

# Antybiotykoterapia w stanach ciężkich na OIOM

...okiem farmakologa klinicznego

dr n. med. Marcin Bitel

Specjalista chorób wewnętrznych i farmakologii klinicznej

Katedra i Zakład Farmakologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
oraz  
Pomorskie Centrum Toksykologii

Kontakt e-mail: [marcinbitel@gmail.com](mailto:marcinbitel@gmail.com)

# Antybiotykoterapia na OIOM

- Antybiotyki to jedne z najczęściej stosowanych leków na OIOM.
- Dobór odpowiedniego antybiotyku i dawki, w aspekcie spektrum, ale także farmakokinetyki leku ma w takich przypadkach duże znaczenie kliniczne.
- Pomimo odpowiednich standardowych schematów dawkowania, może wystąpić niepowodzenie leczenia z powodu **nieuzyskania odpowiednich stężeń w miejscu zakażenia ze względu na zmiany w jego farmakokinetyce** u pacjenta OIOM.

# Ciężkie zakażenia w OIOM

- Najważniejsze w leczeniu pacjentów z sepsą jest koncepcja, że sepsa to nagły przypadek medyczny.
- Jak w przypadku politraumy, ostrego zawału mięśnia sercowego i udaru, wczesna identyfikacja i odpowiednie natychmiastowe leczenie w pierwszych godzinach po wystąpieniu posocznicy poprawia wyniki.

Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374  
Surviving Sepsis Campaign: Association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43:3–12  
Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: A Critical Care Medicine Special Article systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; 10:e0125827  
The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: Results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41:1620–1628

# Procedury zalecane w ciągu 1 godziny od przyjęcia pacjenta z objawami sepsy

- Measure lactate level. Remeasure if initial lactate is  $>2$  mmol/L.
- Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics.
- Administer broad-spectrum antibiotics.
- Begin rapid administration of 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate  $\geq 4$  mmol/L.
- Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP  $\geq 65$  mm Hg.

*\*“Time zero” or “time of presentation” is defined as the time of triage in the Emergency Department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with all elements of sepsis (formerly severe sepsis) or septic shock ascertained through chart review.*

# Pobranie posiewów krwi

- **Pobranie krwi na posiew przed podaniem antybiotyków!**
- Wyjałowienie może nastąpić w ciągu kilku minut od pierwszej dawki odpowiedniego środka przeciwdrobnoustrojowego, tak więc przed podaniem antybiotyku konieczne jest pobranie próbek w celu optymalizacji identyfikacji patogenów i poprawy wyników
- Odpowiednie hodowle krwi obejmują co najmniej dwa zestawy (tlenowe i beztlenowe).
- Podawanie odpowiedniej terapii antybiotykowej nie powinno być opóźnione w celu uzyskania posiewów krwi.

Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2013; 56:790–797

Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: Defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics 2001; 108:1169–1174

# Antybiotykoterapia

- **Natychmiastowe** rozpoczęcie empirycznej terapii o szerokim spektrum działania z jednym lub więcej dożylnym środkiem przeciwdrobnoustrojowym w celu objęcia wszystkich prawdopodobnych patogenów.
- Empiryczna terapia przeciwdrobnoustrojowa powinna zostać zawężona po identyfikacji i ocenie wrażliwości patogenu.
- **Związek pomiędzy wczesnym podawaniem antybiotyków w przypadku podejrzenia zakażenia i odpowiedni dobór antybiotyków pozostaje zasadniczym aspektem wysokiej jakości leczenia sepsy.**
- Jeśli następnie udowodniono, że nie istnieje zakażenie, należy zaprzestać stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 2014; 42:1749–1755

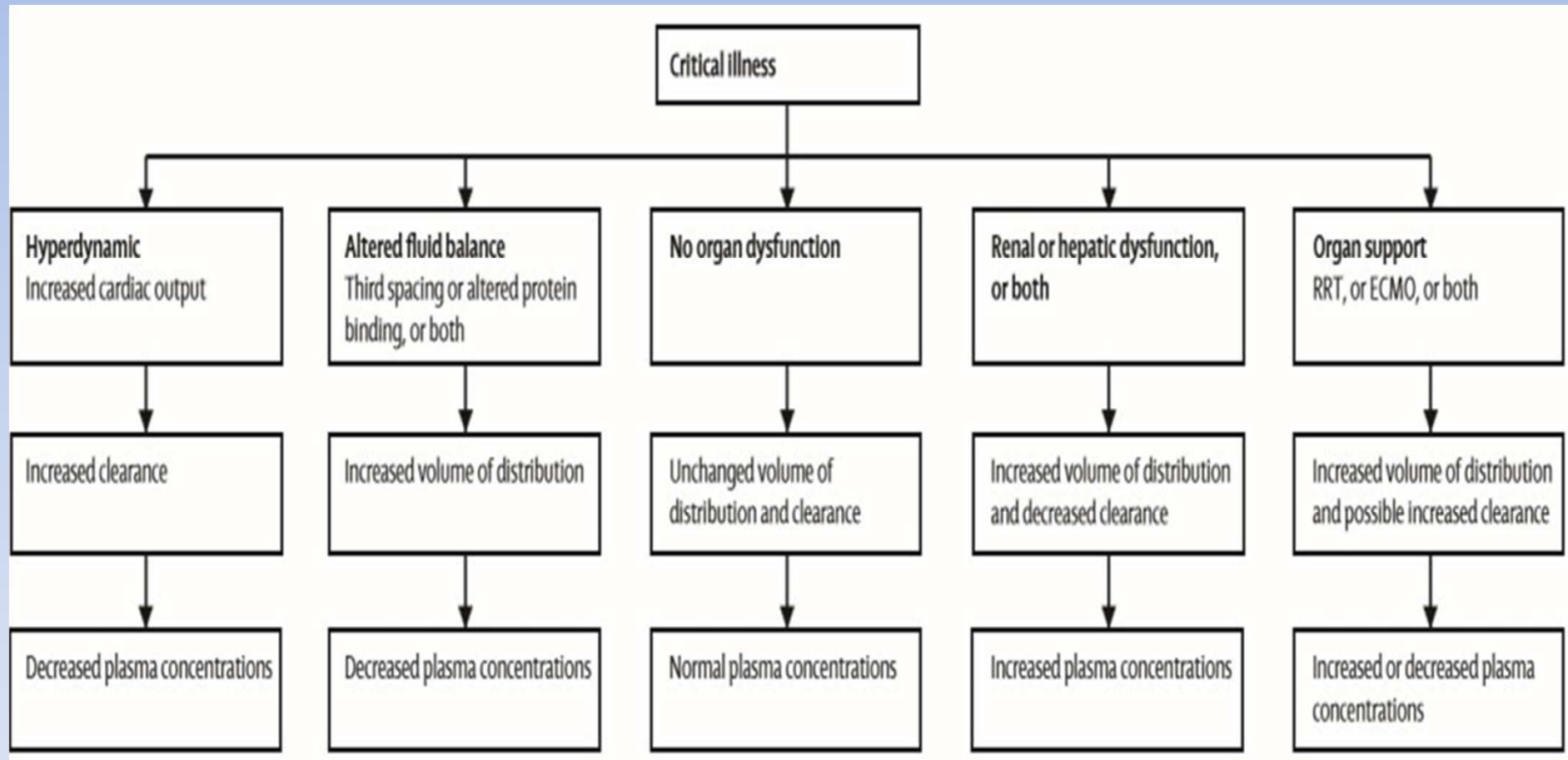
Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1589–1596

Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. Crit Care Med 2016; 44:e234–e235

# Wszystko super... ale..

- Niestabilny hemodynamicznie pacjent w OIOM nie jest „standardowy”
- Jakie odmienności w stosunku do pacjentów „stabilnych”?
- Czy te „odmienności” wpływają na farmakokinetykę podawanych antybiotyków i w efekcie na efekty leczenia?

# Fizjologia vs farmakokinetyka we wstrząsie septycznym





# Objętość dystrybucji

- Leki hydrofilne
  - $V_d$  zbieżne z TBW (0.2-0.7 L/kg)
  - (wyjątek – aminoglikozydy u otyłych)
- Leki lipofilne
  - duże  $V_d$
  - Większe  $V_d$  u otyłych
  - Leki lipofilne mają dobrą dystrybucję do wszystkich tkanek
  - Ważna rola dawek nasycających
  - $V_d$  może być rosnąć proporcjonalnie do ciężkości stanu

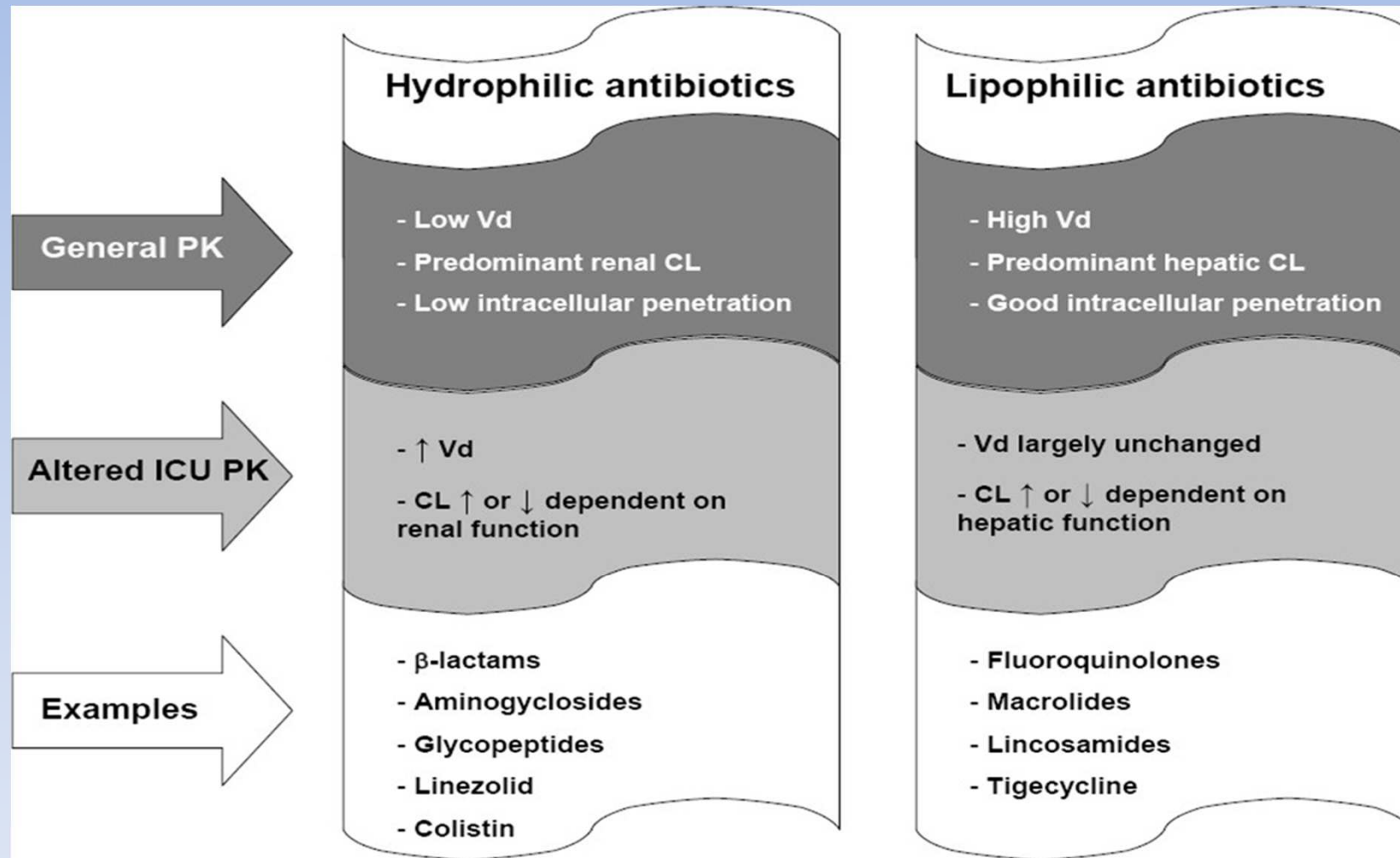
# Podział antybiotyków

Hydrofilne	Lipofilne
<p>β-laktamy Glikopeptydy Aminoglikozydy Polimyksyny Fosfomycyna Daptomycyna</p>	<p>Makrolidy Fluorochinolony Tetracykliny Linezolid Rifampicyna Linkozamidy Tigecyklina Trimetoprim/sulfametoksazol</p>
<p>LBW; IBW; ABW Większy pacjent – większa objętość całkowita wody = większa Vd (EBW to w 30% woda)</p>	<p>TBW Większy pacjent – większa ilość tłuszczu = większa Vd</p>

# Dystrybucja – „resuscytacja płynowa”

- Pacjenci w stanie krytycznym mają zwykle  $\uparrow V_d$
- Niestabilność hemodynamiczna wymaga
  - podawania płynów infuzyjnych w celu podtrzymania ciśnienia tętniczego.
  - Stosowania amin presyjnych
  - Stosowania leków inotropowo-dodatnich
- Krystaloidy (NaCl, glucose) często powodują obrzęki obwodowe
- $\uparrow$  wody pozakomórkowej =  $\uparrow V_d$  leków =  $\downarrow$  stężenia leków =  $\downarrow$  efektów leczenia.

# Zmiany PK u pacjentów OIOM



# Dystrybucja w hipoalbuminemii

- Hipoalbuminemia u pacjentów w stanie krytycznym - 40-50%.
  - Prowadzi do zwiększenia niezwiązanej frakcji leku.
  - Zwiększenie frakcji wolnej zwiększa ( $V_d$ ) i klirens (CL) leku, co przekłada się na niższe stężenia terapeutyczne.
- U pacjentów z ciężką hipoalbuminemią:
  - 2-krotny  $\uparrow$   $V_d$  i CL ceftriaksonu (wiązanie białka 85-95%) i ertapenemu (wiązanie białka 85-95%),
  - $\uparrow$   $V_d$  i CL innych silnie związanych z białkami leków jak: teikoplanina, aztreonam, kwas fusydowy lub daptomycyna, w porównaniu ze osobami zdrowymi.

# Zmiany w wydalaniu leków = zmiany $T_{1/2}$

- Obniżony klirens nerkowy
  - Zmniejszenie dawki podtrzymującej
- Zwiększony klirens nerkowy
  - Sepsa (pacjent hiperkinetyczny), urazy, oparzenia
  - Zwiększony CrCl przy niezmięniwej Cr w surowicy
- Dynamiczna zmienność funkcji nerek
- Wzór Cockrofta-Gaulta nie odzwierciedla aktualnego ClCr u pacjentów w stanach ciężkich – zalecane użycie CrCl zmierzonego w oparciu o Cr w moczu (dopuszczalne użycie wzoru C-G do 6 godziny)
- Pacjent może wymagać CRRT lub HD

$$T_{1/2} = \frac{0.693 \times Vd}{Cl}$$

# Zwiększony klirens nerkowy

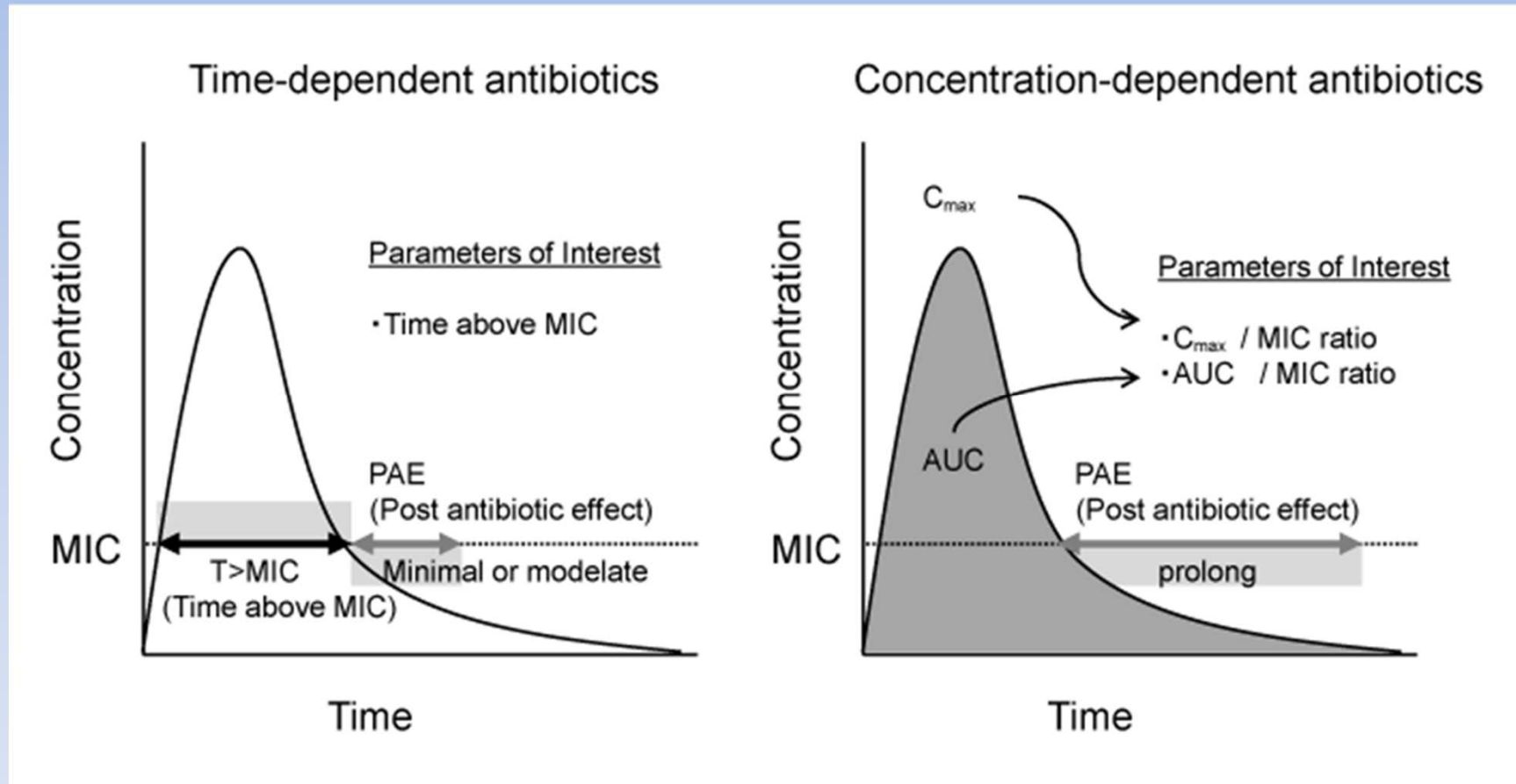
- $CrCl > 130$  ml / min (przy użyciu Cr w moczu)
- Często u pacjentów po przyjęciu na OIT
  - Infekcja i stany zapalne
  - Podawanie płynów
  - Wazopresory i leki inotropowe
- $\uparrow$ GFR,  $\uparrow$  Cl leków wydalane przez nerki (leki hydrofilowe)
  - Możliwość przedawkowania
- $\uparrow$  Cl typowo obserwowany u pacjentów z  $\uparrow$  perfuzją nerkową
  - Oparzenia, sepsa, urazy, młodzi ludzie
  - Wysoki ClCr w obecności normalnego Cr!

# Ostre uszkodzenie nerek (AKI)

- Częste - związany z wyższą chorobowością i śmiertelnością
- Trudne do oceny u pacjentów w stanie krytycznym
  - Użyj kreatyniny w moczu, kreatyniny w osoczu i wydalania moczu
  - Przy AKI z powodu hipoperfuzji może być wymagane zwiększenie dawki antybiotyków podczas fazy poliurii, nawet jeśli biomarkery pozostają niezmienione
- Klirens beta-laktamów i glikopeptydów jest bezpośrednio skorelowany z GFR
  - TDM jest przydatny - jeśli jest dostępny
- Dostosowanie dawki w oparciu o wytyczne jest oparte zwykle na pacjentach hemodynamicznie stabilnych, dlatego należy dokładnie rozważyć dostosowanie dawek
- Może być wymagana RRT (należy dostosować dawki)



# PD antybiotyków



# Podział antybiotyków ze względu na zależność stężenie/MIC

Działanie	Antybiotyk	Skuteczne wartości PK/PD u pacjentów krytycznie chorych
zależne od stężenia i przedłużony efekt poantybiotykowy	aminoglikozydy fluorochinolony ketolidy metronidazol	C <sub>max</sub> /MIC: 10 AUC/MIC: >125 AUC/MIC: nieokreślone AUC/MIC: >70
zależne od czasu i minimalny efekt poantybiotykowy	β-laktamy fosfomycyna linezolid	T >MIC: 70–100% T >MIC: 60–70% T >MIC 85%; AUC/MIC >80
zależne od czasu i umiarkowane do przedłużonego efektu poantybiotykowego	wankomycyna makrolidy azytromycyna klindamycyna tigecyklina	AUC/MIC: 400 T >MIC: nieokreślone AUC/MIC: nieokreślone T >MIC: nieokreślone AUC/MIC: nieokreślone

# $C_{\max}/\text{MIC}$

- Cel - wysokie "szczytowe" stężenie zapewniające zabicie bakterii, a następnie duży odstęp między dawkami w celu wykorzystania efektu poantybiotykowego (PAE)
  - np. Aminoglikozydy
- Dane in vitro sugerują stosunek  $C_{\max}:\text{MIC}$  10
  - Dawkowanie gentamycyny 7 mg / kg = zwykle osiągnięcie ww celu
- Wysokie  $C_{\min}$  i AUC są związane z toksycznością
- Zwiększone  $V_d$  u pacjentów w stanie krytycznym
- Niezbędne monitorowanie (TDM)

# AUC/MIC

- Cel:
  - osiągnąć wysokie  $C_{\max}$
  - wykorzystać TDM (jeśli dostępne), aby utrzymać  $C_{\text{trough}} > \text{MIC}$
  - np. Fluorochinolony

# T>MIC

- Cel:
  - utrzymać T>MIC przez jak najdłuższy czas

## Beta-laktamy

	T>MIC	
	Efekt bakteriobójczy	Efekt bakteriostatyczny
Penicyliny	50 %	30 %
Cefalosporyny	50-70 %	40 %
Karbapenemy	40 %	20 %

- Zwiększona częstość dawkowania zwiększa T>MIC
  - Przedłużone infuzje
  - Wlew ciągły

**STABILNOŚĆ PREPARATÓW!**

Farmakolog pogadał, ale...  
co z tego wynika dla klinicysty...



# Aminoglikozydy (AG)

- Amikacyna: 15 mg/kg w Polsce (25 mg/kg?)
  - W wieloośrodkowym badaniu z udziałem 80 pacjentów podawanie 25 mg/kg amikacyny pozwoliło uzyskać odpowiednie  $C_{max}$  tylko u 70% pacjentów

Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2010;14:R53.

- Gentamycyna 5 mg/kg (7 mg/kg?)
- Zalecenia:
  - Dla pacjentów o  $TBW < 125\% IBW$  – użyj  $TBW$
  - Dla otyłych w oparciu o:
$$DW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$$
  - Częstość dawkowania ustala się na podstawie  $CrCl$

# Częstość dawkowania AG

CrCl (mL/min)	Kolejne dawki
≥60	co 24 godz.
40–59	co 36 godz.
20–39	co 48 godz.
<20	Zalecane użycie innego schematu dawkowania

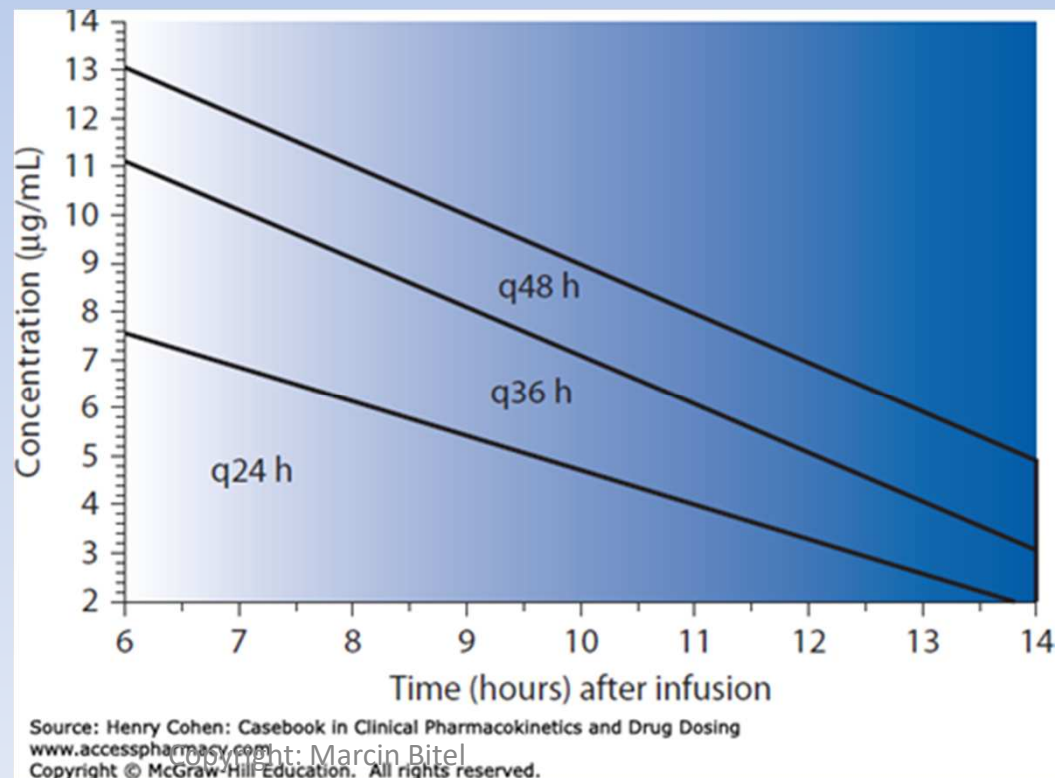
**Dawkowanie 1x/dobę może również nie być odpowiednie dla pacjentów ze:**

- zwiększonym klirensem (np. oparzenia z udziałem > 20% powierzchni ciała pacjenta, ciążą)
- zmiennymi parametrami farmakokinetycznymi (tj. ciąża, noworodki i dzieci, wodobrzusze, hemodializa).



# Zmiany dawkowania AG w czasie terapii

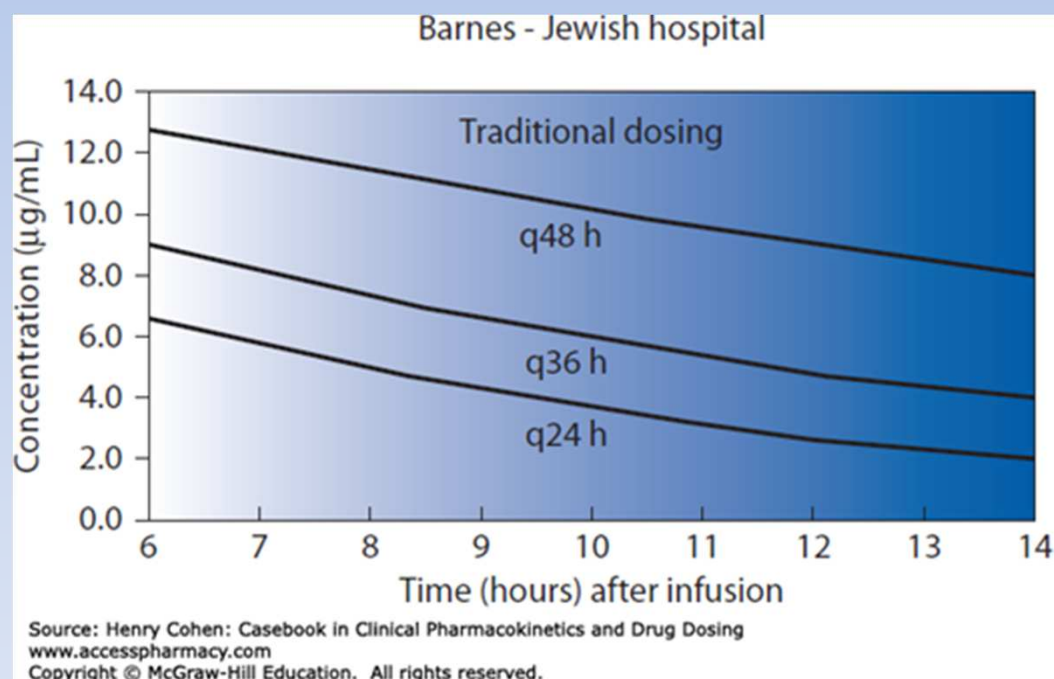
- Przy dawkowaniu 1x/dobę, ocena  $C_{\text{trough}}$  pozwala na modyfikację dawek
- Nicolau et al; Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(3):650–655
- Gentamycyna  
7 mg/kg



# Zmiany dawkowania AG w czasie terapii

- Bailey et al.; Clin Infect Dis. 1997;24:786–795

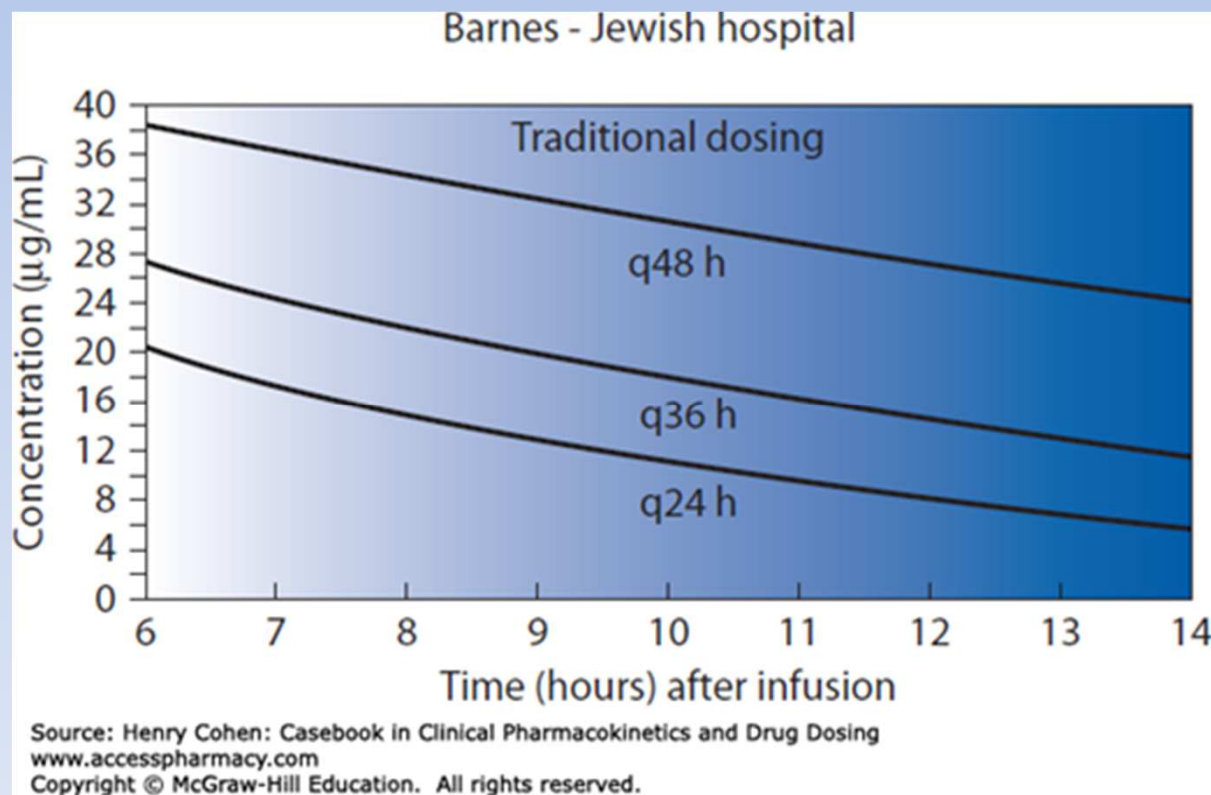
- Gentamycyna  
5 mg/kg



# Zmiany dawkowania AG w czasie terapii

- Bailey et al.; Clin Infect Dis. 1997;24:786–795

- Amikacyna  
15 mg/kg



# Modyfikacja dawki AG przy dawkowaniu konwencjonalnym

- Konwencjonalne schematy dawkowania wymagają oceny  $C_{\max}$  i  $C_{\text{trough}}$  w surowicy, najlepiej gdy pacjent osiągnie stan stacjonarny.
- Za pomocą tych zmierzonych wartości można obliczyć stałą szybkości eliminacji, okres półtrwania i objętość dystrybucji.
- Pozwala to na ustalenie nowego schematu dawkowania
  - Proces jest czasochłonny i żmudny
  - Problemem organizacyjny, jest pobieranie krwi w odpowiednich porach aby uzyskać właściwe  $C_{\max}$  i  $C_{\text{trough}}$

# Kalkulatory

<http://clincalc.com/Aminoglycoside/>

## Drug Parameters

Aminoglycoside

Gentamicin

Dosing Method ?

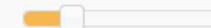
Extended Conventional

Goal peak ?



8 mcg/mL

Goal trough ?



1 mcg/mL

## Patient Parameters

Height  in  cm

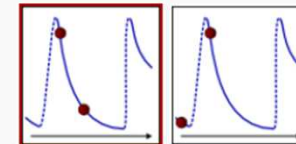
Weight  kg  lbs

Gender  Male  Female

## Dose by Level

Empiric Dosing Dose By Level

Provide patient-specific dosing recommendations based on one or more drug levels.



	Level	Date / Time
Dose ✖	--	<input type="text"/>
First level	<input type="text"/> mcg/mL	<input type="text"/>
Second level	<input type="text"/> mcg/mL	<input type="text"/>

Reset

Calculate

# Piperacylina/tazobaktam

- Zalecana dawka 4,5 g co 6 godz.
- Rozważ podawanie w przedłużonym wlewie trwającym 3 – 4 godzin – zwiększa to prawdopodobieństwo uzyskania bakteriobójczego  $T > MIC$ 
  - Stabilność/rozpuszczalność preparatów generycznych??
- U pacjentów z niewydolnością nerek:
  - CrCl 20 – 40 ml/min – 4,5g co 8 godz.
  - CrCl <20 ml/min – 4,5 g co 12 godz.
  - HD: dodatkowa dawka 2,25 g po każdym zabiegu
  - CRRT: 4,5 g co 8 godz.

# Cefalosporyny

- Cefotaksym
  - Użyj zwiększonej dawki 2 g co 6 – 8 h
  - Max. dawka wg ChPL: 12 g/ dobę w 6 dawkach
- Ceftriakson
  - zalecane podawanie 1 g co 12 godz. (pierwsza dawka 2g!)
  - Można zwiększyć do max. 4g/dobę
- Cefepim
  - 2 g co 8 – 12 godz. w zależności od ciężkości zakażenia
  - Dawkę należy zredukować proporcjonalnie do ClCr
  - U pacjentów z HD i CRRT należy stosować dodatkowe dawki
- Cefazolina
  - Zalecane podawanie 2 g co 6 godz.
  - ChPl: 1-1,5g 4 x dziennie, można zwiększyć max. do 12g/dobę

# Karbapenemy

- Meropenem
  - 2 g dawka wstępna następnie 4 g/dobę
  - najlepiej w dawkach podzielonych co 8 godz. i przedłużonym wlewie
  - Niewydolność nerek
    - CrCl 26 – 50 ml/min – dawka należna co 12 godz.
    - CrCl 10 – 25 ml/min – ½ dawki należnej co 12 godz.
    - CrCl <10 ml/min – ½ dawki co 24 godz.
    - Ograniczone dane dotyczące stosowania dawki 2g w niewydolności nerek



# Karbapenemy

- Imipenem/cilastatyna
  - 2g co 6 – 8 godz.
  - max. dawka dobową 8 g/d w 4 dawkach
  - Ciągła infuzja?? A stabilność???
- Pacjenci z niedowagą
  - Dawka= TBW (kg) x dawka standardowa / 70
- Niewydolność nerek – modyfikacja dawki do CrCl
  - 31–70 ml/min – 500 mg co 6–8 h,
  - 21–30 ml/min – 500 mg co 8–12 h,
  - 0–20 ml/min – 250–500 mg co 12 h. (dawki 500 mg ↑ ryzyko drgawek)
  - =<5 ml/min, nie podawać i.v., jeżeli HD nie planowana w ciągu 48 h.
  - Przy HD i CrCl =<5 ml/min, dawki jak przy CrCl 6–20 ml/min.

# Stabilność beta-laktamów

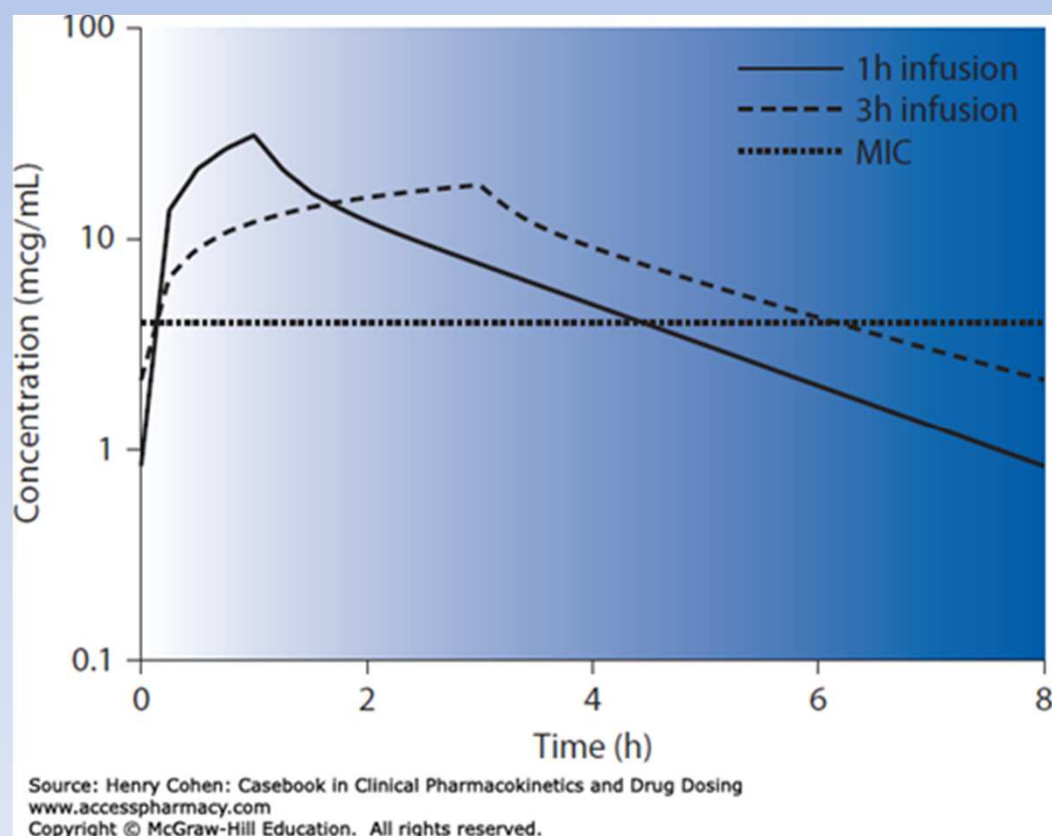
- **Aztreonam, piperacylina z tazobaktamem i azlocylina** - 90% stabilne przez ponad 24 h w temp. 37 ° C
  - Można podawać w przedłużonych infuzjach
- **Mezlocylina** stabilna w 25 stopniach C, ale nie w 37 stopniach C.
  - Kontrola temperatury kluczowa
- **Ceftazydym, cefpirom i cefepim** pozostawały w 90% stabilne do 24, 23,7 i 20,5 godz. w 25 stopniach C, ale tylko do 8, 7,25 i 13 h w 37 ° C.
  - Degradacji ceftazydymu w 37 st. C towarzyszyło uwalnianie pirydyny
  - Kontrola temperatury jest kluczowa przy przedłużonych infuzjach
- **Imipenem i meropenem** są niestabilne (10% degradacji w 25 ° C po odpowiednio 3,5 i 5,15 h)
  - krótkie infuzje do 3h lub przygotowanie dawki do pompy co 3 – 4 godz.
- **Faropenem** stabilny jak aztreonam lub piperacylina.

Antimicrob Agents Chemother. 2002 Aug;46(8):2327-32.

# Przedłużone infuzje: czy kosztoszczędne?

- Porównanie podawania tej samej dawki co tradycyjny wlew (1 godzina) z przedłużonym wlewem (3 godziny).

**Przedłużony wlew zwiększa procent odstępu między dawkami, w którym stężenie leku jest wyższe niż MIC!**



# Imipenem/cilastatyna

## krótka infuzja vs pompa

- Prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
- Pacjenci otrzymywali:
  - dawkę nasycającą 1 g / 1 g imipenemu i cilastatyny (jako krótkotrwałą infuzję) w czasie zero, a następnie 2 g / 2 g imipenemu-cilastatyny na 24 h jako ciągły wlew przez 3 dni (n = 10)
  - 1 g / 1 g imipenemu-cilastatyny trzy razy dziennie jako krótkotrwały wlew przez 3 dni (całkowita dawka dobową, 3 g / 3 g; n = 10) .
  - Stężenia imipenemu w osoczu oznaczono stosując test tandemowej spektrometrii mas z chromatografią cieczową.
- T>MIC > 90% przy osiągniętych stężeniach:
  - 1 do 2 mg/litr dla krótkich infuzji
  - 2 do 4 mg/ litr dla wlewu ciągłego

**ALE... bez wpływu na śmiertelność**

Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep;51(9):3304-10. Epub 2007 Jul 9.

# Meropenem

## krótka infuzja vs przedłużona infuzja

- Porównywano przedłużoną infuzję (PI) meropenemu z nieciągłym bolusem (IB).
- Do tej analizy włączono sześć badań RCT i 4 badania obserwacyjne o stosunkowo wysokiej jakości.
- **W porównaniu z grupą IB, grupa PI osiągnęła wyższy wskaźnik skuteczności klinicznej** (stosunek nieparzysty 2,10, przedział ufności 95% 1,31-3,38) **i niższą śmiertelność** (współczynnik ryzyka 0,66, 95% przedział ufności 0,50-0,88). Analiza wrażliwości wykazała, że wyniki były stabilne.
- **PI meropenemu wiązała się z wyższym wskaźnikiem poprawy klinicznej i niższą śmiertelnością.**
- **Jest zalecany dla pacjentów z ciężką infekcją lub zakażonych przez mniej wrażliwy drobnoustrój.**

# Ocena efektów klinicznych przy przedłużonych wlewach

- Metaanaliza PubMed, Web of Science i Scopus od 1 stycznia 2013 do 1 marca 2018.
- **Przewaga przedłużonej infuzji do standardowej infuzji pod względem skuteczności i bezpieczeństwa: meropenem, dorypenem, imipenem, cefepim, ceftazydym, piperacylinę / tazobaktam, linezolid i wankomycynę.**
- **Przedłużony wlew piperacyliny / tazobaktamu ma ekonomiczną przewagę nad standardową infuzją.**
- Strategia jednoczesnego zmniejszania całkowitej dawki dobowej i przedłużania czasu infuzji może spowodować niepowodzenie leczenia (np. imipenem).

Infect Drug Resist. 2018 Aug 8;11:1105-1117.

**ALE... Zastosowanie ciągłego wlewu/infuzji przedłużonej jest off-label...**

**WPIS DO HISTORII CHOROBY!!!**

Copyright: Marcin Bitel

# Wakomycyna

- 2 g/d w 2 lub 4 daw. podz.
- Niewydolność nerek:
  - Dawka początkowa wynosi 15 mg/kg mc.
  - Kolejne dawki w zależności od CrCl:
    - 100 ml/min – 1545 mg/d,
    - 90 ml/min – 1390 mg/d,
    - 80 ml/min – 1235 mg/d,
    - 70 ml/min – 1080 mg/d,
    - 60 ml/min – 925 mg/d,
    - 50 ml/min – 770 mg/d,
    - 40 ml/min – 620 mg/d,
    - 30 ml/min – 465 mg/d,
    - 20 ml/min – 310 mg/d,
    - 10 ml/min – 155 mg/d.

# Wankomycyna w oparciu o TDM

- Pomiar w stanie stacjonarnym.
  - $C_{\max}$  po 1 h lub więcej po zakończeniu infuzji,  $C_{\text{trough}}$  około 0-30 minut przed kolejną dawką.
- Docelowe stężenie szczytowe lub początkowe stężenie w osoczu ( $C^{\circ}$ ) wynosi 30-40 mg/l.
- W ciężkich infekcjach zaleca się dążyć do uzyskania  $C_{\text{trough}}$  15-20 mg/L
- $V_d$  – zależne od funkcji nerek i nawodnienia

CrCl	>60 mL/min	10-60 mL/min	<10 mL/min
Mean $V_d$	0.72 L/kg	0.89 L/kg	0.9 L/kg
Median $V_d$	0.56 L/kg	0.84 L/kg	0.84 L/kg

Data from Matzke GR et al.<sup>6</sup>

Można przyjąć również:  
Przewodnienie: 1 l/kg  
Odwodnienie: 0,4 l/kg



# http://clincalc.com/Vancomycin/

### Patient Parameters

Body weight:

Volume of distribution (Vd):  L/kg

Therapeutic goal:

Recommend loading dose:

### Elimination Constant (K<sub>el</sub>)

Height:

Age:  years

Creatinine:  mg/dL

Gender:

**RESULTS**

### Patient Parameters

Body weight:

Volume of distribution (Vd):  L/kg

Therapeutic goal:

Recommend loading dose:

### Elimination Constant (K<sub>el</sub>)

**Note:** This estimation assumes that no vancomycin has been given between the two levels.

First level:  mcg/mL

Second level:  mcg/mL

Time between first and second levels:  hours

## RESULTS

Recommended Dosing

Progress Note

Equations

### Dosing Schedule

Loading Dose 2000 mg x 1 dose

Dose (14.9 mg/kg)  mg

Frequency  hrs

Infusion Time  hr(s)

Recalculate

### Predicted PK

Peak 30.5 mcg/mL

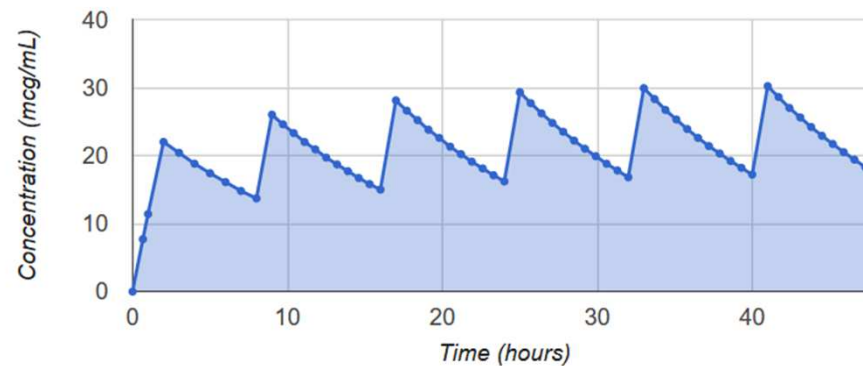
Trough 17.6 mcg/mL

(goal 15-20 mcg/mL)

AUC:MIC 565 mcg\*hr/mL

### Vancomycin Concentration Graph Over Time

Save Image



Copyright: Marcin Bitel

# Fluorochinolony

- Fluorochinolony są lipofilne i mają wysoki Vd.
- Vd większości leków minimalnie zaburzone krytycznie chorego pacjenta.
- Dawkowanie niezmiennie przez PK pacjenta OIOM, optymalizowane do infekcji/MIC w oparciu o AUC/MIC i C<sub>max</sub>/MIC.

J Intensive Care Soc. 2015 May; 16(2): 147–153.

- Ciprofloksacyna 2x 400 mg – często zbyt ↓ AUC/MIC i C<sub>max</sub>/MIC.
- Działanie bakteriobójcze tylko przy MIC mniejszym niż 0,25.
- Ponieważ bakterie na oddziałach intensywnej terapii często przekraczają ten próg, **zaleca się stosowanie większych dawek ciprofloksacyny (1200 mg na dobę)** w celu zapewnienia optymalnego efektu i uniknięcia oporności na antybiotyki.

Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients:

a prospective cohort study; J Crit Care. 2008 Sep;23(3):422-30

# Tygecyklina

- Dawkowanie z ChPL: 100 mg dawka inicjująca, 50 mg 1 x dziennie dawka podtrzymująca
- Porównano grupa SD: 50 mg co 12 godzin i grupa HD: 100 mg co 12 godzin.
- Nie było pacjentów wymagających odstawienia TGC lub zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych.
- W podgrupie z zapaleniem płuc (VAP) związanej z wentylacją (63 pacjentów: 30 otrzymywało SD i 33 HD), jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym klinicznego wyleczenia było zastosowanie dużej dawki tygecykliny.
- TGC był dobrze tolerowany w grupie HD.
- W podgrupie VAP stosowanie HD wiązało się z lepszymi wynikami niż konwencjonalne podawanie z powodu bakterii Gram-ujemnych MDR.

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. Crit Care. 2014 May 5;18(3):R904

# Kolistyna

- Dawka nasycająca 9 mln j.m. (do 12 mln j.m. u pacjentów bez NN)
- Dawka podtrzymująca 9 mln j.m./d w 2–3 daw. podz.
  - Nie określono optymalnego odstępu pomiędzy dawką nasycającą a pierwszą dawką podtrzymującą.
- Niewydolność nerek - dawkowanie w oparciu o CrCl:
  - 30–50 ml/min – 5,5–7,5 mln j.m./d,
  - 10–30 ml/min – 4,5–5,5 mln j.m./d,
  - <10 ml/min – 3,5 mln j.m./d; dawkę dobową podawać w 2 daw. podz.
  - Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u osób w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek.

# Kolistyna w RRT

- CRRT
  - Wyjściowa dawka dobowa u pacjenta z CrCl 0 ml/min 3,95 mln j.m./d
  - Dodatek do dawki podstawowej przy CRRT- 10% początkowej dawki na 1 godzinę RRT.
- IHD:
  - Dzień bez dializy: 3,95 mln j.m./d,
  - Dodatek do dawki podstawowej przy HD: dodaj 30% po 3h lub 40% po 4h HD.
  - HD pod koniec odstępu między dawkami
  - Dawka dodatków podawana z następną zwykłą dawką, po zakończeniu sesji dializy.

Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. Clin Infect Dis. 2017 Mar 1;64(5):565-571.

# Ko-trimoxazol

- Dawkowanie podstawowe: 160/800 mg [10 ml] co 12 h
- Ciężkie zakażenia: 240/1200 mg [15 ml] co 12 h).
- Zapalenie płuc *Pneumocystis jiroveci*:
  - 15–20/75–100 mg/kg mc./d w 2 lub więcej daw. podz.
  - Czas trwania leczenia: 2 tyg., ale leczenie p.o. możliwie najszybciej.
- Niewydolności nerek w oparciu o CrCl:
  - >30 ml/min – dawka podstawowa;
  - 15–30 ml/min – połowa dawki podstawowej,
  - <15 ml/min – nie zaleca się stosowania leku.

# Linezolid

- Zalecana dawka: 600 mg 2 ×/d przez 30–120 min.
  - Przy bakteriemii nie ma potrzeby zwiększania dawki ani czasu leczenia.
  - Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u chorych w podeszłym wieku, u chorych z niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby.

Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 55, Issue 3, 1 March 2005, Pages 333–340,



# Linezolid – infuzja ciągła w OIT??

- Farmakokinetyka i farmakodynamika są znacząco zmienione u pacjentów z sepsą
  - Ryzyko długich okresów stężeń poniżej MIC
  - Niskie AUC / MIC
- Pacjentów podzielono na dwie grupy (n=16):
  - przerywaną infuzję (grupa I) (600 mg / 12 h);
  - ciągły wlew (Grupa C) (LD 300 mg + 900 mg ciągłej infuzji w dniu 1, a następnie 1200 mg / dziennie)
- Poziomy linezolidu monitorowano przez 72 godziny i zebrano dane mikrobiologiczne.
- MIC wrażliwych patogenów wynosiły 2 mg / L dla 80% izolatów.
- W grupie I, najniższe stężenia linezolidu w surowicy ( $C_{min}$ ) były bardzo zróżnicowane i znajdowały się poniżej punktu wrażliwości (4 mg / L) podczas okresu badania; u 50% pacjentów  $C_{min}$  wynosiła <1 mg / L.
- W grupie C średni poziom linezolidu w surowicy był bardziej stabilny i, począwszy od 6 godzin, były znacznie wyższe, niż poziomy  $C_{min}$  obserwowane w grupie I i zawsze były wyższe niż punkt graniczny podatności.
- Czas, w którym stężenie wolnego leku było wyższe niż MIC ( $T_{ert} > MIC$ ) > 85% był częstszy w grupie C niż w grupie I (P <0,05).
- Przy ciągłym wlewie można było uzyskać wartości AUC / MIC o 80-120 częściej, niż przy przerywanej infuzji (P <0,05).
- **Zgodnie z parametrami PK / PD, ciągła infuzja lepsza niż przerywana infuzja w tej populacji pacjentów.**

Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients:  
intermittent versus continuous infusion; International  
Journal of Antimicrobial Agents Volume 31, Issue 2, February 2008, Pages 122-129  
Copyright: Marcin Bitel

# ECMO

- Antybiotyki zwykle wymagane podczas pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO).
- Niewiele danych dotyczących PK antybiotyków podczas ECMO.
- Głównymi zmianami w ECMO są zwiększone  $V_d$  i zmniejszony klirens leku.

Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. J Crit Care. 2012;27:741–18.

- Stężenia antybiotyków mogą być dodatkowo zmieniane podczas ECMO z powodu sekwestracji leku w układzie i / lub związanego z układowym zapaleniem (z rozszerzeniem naczyń i przeciekiem kapilarnym).

Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2012;16:R194.

- Wydaje się, że  $V_d$  i klirens meropenemu, piperacyliny i wankomycyny są podobne u dorosłych pacjentów poddawanych ECMO i kontrolnych, co sugeruje, że ECMO może nie wpływać w dużym stopniu na PK antybiotyków.

The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. Crit Care. 2014;18:565.

# Podsumowanie

- PIERWSZA dawka antybiotyku jest NAJWAŻNIEJSZA
  - Wystarczająco szerokie spektrum, aby objąć prawdopodobne patogeny
  - Wystarczająca dawka, aby osiągnąć odpowiednie cele PK-PD
  - Objętość dystrybucji jest ważna
  - Klirens NIE jest ważny
- Kolejne dawki antybiotyków wymagają nieco więcej przemyśleń
  - Na tyle wąskie spektrum, aby nie powodować oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe
  - Dostosowanie do antybiogramu
  - Zindywidualizowane dawkowanie w oparciu o parametry pacjenta
    - Ocena zmian w klirensie i dystrybucji

# Wykłady i seminaria z zakresu Farmakologii Klinicznej

- Jeśli chcieli by Państwo aby ten lub inny wykład z zakresu Farmakologii Klinicznej został zaprezentowany w Państwa szpitalu proszę o kontakt:

[marcinbitel@gmail.com](mailto:marcinbitel@gmail.com)

Lub

[marcin.bitel@gumed.edu.pl](mailto:marcin.bitel@gumed.edu.pl)