą wpływać na klirens leków przeciwdrobnoustrojowych, w niektórych sytuacjach znacznie zwiększając ich eliminację. W naszej pracy przedstawiliśmy przesłanki farmakokinetyczne leczenia przeciwdrobnoustrojowego w trakcie CRRT oraz analizę dostępnych danych z piśmiennictwa na temat wpływu tych technik na dawkowanie antybiotyków w leczeniu ciężkich infekcji u pacjentów oddziałów intensywnej terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 334-345.*

Słowa kluczowe: ciągła terapia nerkozastępcza, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze

Abstract

Infection management is one of the biggest challenge in Intensive Care Units. A certain part of antibiotics has a narrow therapeutic index and may has toxic complications in case of overdose. On the other hand, sub-therapeutic antibiotic levels can lead not only to lack of therapeutic effect, but also can result in generating multi-drug resistant bacterial strains, which can be easily transmitted to other patients. Continuous Renal Replacemet Therapies (CRRT) may have a significant influence on antimicrobial drug clearance, increasing their elimination in certain conditions. In the following article, we have described pharmacological indications of antimicrobial treatment during CRRT, as well as an analysis of available references that describe an influence of continuous renal replacement techniques on the antibiotic dosage during the treatment of severe infections in the Intensive Care Unit patients. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 334-345.*

Keywords: continuous Renal Replacemet Therapy, antibiotics, antifungals

Wprowadzenie

Leczenie infekcji w oddziałach intensywnej terapii jest jednym z największych wyzwań stojących przed pracującymi w nich lekarzami. Z jednej strony część antybiotyków ma wąski indeks terapeutyczny i możliwe jest działanie toksyczne w przypadku ich przedawkowania, z drugiej strony dawki subterapeutyczne mogą nie tylko nie przynieść efektu w postaci wyleczenia infekcji, ale także wywołać negatywne skutki epidemiologiczne w postaci selekcji szczepów wieloopornych u konkretnego pacjenta, które następnie mogą być przekazane na innych pacjentów. Globalnie stałe pojawianie się nowych szczepów wieloopornych w populacji pacjentów szpitalnych jest dowodem na częste zbyt niskie dawkowanie antybiotyków. CRRT w sposób istotny może wpływać na klirens leków przeciwdrobnoustrojowych, w niektórych sytuacjach znacznie zwiększając ich eliminację. Istnieje hipoteza, że brak poprawy efektu leczniczego wraz ze zwiększeniem dawki terapii nerkozastępczej może być spowodowany zwiększoną eliminacją antybiotyków i spadkiem ich stężenia we krwi do poziomów subterapeutycznych [1].

Efekt farmakodynamiczny podanego antybiotyku jest rezultatem osiągnięcia i utrzymania odpowiedniego stężenia formy wolnej leku w miejscu jego działania tzn. w miejscu zakażenia. Efekt ten zależy od wielu skomplikowanych mechanizmów farmakokinetycznych jakie zachodzą w organizmie po podaży leku. Zależą one między innymi od właściwości fizykochemicznych danego preparatu. Leki różnią się między sobą wielkością czasteczki, lipo- i hydrofilnością oraz wynikającą z nich objętością dystrybucji, stopniem wiązania z białkami, metabolizmem oraz drogą eliminacji, a w przypadku leków podawanych drogą inną niż dożylna, także stopniem i tempem wchłaniania, czyli biodostępnością [2].

Aby szybko osiągnąć efekt terapeutyczny, czyli odpowiednie stężenie leku w miejscu docelowym, wymagana jest dawka nasycająca (początkowa), która zależy głównie od objętości dystrybucji leku. W celu utrzymania stężenia terapeutycznego w miejscu docelowym niezbędne są dawki podtrzymujące, zastępujące lek eliminowany z organizmu i zależą one głównie od klirensu danego leku, zarówno ustrojowego, jak i pozaustrojowego. W przypadku niestosowania dawki nasycającej stężenie leku osiągnie stadium równowagi na poziomie stężenia docelowego po 3-4 czasach jego

półtrwania. Dlatego też, gdy chcemy szybko osiągnąć efekt terapeutyczny bądź lek charakteryzuje się szczególnie długim okresem półtrwania, dawka nasycająca jest niezbędna [2].

W ostatnich latach notuje się wzrastającą częstość występowania ostrej niewydolności nerek wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Wzrasta w związku z tym częstość stosowania ciągłych technik nerkozastępczych (CRRT) [3,4].

Wpływ CRRT na dawkę początkową leku przejawia się poprzez wpływ na status wolemiczny pacjenta, tzn. na wielkość przestrzeni pozanaczyniowej, do której lek może dyfundować. W przypadku istotnego przewodnienia dawka nasycająca, zwłaszcza leków hydrofilnych, powinna być jak najwyższa (w zakresie dawek terapeutycznych). U pacjenta odwodnionego przeciwnie, dawkę leku, zwłaszcza o niskim indeksie terapeutycznym, należy zmniejszyć.

Bez względu na rodzaj wskazań włączenie techniki pozaustrojowego oczyszczania krwi powoduje zwiększenie całkowitego klirensu podawanych leków. Ma to znaczenie przy ustalaniu wielkości i częstości powtarzania dawek podtrzymujących. Przy obecności niewydolności nerek, dla leków o nerkowym szlaku wydalania, wypadkowy klirens zależał będzie od zachowanej resztkowej funkcji nerek, uruchomienia bądź zwiększenia udziału pozanerkowych dróg eliminacji leku (wątrobą, jelito) oraz od efektywności eliminacji leku przez CRRT. W przypadku prawidłowej funkcji nerek oraz dla leków o pozanerkowym mechanizmie wydalania klirens ustrojowy powiększany jest o eliminację przez CRRT, czyli może być nawet większy niż w warunkach fizjologicznych.

Eliminacja leków w trakcie technik pozaustrojowego oczyszczania krwi zależy od właściwości fizykochemicznych leku, rodzaju i warunków technicznych zastosowanej techniki oczyszczania krwi, a także od stanu pacjenta.

Właściwości leku

Eliminacja leku zależy od jego masy cząsteczkowej tylko w przypadku, gdy jest ona wyższa od punktu odcięcia stosowanego filtra. Większość leków ma masę cząsteczkową mniejszą niż 2000 D, stąd dla technik ciągłych, gdzie punkty odcięcia stosowanych filtrów są zawsze wyższe niż 30 000 D, wielkość masy cząsteczkowej nie ma żadnego znaczenia. W przypadku dializ przerywanych (IHD) punkty odcięcia filtrów

są zazwyczaj mniejsze niż 1000 D, stąd wielkość cząsteczki może mieć znaczenie. W przypadku kolistyny o masie cząsteczkowej 1748 D antybiotyk będzie dobrze usuwany w trakcie CRRT, a tylko w minimalnym zakresie poprzez IHD (tylko adsorpcja na błonach filtra). Podobnie sytuacja przedstawia się w przypadku antybiotyków glikopeptydowych (masa cząsteczkowa > 1500D).

Drugim istotnym czynnikiem różnicującym leki, nawet w obrębie jednej grupy fizykochemicznej, jest stopień wiązania z białkami (stopień wiązania z białkami ceftriaksonu wynosi 90% a ceftazydymu tylko 21). Tylko niezwiązana forma leku usuwana jest w trakcie technik pozaustrojowego oczyszczania krwi. Oznacza to, że im wyższy stopień wiązania z białkami, tym niższy klirens leku.

Kolejną właściwością fizykochemiczną leku mającą wpływ na jego klirens w trakcie CRRT jest objętość dystrybucji. Parametr ten określa ilość i wielkość kompartmenów naszego organizmu, w jakich rozprzestrzenia się lek. Za dużą objętość dystrybucji arbitralnie przyjęto wartość powyżej 0,7 L/kg. Wartość taka świadczy o dużym potencjale tkanek do wiązania danego leku. Wielkość objętości dystrybucji zależy w głównej mierze od hydro- czy lipofilności cząsteczki leku. Dla związków hydrofilnych, ze względu na niemożność pasywnego przechodzenia przez błony komórek organizmów eukariotycznych do ich wnętrza, objętość dystrybucji ogranicza się tylko do osocza i przestrzeni pozakomórkowej. Dlatego też leki tego typu są dobrze eliminowane przez techniki oczyszczania krwi. Przykładem mogą być antybiotyki beta-laktamowe, aminoglikozydy czy glikopeptydy, które nie wymagają korekt dawkowania w przypadku niewydolności nerek i wdrożonej CRRT, a w przypadku zachowanej funkcji nerek mogą wymagać nawet dodatkowej substytucji. Część stosowanych antybiotyków to związki lipofilne, które swobodnie dyfundują przez błony komórkowe zgodnie z gradientem stężeń i ich objętość dystrybucji przekracza nawet 1 L/kg (dzieje się tak w przypadku wiązania leku w komórkach). Tylko niewielka część takich leków dostępna jest dla techniki nerkozastępczej, stąd ich niski klirens w trakcie CRRT i brak konieczności korekt dawkowania.

Dostępność leku do eliminacji z krwi jest wypadkową stopnia wiązania z białkami oraz objętości dystrybucji, stąd przy szacowaniu utraty leku powinno się brać pod uwagę oba parametry łącznie. Najszybciej przez CRRT eliminowane będą leki o niskim stopniu

wiązania z białkami i małej objętości dystrybucji. Najwolniej zaś leki lipofilne o dużej objętości dystrybucji i wysokim powinowactwie do tkanek.

Eliminacja leku w trakcie hemofiltracji zależy od współczynnika przesiewania (SC). Określa on frakcję leku, jaka jest usuwana w trakcie przejścia krwi przez filtr. Współczynnik przesiewania to stosunek stężenia leku w filtracie do stężenia leku w osoczu. W przypadku technik dyfuzyjnych parametrem określającym zdolność leku do dyfuzji przez błonę filtra jest współczynnik wysycenia dializatu (SD), będący stosunkiem stężenia leku w dializacie do stężenia w osoczu.

Rodzaj i warunki techniczne zastosowanej techniki oczyszczania krwi

Eliminacja leków w trakcie technik nerkozastępczych zachodzi zarówno w mechanizmie dyfuzji, jak i konwekcji. Szybkość dyfuzji, oprócz gradientu stężeń, zależy także od wielkości cząsteczki i jest efektywna dla związków o masie cząsteczkowej poniżej 500 D. Szybkość eliminacji w mechanizmie konwekcyjnym jest taka sama dla wszystkich cząstek, bez względu na ich masę, a zależy od różnicy ciśnień w przedziałach krwi i filtratu w filtrze. Porównując techniki nerkozastępcze efektywność oczyszczania krwi kształtuje się następująco: IHD < CVVHD < CVVH < CVVHDF. Oczywiście wzrost intensywności zabiegu zwiększa eliminację leku, stąd przy technikach wysokoobjętościowych, zwłaszcza dla leków hydrofilnych o małej objętości dystrybucji, należy rozważyć zwiększenie dawkowania. W przypadku hemofiltracji zastosowanie substytucji postdylucyjnej charakteryzuje się większą utratą leków w stosunku do substytucji predylucyjnej. Dodatkowym mechanizmem eliminacji leku w trakcie CRRT jest adsorpcja na błonie filtra, która wydaje się być największa bezpośrednio po rozpoczęciu zabiegu i malejąca wraz z wysycaniem się filtra. Dawka zaadsorbowanego leku w filtrze zależy od rodzaju błony, która została użyta do jego konstrukcji. Jest ona mniejsza w przypadku błon polisulfonowych oraz większa w przypadku użycia poliakrylonitryli, a szczególnie wysoka w przypadku błon o podwyższonej zdolności adsorpcyjnej (typu AN69ST) [5]. Na szybkość eliminacji leków ma wpływ także powierzchnia użytego filtra, intensywność zabiegu (w praktyce szybkość przepływu dializatu i/lub substytutu) oraz rodzaj użytej antykoagulacji [4,6-8]. Antykoagulacja regionalna z użyciem cytrynianów i następczej substytucji wapnia (anty-

koagulacja cytrynianowa) charakteryzuje się istotnie większą trwałością filtra i układu pozaustrojowego. Jest to wynikiem mniejszego wykrzepiania w obrębie filtra w stosunku do antykoagulacji systemowej z użyciem heparyny (antykoagulacja heparynowa). Mniejsze wykrzepianie w filtrze oznacza mniejszy spadek dostępnej dla eliminacji leków powierzchni filtra i może mieć wpływ na szybkość eliminacji leków. Oczywiście im większa powierzchnia użytego filtra i przepływ dializatu i/lub substytutu, tym eliminacja leku szybsza [9,10].

Stan pacjenta

Pacjenci krytycznie chorzy, ze względu na zmiany patofizjologiczne związane z niewydolnością wielonarządową, charakteryzują się wieloma odmiennościami w stosunku do zdrowych ochotników, na których prowadzone są badania wyznaczające profil farmakokinetyczny leków. Dodatkowo wraz ze zmianą stanu pacjenta odmienności te mogą zmieniać swój charakter na zupełnie przeciwny. Zmiany patofizjologiczne u pacjentów w krytycznym stanie mogą także wpływać na klirens leków w trakcie CRRT.

Hipoalbuminemia występuje u 30-40% pacjentów w stanie krytycznym. W wyniku zwiększenia frakcji wolnej leku, u pacjentów z niskim poziomem albumin dochodzi do wzrostu klirensu leków o wysokim stopniu wiązania z białkami oraz spadku ekspozycji na lek, zwłaszcza dla leków o małej objętości dystrybucji. Zjawisko to staje się klinicznie istotne dla leków o stopniu wiązania z białkami wyższym niż 70%. W takiej sytuacji konieczna jest modyfikacja dawkowania w postaci zwiększenia częstości podaży bez zmniejszania dawki. Do zwiększenia frakcji wolnej leku dochodzi także w wyniku zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej oraz wypierania leków z połączeń z białkami poprzez metabolity, takie jak mocznik czy bilirubina bądź inne stosowane równolegle preparaty.

Jak wcześniej wspomniano, istotnym parametrem farmakokinetycznym wpływającym na klirens leków jest objętość dystrybucji. Pacjenci krytycznie chorzy charakteryzują się bardzo dużą zmiennością tego parametru w przebiegu choroby i jej leczenia. W wyniku wzrostu przesiąkania śródbłonek dochodzi do formowania obrzęków i wzrostu objętości dystrybucji. Podobny efekt może przynieść agresywna terapia płynowa czy żywienie pozajelitowe. Z kolei redystry-

bucja przepływów związana z rozwojem wstrząsu może objętość dystrybucji leku istotnie zmniejszyć.

Wdrożenie CRRT jest dodatkowym mechanizmem zwiększającym klirens leków, nakładającym się na klirens ustrojowy danego leku. U krytycznie chorych klirens ustrojowy leków może się istotnie zmieniać wraz ze zmianami wydolności układu krążenia, a tym samym zmianami w perfuzji narządów odpowiedzialnych za eliminację leków. Z drugiej strony wraz z rozwojem dysfunkcji tych narządów dochodzi do zmian procentowego udziału poszczególnych dróg wydalania leków (przesączanie kłębuszkowe, reabsorbcja kanalikowa, wydzielanie kanalikowe, metabolizm wątrobowy i wydalanie z żółcią, wydzielanie przez enterocyty). W przypadku niewydolności nerek może znacznie wzrosnąć udział pozanerkowego klirensu leku. W przypadku przetrwałej szczątkowej czynności nerek oraz wdrożonej CRRT sytuacja staje się jeszcze bardziej złożona i łatwo o niedoszacowanie dawek leków.

Wartościowych badań określających utratę leków przeciwdrobnoustrojowych w trakcie CRRT jest stosunkowo mało. Wynika to z jednej strony z mnogości stosowanych leków, a z drugiej strony z różnorodności technik pozaustrojowego oczyszczania krwi. Dodatkowo w przypadku pacjentów oddziałów intensywnej terapii uzyskanie w miarę jednorodnej, odpowiednio licznej grupy jest szczególnie trudne. Dlatego też rekomendacje korekt dawkowania leków w trakcie CRRT spotykane w piśmiennictwie bardzo często oparte są na ekstrapolacji danych uzyskiwanych z badań farmakokinetyki leków w trakcie terapii nerkozastępczej z użyciem ostrych dializ przerywanych, dodatkowo w oparciu o estymację w przypadku niepełnych danych. Niestety ekstrapolacje tego typu mogą być obarczone dużym błędem ze względu na duże różnice w farmakokinetyce pomiędzy populacjami pacjentów oddziałów intensywnej terapii i stacji dializ. Istotne znaczenie mają też różnice pomiędzy techniką ciągłą a przerywaną, takie jak czas zabiegu, punkt odcięcia filtra, efektywność terapii w jednostce czasu. Dostępne badania stężeń leków we krwi w trakcie CRRT nie potwierdzają prawidłowości ekstrapolacji dawkowania, często estymowanego, z doświadczeń z IHD.

Część autorów opiera zalecenia co do korekty dawkowania antybiotyków o wyliczenia klirensu leków w oparciu o wzory odnoszące się do poszczególnych technik nerkozastępczych. Niestety nieliczne prace porównujące różne algorytmy wyliczeń z pomiarami

realnych stężeń we krwi nie wykazały akceptowalnej korelacji dla żadnego z algorytmów. Dodatkowo różnice uzyskiwanych wyników pomiędzy poszczególnymi algorytmami dla poszczególnych antybiotyków są na tyle duże, że uniemożliwiają przyjęcie któregośkolwiek za najbardziej użyteczny [11].

Metodą pozwalającą na dokładne ustalenie utraty leku w trakcie CRRT u konkretnego pacjenta jest monitorowanie jego stężenia w osoczu. Jest to szczególnie istotne dla antybiotyków o niskim indeksie terapeutycznym, czyli wąskim marginesie pomiędzy dawką efektywną a toksyczną. Generalnie w przypadku dawkowania bez dawki nasycającej trzy lub cztery dawki leku muszą być podane zanim ustali się stan równowagi stężenia leku we krwi i pomiar stężenia leku zacznie być miarodajny. Dla antybiotyków stężeniezależnych w szacowaniu ich skuteczności istotny jest pomiar stężenia maksymalnego, jak i minimalnego. Stężenie maksymalne bada się 30 min do 60 min po podaniu dożylnym leku, minimalne zaś nie wcześniej niż 60 min przed kolejną dawką, najlepiej jak najbliżej kolejnego podania. Stężenie minimalne pozwala na ocenę zagrożenia kumulacją leku w przypadku dysfunkcji nerek czy wątroby.

Skuteczność leków przeciwdrobnoustrojowych zależy od osiągnięcia odpowiednich wskaźników Pk/Pd , tzn. czasu utrzymywania się stężenia leku powyżej MIC ($t > MIC$), stężenia maksymalnego osiąganego w osoczu i jego stosunku do MIC (C_{max}/MIC) lub stężenia z komponentą czasową, gdzie istotny jest uzyskany stosunek pola pod krzywą na wykresie stężenia leku we krwi w czasie do MIC (AUC/MIC).

Do antybiotyków czasozależnych należą β -laktamy, makrolidy (oprócz azytromycyny), oksazolidynony, linkozamidy oraz azole. Zalecana wartość stężenia leku we krwi dla ciężkich infekcji to stężenie czterokrotnie przewyższające MIC, najlepiej przez cały czas pomiędzy poszczególnymi podaniami (w cięższych infekcjach 50% czasu dla penicylin, 65-75% czasu dla cefalosporyn, 40% dla karbapenemów, 40-80% dla linezolidu). Zastosowanie CRRT w tej grupie leków, zwłaszcza wśród preparatów o niskiej objętości dystrybucji i niskim stopniu wiązania z białkami (lub przy obecności hipoalbuminemii), może znacznie utrudnić osiągnięcie stężeń gwarantujących skuteczność terapii. W grupie tej zaleca się zwiększenie częstości podawania leków bez redukcji dawki dobowej. Korzystnym rozwiązaniem mogą być też wlewy przedłużone po dawce nasycającej [2].

Do antybiotyków stężeniezależnych należą przede wszystkim aminoglikozydy oraz – z leków przeciwgrzybiczych – echinokandyny. W grupie tej zaleca się podać całkowitą dawkę dobową w jednym podaniu a uzyskane stężenie maksymalne we krwi powinno 8-10-krotnie przewyższać MIC. Przy obecności niewydolności nerek i zastosowania CRRT nie powinno się redukować dawki (w przypadku leków silnie adsorbowanych na filtry nawet ją zwiększyć), a w przypadku leków o niskim indeksie terapeutycznym, w celu zminimalizowania ryzyka kumulacji, wydłużyć czas pomiędzy podaniami [2].

Do antybiotyków, których skuteczność zależy od stężenia z komponentą czasową należą glikopeptydy, kolistyna, ciprofloksacyna, tetracykliny, azytromycyna. Zalecane wartości stosunku AUC/MIC wynoszą dla ciprofloksacyny 40 dla bakterii G (+), 125 dla bakterii G (-), dla glikopeptydów i infekcji MRSA 400, dla kolistyny i infekcji *Pseudomonas aeruginosa* 50-140. U pacjentów z wdrożoną ciągłą techniką nerkozastępczą w przypadku leków o niskim indeksie terapeutycznym zaleca się oparcie dawkowania na pomiarach stężeń leku we krwi, a w przypadku leków mniej toksycznych stosowanie dawek bez redukcji [2].

Należy podkreślić, że w przypadku niektórych antybiotyków, oprócz konwekcji i dyfuzji, bardzo istotnym mechanizmem eliminacji antybiotyku z krwi jest adsorpcja na filtry układu pozaustrojowego. Mechanizm ten jest najistotniejszy w przypadku aminoglikozydów, glikopeptydów, fluorochinolonów oraz polimiksyn. Dla filtrów poliakrylonitrylowych odsetek dawki nasycającej związany w filtry może osiągać 50% dla amikacyny, 90% dla kolistyny, 33% dla wankomycyny, 25% dla teikoplaniny, 33% dla lewofloksacyny. Pojemność adsorpcyjna filtrów polisulfonowych jest mniejsza, niemniej brak jest doniesień o odsetku związanego w nich antybiotyku [5].

Ze względu na duże ryzyko istotnego wpływu CRRT na obniżanie poziomu antybiotyków we krwi do wartości subterapeutycznych, nawet u pacjentów anurycznych, lekom z tej grupy poświęcono dość dużo badań w porównaniu z lekami z innych grup farmaceutycznych. Niestety badania te przeprowadzane są na małych grupach pacjentów i w bardzo różnych schematach.

Sugestie dotyczące dawkowania antybiotyków w trakcie CRRT w oparciu o te prace, a przy ich braku o farmakokinetykę, zebrano w tabeli I.

β-laktamy

β-laktamy to leki hydrofilne o niskiej masie cząsteczkowej, niskiej objętości dystrybucji, niskim powinowactwie do białek osocza (z wyjątkiem ceftriaksonu), nieobdarzone ładunkiem elektrycznym, wydalone głównie przez nerki (z wyjątkiem ceftriaksonu i cefotaksymu). Charakteryzuje je szybka eliminacja, szczególnie przez CRRT, zwłaszcza techniki dyfuzyjne. Nie podlegają adsorpcji. Są czasozależne – zastosowanie wlewów przedłużonych może poprawić efekt terapeutyczny. Posiadają wysoki indeks terapeutyczny.

W badaniu Seyler na grupie 53 chorych w ciężkiej sepsie bądź wstrząsie septycznym z zastosowaną terapią nerkozastępczą (CVVHD lub CVVHD 22 ml/kg/godz.) oceniono dawkowanie meropenemu (1 g dawka nasycająca, następnie 1 g co 12 godz.), ceftazydymu (2 g dawka nasycająca, następnie 2 g co 12 godz.), cefepimu (2 g dawka nasycająca, następnie 2 g co 12 godz.), piperacyliny/tazobaktamu (4/0,5 g dawka nasycająca, następnie 4/0,5 g co 6 godz.) pod kątem osiągnięcia zalecanych wskaźników Pk/Pd (4 x MIC dla *P. aeruginosa* przez 40% czasu pomiędzy podaniami dla meropenemu, 70% dla ceftazydymu i cefepimu, 50% dla piperacyliny z tazobaktamem). U 29% pacjentów otrzymujących meropenem nie uzyskano zalecanych wskaźników Pk/Pd, u 34% otrzymujących piperacylinę/tazobaktam, u 62% otrzymujących ceftazydym oraz u 100% leczonych cefepimem [12]. Z kolei w podobnie zaprojektowanym badaniu przeprowadzonym przez Beumier przebadano ponownie meropenem, cefepim i piperacylinę/tazobaktam, gdzie częstość podaży meropenemu i cefepimu zwiększono do 3 razy na dobę, ilość pacjentów, u których nie osiągnięto zalecanych wskaźników spadła dla meropenemu poniżej 5 a dla cefepimu 10%. Dla piperacyliny z tazobaktamem, mimo takiego samego dawkowania jak w badaniu cytowanym wcześniej, ilość pacjentów z subterapeutycznymi poziomami we krwi wyniosła 20% [13]. W badaniach Bosellego i Rogera wykazano z kolei przewagę ciągłego wlewu piperacyliny z tazobaktamem (18 g na dobę poprzedzone dawką nasycającą 4,5 g) nad podaniami przerywanymi [14,15]. W 2015 Eyler oceniła farmakokinetykę ertapenemu u 8 krytycznie chorych pacjentów, u których wdrożono CVVHD lub CVVHDF. U 96% pacjentów w różnych schematach dawkowania (0,5 g na dobę, 0,75 g/dobę, 0,5 g 2 razy na dobę 1 g raz na dobę) uzyskała poziom 2 µg/ml przez co najmniej 40% czasu pomiędzy dawkami [16].

Aminoglikozydy

Aminoglikozydy to leki hydrofilne o niskiej masie cząsteczkowej, niskiej objętości dystrybucji, niskim stopniu wiązania z białkami, stężeniezależne. Charakteryzuje je szybka eliminacja przez CRRT, zwłaszcza techniki dyfuzyjne, dodatkowo istotna eliminacja w mechanizmie adsorpcji ze względu na kationowy charakter cząsteczki. Mają niski wskaźnik terapeutyczny. Są nefro- i ototoksyczne. Optymalne dawkowanie w trakcie CRRT to dawkowanie w oparciu o monitorowanie poziomu leku we krwi.

W badaniu Taccone (2015) u 13 pacjentów we wstrząsie septycznym, u których stosowano CVVHDF (29 ml/kg/godz.) zbadano farmakokinetykę nasycającej dawki amikacyny – 25 mg/kg. U 69% pacjentów osiągnięto zalecany wskaźnik Pk/Pd, tzn. Cmax. > 64 mg/l (8 x MIC dla *P. aeruginosa*, tj. 8 mg/l). W symulacji obliczeniowej w badanej grupie ani przy dawce 10 mg/kg, ani 15 mg/kg żaden pacjent nie osiągnąłby zalecanego Cmax. Cmin. < 5 mg/l po 24 godzinach (tzn. brak ryzyka kumulacji) osiągnięto u 23% pacjentów. Szacowany średni czas do osiągnięcia Cmin < 5 mg/l wyniósł 34 godz. [17]

Glikopeptydy

Glikopeptydy to leki hydrofilne o relatywnie dużej cząsteczce (ok. 1500 D), o obniżonym współczynniku odsiewania (wankomycyna 0,75, teikoplanina 0,15). Charakteryzuje je zmienna objętość dystrybucji (0,2-1,2 L/kg), pośredni stopień wiązania z białkami. Są stężeniezależne z komponentą czasową. Z powodu relatywnie dużej cząsteczki zmniejszona jest eliminacja w technikach dyfuzyjnych. Występuje istotna utrata antybiotyku w mechanizmie adsorpcji na filtrze. W przypadku wankomycyny obserwujemy niski indeks terapeutyczny (ryzyko nefro- i ototoksyczności), w trakcie stosowania zalecane jest monitorowanie stężenia leku we krwi z docelowym zakresem terapeutycznym stężeń w przypadku ciężkich infekcji 20-30 mg/l.

Marjorie Beumier przebadła efektywność w osiągnięciu stężenia terapeutycznego zaproponowanego przez siebie schematu dawkowania wankomycyny u 32 pacjentów oddziałów intensywnej terapii z wdrożoną CVVH. Za stężenie terapeutyczne uznano wartość w zakresie 20-30 mg/l. Wankomycynę podano w schemacie: dawka ładująca 30 mg/kg m.c. w 4-godzinym wlewie z następczym wlewem ciągłym 14 mg/kg m.c./dobę. Po 12 godzinach stężenie terapeutyczne osiągnięto u 69% pacjentów, a po 24 godzinach

u 63. W pracy Jamal porównano ten schemat dawkowania ze schematem klasycznym, tj. 1 g co 12 godz. pod kątem osiągnięcia zalecanego wskaźnika Pk/PD dla infekcji MRSA (tzn. wartości stosunku AUC/MIC powyżej 400). Wartości stosunku AUC/MIC dla MIC 1, 1,5 i 2 mg/l wyniosły dla schematu Beumier odpowiednio 652, 434 i 326. Dla schematu klasycznego natomiast odpowiednio 347, 231 i 173. W przypadku schematu klasycznego bez względu na MIC zalecana wartość wskaźnika Pk/Pd nie została osiągnięta [18].

W pracy Jamal oceniono także schemat dawkowania wankomycyny 0,75 g co 12 godz. w trakcie CVVHDF. Osiągnięte wartości stosunku AUC/MIC wyniosły odpowiednio 525, 350, i 262 mg/l. Wyższe wartości wskaźników przy tym schemacie dawkowania w porównaniu z dawkowaniem 1 g co 12 godz. tłumaczyć można mniejszą skutecznością CRRT ze względu na zastąpienie części filtracji dializą [4].

Polimyksyny – kolistyna (Polimyksyna E)

W chwili obecnej jedynym przedstawicielem tej grupy antybiotyków stosowanych w OIT na terenie Polski jest kolistyna, a dokładnie jej prolek – kolistymetat sodowy (CMS). Znaczenie tego leku istotnie wzrosło w ostatnich latach wraz ze wzrostem częstości występowania opornych na β -laktamy bakterii Gram (-). Lek o stosunkowo dużej cząsteczce (1748 D). W organizmie człowieka ok. 30% CMS hydrolizowane jest do kolistyny, reszta wydalana jest przez nerki. W przypadku dysfunkcji nerek i zmniejszenia wydalania wzrasta ilość hydrolizowanego CMS nawet do 70%. Kolistyna eliminowana jest w słabo poznanych mechanizmach pozanerkowych. Kolistyna to lek stężeniezależny z komponentą czasową o niskim indeksie terapeutycznym – nefro- i neurotoksyczna (CMS charakteryzuje się istotnie mniejszą toksycznością niż lek właściwy). Zalecany poziom we krwi kolistyny to 3,5 mg/L, zalecany stosunek AUC/MIC dla *P. aeruginosa* to 53-141. Niestety w chwili obecnej brak jest w Polsce komercyjnie dostępnych metod oznaczeń stężeń kolistyny we krwi. W trakcie CRRT lek wydalany jest w stopniu mniejszym niż aminoglikozydy ze względu na wyższy stopień wiązania z białkami (55%). Eliminacja bardziej efektywna przez techniki konwekcyjne niż dyfuzyjne. Ze względu na kationowy charakter cząsteczki duża adsorpcja na błonach filtra zwłaszcza na poliakrylonitrylowych. W przypadku błony AN 69ST nawet do 90% pierwszej dawki.

Stopień nefrotoksyczności kolistyny badany był

przez Rocco w grupie 279 leczonych w OIT, z których 147 otrzymało kolistynę a 27 spośród nich miało wdrożone CRRT (przepływ dializatu 35 ml/kg/godz.). Lek dawkowany był w schemacie: 4 mln j. dawka nasycająca, następnie 3 mln j. co 8 godz. u pacjentów z C_{crea} powyżej 70 ml/min, 3 mln j. co 12 godz. u pacjentów C_{crea} w zakresie 30-70 ml/min oraz 3 mln j. na dobę u pacjentów z C_{crea} poniżej 30 ml/min. U pacjentów w trakcie CRRT stosowano 3 mln j. co 6 godz. Lek stosowano przez 7 dni. Zastosowanie kolistyny nie stanowiło czynnika ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek w badanej grupie [19]. Z kolei w badaniu Karaiskosa, w którym oceniana była farmakokinetyka kolistyny dla dawki nasycającej 9 mln j. z następczą podażą leku 4,5 mln j. co 12 godz., u 20% pacjentów stwierdzono dysfunkcję nerek. W każdym przypadku dysfunkcja ta była przemijająca i nie wymagała stosowania terapii nerkozastępczej [20].

CRRT, ze względu na eliminację zarówno kolistyny, jak też CMS, zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności, dlatego też w przypadku wdrażania tej techniki należy stosować dawki możliwie wysokie, aby uniknąć stężeń subterapeutycznych we krwi. W ostatnich latach ukazało się kilka prac dotyczących optymalnego dawkowania kolistyny w trakcie technik nerkozastępczych. Mimo obaw związanych z nefrotoksycznością zauważalny jest trend w kierunku zwiększenia dawkowania, zwłaszcza w przypadku używania błon AN29 ST. W chwili obecnej najczęściej używanym przez autorów schematem dawkowania kolistyny (bez względu na rodzaj błony) w leczeniu infekcji wywołanych przez wielooporne bakterie G(-) jest 9 mln j. na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych, poprzedzone dawką nasycającą 9 mln j. Mimo że zsumowana liczba pacjentów, u których badano ten schemat dawkowania jest nadal niewielka, producent leku zalecił ten zakres dawkowania w charakterystyce produktu leczniczego. W przypadku filtrów z błonami AN29ST rekomendowane dawkowanie kolistyny to 9 mln j. – dawka nasycająca, następnie 4,5 mln j. 3 razy na dobę [2,5].

Fluorochinolony

Fluorochinolony to leki lipofilne o małej cząsteczce (poniżej 400D) i dużej objętości dystrybucji (1,7 do 2,7 l/kg dla ciprofloksacyny). Mimo wysokiej lipofilności posiadają duży klirens nerkowy. W niewydolności nerek wzrasta klirens pozanerkowy; w przypadku lewofloksacyny istotna adsorpcja na filtry układu pozaustrojowego (nawet do jednej trze-

kiej pierwszej dawki). W przypadku ciprofloksacyny brak danych o skali adsorpcji. Są stężenio- i czasozależne. Zalecane wskaźniki Pk/Pd – Cmax/MIC \geq 10, AUC/MIC $>$ 125.

W ostatnich latach ukazało się kilka doniesień na temat dawkowania ciprofloksacyny w trakcie CRRT. W jednej z prac opisano dawkowanie 800 mg co 12 godzin, w pozostałych 200-400 mg co 12 godzin. W opublikowanych pracach istnieje pewna zgodność, że dawkowanie 400 mg co 12 godzin pozwoli osiągnąć zalecane wskaźniki Pk/Pd, niemniej wyliczenia te były prowadzone dla MIC 0,5 mg/l. Należy zaznaczyć, że w ostatnich latach MIC dla patogenów G(-) może wynosić 1 mg/l lub więcej i w takich przypadkach dawkowanie 400 mg co 12 godz. będzie niewystarczające. Do chwili obecnej brak jest prac opisujących farmakokinetykę wyższych dawek ciprofloksacyny, niemniej na podstawie przedstawionych przesłanek teoretycznych zaleca się dawkowanie 400 mg co 8 godzin bądź wyższe [2].

W ostatnich latach zalecane dawkowanie lewofloksacyny stopniowo wzrasta. Ze względu na adsorpcję, w większości prac zalecana jest dawka nasycająca od 500 do 750 mg z kontynuacją od 250 mg na dobę do 500 mg co 12 godzin. W badaniach farmakokinetycznych schematu: dawka nasycająca 500 mg, kontynuacja 250 mg na dobę stężenia leku we krwi, nie zapewniały uzyskania zalecanych wskaźników Pk/Pd. Dlatego też Honore rekomenduje zwiększenie dawki podtrzymującej do 500 mg co 12 godz. [5].

Oksazolidynony – linezolid

Linezolid to lek o małej cząsteczce (337 D), średniej objętości dystrybucji (0,6 l/kg) i stosunkowo niskim stopniu wiązania z białkami (31%). Jest stężenio- i czasozależny, zalecane wskaźniki Pk/Pd: T $>$ MIC 85%, AUC/MIC = 80-120. Jest to lek o dużym klirensie pozanerkowym (30% wydalane przez nerki). Możliwa jest kumulacja przy dysfunkcji wątroby. W przypadku wdrożenia CRRT możliwe jest zwiększenie klirensu leku w stosunku do pacjenta bez dysfunkcji nerek o 8-17%. Lek o bardzo dużej zmienności osobniczej w zakresie stężeń uzyskiwanych w osoczu przy standardowym dawkowaniu. Standardowe dawkowanie może wiązać się zarówno ze stężeniami subterapeutycznymi, jak też z poziomami toksycznymi, zarówno u pacjentów z wdrożoną terapią nerkozastępczą, jak i bez niej. Dla optymalizacji dawkowania niezbędne wydaje się oznaczanie stężenia leku we krwi. Niestety na dzień

dzisiejszy brak jest komercyjnie dostępnych oznaczeń stężenia linezolidu w osoczu.

W chwili obecnej brak rekomendacji co do korekt dawkowania w trakcie CRRT. Dawkowanie standardowe to 600 mg co 12 godz. W przypadku leczenia infekcji wywołanych bakteriami o granicznym MIC oraz w przypadku stosowania CRRT przy zachowanej funkcji nerek i wątroby wydaje się zasadne zwiększenie dawki dobowej do 1800 mg na dobę [2].

Tygecyklina

Tygecyklina jest pierwszym przedstawicielem nowej grupy antybiotyków o nazwie glicylocykliny.

Jest to antybiotyk o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, wykazujący aktywność przeciwko większości bakterii Gram dodatnich i Gram ujemnych a także beztlenowców i bakterii atypowych. Lek ten charakteryzuje się małą masą cząsteczkową (586 D) i bardzo dużą V_d ($>$ 7-10 l/kg), w związku z czym łatwo dochodzi do akumulacji wewnątrzkomórkowej. Tygecyklina charakteryzuje się także nieliniowym wiązaniem z białkami, które zależy od stężenia leku w surowicy i wynosi od 71 do 89%. Lek jest eliminowany głównie z żółcią, ale należy pamiętać o tym, że 10-15% jest wydalana w niezminionej postaci z moczem. Badanie kliniczne, które zostało przeprowadzone u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wykazało, że korygowanie dawkowania tygecykliny nie jest konieczne, ponieważ pomimo stwierdzenia nieznacznego zwiększenia stężeń szczytowych leku, nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. W tym miejscu należy wyraźnie podkreślić, że brak jest jakichkolwiek danych dotyczących zasad dawkowania tygecykliny u pacjentów poddawanych CRRT. Z drugiej strony, coraz więcej danych wskazuje na to, że u pacjentów w stanie krytycznym, u których coraz częściej stosowane są techniki leczenia pozaustrojowego, powinno stosować się maksymalne dawki antybiotyków i tygecyklina nie jest tu wyjątkiem. W pracy opublikowanej przez de Pascale i wsp. wykazano, że dwukrotne zwiększenie dawkowania tygecykliny wiązało się z lepszymi wynikami leczenia ciężkich zakażeń u krytycznie chorych pacjentów [21].

Cotrimoksazol

Cotrimoksazol to lek złożony, zawierający sulfametoksazol 253 oraz trimetoprim 290. Trimetoprim wiąże się z białkami osocza w 70%, sulfametoksazol

– w 44-62%. Dystrybucja obu związków jest różna. Sulfonamid przenika wyłącznie do kompartmentu pozakomórkowego, trimetoprim zaś ulega rozmieszczeniu we wszystkich płynach organizmu. Duże stężenia trimetoprimu występują m.in. w wydzielinie gruczołów oskrzelowych, gruczołu krokowego i w żółci. Stężenia sulfametoksazolu w płynach ustrojowych są niższe. Oba związki pojawiają się w stężeniach terapeutycznych w płwocinie, wydzielinie pochwy i płynie ucha środkowego. Objętość dystrybucji sulfametoksazolu wynosi 0,36 l/kg, trimetoprimu – 2,0 l/kg. Obie substancje są metabolizowane w wątrobie, a wydalane głównie przez nerki, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Maksymalne dawkowanie to 100 mg/kg m.c./dobę dla sulfametoksazolu i 20 mg/kg m.c./dobę dla trimetoprimu w dawkach podzielonych (rekomendowane dla infekcji *Pneumocystis joveinii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia pseudomallei* oraz *Nocardia spp.*). Zalecane stężenia we krwi to odpowiednio 150 i 5 mg/L. W przypadku dysfunkcji nerek i przy klirensie kreatyniny w zakresie 15-30 ml/min, należy dawkę zredukować o połowę. W przypadku klirensu < 15 ml/min leku nie powinno stosować się wcale, ze względu na kumulację toksycznych metabolitów sulfametoksazolu. Oba związki, ze względu na niską masę cząsteczkową (sulfametoksazol 253 D, trimetoprim 290 D), łatwo usuwane są przez wszystkie rodzaje technik nerkozastępczych. Klirens w trakcie CRRT jest porównywalny z wydalaniem przez zdrowe nerki. Nie zaleca się redukcji dawkowania w trakcie technik nerkozastępczych. W przypadku włączenia CRRT w trakcie rozpoczętej terapii ze zredukowanym dawkowaniem należy przywrócić dawkowanie jak dla normalnej funkcji nerek [22].

Metronidazol

Metronidazol to lek o bardzo małej cząsteczce (171 D), objętości dystrybucji wynoszącej 0,5 l/kg, w 20% wiążący się z białkami. Jest metabolizowany w wątrobie w 30-60% do aktywnych metabolitów wydalanych przez nerki. Dobrze eliminowany w trakcie IHD. Brak danych odnośnie eliminacji w trakcie CRRT, niemniej w oparciu o właściwości fizykochemiczne leku można spodziewać się także dobrej eliminacji przez CRRT. W rekomendacjach dotyczących antybiotykoterapii redukcja dawkowania w trakcie ciągłych technik nerkozastępczych nie jest zalecana [2].

Azole

Flukonazol – to lek o małej masie cząsteczkowej (306 D), objętości dystrybucji 0,65 -1,0 L/kg, wydalany głównie przez nerki, ale podlegający też reabsorpcji kanalikowej – w dysfunkcji nerek trudny do przewidzenia klirens nerkowy. Duży klirens przy CRRT (2 l/godz.), zwłaszcza w technikach dyfuzyjnych, większy niż u pacjenta bez niewydolności nerek. Jest czasozależny jak wszystkie azole. Zalecana dawka to 400-800 mg na dobę. Przy terapii infekcji *Candida glabrata*, *famata*, *guilliermondii* bezwzględnie dawka 800 mg/dobę, aby osiągnąć stężenia terapeutyczne. W przypadku ciężkich infekcji i wdrożonego CRRT niektórzy autorzy rekomendują dawkę 600 mg co 12 godzin [2].

Inne azole, ze względu na bardzo wysoką objętość dystrybucji (4,6 L/kg dla worikonazolu), nie podlegają eliminacji przy CRRT w istotnych klinicznie ilościach. Wydalane są głównie na drodze metabolizmu wątrobowego drogami żółciowymi. Nie wymagają korekty dawkowania przy CRRT.

Zarówno worikonazol, jak i posakonazol w postaci dożylny w dysfunkcji nerek powinien być stosowany ostrożnie, ze względu na nefrotoksyczność nośnika dożylnego substancji czynnej, którym jest sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny (SBECD). Zastosowanie CRRT rozwiązuje ten problem ze względu na efektywną eliminację SBECD w trakcie tej techniki [23].

Echinokandyny i amphoterycyna B

Echinokandyny i amphoterycyna B są lekami o dużej cząsteczce (powyżej 1000 D), z bardzo dużą frakcją związaną z białkami (> 95%). W przypadku amphoterycyny objętość dystrybucji jest duża, w przypadku echinokandyn mała. Posiadają wysoki klirens pozanerkowy. Eliminacja w trakcie CRRT jest bez znaczenia klinicznego [24]. Modyfikacja dawki w trakcie CRRT nie jest konieczna.

Acyklowir

Acyklowir to lek o małej cząsteczce (225 D), o niskim stopniu wiązania z białkami (11-19%) i objętości dystrybucji 0,8 L/kg. Jest czasozależny. Eliminacja acyklowiru następuje głównie w postaci niezmienionej przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. W związku z tym czynność nerek pacjenta znacząco wpływa na szybkość usuwania leku z ustroju. Tylko około 10-15%

Tabela I. Dawkowanie leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych w trakcie CRRT u pacjentów dorosłych
Table I. Dosing of antibacterial and antifungal drugs during CRRT in adults

Lek	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca	Komentarz
piperacylina/tazobactam	4 g/0,5 g (przed ciągłym wlewem)	4 g/0,5 g co 6 godz.	ciągły wlew poprawia osiągalność wskaźników Pk/Pd
ceftazydym	2 g (przed ciągłym wlewem)	2 g co 8 godz.	ciągły wlew poprawia osiągalność wskaźników Pk/Pd
cefepim	2 g (przed ciągłym wlewem)	2 g co 8 godz.	ciągły wlew poprawia osiągalność wskaźników Pk/Pd
meropenem	2 g (przed ciągłym wlewem)	2 g co 8 godz.	ciągły wlew poprawia osiągalność wskaźników Pk/Pd
doripenem [25]	1,5 g pacjenci ~ 75 kg 2 g pacjenci ~ 100 kg	2 g co 8 godz.	brak danych na temat korzyści z ciągłych wlewów
ertapenem	0,5 g (przed ciągłym wlewem)	0,5 g co 12 godz.	ciągły wlew poprawia osiągalność wskaźników Pk/Pd*
amikacyna		25 mg/kg w pojedynczym podaniu	częstość dawkowania w oparciu o oznaczenia poziomu leku we krwi (przy braku oznaczeń co 36 godz.)
gentamycyna		7 mg/kg w pojedynczym podaniu	częstość dawkowania w oparciu o oznaczenia poziomu leku we krwi (przy braku oznaczeń co 36 godz.)
wankomycyna	30-35 mg/kg wlew prze 4 godz.	14 mg/kg na dobę ciągły wlew	dawkowanie najlepiej oprzeć o oznaczenia poziomu leku we krwi (zalecane stężenie terapeutyczne 20-30 mg/L)
teikoplanina	10 mg/kg dwukrotnie co 12 godz.	8 mg/kg co 12 godz.	
kolistyna	9 mln j.	4,5 mln j. co 12 godz.	4,5 mln j. co 8 godz. w przypadku filtrów poliakrylonitrylowych
ciprofloksacyna	800 mg (dla filtrów poliakrylonitrylowych)	400 mg co 8 godz.	w przypadku granicznych MIC należy zwiększyć dawkę do 400 mg co 6 godz.
lewofloksacyna	750 mg	500 mg co 12 godz.	
tygocyklina	200 mg	100 mg co 12 godz.	
klindamycyna		900 mg co 8 godz.	w hipoalbuminemii 900 mg co 6 godz.
linezolid		600 mg co 12 godz.	w przypadku granicznych MIC należy zwiększyć dawkę do 600 mg co 8 godz.
kotrimoksazol/trimetoprim			dawkowanie zależy od leczonego patogenu, trakcie CRRT nie należy zmniejszać dawkowania
metronidazol		0,5 g co 8 godz.	
flukonazol		600 mg co 12 godz.	
worikonazol	8 mg/kg dwukrotnie co 12 godz.	6 mg/kg co 12 godz.	w niewydolności nerek bez stosowania CRRT lek nie powinien być stosowany ze względu na kumulację toksycznego nośnika - SBECD
posakonazol	300 mg dwukrotnie co 12 godz.	300 mg co 24 godz.	w niewydolności nerek bez stosowania CRRT lek nie powinien być stosowany ze względu na kumulację toksycznego nośnika - SBECD
preparaty amfoterycyny B			zastosowanie CRRT nie wymaga korekt dawkowania
echinokandyny			zastosowanie CRRT nie wymaga korekt dawkowania

* planując ciągły wlew należy sprawdzić trwałość w roztworze posiadanego preparatu. Część leków generycznych różni się znacznie w zakresie tego parametru od preparatów oryginalnych. W przypadku preparatów mało stabilnych ciągły wlew można zastąpić wlewami przedłużonymi tj. trwającymi 3-4 godziny.

podanej dawki leku ulega metabolizmowi w wątrobie. W przypadku niewydolności nerek wzrasta nawet dwukrotnie frakcja leku metabolizowanego w wątrobie oraz ilość leku eliminowanego z kałem. Jest dobrze usuwany przez wszystkie techniki nerkozastępcze. Nie wymaga redukcji dawki przy niewydolności nerek i wdrożonej CRRT. W przypadku zastosowania terapii nerkozastępczej przy zachowanej funkcji nerek jest możliwy spadek stężenia leku we krwi do poziomów subterapeutycznych.

Podsumowanie

Leczenie infekcji w oddziałach intensywnej terapii, mimo szerokiej palety dostępnych antybiotyków, pozostaje nadal wyzwaniem. Wadliwe jego prowadzenie może nie tylko nie przynieść korzystnego efektu u konkretnego pacjenta, ale także może nasilać powstawanie wielooporności bakterii i grzybów, z którym to zjawiskiem w sposób znaczący mamy do czynienia w ostatnich latach. Wprowadzenie ciągłych technik nerkozastępczych do codziennej praktyki OIT niewątpliwie poprawiło wyniki leczenia, niemniej jednocześnie dodatkowo skomplikowało leczenie infekcji.

Dlatego też uwzględnienie wpływu wdrożenia CRRT w trakcie terapii antybakteryjnej czy przeciwgrzybiczej ma kluczowe znaczenie dla powodzenia terapii w ujęciu zarówno jednostkowym, jak i epidemiologicznym.

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiały do wykładu „Praktyczne aspekty leczenia przeciwdrobnoustrojowego w trakcie ciągłych technik nerkozastępczych w oddziale intensywnej terapii” wygłoszonego w ramach XXVIII Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapią II dekady”, Jachranka 2018.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Dariusz Onichimowski

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Wydział Lekarski, *Collegium Medicum*

Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

ul. Warszawska 30; 10-082 Olsztyn

☎ (+48) 89 524 61 48

✉ onichimowskid@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Vincent J-L, Bassetti M, François B et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Critical Care*. 2016;20:133-42.
2. Honore PM, Jacobs R, De Waele E, Spapen HD. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy. *Anesth Int Ther*. 2017;11.
3. Fissel WH. Antimicrobial Dosing in Acute Renal Replacement. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):1-15.
4. Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens*. *Crit Care Med*. 2014 Jul;42(7):1640-50.
5. Honore PM, Jacobs R, Spapen HD. Antibiotic Adsorption on CRRT Membranes: Impact on Antibiotic Dosing. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL (ed.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2013. pp. 123-31.
6. Ulldemolins M, Vaquer S, Llauradó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, Martín-Loeches I. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2014 Jun 23;18(3):227.
7. Beumier M, Casu GS, Hites M, et al. β -lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy. *Critical Care*. 2014;18:R105.
8. Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:701-4.
9. Isla A, Maynar J, Sanchez-Izquierdo JA, Gascon AR, Arzuaga A, Corral E, et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:1294-304.
10. Krueger WA, Schroeder TH, Hutchison M, Hoffmann E, Dieterich HJ, Heining A, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:2421-4.
11. Bouman C. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care*. 2008;4:654-9.
12. Seyler L, Cotton F, Taccone F, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal