

PRACA POGLĄDOWA

# ANTYBIOTYKOTERAPIA U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

## ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNITS

✉ JUSTYNA SYSIAK-SŁAWECKA<sup>1</sup>, MARIUSZ JEDNAKIEWICZ<sup>2</sup>, ELŻBIETA RYPULAK<sup>1</sup>,  
MIROSŁAW CZUCZWAR<sup>1</sup>

1 II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

2 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Rzeszowie



Mirosław Czuczwar  
II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin  
Tel.: 81 532 2713,  
Fax: 81 534 9712  
czuczwarm@gmail.com

Wpłynęło: 04.10.2018  
Zaakceptowano: 05.11.2018  
Opublikowano on-line: 21.11.2018

Cytowanie: Sysiak-Sławecka J, Jednakiewicz M, Rypulak E, Czuczwar M. Antybiotykoterapia u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. Zakażenia XXI wieku 2018;1(5):237–244.  
doi:10.31350/zakazenia/2018/5/Z2018041

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.  
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

### STRESZCZENIE:

Pomimo dużego postępu w zakresie standardów leczenia pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym w tej populacji stwierdza się bardzo wysoką śmiertelność, która często przekracza 50%. Wielu badaczy uważa, że jednym z głównych powodów niezadowolających wyników leczenia w oddziałach intensywnej terapii jest nieodpowiednie dawkowanie leków przeciwdrobnoustrojowych. Standardowe dawkowanie jest wystarczające do osiągnięcia założonych celów terapeutycznych u pacjentów bez niewydolności wielonarządowej, natomiast występujące u pacjentów w stanie krytycznym zmiany patofizjologiczne mogą prowadzić do zmian w zakresie farmakokinetyki leków, co może skutkować koniecznością zmiany sposobu ich dawkowania. Zmiany w farmakokinetyce u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym dotyczą klirensu, co wynika ze wzrostu rzutu serca i niewydolności wielonarządowej, a także przesunięć pomiędzy przestrzeniami płynowymi organizmu, wynikającymi ze zwiększonej przepuszczalności śródbłonna i zaburzonego wiązania z białkami osocza, które skutkują zmianami w zakresie objętości dystrybucji. Dodatkowo wyżej opisanym zmianom patofizjologicznym mogą towarzyszyć zaburzenia farmakokinetyki, spowodowane przez procedury terapeutyczne, takie jak wentylacja mechaniczna, ciągła terapia nerkozastępcza czy też pozaustrojowa oksygenacja membranowa. W celu poprawy bezpieczeństwa i skuteczności prowadzonej terapii przeciwdrobnoustrojowej konieczna jest jej indywidualizacja z uwzględnieniem stanu pacjenta, lecz najważniejszą kwestią dla klinicysty jest uzyskanie adekwatnych stężeń leków dla danego patogenu, co jest możliwe na podstawie dostępnych wartości minimalnego stężenia hamującego i dzięki zależnościom pomiędzy właściwościami farmokinetycznymi i farmakodynamicznymi leków przeciwdrobnoustrojowych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** leki przeciwdrobnoustrojowe, farmakokinetyka, farmakodynamika, oddział intensywnej terapii, pacjenci w stanie krytycznym

### ABSTRACT:

Despite a significant improvement in the quality of care in patients with sepsis or septic shock, the mortality rates are still high and often exceed 50%. It has been

recently postulated that suboptimal dosing of antimicrobials might be one of the major contributors to unfavorable outcomes in the intensive care unit. Standard dosing of antimicrobials results in achieving target drug concentrations in mild-to-moderately ill patients, but in critically ill patients the pathophysiological changes may influence drug pharmacokinetics (PK) and consequently affect required dosing. Changes in PK of patients with sepsis or septic shock include changes in clearance caused by increased cardiac output or organ failure and shifts in the volume of distribution as a result of increased vascular permeability or altered protein binding. Changes in physiology that alter PK can also be caused by medical interventions such as mechanical ventilation, continuous renal replacement therapy (CRRT), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), etc. Individualized dosing of antimicrobials based on patient's characteristics is important for safety and efficacy of the therapy, but the main issue for a clinician is to determine and obtain PK target for the pathogen, which is based on the minimal inhibitory concentration and the relationship between the PK and pharmacodynamic properties of antibacterial agents.

**KEY WORDS:** anti-infectious drugs, pharmacokinetics, pharmacodynamics, intensive care unit, critically ill patients

## WSTĘP

Pacjenci oddziałów intensywnej terapii (OIT) w Polsce są szczególnie zagrożeni rozwojem zagrażających życiu infekcji, ponieważ sepsę rozpoznaje się u około jednej czwartej z nich [1]. Najbardziej niepokojącym zjawiskiem, dotyczącym tej populacji pacjentów, pozostaje fakt, że pomimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu śmiertelność jest nadal bardzo wysoka i sięga 50%. Powyższy problem ma złożoną genezę, na którą składają się z jednej strony czynniki populacyjne (starzejące się społeczeństwo, epidemia otyłości, rosnąca liczba pacjentów z zaburzeniami odporności), a z drugiej coraz powszechniej stosowane w OIT inwazyjne metody diagnostyczno-terapeutyczne, którym są poddawani pacjenci w ciężkim stanie ogólnym. Dodatkowo, omawiając przyczyny licznych niepowodzeń terapeutycznych w populacji pacjentów OIT, należy bezwzględnie zwrócić uwagę na częstość występowania zakażeń wywoływanych przez szczepy odporne na leki przeciwdrobnoustrojowe. Występowanie ww. zakażeń jest coraz bardziej powszechnym zjawiskiem na całym świecie. Niedawno opublikowane dane dobitnie świadczą o tym, że w wielu OIT ponad 50% izolowanych patogenów jest opornych przynajmniej na jedną z powszechnie stosowanych klas antybiotyków [2]. Powyższe dane powinny skutkować wdrożeniem zmian mających na celu poprawę przeżywalności najcięższych chorych pacjentów. Podstawą poprawy skuteczności postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów OIT jest zrozumienie roli czynników wpływających na ostateczne wyniki leczenia zakażeń zagrażających życiu. Bez dyskusyjna jest tutaj rola właściwego pobrania materiału mikrobiologicznego i szybka identyfikacja patogenu, która umożliwia właściwe dobranie leku przeciwdrobnoustrojowego. Nie należy jednak zapominać o tym, że nawet właściwie dobrany antybiotyk lub chemioterapeutyk nie uratuje życia pacjentowi, jeżeli stosujący go lekarz nie będzie świadomy licznych ograniczeń farmakoterapii wynikających ze zmian farmakokinetyki leków u pacjentów w OIT. Obecny stan wiedzy

wskazuje na to, że dobór dawki leku przeciwdrobnoustrojowego, tak aby osiągnąć maksymalną efektywność terapii przy minimalnym ryzyku toksyczności, jest nadal jednym z największych problemów dla lekarzy leczących pacjentów w ciężkim stanie. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów na temat optymalizacji dawkowania antybiotyków w populacji pacjentów krytycznie chorych, ze szczególnym uwzględnieniem roli mechanizmów odpowiedzialnych za dystrybucję leku w organizmie (farmakokinetykę, PK), jak również jego działania na konkretny patogen (farmakodynamikę, PD).

## DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA

Szybkie rozpoznanie zakażenia zagrażającego życiu, a także pewna identyfikacja patogenu je wywołującego oraz dobranie najbardziej efektywnego antybiotyku są kluczowe do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. Wybór leku przeciwdrobnoustrojowego, a także ustalenie jego odpowiedniej dawki są dokonywane na podstawie parametru mikrobiologicznego, jakim jest minimalne stężenie hamujące (MIC). Jest to wartość mierzona *in vitro*, która pozwala na określenie lekowrażliwości drobnoustrojów. Warto w tym miejscu zauważyć, że patogeny wywołujące zakażenia u pacjentów OIT często charakteryzują się wysokimi wartościami MIC, co wynika z możliwości nabierania przez nie oporności [3]. Minimalne stężenie hamujące jest jednym z czynników warunkujących odpowiednią relację PK/PD, która umożliwia taką ekspozycję na antybiotyk, aby u danego pacjenta została osiągnięta maksymalna efektywność terapii. U pacjentów OIT zakażonych szczepami opornymi wzrost wartości MIC powinien iść w parze z dostosowaniem dawki antybiotyku, tak aby przy zmienionych parametrach PK utrzymać odpowiedni stosunek PK/PD. W badaniach autorstwa Valenzy i wsp. porównywano wrażliwość na karbapenemy bakterii Gram-ujemnych izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w OIT i na zwykłych oddziałach. W ww. badaniu

wartości MIC patogenów izolowanych w OIT były czterokrotnie wyższe w przypadku doripenemu i aż ośmiokrotnie wyższe dla meropenemu i imipenemu [4]. Powyższe dane świadczą o tym, że w przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia pacjenta OIT przed uzyskaniem wyniku badania mikrobiologicznego (terapia empiryczna) należy wziąć pod uwagę konieczność zastosowania maksymalnych dopuszczalnych dawek leków przeciwdrobnoustrojowych.

## WPŁYW CIĘŻKIEJ CHOROBY NA FARMAKOKINETYKĘ I FARMAKODYNAMIKĘ ANTYBIOTYKÓW

Powodzenie terapii przeciwdrobnoustrojowej u pacjentów krytycznie chorych, a tym samym szansa na zwiększenie ich przeżywalności w dużym stopniu zależy od tego, czy lekarz zna właściwości PK i PD stosowanych przez siebie leków. Najważniejszym wskaźnikiem efektywności antybiotyku jest dla klinicystów jego zdolność do osiągnięcia takiego stężenia w miejscu infekcji, które umożliwi eradykację patogenu (działanie bakteriobójcze) lub zahamowanie jego namnażania (działanie bakteriostatyczne) [5]. Relacje zachodzące pomiędzy PK leku, czyli zmianami zachodzącymi w jego stężeniu, a efektem bakteriobójczym czy bakteriostatycznym tłumaczą zależność PK/PD. To właśnie osiągnięcie optymalnej relacji PK/PD umożliwia osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego [6]. Właściwości PK/PD pozwalają na podzielenie leków przeciwdrobnoustrojowych na trzy grupy, w zależności od parametru warunkującego ich skuteczność kliniczną. Determinantami tymi są:

- czas, w którym stężenie utrzymuje się ponad wartość MIC ( $t > MIC$ ),
- stosunek maksymalnego stężenia w osoczu/tkanek do wartości MIC ( $C_{max} / MIC$ ),
- stosunek pola pod krzywą zależności stężenia leku w czasie do wartości MIC ( $AUC/MIC$ ).

Parametry te charakteryzują się dużą przydatnością w analizach skuteczności antybiotyków i dzięki temu stały się podstawą do podziału leków przeciwdrobnoustrojowych na trzy grupy [7]:

Antybiotyki czasozależne, które należy stosować w ten sposób, aby utrzymać przez jak najdłuższy czas stężenie leku powyżej wartości ( $t > MIC$ ); należą tu przede wszystkim antybiotyki z grupy  $\beta$ -laktamów.

Antybiotyki stężeniezależne, które należy stosować w ten sposób, aby osiągnąć możliwie wysokie stężenie leku, nierzadko kilkukrotnie przekraczającego wartość MIC ( $C_{max} / MIC$ ); należą tu przede wszystkim antybiotyki z grupy aminoglikozydów.

Antybiotyki czaso- i stężeniezależne (mieszane), które należy stosować w ten sposób, aby utrzymywała się jak

największa całkowita ekspozycja na lek, co najlepiej opisuje stosunek pola pod krzywą (AUC) stężenia antybiotyku i czasu ekspozycji do wartości MIC ( $AUC/MIC$ ); należą tu m.in. antybiotyki z grupy fluorchinolonów i glikopeptydy.

Zlecając terapię przeciwdrobnoustrojową krytycznie chorym pacjentom, należy również mieć na uwadze fakt, że dostępne dane dotyczące dawkowania antybiotyków pochodzą w głównej mierze z badań prowadzonych na populacji zdrowych ochotników [8]. Właściwości PK u pacjentów intensywnej terapii mogą być znacznie zmienione, czego skutkiem może być brak możliwości osiągnięcia zakładanych parametrów PK/PD przy stosowaniu standardowych reżimów dawkowania [9]. Zmienność parametrów PK u pacjentów z sepsą może wynikać ze zmian patofizjologicznych, które są wywołane przez niewydolność jednego lub wielu narządów. Wynikiem ww. zmian jest ograniczona możliwość leków przeciwdrobnoustrojowych do osiągnięcia efektywnych stężeń, co z oczywistych względów nie może być stwierdzone w trakcie badań prowadzonych na populacjach pacjentów niebędących w stanie krytycznym [10]. Powyższe spostrzeżenie pozwala stwierdzić, że brak możliwości osiągnięcia stężeń terapeutycznych leku może prowadzić z jednej strony do niepowodzenia terapii przeciwdrobnoustrojowej, a z drugiej do indukowania zjawiska lekooporności wśród szczepów bakteryjnych [11].

## CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ZMIANĘ PARAMETRÓW PK/PD LEKÓW PRZECIWDROBNOUSTROJOWYCH U KRYTYCZNIE CHORYCH

Powszechnie wiadome jest, że każda godzina opóźnienia włączenia odpowiedniej antybiotykoterapii u pacjentów we wstrząsie septycznym zmniejsza ich szanse na przeżycie [12]. Dodatkowym czynnikiem, negatywnie wpływającym na przeżywalność, jest także nieprawidłowo dobrana początkowa dawka leku przeciwdrobnoustrojowego, co wykazano m.in. u pacjentów OIT leczonych z powodu zapalenia płuc [13]. W tej grupie chorych kluczowe są więc zagadnienia związane z optymalizacją parametrów PK/PD, które pozwolą na osiągnięcie adekwatnego stężenia leku w miejscu infekcji [14]. Zidentyfikowano wiele zmian patofizjologicznych u pacjentów z sepsą, które powodują znaczące zmiany w PK stosowanych leków.

Jedną z najistotniejszych odrębności w zakresie PK u pacjentów OIT, w porównaniu do zdrowych ochotników i pacjentów bez niewydolności wielonarządowej, są zmiany objętości dystrybucji ( $V_d$ ) [15]. Uogólniona reakcja zapalna, zarówno na podłożu infekcyjnym, jak i nieinfekcyjnym, jest bardzo często stwierdzana u pacjentów OIT. Może ona prowadzić do istotnych przesunięć płynowych, zwłaszcza z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do tkanki

śródmiażdżowej. Powyższe zjawisko jest przede wszystkim wynikiem uszkodzenia śródbłonna kapilar, z następczym zwiększeniem jego przepuszczalności. Niejednokrotnie zaburzenie to współistnieje z hipotensją, której leczenie polega na podawaniu znacznych ilości płynów w trakcie tzw. resuscytacji płynowej oraz na stosowaniu leków wazoaktywnych [16]. Proces ten prowadzi do znacznego zwiększenia  $V_d$  antybiotyków hydrofilnych, takich jak  $\beta$ -laktamy, aminoglikozydy czy glikopeptydy, co może skutkować ryzykiem osiągnięcia przez nie stężeń subterapeutycznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku antybiotyków czasozależnych (np.  $\beta$ -laktamów), zwłaszcza w okresie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami, ponieważ może ograniczać efektywność terapii [17]. Podobna sytuacja ma również miejsce w przypadku stosowania antybiotyków stężeniazależnych (np. aminoglikozydów), które mogą nie osiągnąć wymaganych maksymalnych stężeń ( $C_{max}$ ), będących wielokrotnościami wartości MIC [18]. Dodatkowym czynnikiem, ograniczającym możliwość uzyskania terapeutycznych stężeń leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów w OIT, jest hipoalbuminemia. Powyższe zjawisko jest definiowane jako stężenie albuminy w surowicy niższe niż 2,5 mg/dl i jest ono obserwowane u 40–50% pacjentów OIT [19]. Występowanie hipoalbuminemii ma istotne znaczenie w przypadku stosowania antybiotyków o wysokim stopniu wiązania z białkami, takich jak np. ceftriaxon czy ertapenem, gdyż prowadzi do zwiększenia wolnej frakcji leku i potencjalnie przyspiesza jego eliminację.

Pacjenci we wstrząsie septycznym są szczególnie narażeni na zmiany klirensu otrzymywanych leków, co wynika z częstego występowania w tej populacji zaburzeń funkcjonowania nerek i/lub wątroby [20]. Bardzo częstym problemem wśród pacjentów OIT jest występowanie ostrego uszkodzenia nerek (ang. acute kidney disease, AKI), prowadzące do zmniejszenia klirensu nerkowego [21]. Pacjenci, u których doszło do rozwoju AKI, są często leczeni z zastosowaniem terapii nerkozastępczej, która w oddziałach intensywnej terapii zwykle przybiera formę ciągłej terapii nerkozastępczej (ang. Continuous renal replacement therapy – CRRT), natomiast stosowanie dializ przerywanych lub terapii hybrydowych jest zdecydowanie rzadsze [22]. Wpływ CRRT na parametry PK/PD stosowanych antybiotyków jest nie do końca wyjaśniony, gdyż jest zależny od wielu czynników. Leki lipofilne, które charakteryzują się dużą  $V_d$  ( $>1$  l/kg), a także te o dużym stopniu wiązania z białkami, są eliminowane w niewielkim stopniu w trakcie terapii nerkozastępczej. Przeciwnie, w przypadku stosowania antybiotyków hydrofilnych, osiągających wysokie stężenia w osoczu, należy oczekiwać istotnej eliminacji leku [23]. Warto w tym miejscu podkreślić fakt, że nasilona eliminacja antybiotyków hydrofilnych podczas CRRT będzie szczególnie istotna u pacjentów z hipoalbuminemią, u których występuje zwiększenie wolnej frakcji leku. Szacuje się, że u 10–50%

pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej w OIT nie udaje się uzyskać stężeń terapeutycznych wankomycyny oraz  $\beta$ -laktamów [24]. Powyższe dane potwierdzają konieczność indywidualnego dostosowywania dawek leków przeciwdrobnoustrojowych w tej populacji pacjentów.

Zmiana dawkowania leków u pacjentów z AKI jest powszechną praktyką wśród klinicystów. Najczęstszym postępowaniem jest redukcja dawek antybiotyku, tak aby zminimalizować ryzyko jego toksyczności. Znacznie mniejszą uwagę poświęca się natomiast zjawisku odwrotnemu, znanemu pod nazwą nasilonego klirensu nerkowego (ang. Augmented renal clearance – ARC), które może dotyczyć ponad połowy pacjentów w stanie krytycznym. Do wystąpienia ARC może dochodzić w wyniku zakażenia, urazu czy też ostrego zapalenia trzustki. Występuje ono także po interwencjach terapeutycznych, np. masywnych przetoczeniach płynów, czy po zastosowaniu leków rozkurczających naczyń (np. dobutamina). Występowanie ARC jest wynikiem zwiększonego przepływu krwi przez nerki w odpowiedzi na zwiększenie rzutu serca. Dochodzi wtedy do zwiększenia filtracji kłębuszkowej i nawet trzykrotnego zwiększenia klirensu antybiotyków hydrofilnych, co może skutkować tym, że nawet u 82% pacjentów z ARC nie uzyskuje się stężeń terapeutycznych przy standardowym dawkowaniu antybiotyków [25, 26].

Ciągła terapia nerkozastępcza jest tylko jednym z rodzajów leczenia u pacjentów krytycznie chorych, który może w znacznym stopniu wpływać na efektywność terapii antybiotykowej. Zapewnienie optymalnych dawek leków przeciwdrobnoustrojowych, u pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej, wymaga uwzględnienia wielu czynników wpływających na penetrację tych leków do przestrzeni pęcherzykowej [27]. Na szczególną uwagę zasługują chorzy, którzy wymagają zastosowania pozaustrojowego wspomaganie wymiany gazowej (ECMO). Zastosowanie ECMO może w znaczący sposób wpływać na parametry PK/PD stosowanych leków przeciwdrobnoustrojowych. Publikowane badania sugerują, że terapia ECMO wpływa na PK antybiotyków, m.in. poprzez zwiększenie  $V_d$ , zmiany klirensu oraz sekwestrację leku przez układ [28]. Powierzchnia układu ECMO, a zwłaszcza membrana oksygenatora, stanowi dodatkową objętość pozaustrojową. Dodatkowo jest to powierzchnia, na której – w zależności od użytych materiałów i zużycia układu – mogą być absorbowane cząsteczki leków. Prowadzi to do obniżenia stężenia antybiotyku w osoczu, jak też może stanowić ryzyko wzrostu jego toksyczności w późniejszym okresie, jeśli przy zastosowanych zwiększonych dawkach dochodzi do uwalniania cząstek leku początkowo związanych z układem [29]. Powoduje to, że osiągnięcie efektu terapeutycznego antybiotyków stosowanych u pacjentów poddawanych terapii ECMO wymaga dokładnego przeanalizowania cech fizykochemicznych stosowanego leku, zwłaszcza z uwzględnieniem czynników



zwiększających sekwestrację w układzie, jak np. lipofilność, stopień jonizacji czy wysoki stopień wiązania z białkami. Uwzględnić należy również kilka innych zmian patofizjologicznych, które bardzo często współistnieją u krytycznie chorego pacjenta z niewydolnością wielonarządową, który dodatkowo wymaga zastosowania terapii ECMO (patrz wyżej) [30]. W powyższej sytuacji klinicznej ustalenie optymalnego dawkowania antybiotyków utrudnia brak jasnych zaleceń co do konieczności modyfikacji dawki oraz ograniczona liczba badań, z których większość to badania *ex vivo* albo dotyczące populacji noworodkowej.

## INDYWIDUALIZACJA DAWKOWANIA ANTYBIOTYKÓW

Optymalizacja terapii przeciwdrobnoustrojowej u krytycznie chorych pacjentów powinna skutkować osiągnięciem korzystniejszych wyników leczenia. Należy pamiętać o tym, że badania rejestracyjne większości środków przeciwdrobnoustrojowych, jak również ustalenia dotyczące dawkowania, prowadzone są na zdrowych ochotnikach. Jest to populacja ludzi, u których można spodziewać się jednorodnych parametrów PK, ponieważ z zasady nie stwierdza się u nich zaburzeń charakterystycznych dla pacjentów OIT. Powyższe stwierdzenie powinno prowadzić do wniosku, że nie można bezkrytycznie ekstrapolować wyników badań prowadzonych na zdrowych ochotnikach na pacjentów z niewydolnością wielonarządową. Należy zwrócić również uwagę na fakt, że ustalanie dawek antybiotyków na podstawie tylko i wyłącznie wyników badań mikrobiologicznych, ale bez uwzględnienia zmienności parametrów PK/PD nie gwarantuje osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. W związku z powyższym w ciągu ostatnich lat prowadzone były badania nad modelami matematycznymi, które dzięki uwzględnieniu zmian PK/PD w konkretnych populacjach pacjentów pozwoliłyby na zwiększenie efektywności leczenia przeciwdrobnoustrojowego [8]. Takie zindywidualizowane podejście, oparte na modelach PK/PD, pozwoliło na wytyczenie dwóch kierunków optymalizacji antybiotykoterapii w OIT:

1. Dostosowanie dawki na bazie monitorowania stężenia leku (ang. therapeutic drug monitoring, TDM).
2. Zmodyfikowanie sposobu dawkowania leków poprzez zastosowanie większych dawek początkowych i podtrzymujących czy też stosowanie infuzji przedłużonych lub ciągłych.

W ostatnich latach ukazało się wiele prac naukowych poświęconych potencjalnym korzyściom z prowadzenia leczenia przeciwdrobnoustrojowego w OIT na podstawie TDM [31]. Narzędzie to było tradycyjnie wykorzystywane w celu optymalizacji dawek leków o niskim indeksie terapeutycznym, co pozwoliło na zminimalizowanie ryzyka

wystąpienia toksyczności. Wielu badaczy uważa, że TDM powinno być stosowane w celu zwiększenia efektywności antybiotykoterapii, szczególnie u pacjentów z dużą zmiennością parametrów PK, wynikającymi m.in. ze zmian patofizjologicznych. Powyższe stwierdzenie wynika z faktu, że w takich sytuacjach ocena zależności dawka – efekt może być utrudniona [32]. Metoda ta polega na ocenie osoczowego stężenia antybiotyku, które klinicysta interpretuje w kontekście osiągnięcia stężenia terapeutycznego, co pozwala na bieżące modyfikowanie stosowanej dawki. Oceniając ekspozycję na antybiotyk, nie można pominąć faktu, że tylko niezwiązana frakcja leku jest mikrobiologicznie aktywna. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leków o wysokim stopniu wiązania z białkami [33]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o wykorzystaniu TDM w optymalizacji efektu terapii  $\beta$ -laktamami, aminoglikozydami, glikopeptydami czy linezolidem, jednak tylko nieliczne z nich wykazały poprawę rokowania u pacjentów krytycznie chorych [34]. Niektórzy badacze sugerują, że TDM powinno być stosowane rutynowo u pacjentów poddawanych CRRT czy ECMO, jednak obecnie jest to możliwe w bardzo ograniczonych przypadkach, m.in. z powodu ograniczonej dostępności zestawów do szybkiego oznaczania poziomów antybiotyków w laboratoriach szpitalnych [35].

Dostępnych jest wiele badań farmakokinetycznych, które używają symulacji dawkowania leków, celem wyznaczenia optymalnych parametrów PK/PD. W celu stworzenia modelu populacyjnego na określonej grupie pacjentów wykorzystuje się metody statystyczne, w tym model regresji nieliniowej. Powyższe badanie prowadzone są na bazie pobierania próbek krwi w określonych interwałach czasowych, podczas prowadzenia antybiotykoterapii. Następnie wyznaczane jest stężenie osoczowe leku względem czasu jego stosowania i po uwzględnieniu charakterystyki pacjenta, np. wieku, płci, klirensu kreatyniny czy też stosowania terapii pozaustrojowych, oraz opracowywany jest model PK. Przykładem tego typu badań jest praca oceniająca efektywność zastosowania wysokich dawek tygecykliny u pacjentów z sepsą, dzięki której udało się stworzyć model farmakokinetyczny pozwalający na prowadzenie symulacji zastosowania tego antybiotyku u pacjentów w OIT [36]. Większość z dostępnych w literaturze danych dotyczących dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych w populacji pacjentów w stanie krytycznym pochodzi z badań prowadzonych na podstawie symulacji Monte Carlo. Jest to model matematyczny, oparty na obliczeniach komputerowych, jednocześnie analizujący wiele zmiennych celem oszacowania prawdopodobieństwa osiągnięcia zamierzonych parametrów PK/PD [37]. Analizując ww. prace, należy mieć świadomość, że są one formą adaptacji wyników indywidualnych do całej populacji pacjentów krytycznie chorych. W związku z powyższym ich dużym ograniczeniem jest fakt, że zazwyczaj są one opracowywane na małej grupie pacjentów charakteryzujących się

dużą zmiennością parametrów PK. Pomimo tego ich użycie wydaje się bardziej odpowiednie niż adaptowanie modeli stosowanych dla populacji pacjentów bez niewydolności wielonarządowej, w celu optymalizacji leczenia w warunkach OIT [10].

Oparcie antybiotykoterapii na znajomości parametrów PK/PD spowodowało zmiany sposobu dawkowania niektórych grup leków przeciwdrobnoustrojowych. Przykładem są aminoglikozydy, które obecnie dawkuje się raz dziennie, co doprowadziło do poprawy ich skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa (7). Wykazano, że w grupie pacjentów septycznych, u których jest stosowana CRRT, zastosowanie amikacyny w dawce początkowej 15 mg/kg nie pozwala na osiągnięcie pożądanego PK/PD. Według autorów optymalna dawka amikacyny dla tej grupy pacjentów to 25–35 mg/kg. Pozwala ona na optymalizację wyników leczenia przy minimalnym ryzyku wystąpienia nefrotoksyczności (38). Poprzez analogię także w przypadku wykorzystania w terapii innego z aminoglikozydów; tobramycyny, na którą warto zwrócić uwagę, bo jest już dostępna w Polsce, zaleca się stosowanie również wysokich dawek raz dziennie.

Kolejną grupą antybiotyków, w której zmiana sposobu dawkowania na bazie licznych badań farmakokinetycznych może przynieść korzyść pacjentom, są  $\beta$ -laktamy. W tej grupie antybiotyków wydłużenie czasu infuzji pozwala na utrzymanie docelowego stężenia antybiotyku (ang. target plasma concentration –  $C_p$ ) ponad wartościami MIC przez odpowiednio długi czas. Pomimo licznych badań nie udało się ustalić, czy konieczne jest stosowanie ciągłej infuzji, aby utrzymać  $C_p > MIC$  przez cały czas trwania leczenia. Publikowane ostatnio randomizowane badania wykazały potencjalne korzyści ze stosowania ciągłej infuzji  $\beta$ -laktamów u pacjentów z ciężką sepsą [39]. Niestety, powyższe spostrzeżenia nie zostały potwierdzone w metaanalizach, które nie wykazały jednoznacznej przewagi ciągłej infuzji nad wlewami przedłużonymi trwającymi 40–50% czasu pomiędzy dawkami. Wykazano natomiast, że obie strategie dawkowania antybiotyków  $\beta$ -laktamowych znacznie zwiększają szansę osiągnięcia odpowiednich wartości PK/PD w stosunku do standardowego dawkowania w postaci bolusów [40]. Znajomość właściwości farmakokinetycznych antybiotyków hydrofilnych, jakimi są  $\beta$ -laktamy, nakazuje zwrócenie uwagi także na wolniejszą penetrację tych leków do tkanek np. w przypadku infekcji w układzie oddechowym. Wynika to m.in. ze znacznego wzrostu  $V_d$  u pacjentów septycznych, a tym samym zmniejszenia docelowego stężenia antybiotyku w osoczu przy stosowaniu standardowych dawek [41]. W związku z powyższym jedna z zasad optymalizacji terapii przy użyciu tej grupy antybiotyków polega na zastosowaniu wysokich dawek początkowych w połączeniu z następczą infuzją o przedłużonym czasie trwania. Niestety, efektywność kliniczna opisanych powyżej zmian sposobu dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych znalazła potwierdzenie

tylko w nielicznych badaniach o niskiej jakości [42, 43]. Jednocześnie inne doniesienia sugerują, że zmieniony sposób dawkowania  $\beta$ -laktamów pozwala osiągnąć korzyści kliniczne tylko w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o wysokich wartościach MIC. Wydaje się więc, że klinicyści powinni ocenić, czy w konkretnym przypadku należy zmieniać sposób dawkowania leku przeciwdrobnoustrojowego, z powodu zwiększonego ryzyka niepowodzenia terapeutycznego [44].

Przedmiotem dyskusji jest także kwestia przewagi zastosowania wankomycyny w ciągłej infuzji nad stosowaniem dawek podzielonych. Nie udało się udowodnić, że ciągła infuzja wankomycyny skutkuje zwiększeniem jego skuteczności klinicznej, chociaż stwierdzono, że ograniczone jest wtedy jej działanie nefrotoksyczne [45]. Należy podkreślić fakt, że obecnie zalecany sposób podawania wankomycyny u pacjentów w stanie krytycznym to stosowanie jej w ciągłej infuzji w dawce 10–40 mg/kg/dobę, poprzedzone dawką wysycającą 15–20 mg/kg, tak aby stężenie leku w surowicy wynosiło 20–30 mcg/l. Stosowane dawki wankomycyny powinny być także dostosowane do funkcji nerek oraz uwzględnić stosowanie CRRT [46].

Przewaga stosowania ciągłej infuzji nad dawkami w bolusach była też przedmiotem badań w przypadku linezolidu, stosowanego u pacjentów septycznych. Z uwagi na właściwości PK tego antybiotyku, takie jak mała masa cząsteczkowa, niska  $V_d$  i niski stopień wiązania z białkami, lek ten jest łatwo usuwany w trakcie terapii nerkozastępczej, co może powodować dużą zmienność jego parametrów PK/PD. Wykazano, że stosowanie ciągłej infuzji poprzedzonej wysoką dawką początkową pozwala na utrzymanie stabilniejszych i przekraczających punkt odcięcia stężeń leku [47]. Zwracano także uwagę na fakt, że stosowanie linezolidu w ciągłej infuzji skutkowało lepszą penetracją antybiotyku do tkanki płucnej [47].

## WNIOSKI

Adekwatne stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych w warunkach OIT jest dużym wyzwaniem ze względu na duże różnice w farmakokinetyce leków w stosunku do zdrowej populacji, któremu towarzyszy wysokie ryzyko zakażenia patogenami o zmniejszonej wrażliwości. Dostępnych jest wiele badań opisujących wpływ zmian patofizjologicznych zachodzących w sepsie na osiągnięte parametry PK/PD antybiotyku, z których wynika, że zastosowanie u tych pacjentów standardowego dawkowania, nie tylko ogranicza możliwość pozytywnej reakcji na leczenie, ale może także prowadzić do selekcji szczepów opornych. Zjawiska te sprawiają, że kluczowym zagadnieniem wydaje się indywidualizacja dawkowania antybiotyków u pacjentów OIT. Wobec braku dostępnych algorytmów dawkowania

leków przeciwdrobnoustrojowych w tej grupie pacjentów konieczne jest zastosowanie modeli populacyjnych opracowanych na podstawie analizy Monte Carlo oraz stosowanie TDM na zdecydowanie większą niż obecnie skalę. Potrzebne są także dalsze wielośrodkowe badania kliniczne, które zgodnie z wyżej wymienionymi metodami pozwolą na opracowanie metod zwiększania adekwatności stosowanego dawkowania i prawdopodobieństwa osiągnięcia właściwych parametrów PK/PD.

KONFLIKT INTERESÓW: Mirosław Czuczwar otrzymywał honoraria za przeprowadzanie wykładów i szkoleń dla firm farmaceutycznych produkujących antybiotyki: Astellas, Fresenius Kabi, MSD, Pfizer.

## PIŚMIENNICTWO

- Kübler A, Adamik B, Ciszewicz-Adamczka B i wsp. Severe sepsis in intensive care units in Poland – a point prevalence study in 2012 and 2013. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47(4):315–319 [doi: 10.5603/AIT.2015.0047].
- European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2013, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>.
- Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS i wsp. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(1):57–62 [doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.12.009].
- Valenza G, Seifert H, Decker-Burgard S i wsp. Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(3):255–258 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.10.015].
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1–12 [doi: 10.1086/516284].
- Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of „bug and drug“. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289–300 [doi: 10.1038/nrmicro862].
- Pea F, Viale P, Pavan F i wsp. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(12):997–1038 [doi: 10.2165/00003088-200746120-00003].
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM i wsp. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):79–86 [doi: 10.1086/510079].
- Vincent JL, Bassetti M, François B i wsp. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2017;20(1):133 [doi: 10.1186/s13054-016-1285-6].
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J i wsp. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14(6):498–509 [doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2].
- Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006;42(12):1764–1771 [doi: 10.1086/504383].
- Kumar A, Roberts D, Wood KE i wsp. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *CritCareMed* 2006;34(6):1589–1596 [doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9].
- Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 2):S72–S81 [doi: 10.1086/499405].
- Hoo GS, Liew YX, Kwa AL. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian J Med Microbiol* 2017;35(3):340–346 [doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_17\_278].
- Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(4):294–301 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.015].
- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS i wsp. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(2):156–163 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.008].
- Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(1):1–8 [doi: 10.1007/s40262-012-0018-5].
- Mouton JW, Jacobs N, Tiddens H i wsp. Pharmacodynamics of tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(2):123–127 [doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.02.011].
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N i wsp. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Eng J Med* 2004;350(22):2247–2256 [doi: 10.1056/NEJMoa040232].
- Udy AA, Varghese JM, Altukroni M i wsp. Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142(1):30–39 [doi: 10.1378/chest.11-1671].
- Bagshaw SM, George C, Dinu I i wsp. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1203–1210 [doi: 10.1093/ndt/gfm744].
- Jamal JA, Economou CJ, Lipman J i wsp. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(5):460–471 [doi: 10.1097/MCC.0b013e32835685ad].
- Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX i wsp. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(2):385–391.
- Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS i wsp. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy – a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 2012;40(5):1523–1528 [doi: 10.1097/CCM.0b013e318241e553].
- Felton TW, Hope WW, Roberts JA. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79(4):441–447 [doi: 10.1097/CCM.0b013e318241e553].
- Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(9):539–543 [doi: 10.1038/nrneph.2011.92].
- Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(10):637–664 [doi: 10.2165/11594090-000000000-00000].
- Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA i wsp. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2018;10(Supl 5):S629–S641 [doi: 10.21037/jtd.2017.09.154].
- Shekar K, Roberts JA, McDonald CI i wsp. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an ex vivo study. *Crit Care* 2015;19:164 [doi: 10.1186/s13054-015-0891-z].
- Shekar K, Fraser JF, Taccone FS i wsp. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care* 2014;18(6):565 [doi: 10.1186/s13054-014-0565-2].
- Scaglione F, Esposito S, Leone S i wsp. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2009;34(2):394–400 [doi: 10.1183/09031936.00149508].

32. Roberts JA, Norris R, Paterson DL i wsp. Therapeutic Drug Monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(1):27–36 [doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x].
33. Wong G, Briscoe S, Adnan S i wsp. Protein Binding of  $\beta$ -Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients: Can We Successfully Predict Unbound Concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(12):6165–6170 [doi: 10.1128/AAC.00951-13].
34. Pea F, Brollo L, Viale P i wsp. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(4):971–975 [doi: 10.1093/jac/dkg147].
35. Slayer L, Cotton F, Taccone FS i wsp. Recommended  $\beta$ -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011;15(3):R137 [doi: 10.1186/cc10257].
36. Borsuk-De Moor A, Rypulak E, Potręć B i wsp. Population pharmacokinetics of high-dose tigecycline in patients with sepsis or septic shock. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2018;62(4):e02273–e02317 [doi: 10.1128/AAC.02273-17].
37. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):227–231 [doi: 10.1093/jac/dkq449].
38. Taccone FS, de Backer D, Laterre PF i wsp. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(6):531–535 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.026].
39. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS i wsp. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):236–244 [doi: 10.1093/cid/cis856].
40. Lodise TP, Sorgel F, Melnick D i wsp. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011; 55: 1606–1610 [doi: 10.1128/AAC.01330-10].
41. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1009–1034 [doi: 10.2165/00003088-200544100-00002].
42. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):357–363 [doi: 10.1086/510590].
43. Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP i wsp. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother*. 2013;47(2):170–180 [doi: 10.1345/aph.1R523].
44. Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A i wsp. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):581–589 [doi: 10.1016/S1473-3099(05)70218-8].
45. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(1):28–35 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019].
46. Waineo MF, Kuhn TC, Brown DL. The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(3):259–265 [doi: 10.1111/jcpt.12270].
47. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI i wsp. Linezolid pharmacokinetic/ pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*, 2008;31(2):122–129 [doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009].
48. De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M i wsp. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):103–110 [doi: 10.1007/s00134-014-3550-y].