

Antybiotykoterapia w stanach ciężkich

...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

Antybiotykoterapia u pacjentów z ciężkimi zakażeniami

- Antybiotyki to jedne z najczęściej stosowanych leków u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym.
- 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.**

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
- Brak reprezentatywnych posiewów może uniemożliwić zmianę terapii na celowaną
- 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

Copyright: Marcin Bielecki

Antybiotykoterapia – zasady leczenia

- Jak najszybsze (**do 1 godz. od rozpoznania objawów**) rozpoczęcie empirycznej terapii o szerokim spektrum 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 ciężkich zakażeń, w tym 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

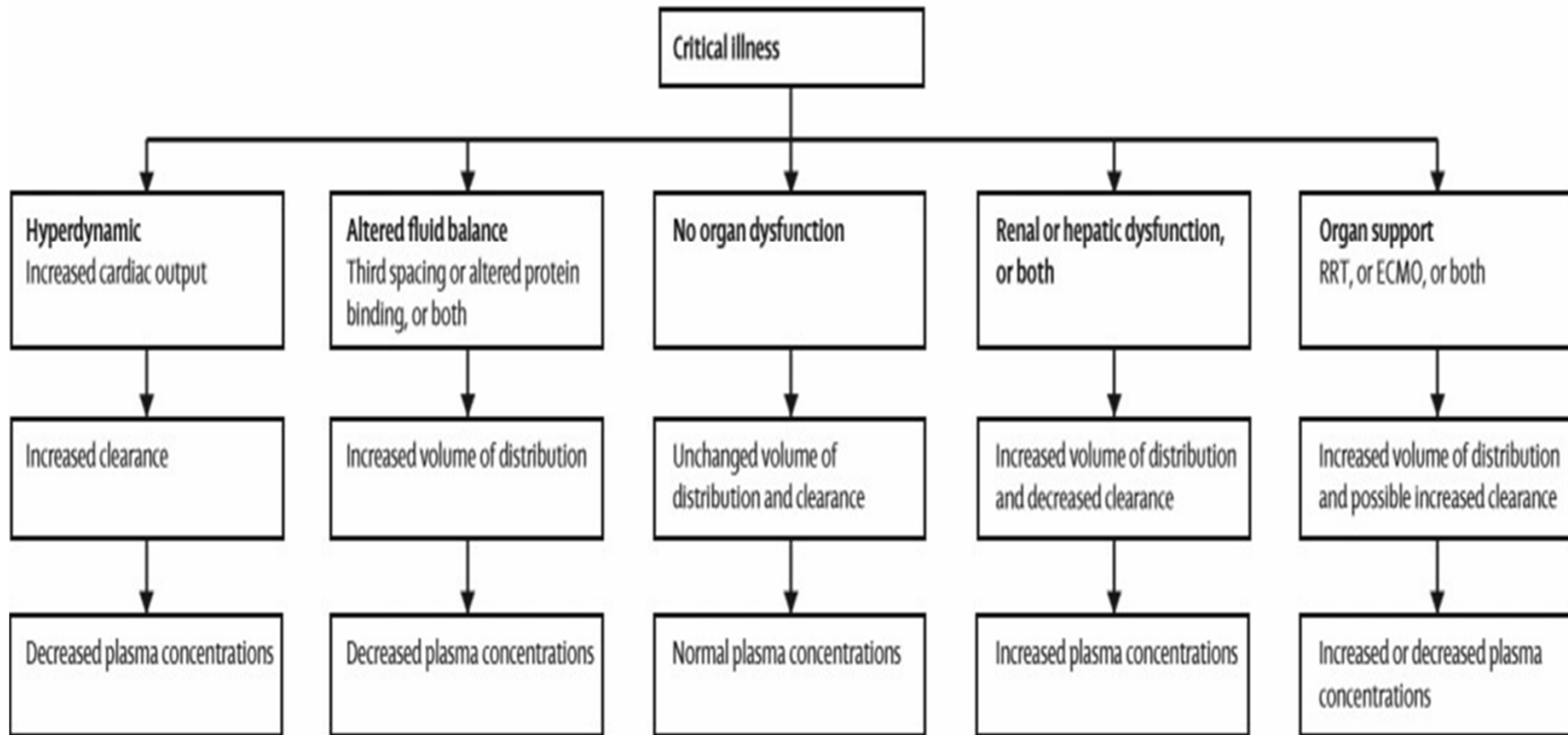
Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1589–1596

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 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 u pacjenta w ciężkim stanie



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

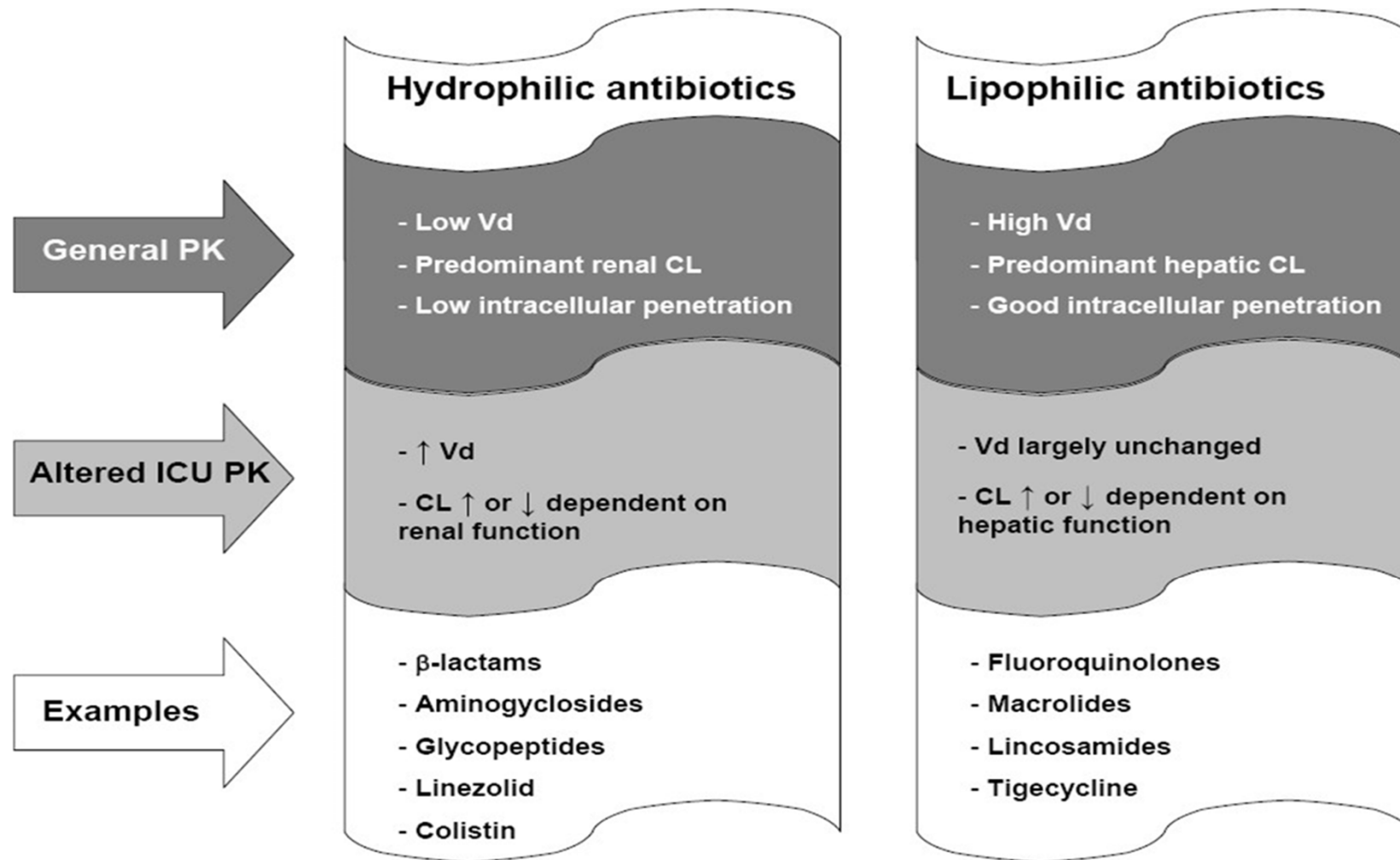
Hydrofilne	Lipofilne
<p data-bbox="533 564 842 900">β-laktamy Glikopeptydy Aminoglikozydy Polimyksyny Fosfomycyna Daptomycyna</p>	<p data-bbox="1263 564 1839 1011">Makrolidy Fluorochinolony Tetracykliny Linezolid Rifampicyna Linkozamidy Tigecyklina Trimetoprim/sulfametoksazol</p>
<p data-bbox="344 1166 1032 1378">LBW; IBW; ABW Większy pacjent – większa objętość całkowita wody = większa Vd (EBW to w 30% woda)</p>	<p data-bbox="1144 1166 1951 1321">TBW Większy pacjent – większa ilość tłuszczu = większa Vd</p>

Dystrybucja – „resuscytacja płynowa”

- Niestabilność hemodynamiczna wymaga:
 - podawania płynów infuzyjnych w celu podtrzymania ciśnienia tętniczego.
 - stosowania amin presyjnych/leków inotropowo-dodatnich
- Krystaloidy (NaCl, 5% Glukoza, PWE) szybko wychodzą poza naczynia = powodują obrzęki obwodowe
- \uparrow wody pozakomórkowej = \uparrow Vd leków = \downarrow stężenia leków = \downarrow efektów leczenia.

Pacjenci w stanie ciężkim mają zwykle \uparrow Vd leków hydrofilnych

Zmiany PK u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym



Dystrybucja w hipoalbuminemii

- 40-50% pacjentów w ciężkim stanie ma **hipoalbuminemię**
 - prowadzi do zwiększenia niezwiązanej frakcji leku.
 - zwiększenie frakcji wolnej zwiększa objętość dystrybucji (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 z białkami 85-95%) i ertapenemu (wiązanie z białkami 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.

The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients; Clinical Pharmacokinetics, 2011, Volume 50, Issue 2, pp 99–110

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

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

- Obniżony klirens nerkowy
 - AKI
- Zwiększony klirens nerkowy
 - sepsa (pacjent hiperkinetyczny), urazy, oparzenia
 - **często zwiększony CrCl przy niezmienionej Cr w surowicy**
- **Dynamiczna zmienność funkcji nerek u pacjentów w stanie ciężkim**
- Wzór Cockrofta-Gaulta
$$C_{Cr}[\text{ml}/\text{min}] = \frac{(140 - \text{wiek}) \times m. c.}{(72 \times S_{Cr})} \times W$$
 - nie odzwierciedla aktualnego ClCr u pacjentów w stanach ciężkich (**dopuszczalne użycie wzoru C-G do 6 godzin**) – później zalecane użycie CrCl zmierzonego w oparciu o Cr w moczu
- Pacjent może wymagać CRRT lub HD – zmiany w Cl leku

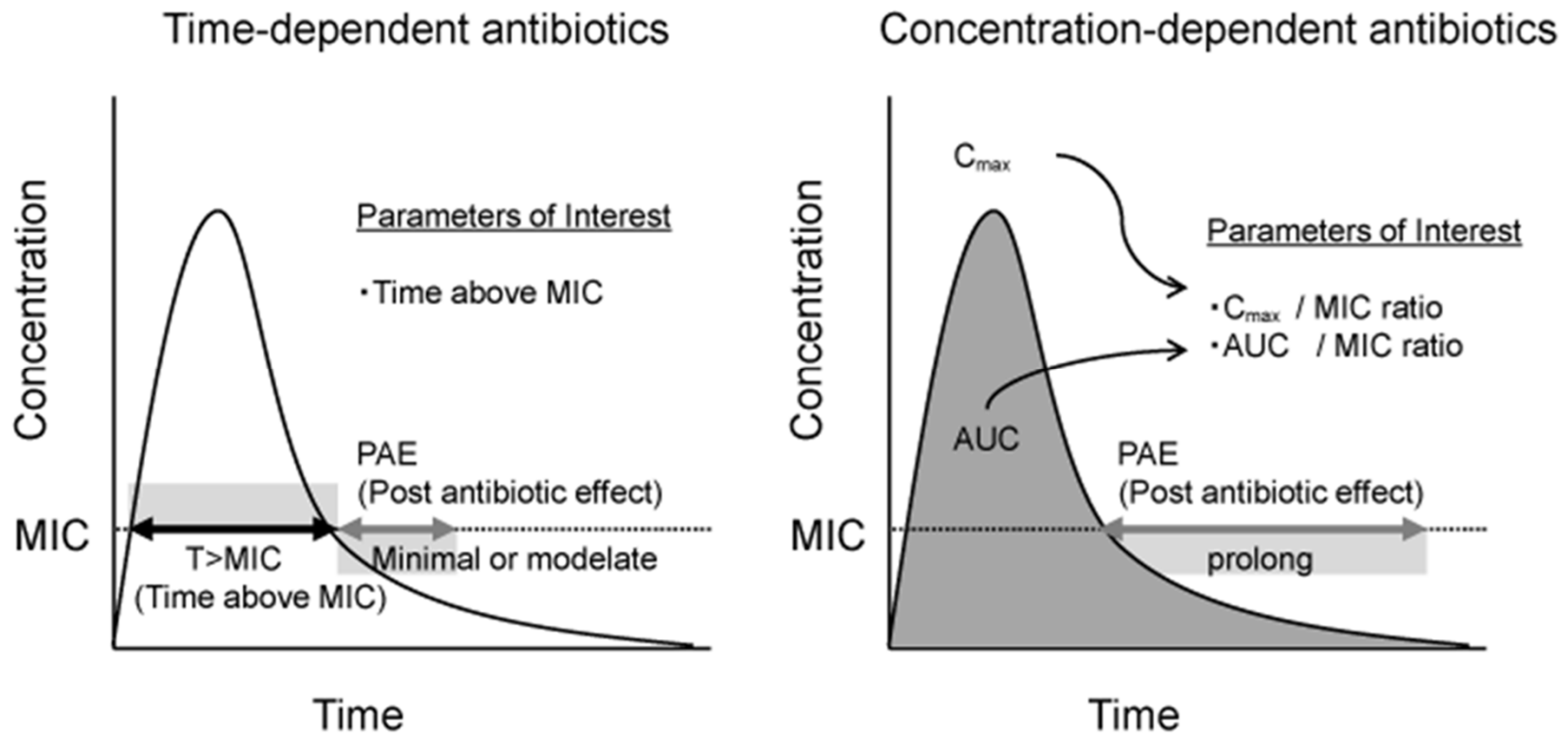
Zwiększony klirens nerkowy

- $\text{CrCl} > 130 \text{ ml / min}$ (przy użyciu Cr w moczu)
- Często u pacjentów w stanie ciężkim z powodu:
 - infekcji i stanów zapalnych (krążenie hiperkinetyczne)
 - podawanie płynów
 - wazopresory i leki inotropowe
- $\uparrow \text{GFR}$, $\uparrow \text{Cl}$ leków wydalane przez nerki (leki hydrofilowe)
- $\uparrow \text{Cl}$ 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 ciężkim (dynamika zmian funkcji nerek)
 - 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, aminoglikozydów 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 _{max} /MIC: 10 AUC/MIC: >125 AUC/MIC: nieokreślone AUC/MIC: >70
zależne od czasu i minimalny efekt poantybiotykowy	β-laktamy fosfomicyna 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}/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 pozwala osiągnięcie ww celu
- Ale uwaga:
 - 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: minimalne T>MIC:

	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 **UWAGA: STABILNOŚĆ PREPARATÓW!**

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



Dawkowanie antybiotyków u
pacjentów w ciężkim stanie
klinicznym

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

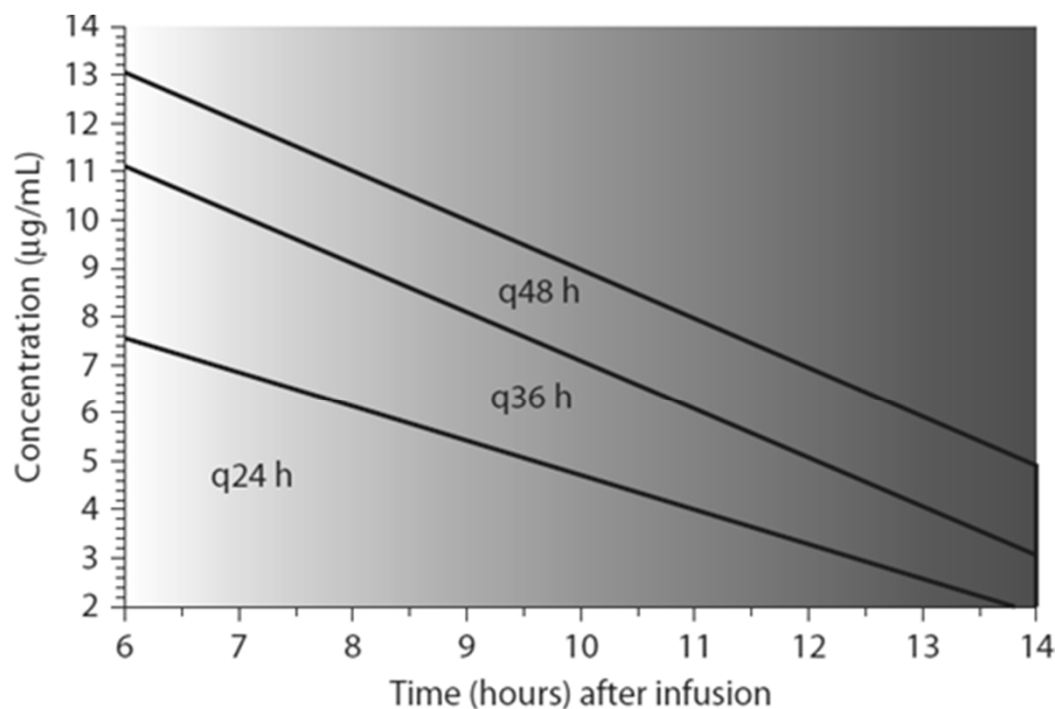
CrCl (mL/min)	Kolejne dawki
≥60	co 24 godz.
40–59	co 36 godz.
20–39	co 48 godz.
<20	Zalecane użycie innego schematu dawkowania

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 aminoglikozydów w czasie terapii

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



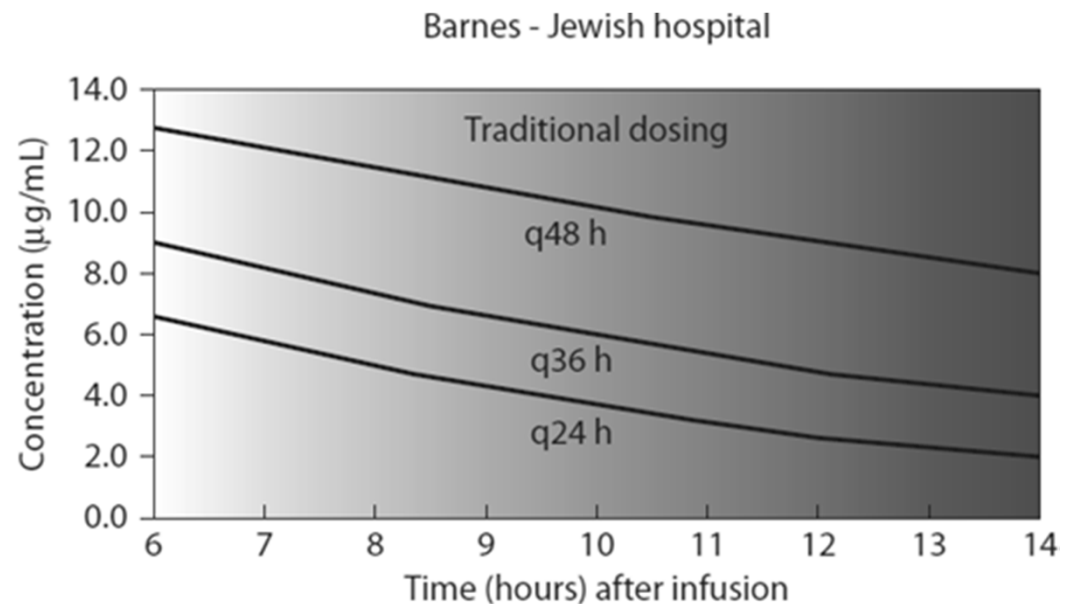
Source: Henry Cohen: Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Copyright: Marcin Bitel

Zmiany dawkowania AG w czasie terapii

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

- Gentamycyna
5 mg/kg

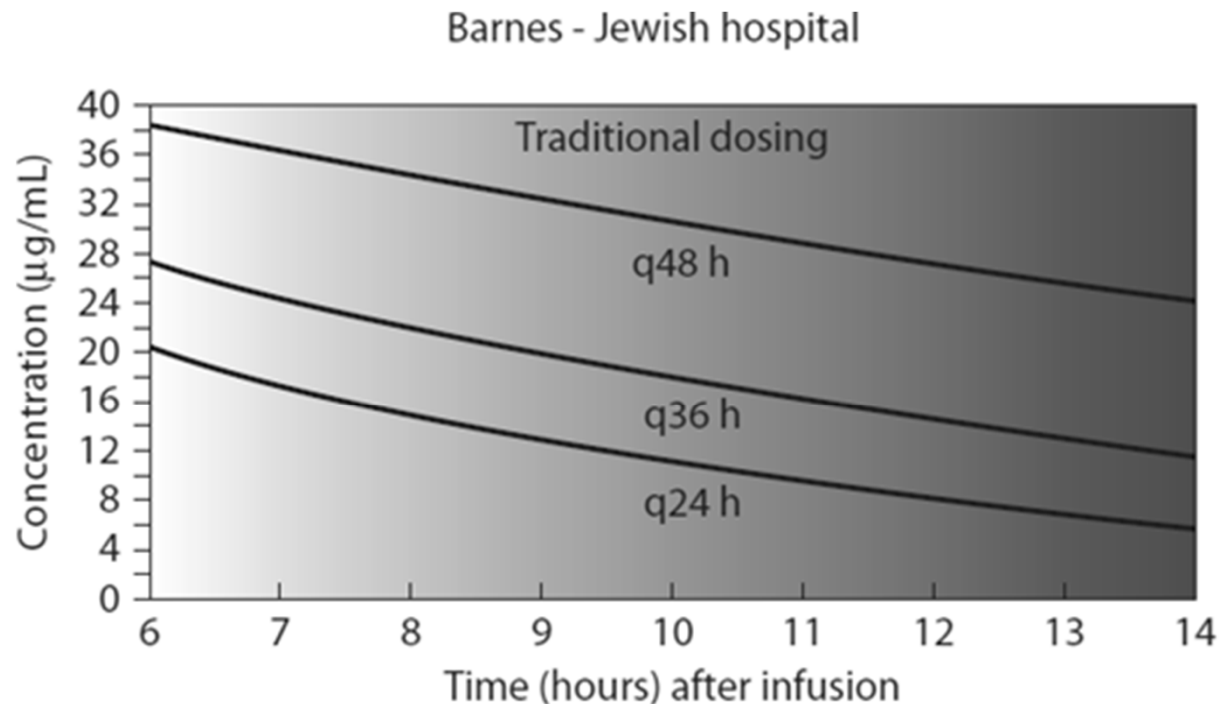


Source: Henry Cohen: Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Zmiany dawkowania AG w czasie terapii

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

- Amikacyna
15 mg/kg



Source: Henry Cohen: Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Modyfikacja dawki AG przy dawkowaniu konwencjonalnym

- Konwencjonalne schematy dawkowania wymagają oceny C_{\max} i C_{trough} w surowicy, (najlepiej gdy pacjent osiągnie stan stacjonarny).
 - za pomocą zmierzonych wartości można obliczyć stałą szybkości eliminacji, okres półtrwania i objętość dystrybucji.
 - pozwala na ustalenie schematu dawkowania
 - problemem organizacyjny - pobieranie krwi w odpowiednich porach aby uzyskać właściwe C_{\max} i C_{trough}

Kalkulatory

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

Drug Parameters

Aminoglycoside

Dosing Method [?]

Goal peak [?] 8 mcg/mL

Goal trough [?] 1 mcg/mL

Patient Parameters

Height

Weight

Gender

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"/>

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 (**max do 4 godz.**)
 - 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 ??? – max. 3 godz.
- **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

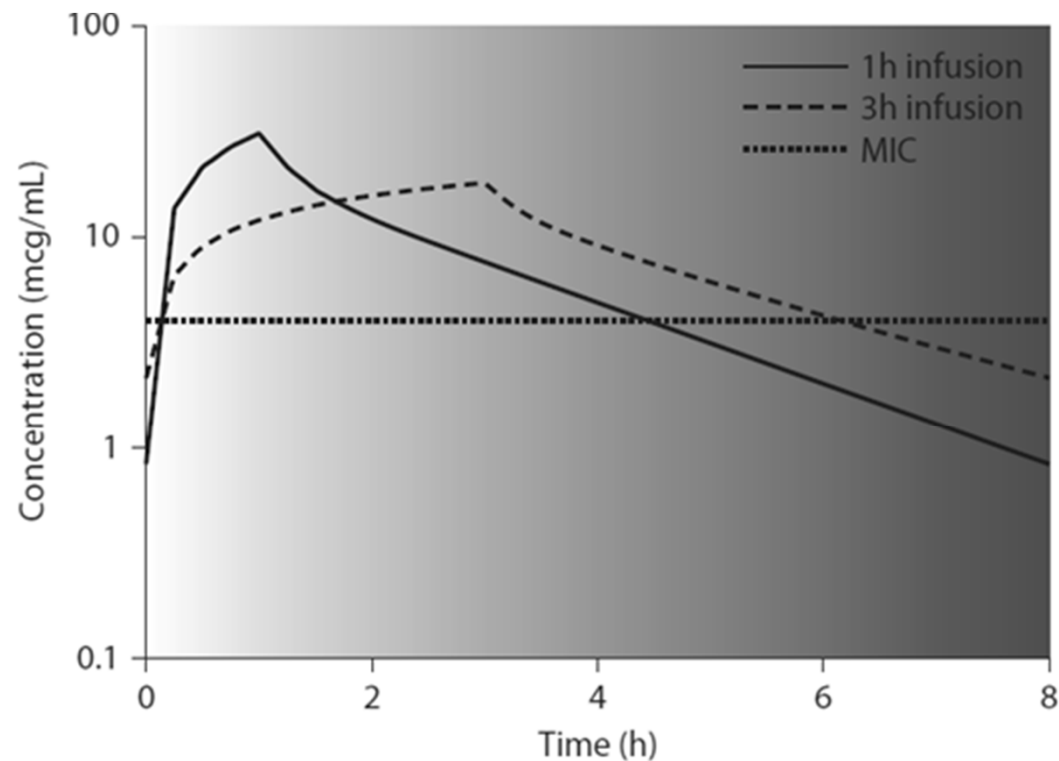
- **Aztreonam, piperacylina z tazobaktamem i azlocylina** - 90% stabilne przez ponad 24 h w temp. 37 ° C
 - można podawać w przedłużonych infuzjach
- **Mezlocylina** stabilna w 25 stopniach C, ale nie w 37 stopniach C.
 - kontrola temperatury kluczowa
- **Ceftazydym, cefpirom i cefepim** pozostawały 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 kosztuefektywne?

- 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!



Source: Henry Cohen: Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Copyright: Marcin Bitel

Imipenem/cilastatyna

krótka infuzja vs pompa

- Prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
- Pacjenci otrzymywali imipenem/cilastatynę (dawka dobową 3 g/3 g)
 - 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 krótkotrwałe wlewy przez 3 dni (; n = 10) .
 - Stężenia imipenemu w osoczu oznaczono stosując test tandemowej spektrometrii mas z chromatografią ciecząową.
- T>MIC > 90% przy osiągniętych stężeniach:
 - 1 do 2 mg/litr dla krótkich infuzji
 - 2 do 4 mg/ litr dla wlewu ciągłego

ALE... w tym badaniu - bez wpływu na śmiertelność całkowitą

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 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 zalecana dla pacjentów z ciężką infekcją lub zakażonych przez mniej wrażliwy drobnoustrój.

Prescott et al., P T. 2011 Nov;36(11):723-63.

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.**
 - Ale: 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!!!

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 stacjonarym.
 - C_{\max} po 1 h lub więcej po zakończeniu infuzji, C_{trough} około 0-30 minut przed kolejną dawką.
- Docelowe stężenie szczytowe lub początkowe stężenie w osoczu (C°) wynosi 30-40 mg/l.
- W ciężkich infekcjach zaleca się dążyć do uzyskania C_{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

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

Data from Matzke GR et al.⁶

http://clincalc.com/Vancomycin/

Patient Parameters

Body weight:

Volume of distribution (Vd): L/kg

Therapeutic goal:

Recommend loading dose:

Elimination Constant (K_{el})

Empiric Estimation Based on One Level Based on Two Levels

Height:

Age: years

Creatinine:

Gender:

[Manually enter creatinine clearance »](#)

RESULTS

Patient Parameters

Body weight:

Volume of distribution (Vd): L/kg

Therapeutic goal:

Recommend loading dose:

Elimination Constant (K_{el})

Empiric Estimation Based on One Level Based on Two Levels

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

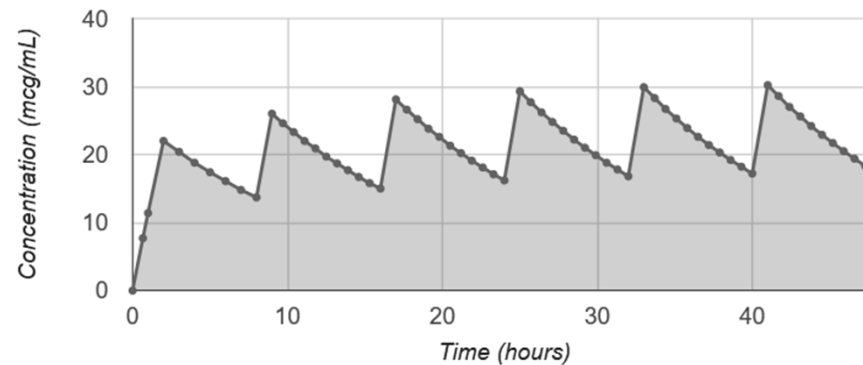
Trough 17.6 mcg/mL

(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 tych leków minimalnie zaburzone krytycznie chorego pacjenta.
- Dawkowanie niezmiennie przez PK pacjenta w stanie ciężkim, optymalizowane do infekcji/MIC w oparciu o AUC/MIC i C_{max}/MIC.

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

- Ciprofloksacyna 2x 400 mg – często zbyt ↓ AUC/MIC i C_{max}/MIC.
- Działanie bakteriobójcze tylko przy MIC mniejszym niż 0,25.
- Ponieważ bakterie powodujące ciężkie infekcje 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:

Copyright © 2008 by Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins
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):R90

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??

- **Farmakokinetyka i farmakodynamika są znacząco zmienione u pacjentów z ciężkimi infekcjami**
 - **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:** C_{min} zróżnicowane i poniżej punktu wrażliwości (4 mg / L); u 50% pacjentów C_{min} wynosiła <1 mg / L.
- **W grupie C:** stężenie stabilne, począwszy od 6 godzin i zawsze wyższe niż punkt graniczny wrażliwości.

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

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