

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 05.02.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 18.03.2019

© Akademia Medycyny

Nowe możliwości antybiotykoterapii w Oddziale Intensywnej Terapii *New possibilities of antibiotic therapy in the Intensive Care Unit*

Jarosław Woron^{1,3}, Wojciech Serednicki², Joanna Zorska¹,
Jolanta Kędzierska⁴

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

² Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

³ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

⁴ Zakład Mikrobiologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie



Streszczenie

Antybiotyki należą do jednych z najczęściej stosowanych leków w OIT. Aby uzyskać skuteczny efekt przeciwdrobnoustrojowy i równocześnie nie indukować powikłań polekowych, wybór antybiotyku musi być przemyślany i podyktowany zarówno stanem klinicznym chorego, jak i własnościami farmakokinetyczno-farmakodynamicznymi stosowanego leku. Aktualnie dysponujemy nowymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu zakażeń, które zwiększają efektywność leczenia zakażeń w OIT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 280-288.*

Słowa kluczowe: antybiotyki, intensywna terapia, leczenie zakażeń

Abstract

Antibiotics are one of the most commonly used drugs in ICUs. In order to achieve an effective antimicrobial effect and not to induce drug-related complications, the choice of antibiotics must be considered and dictated by both the clinical condition of the patient and the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug used. We currently have new therapeutic options in the treatment of infections that increase the effectiveness of ICU treatment of infections. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 280-288.*

Keywords: antibiotics, intensive therapy, treatment of infections

Wstęp

Antybiotyki należą do jednych z najczęściej stosowanych leków w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT). Aby uzyskać skuteczny efekt przeciwdrobnoustrojowy i równocześnie nie indukować powikłań polekowych, wybór antybiotyku musi być przemyślany i podyktowany zarówno stanem klinicznym chorego, jak i wła-

śnościami farmakokinetyczno-farmakodynamicznymi stosowanego leku. Obserwacje kliniczne wskazują, że w wyborze antybiotyków nierzadko popełniane są błędy, które rzutują zarówno na skuteczność jak i bezpieczeństwo stosowanej terapii przeciwbakteryjnej. Do najczęstszych błędów należy stosowanie antybiotyków w infekcjach wirusowych, niewłaściwy wybór antybiotyku oraz jego nieprawidłowe dawkowanie. Praktyka

ta jest wysoce ryzykowna, ponieważ nadużywanie antybiotyków, w szczególności o szerokim spektrum działania, prowadzi do selekcji szczepów lekoopornych. W zakresie leczenia przeciwbakteryjnego bardzo istotną rolę pełnią mikrobiolodzy i trudno sobie wyobrazić dzisiaj racjonalną antybiotykoterapię bez ich udziału.

Pomimo zastosowania odpowiedniego leku czasem terapia nie przynosi pożądanego skutku. Niepowodzenie może wynikać m.in. z zastosowania zbyt małej dawki leku. Antybiotyk można dawkować w przeliczeniu na kilogram masy ciała (aminoglikozydy, glikopeptydy) lub według specyfikacji produktu dla standardowej masy pacjenta (ok. 70 kg). Dawki dla pacjentów otyłych należy modyfikować w zależności od tego, czy antybiotyk jest lipofilny czy hydrofilny. Antybiotyki lipofilne mają dużą objętość dystrybucji, trzeba więc obliczyć dawkę odpowiednią dla aktualnej masy ciała. Antybiotyki hydrofilne mają ograniczoną objętość dystrybucji i należną dawkę ustala się według wzorcowej masy ciała [1-4]. Podział antybiotyków z uwzględnieniem ich hydrofilności oraz lipofilności zawiera tabela I.

Tabela I. Podział antybiotyków według rozpuszczalności

Table I. Division of antibiotics according to solubility

| Antybiotyki lipofilne | Antybiotyki hydrofilne |
|---|---|
| Makrolidy Fluorochinolony Tetracykliny Linezolid Ryfampicyna Linkozamidy Tigecyklina Trimetoprim/sulfametoksazol | β-laktamy Glikopeptydy Aminoglikozydy Polimyksyny Fosfomycyna |

Inną przyczyną braku skuteczności terapii może być niewystarczające stężenie antybiotyku w miejscu infekcji, uwarunkowane bądź stanem klinicznym pacjenta, bądź samym postępowaniem terapeutycznym, w którym wybrano antybiotyk o nieoptymalnej penetracji do miejsca zakażenia. Warto pamiętać, że nawet jeżeli dysponujemy wynikiem badania mikrobiologicznego z oznaczeniem lekowrażliwości, w ocenie skutków leczenia należy uwzględnić także bariery penetracyjne dla leków przeciwbakteryjnych, ponieważ wpływają one na ich stężenie w miejscu infekcji. Biorąc pod uwagę te czynniki, należy odpowiednio modyfikować dawkę/sposób podawania antybiotyków. Warto pamiętać, że stosowane antybiotyki powinny być

podawane w maksymalnych dawkach, zaś ich spektrum powinno obejmować florę bakteryjną uznaną za najbardziej prawdopodobną przyczynę zakażenia, co ma szczególne znaczenie w przypadku prowadzenia terapii empirycznej. W praktyce obserwujemy ciągły wzrost wartości MIC (minimalne stężenie hamujące) co powoduje, że decyzję o zastosowaniu antybiotyku należy podejmować ze szczególną rozważą oraz zwrócić szczególną uwagę na schemat jego dawkowania [4].

Podawanie leków przeciwbakteryjnych w zbyt niskich dawkach nie tylko nie powoduje działania terapeutycznego, ale również zwiększa prawdopodobieństwo selekcji szczepów lekoopornych. Obecnie poszukuje się wskaźników, które korelują ze skutecznością kliniczną antybiotyków i mogłyby być pomocne w praktyce klinicznej przy prawidłowym wyborze antybiotyku. Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego jest zdeterminowana głównie aktywnością zastosowanego antybiotyku w stosunku do szczepu podejrzanego o udział etiologiczny w zakażeniu. W praktyce musimy doprowadzić do tego, aby antybiotyk i drobnoustroj miały szansę spotkać się w tym samym czasie i w tym samym miejscu, aby kontakt ten trwał przez odpowiedni czas oraz był zabezpieczony odpowiednim stężeniem leku przeciwbakteryjnego [2,4].

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

Charakterystyka wskaźników PK/PD

C_{max}/MIC

Do antybiotyków o efekcie działania zależnym od stężenia należą m.in. aminoglikozydy oraz fluorochi-

nolony. Aminoglikozydy o charakterystyce działania zależnej od stężenia powinny zatem być podawane w wysokich dawkach raz na dobę, co gwarantuje uzyskanie wysokich wartości C_{max}/MIC . Czas utrzymywania się tak wysokiego stężenia ma znaczenie drugorzędne, ze względu na długi efekt poantybiotyczny (postantibiotic effect – PAE). Stosowanie aminoglikozydów w dawkach podzielonych zmniejsza ich skuteczność, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia oto i nefrotoksyczności.

AUC 24/MIC

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

T > MIC

Antybiotyki, których skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC. Taką charakterystykę działania przeciwbakteryjnego posiadają antybiotyki beta laktamowe, makrolidy oraz linezolid.

Odpowiednie stężenie antybiotyków można osiągnąć poprzez zwiększenie dawki leku, jednak wraz ze wzrostem dawki może rosnąć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Alternatywną metodą zwiększenia skuteczności terapeutycznej antybiotyków beta-laktamowych oraz wankomycyny jest zastosowanie zamiast dawek wielokrotnych - ciągłego wlewu dożylnego. Warto wspomnieć, że w grupie pacjentów z ciężką sepsą wywołaną bakteriami Gram ujemnymi, podczas stosowania beta-laktamów oraz karbapenemów, wlew ciągły powinien być metodą preferowaną w podawaniu antybiotyków. Drugim argumentem za stosowaniem beta-laktamów we wlewie ciągłym jest fakt, że ich skuteczność nie wzrasta jeżeli wartość MIC zostanie przekroczona 4-5-krotnie. Jeżeli zatem podajemy lek w bolusie, to przekroczenie wartości MIC 4-5 razy nie wiąże się ze zwiększeniem działania przeciwbakteryjnego, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Najwięcej

danych klinicznych dotyczących wlewu ciągłego dotyczy meropenemu, piperacyliny, ceftazydymu i cefepimu. W przypadku antybiotyków beta-laktamowych, kiedy nie obserwujemy klinicznie istotnego efektu poantybiotkowego (PAE) oraz stosujemy je w sposób przerywany, pomiędzy podaniami ich stężenie może w znacznym okresie czasu być poniżej MIC. Skutkiem tego może pojawić się nieskuteczność, szczególnie w sytuacji zakażeń bakteriami Gram ujemnymi. Równocześnie należy przyjąć, że u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi dążymy do tego, aby stężenie antybiotyku było wyższe od wartości MIC w całym przedziale dawkowania [1-4].

Wybór sposobu podawania antybiotyków jest szczególnie istotny, bowiem wynika z niego oczekiwany efekt działania przeciwbakteryjnego. Wśród antybiotyków możemy wyróżnić leki, których efekt działania jest zależny od czasu, od stężenia maksymalnego, czy też od wielkości pola pod krzywą. Efekt działania antybiotyku czasozależnego ($T > MIC$) wynika z utrzymywania się jego stężenia w surowicy powyżej wartości MIC. Długość czasu działania antybiotyku powyżej wartości MIC skutkuje efektywnością terapii, dlatego powinno się w tych przypadkach stosować przedłużone wlewy leków, zwykle trwające do 3 godzin lub wlewy ciągłe. Dotyczy to w szczególności meropenemu, piperacyliny z tazobaktamem oraz coraz częściej stosowanego w ten sposób ceftriaksonu. Należy jednak uczulić, aby w każdym przypadku sprawdzić czas stabilności w roztworze aktualnie stosowanego produktu leczniczego.

Efekt antybiotyku zależnego od stężenia maksymalnego w surowicy (C_{max}/MIC) wynika z maksymalnego przekroczenia wartości MIC przez stężenie leku. Tak wysokie stężenie uzyskujemy stosując pojedyncze, wysokie dawki leku. Dla niektórych antybiotyków szczególnie istotny jest stosunek wielkości pola pod krzywą w czasie 24 godzin do wartości MIC (AUC/MIC). W tym przypadku konieczne jest podanie jak największej ilości antybiotyku [2,4]. Możliwe jest podanie leku we wlewie ciągłym, wlewie przedłużonym lub infuzje wielokrotne. Należy jednak pamiętać, że w dobie oszczędności w placówkach zdrowia, często mamy do czynienia z różnymi preparatami tego samego leku, które po odpowiednim rozcieńczeniu mogą tracić szybko swoją stabilność chemiczną w przygotowanym roztworze, co eliminuje te preparaty z wydłużonej lub ciągłej podaży i czyni terapię mniej lub nawet nieskuteczną. Dodatkowo na skuteczność działania antybiotyków wpływa efekt poantybiotyczny (PAE), czyli zahamowanie rozwoju bakterii

Tabela II. Czynniki mogące modyfikować skuteczność antybiotykoterapii

Table II. Factors that can modify the effectiveness of antibiotic therapy

| Czynniki mogący zmodyfikować skuteczność farmakoterapii | Konsekwencje kliniczne |
|---|---|
| diuretykoterapia | szczególnie furosemid w sytuacji, gdy C_{max} furosemidu i stosowanego antybiotyku eliminowanego drogą nerkową wystąpią w tym samym czasie dochodzi do przyspieszonej eliminacji antybiotyku |
| płynoterapia | płyny zwiększają V_d (objętość dystrybucji), może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki antybiotyków, szczególnie hydrofilnych |
| aminy presyjne | mogą zmieniać dystrybucję antybiotyków hydrofilnych |
| witamina C | witamina C zakwasza mocz i przyspiesza eliminację antybiotyków mających charakter zasadowy |
| albuminy | po podaniu albumin dochodzi do zwiększenia wiązania antybiotyków o dużym powinowactwie do białek, przez co dochodzi do redukcji frakcji wolnej, frakcja związana nie wykazuje działania przeciwbakteryjnego |

w okresie do kilku godzin od kontaktu z antybiotykiem. Warto pamiętać, że liczne leki i procedury mogą zmieniać skuteczność antybiotykoterapii. Najważniejsze z nich zebrano w tabeli II.

Aktualnie w OIT mamy dostępne nowe antybiotyki lub znane i już czas jakiś stosowane, dla których pojawiają się nowe wskazania lub nowe schematy dawkowania.

Tygecyklina

Z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny tygecykliny obecnie w terapii zakażeń zaleca się stosowanie dawki „podwójnej”, co w praktyce oznacza, że w pierwszym dniu podajemy 200 mg co 12 godzin, natomiast od dnia drugiego 2 x 100 mg dożylnie. Objętość dystrybucji 7-9 l/kg, co świadczy, że dystrybucja tygecykliny znacznie przekracza objętość osocza, dochodzi do koncentracji leku w tkankach, największą ekspozycję obserwowano w szpiku kostnym, śliniankach, tarczycy, śledzionie, nerkach i kościach, natomiast u zdrowych ochotników po 4 godzinach od chwili podania dawki 100 mg tygecyklina osiągała w pęcherzyku żółciowym, płucach i okrężnicy stężenia odpowiednio 28, 10 i dwukrotnie wyższe niż w osoczu. Spektrum działania antybiotyku obejmuje patogeny Gram dodatnie – *Enterococcus spp.*, VRE, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*. Gram ujemne – *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* także wykazuje aktywność wobec szczepów ESBL i AmpC, *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Działa na beztlenowce – *Bacteroides* (najmniej aktywna wobec *Bacteroides fragilis*), *Clostridium perfringens*, *Peptococcus*, a także wykazuje aktywność

wobec *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium*. Nie działa na *Pseudomonas*. U pacjentów hospitalizowanych w OIT tygecyklinę stosuje się w przypadku ciężkich zakażeń o etiologii *Acinetobacter* jako element terapii skojarzonej.

Dalbawancyna

Dalbawancyna jest antybiotykiem, który charakteryzuje farmakokinetyka trójkompartamentowa. Oznacza to, że antybiotyk ulega szybkiemu przyjęciu z układu krążenia (kompartament centralny) do tkanek obwodowych w tym w szczególności do skóry i tkanki podskórnej (kompartament obwodowy). Istotna dla dystrybucji dalbawancyny jest jej znaczna lipofilność [1]. Zalety antybiotyku wynikające z trójkompartamentowej charakterystyki dalbawancyny zebrano w tabeli 3 [1-4].

Tabela III. Istotne klinicznie cechy antybiotyku wynikające z farmakokinetyki trójkompartamentowej

Table III. Clinically important antibiotic signs resulting from three compartment pharmacokinetics

- wysoka efektywność kliniczna i mikrobiologiczna
- brak fluktuacji stężenia antybiotyku w stanie stacjonarnym (Css) – mniejsze ryzyko indukowania oporności, wyższa skuteczność kliniczna
- optymalny compliance
- wysoka objętość dystrybucji (V_d), zapewnia penetrację dystrybucyjną do miejsc, gdzie inne antybiotyki docierają w mniejszych stężeniach, w tym także do miejsc niedokrwionych oraz z tkanką martwiczą

Dalbawancyna jest antybiotykiem stosowanym u pacjentów osób dorosłych w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek podskórnych, takich jak zapalenie tkanki łącznej, ropnie skórne i zakażenia ran. Z uwagi na swój profil farmakokinetyczno- farmakodynamiczny lek doskonale penetruje do skóry, tkanki podskórnej, a także do ropni. Dalbawancynę można podawać raz w tygodniu w postaci wlewu trwającego 30 minut. Zalecana dawka wynosi 1 500 mg, podawane w pojedynczym wlewie lub 1000 mg w pierwszym dniu podawania oraz 500 mg w 8 dniu terapii [1]. Dawka leku wymaga zmniejszenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Profil PK/PD dalbawancyny przedstawiono na rycinie 1 [1].

Możliwość stosowania dalbawancyny w 1 lub dwóch dawkach w zależności od przyjętego schematu dawkowania wynika z faktu, że efektywny okres półtrwania leku wynosi 8,5 dni, natomiast końcowy półokres eliminacji wynosi aż 14,4 dni [1].

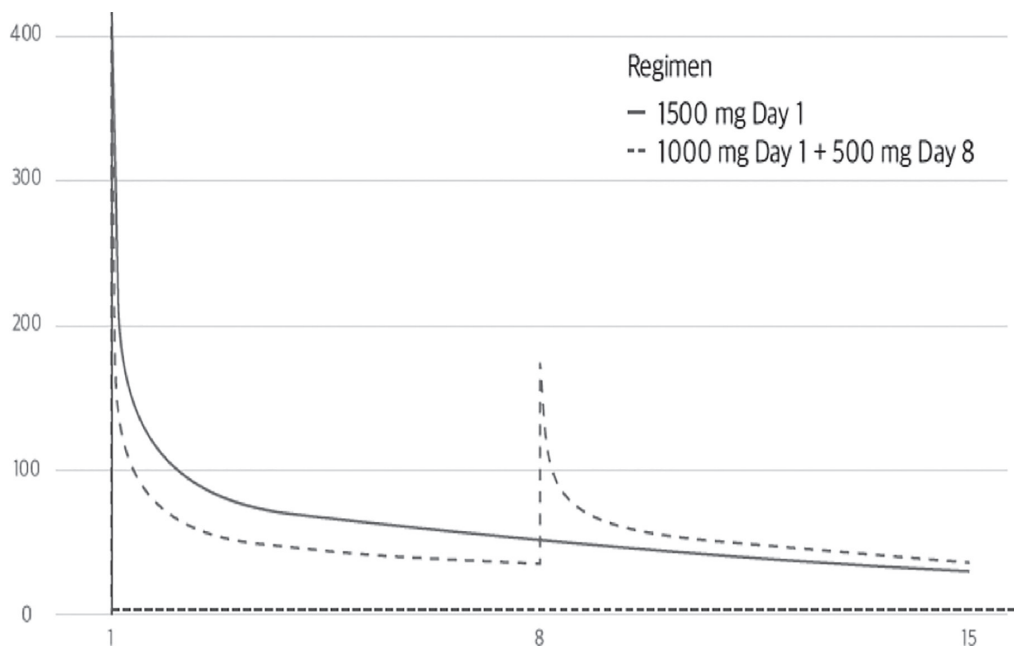
Dalbawancyna, to antybiotyk z grupy glikopeptydów, którego mechanizm działania polega na zapobieganiu tworzenia ściany komórkowej przez bakterie.

Dalbawancyna wykazuje działanie względem bakterii (takich jak odporne na metycylinę szczepy bakterii *Staphylococcus aureus* (MRSA, MSSA), *Streptococcus*

pyogenes, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* oraz *S. constellatus*), paciorkowce grupy G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* [1].

Dalbawancynę porównywano z wankomycyną oraz z linezolidem w trzech badaniach z łącznym udziałem około 2 000 pacjentów z poważnymi zakażeniami skóry i podskórnej tkanki miękkiej, takimi jak zapalenie tkanki łącznej, ropnie skóry i zakażenia ran. Pacjenci, którym podano wankomycynę i u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mieli możliwość zmiany na linezolid po 3 dniach. We wszystkich badaniach głównym kryterium oceny skuteczności była liczba pacjentów, u których zakażenie zostało wyleczone.

Dalbawancyna była co najmniej tak samo skuteczny w leczeniu zakażeń, jak wankomycyna lub linezolid. Warto pamiętać, że dystrybucja wankomycyny do skóry i tkanki podskórnej nie jest optymalna z uwagi na wysoką hydrofilność antybiotyku jak i profil farmakokinetyczny [1]. Także z powodu specyficznego profilu wankomycyny w praktyce klinicznej obserwujemy znaczne fluktuacje stężenia w kompartmentach obwodowych, co w swojej konsekwencji może powo-



Rycina 1. Profil farmakokinetyczny dalbawancyny

Figure 1. Pharmacokinetic profile of dalbavancin

dować nieskuteczność kliniczną oraz może indukować presję selekcyjną. Jest to szczególnie widoczne u pacjentów z ranami powikłanymi obecnością zbiorników ropnych, a także zmianą profilu farmakokinetycznego wankomycyny u pacjentów oparzonych. W związku z coraz szerszym stosowaniem dalbawancyny w praktyce klinicznej, antybiotyk ten znajduje coraz więcej zastosowań poza infekcjami skóry i tkanki podskórnej.

Dalbawancyna (Xydalba) nowe wskazania – oprócz infekcji skóry i tkanek miękkich:

- zakażenia miejsca operowanego, w tym po zabiegach ortopedycznych z zastosowaniem protez naczyniowych
- zakażenia protez naczyniowych
- bakteriemie u pacjentów z centralnym dojściem naczyniowym
- zakażenia kości
- zakażenia w obrębie kręgosłupa
- zakażenia mostka po operacjach kardiochirurgicznych
- infekcyjne zapalenie wsierdzia

Grupy pacjentów, które odnoszą szczególną korzyść z podania dalbawancyny:

- ryzyko niepowodzenia terapii wankomycyną – *profil PK/PD, lekowrażliwość*
 - mnogie ropnie – możliwość niewydolności dystrybucyjnej innych antybiotyków, penetracja do płynów
 - pacjenci z ABSSI po urazach komunikacyjnych – szczególnie przy zmiążdżeniach wywołanych urazem
 - stopa cukrzycowa, szczególnie przy znacznym niedokrwieniu – istotne V_d
 - oparzenia
 - pacjent z wysokim BMI

Zalecane dawkowanie to jednorazowo 1500 mg – w związku z bardzo niskimi wartościami MIC dla drobnoustrojów wrażliwych na dalbawancynę – końcowy okres eliminacji leku wynosi ponad 14 dni. W przypadku infekcji kości dawkę 1500 mg stosuje się w pierwszym dniu oraz powtarza po 14 dniach.

Ceftazydym + awibaktam (Zavicefta)

Ceftazydym jest dobrze znanym antybiotykiem (cefalosporyna III generacji), stosowanym od dawna w Europie. Podobnie jak w przypadku wielu innych cefalosporyn i karbapenemów, skuteczność ceftazy-

dymu nieustannie się zmienia w związku ze zwiększającą się wieloopornością bakterii Gram-ujemnych. Awibaktam jest nowym inhibitorem beta-laktamaz, który chroni ceftazydym przed hydrolizą przez bakterie produkujące beta-laktamazy klasy A, C i częściowo D. Obecnie w OIT Zavicefta jest stosowana u pacjentów:

- ze szpitalnym zapaleniem płuc (nosocomial pneumonia/hospital-acquired pneumonia, HAP/NP), w tym respiratorowym zapaleniem płuc (ventilator-associated pneumonia, VAP);
- powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej (complicated intra-abdominal infections, cIAI);
- powikłanymi zakażeniami układu moczowego (complicated urinary tract infection, cUTI), w tym w przypadku odmiedniczkowego zapalenia nerek;
- zakażeniami wywołanymi tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów dorosłych, u których inne opcje leczenia okazały się nieskuteczne.

Zalecany schemat dawkowania leku to 2 g/0,5 g stosowany w 2-godzinnych infuzjach, przedział dawkowania wynosi 8 godzin. Skuteczność antybiotyku **zależy** od profilu farmakokinetycznego połączenia ceftazydymu z awibaktamem oraz od profilu farmakokinetycznego samego ceftazydymu. Skuteczność ceftazydymu jako antybiotyku beta-laktamowego jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia w miejscu toczącego się zakażenia powyżej minimalnego stężenia hamującego (minimal inhibitory concentration, MIC) (time-dependent killing) – $T > MIC$. Zavicefta charakteryzuje się także dobrymi parametrami dystrybucyjnymi, w tym niskim powinowactwem do białek krwi. Dzięki temu frakcja wolna leku jest w mniejszym stopniu uzależniona od wahań stężenia albumin w surowicy krwi, które mogą występować u pacjentów z infekcją i w ciężkim stanie klinicznym. Ceftazydym i awibaktam wiążą się z białkami krwi odpowiednio w około 10% i 8%. Objętości dystrybucji ceftazydymu i awibaktamu w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych wynoszą odpowiednio 22 l i 18 l po podaniu dawek wielokrotnych 2000 mg ceftazydymu + 500 mg awibaktamu, wlew 2-godzinny w odstępach co 8 godzin. Warto zwrócić uwagę na fakt, że sam sposób podania antybiotyku we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny optymalizuje skuteczność przeciwbakteryjną. Niskie wiązanie z białkami oraz parametry dystrybucyjne

w sytuacji wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej powoduje konieczność korekty dawkowania przede wszystkim w odniesieniu do dawki, a nie przedziału dawkowania. Przenikanie ceftazydymu do tkanek istotnie determinuje skuteczność leku. Ceftazydym i awibaktam przenikają do warstwy śluzowej pokrywającej nabłonek dróg oddechowych w takim samym stopniu, osiągając w nim stężenia wynoszące około 30% stężenia w osoczu, co koreluje ze skutecznością antybiotyku w zakażeniach układu oddechowego. Profile stężenia leku w czasie w warstwie śluzowej (epithelial lining fluid, ELF) i w osoczu są podobne.

Przenikanie ceftazydymu przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe, z kolei w warunkach stanu zapalnego opon mózgowo-rdzeniowych w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągnięte są stężenia ceftazydymu od 4 do 20 mg/l lub wyższe, a zatem potencjalna skuteczność w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego musi zostać skorelowana z wartościami MIC drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

U pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano kumulacji ceftazydymu lub awibaktamu po wielokrotnych wlewach dożylnych produktu złożonego zawierającego ceftazydym i awibaktam (2000 mg + 500 mg), podawanych co 8 godzin do 11 dni. Eliminacja ceftazydymu i awibaktamu jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (area under the curve, AUC) w przypadku awibaktamu zwiększa się przeciętnie 3,8-krotnie, a u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – 7-krotnie. Dawkowanie Zavicefty podlega modyfikacjom u osób z klirensiem kreatyniny CrCl \leq 50 ml/min.

Zarówno ceftazydym, jak i awibaktam nie są metabolizowane w wątrobie, zatem również klirens ogólnoustrojowy tych leków nie powinien ulegać zmianie w przypadku zaburzeń funkcji wątroby. Dlatego dawkowanie Zavicefty nie podlega modyfikacji u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby.

W zakresie interakcji z innymi lekami połączenie ceftazydymu i awibaktamu charakteryzuje się dobrym profilem. Nie zaleca się jedynie jednoczesowego podawania Zavicefty z probenecydem (stosowanym u chorych z dną moczanową i hiperurykemią).

Ostrożność należy zachować w przypadku skojarzenia Zavicefty z furosemidem oraz aminoglikozydami, z uwagi na możliwe addytywne działanie

nefrotoksyczne, jednak w praktyce klinicznej powikłania to nie jest zwykle skorelowane z tą interakcją [4,5].

Ceftarolina

Cefalosporyna o szerokim spektrum działania do stosowania pozajelitowego. Działa bakteriobójczo wobec opornych na metycylinę szczepów *S. aureus* i niewrażliwych na penicylinę szczepów *S. pneumoniae*, gdyż wykazuje duże powinowactwo do ich zmodyfikowanych białek wiążących penicylinę. Wykazuje również aktywność wobec innych szczepów *S. aureus* i *S. pneumoniae* oraz wobec szczepów z grupy *S. anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysagalactiae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*. Jeśli nie wystąpi nabyta oporność, na ceftarolinę mogą być wrażliwe szczepy *Peptostreptococcus spp.* oraz *Fusobacterium spp.* Nie wykazuje aktywności wobec *Chlamydomphila spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Proteus spp.* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftarolina nie działa także na szczepy *Enterobacteriaceae* wytwarzające β -laktamazy o szerokim spektrum substratowym z rodziny TEM, SHV lub CTX-M, karbapenemazy serynowe (takie jak KPC), metalo- β -laktamazy z grupy B lub cefalosporynazy z grupy C. Wskazania do podania antybiotyku to powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz pozaszpitalne zapalenie płuc – dawka to 600 mg co 12 godzin we wlewie trwającym 60 minut, natomiast w przypadku szpitalnych zapaleń płuc zalecana dawka dobową to 2400 mg podawana w 2 lub 4 dawkach dobowych [5].

Erawacyklina

Erawacyklina jest nową tetracykliną stosowaną w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej oraz w przypadku powikłanych zakażeń układu moczowego. Wykazuje aktywność wobec *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus anginosus* group, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides species* oraz *Parabacteroides distans* [4,5].

Omadacyklina

Omadacyklina jest również skuteczna jak moksycykloksacyna w leczeniu zapaleń płuc przy mniejszym

ryzyku wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby. Zakresie wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie zapalenia płuc.

Antybiotyk stosuje się dożylnie, 100 mg dożylnie co 12 godzin, następnie 100 mg dożylnie co 24 godziny [4,5].

Nowe fluorochinolony stosowane w zakażeniach u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Nowe fluorochinolony znajdują zastosowanie u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej. Dotyczy to w szczególności 2 nowych leków – nemonoksacyny oraz finafloksacyny. W przypadku stosowania fluorochinolonów należy bezwzględnie pamiętać o nowych objawach kolagenotoksyczności tej grupy leków [4,5].

Nowe inhibitory beta-laktamaz w połączeniu z antybiotykami beta-laktamowymi

W OIT w przypadku ciężkich infekcji wywołanych przez patogeny Gram ujemne wielolekooporne w tym w przypadku infekcji o etiologii *Pseudomonas* dostępne są następujące połączenia:

- aztreonam + awibaktam
- imipenem / cilastatyna + relebaktam
- meropenem + waborbaktam
- aztreonam + awibaktam
- ceftarolina + awibaktam
- cefepim + zidebaktam

Antybiotyki te wykazują skuteczność terapeutyczną w przypadku powikłanych zakażeń układu moczowego, w obrębie jamy brzusznej, w przypadku szpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc, odrespiratorowego bakteryjnego zapalenia płuc, gorączki neutropenicznej oraz bakteriemii [4,5].

Plazomycyna

Plazomycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym z nowej podgrupy neoglikozydów. Wskazana jest w terapii infekcji spowodowanych przez *Enterobacteriaceae* odporne na karbapenemy. Wykazuje także aktywność wobec szczepów opornych na gentamycynę i amikacynę, działa także na szczepy wielolekooporne *Acinetobacter* oraz *Pseudomonas*, dezaktywując β-laktamazy o skrajnie rozszerzonym spektrum aktywności (KPC), β-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL) i β-laktamazy gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA).

Wykazano skuteczność wobec pałeczek *Enterobacteriaceae* wytwarzających metalo beta-laktamazy.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono nefrotoksyczności oraz ototoksyczności charakterystycznej dla antybiotyków aminoglikozydowych. Jest wskazana w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, w przypadku odcewnikowej bakteriemii w szpitalnym zapaleniu płuc oraz ciężkich zakażeniach wewnątrzbrzusznych [4,5].

Daptomycyna

Daptomycyna jest pierścieniowym lipopeptydem, naturalnym produktem, działającym wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie. Mechanizm działania daptomycyny polega na wiązaniu się (w obecności jonów wapnia) z błonami bakteryjnymi zarówno w fazie wzrostu komórek jak i stacjonarnej, co wywołuje depolaryzację i prowadzi do zahamowania syntezy białek, DNA i RNA. Prowadzi to do śmierci komórki bakteryjnej z nieznacznym udziałem cytolizy. Daptomycyna wykazuje szybkie, zależne od dawki działanie bakteriobójcze na wrażliwe organizmy Gram-dodatnie. Daptomycyna jest skuteczna w przypadku infekcji wywołanych przez *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, gronkowce koagulazoujemne, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*, *Streptococcus pyogenes*, paciorkowce grupy G, *Clostridium perfringens* oraz *Peptostreptococcus spp.* [5].

Ceftolozan + Tazobaktam (Zerbaxa)

Produkt leczniczy Zerbaxa jest wskazany w leczeniu zakażeń takich jak powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz inne powikłane zakażenia dróg moczowych. Standardowe dawkowanie u pacjenta z prawidłową funkcją nerek wynosi 1000 + 500 mg, stosowane co 8 godzin, infuzja leku powinna trwać 1 godzinę. Aktualnie u pacjentów hospitalizowanych w OIT można stosować antybiotyk w szpitalnym zapaleniu płuc i w tych przypadkach dawka leku musi ulec podwojeniu (2000 +1000 co 8 godzin).

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność względem patogenów wrażliwych na produkt leczniczy Zerbaxa *in vitro*, wymienionych dla każdego ze wskazań:

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej – bakterie Gram-ujemne *Enterobacter cloacae*,

Escherichia coli, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, bakterie Gram-dodatnie *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus salivarius*.

Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek – bakterie Gram-ujemne – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Dane *in vitro* wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na ceftolozan z tazobaktamem: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* [5].

Źródło finansowania / Source of funding
Opracowanie stanowi materiał do wykładu „Interakcje leków u pacjenta hospitalizowanego w OIT – wybrane zagadnienia praktyczne” wygłoszonego w ramach XXIX Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”, Jachranka 2019.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Consideration in the Critically Ill, Adis, Singapore 2018
2. Stanford. Przewodnik Terapii Przeciwdrobnoustrojowej. Wydanie Polskie. Kraków; 2018.
3. Zielińska-Borkowska U, Woron J (red.). Antybiotykoterapia w intensywnej terapii, Podręcznik dla Lekarzy. Warszawa: Medical Education; 2018.
4. Davey P, Wilcox M, Irving W, et al. Antimicrobial Chemotherapy. Oxford: Oxford University Press; 2015.
5. Kucer's The Use of Antibiotics. Boca Raton: CRC Press; 2018.