

Strategie dávkování antibiotik u kriticky nemocných s potřebou náhrady funkce ledvin – maximální účinnost při minimální toxicitě! – editorial

J. Raděj, M. Matějovič

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Petejová N et al. Vliv kontinuální a intermitentní náhrady renálních funkcí na antibiotickou léčbu u kriticky nemocných v sepsi – praktický pohled na léčbu vankomycinem a gentamycinem. Vnitř Lék 2012; 58(6): 448–454.

Časná a správně zvolená antimikrobiální léčba (ve smyslu volby a dávky) patří mezi nejdůležitější určovatele mortality a morbidit kriticky nemocných pacientů v sepsi. Nesprávné dávkování antibiotik ohrožuje septické pacienty dvojnásobně. Nedostatečná dávka je spojena s rizikem selhání léčby těžké infekce a vznikem rezistence, předávkování naopak s rizikem toxicity. Na rozdíl od jiných léků, u kterých lze farmakodynamické účinky bezprostředně posoudit a léčbu individuálně titrovat (např. katecholaminy, inzulin), patří antibiotika mezi léky, jejichž účinnost nelze zpravidla hodnotit dříve než po 48 hod. Ve volbě dávky se proto musíme spolehnout na doporučení vyplývající z farmakokinetických a farmakodynamických pozorování učiněných na zdravých dobrovolnících a chronicky nemocných, ve velmi omezené míře na data získaná přímo od kriticky nemocných. Septický pacient s multiorgánovým postižením se přitom v mnoha farmakokinetických ohledech zcela zásadním způsobem odlišuje od pacienta v jiném patologickém stavu. Příčinou je alterace řady fyziologických dějů, zejména zvýšení distribučního objemu (narušená pro-

pustnost kapilár a masivní tekutinová resuscitace), snížená vazba na bílkoviny (hypoproteinémie), změny distribuce a eliminace léku v souvislosti s hyperdynamickým stavem, či naopak s dysfunkcí orgánů podílejících se na vylučování léku z organismu. Situace se stává ještě komplikovanější, pokud je při volbě dávky a dávkovacího intervalu antibiotik nutné nejen zohlednit současnou sníženou renální clearance léků, ale i jejich případnou eliminaci při použití různých mimotělních očišťovacích metod (renal replacement therapy – RRT). Do hry tak vstupují další faktory, které mohou významně ovlivnit hladiny antibiotik, a tím jejich účinnost. Patří mezi ně typ RRT (intermitentní, kontinuální, hybridní), princip očišťování krve (difuze, konvekce, jejich kombinace), dávka RRT (velikost efluentu, dialyzátu), způsob zařazení substitučního roztoku (prediluce, postdiluce), typ a velikost membrány (nizkopropustné, vysokopropustné), sieving koeficient léku a míra reziduální funkce ledvin. Kombinace sepse, akutního selhání ledvin a použití některé z forem RRT tak představuje velmi složitý a vysoce komplexní farmakokinetický model, kde mnoho dynamicky se

měnících proměnných neumožňuje vytvořit jednoduché, univerzální schéma dávkování antimikrobiálních léků. Je zcela zřejmé, že doporučené dávkování antibiotik pro pacienty s chronickým selháním ledvin, kteří podstupují pravidelné hemodialyzační léčení, nelze aplikovat na uvedenou skupinu kriticky nemocných. Vzhledem ke skutečnosti, že incidence sepse progresivně narůstá a současně je nejčastější příčinou akutního poškození ledvin u kriticky nemocných [1], je přehledový článek Petejové et al [2], věnující se vybraným aspektům dávkování antibiotik u této populace pacientů, velmi aktuální.

Monitorování terapeutické hladiny léku (therapeutic drug monitoring – TDM) v plazmě je v současnosti jediným spolehlivým vodítkem k dosažení optimálního dávkování antimikrobiální léčby. Stanovení minimální hladiny před podáním (trough level) a vrcholové koncentrace po podání (peak level) je dnes rutinně dostupné pouze v případě léčby vankomycinem či aminoglykosidy, u kterých se ve značné míře kombinuje riziko poddávkování s rizikem toxicity. Na tato antibiotika se také zaměřuje článek Petejové et al [2]. Vankomycin je dobrým příkladem k demonstraci efek-

tivního způsobu dávkování, blížícího se představám ideální antibiotické léčby vedené k dosažení cílové plazmatické koncentrace převážně renálně vylučovaného antibiotika, jehož farmakokinetika podléhá velkému vlivu kritického onemocnění. Ačkoli nebyl zatím potvrzen klinický ani mikrobiologický prospěch z kontinuálního podání nad bolusovým, je zcela legitimní otázka, proč nerespektovat zjevné farmakokinetické předpoklady tohoto antibiotika, jehož baktericidní efekt závisí na době setrvávání plazmatických hladin nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu (time dependent). Po úvodním intravenózním bolusu 20–30 mg/kg kriticky nemocnému zajistí následné kontinuální podání 100% předpoklad dosažení plazmatické hladiny nad MIC patogenu ($T > MIC$), a tedy stejného poměru plochy pod koncentrační křivkou léku a minimální inhibiční koncentrace (AUC/MIC , další způsob cílové farmakodynamické charakteristiky) s výhodou nižší maximální plazmatické hladiny, a tudíž nižšího rizika toxicity. Cílovou plazmatickou koncentraci 15–20 mg/l lze přitom s výhodou monitorovat jedním či dvěma měřeními v 1. dnu a jedním měřením ve dnech následujících. Dávku lze tímto způsobem dobře titrovat i u kriticky nemocných s různým stupněm poškození ledvin, stejně jako u pacientů na kontinuálních metodách RRT. Zde zpravidla postačí 1 g vankomycinu během 24 hod při běžných průtocích efluentu 25–35 ml/kg/hod. Použití vyšších průtoků (tzv. vysokoobjemová hemofiltrace) není v současné době opodstatněné a nemělo by být rutinně používáno [3]. Proč tedy nevyužít kontinuity jak této antibiotické léčby, tak i RRT, pokud je zapotřebí, k navození dobře a jednoduše monitorovatelného rovnovážného stavu v rozhodujících úvodních dnech závažné infekce?

Gentamicin je typickým zástupcem skupiny antibiotik, pro jehož účinnost je rozhodující poměr maximální plazmatické koncentrace k MIC (concentration dependent, tj. maximální sé-

rová koncentrace stanovená za 1 hod po podání, by měla dosáhnout alespoň desetinásobku hodnoty MIC příslušného patogenu). Postantibiotický efekt gentamicinu umožňuje nechat vyklesat jeho hladiny před podáním další dávky do velmi nízkých hodnot, a tím minimalizovat riziko toxicity. V závislosti na renálním poškození je doporučeno zejména prodloužení dávkovacího intervalu na 48–72 hod, zpravidla je nutná i redukce udržovací dávky. U intermitentních RRT je některými autory doporučeno podávat dávku gentamicinu před procedurou k dosažení dostatečné vrcholové koncentrace a navazující hemodialýzu využít ke korekci přetrvávající vysoké hladiny. Problémem podávání antibiotik tohoto typu je variabilita RRT, které jsou často z řady důvodů přerušovány. Pokud má být načasování podání aminoglykosidů sladěno s RRT, je vhodné, aby hemodialýza byla zahájena vždy ve stejný čas každý den, což nemusí být vždy klinicky indikované. Nevýhodou aminoglykosidů obecně je nefrotoxicita, zejména v koincidenci s dalšími inzulty, které jsou u septických pacientů téměř pravidlem. Proto bychom měli při volbě antibiotik u septického pacienta s poškozením ledvin, či dokonce s potřebou RRT upřednostnit méně toxická antibiotika, u nichž jsou dostupné informace o způsobu jejich eliminace, úvodní dávce i o „empirické“ adaptaci udržovací dávky v případě porušené funkce ledvin či potřeby její náhrady. Situaci také ulehčí skutečnost, že aminoglykosidová antibiotika zpravidla nejsou nosnou kombinací antimikrobiální léčby kriticky nemocných. Pokud už je u této rizikové populace kriticky nemocných indikujeme pro jejich synergický účinek nebo v rámci úvodní širokospektré empirické kombinované léčby, lze jejich toxicitu limitovat zkrácením jejich podávání na dobu ne delší než 3 dny či léčbu včas dle mikrobiologických výsledků deeskalovat.

Je poněkud škoda, že přehledový článek Petejové et al nevěnuje pozornost také těm antibiotikům, u nichž zatím

terapeutické monitorování hladin není rutinně dostupné, ale která jsou preferenčně používána v léčbě septických pacientů s akutním selháním ledvin a potřebou RRT. Jde především o širokou skupinu β -laktamových antibiotik a v souvislosti s narůstající incidencí mykotických infekcí i o skupinu moderních antimykotik. Právě β -laktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, tazobaktamy) jsou díky své hydrofilní povaze, nízkému distribučnímu objemu a často relativně nízké vazbě na plazmatické proteiny předurčena k signifikantní eliminaci některými z metod RRT a k riziku poddávkování. Konvenční intermitentní hemodialýza, byť vysoce účinná očišťovací metoda, svým krátkým trváním významněji neovlivní jejich dostupnost v organismu, zejména pokud je zařazena v závěru dávkovacího intervalu či pamatujeme-li na mimořádnou dávku po proceduře. Naopak prodloužené, tzv. hybridní, a zejména kontinuální metody náhrady funkce ledvin (CRRT) mohou znamenat signifikantní účast metody na eliminaci léku. Na rozdíl od aminoglykosidů je účinnost β -laktamů závislá na době setrvávání plazmatických hladin nad MIC. Je tudíž důležité, v závislosti na druhu patogenu a typu antibiotika, aby dostatečné sérové koncentrace těchto antibiotik pokryly 40–100 % dávkovacího intervalu. U některých β -laktamových antibiotik (konkrétně meropenemu, ceftazidimu, cefepimu a piperacilin/tazobaktamu) již existují informace o nedostatečných terapeutických koncentracích, pokud jsou podávána dle doporučeného redukovaného schématu během prvních 48 hod u septických pacientů s CRRT. Autoři proto doporučují u těchto nemocných používat v prvních 2 dnech stejné dávkovací schéma jako u pacientů bez selhání ledvin a dávky s ohledem na renální funkci a RRT upravit nejdříve 3. den léčby [4]. Podobně jsme recentně popsali, že není nutná redukce standardní dávky důležitého antimykotika vorikonazolu u kriticky nemocných léčených kontinuální

hemofiltraci [5]. Nedořešenou otázkou zůstává riziko akumulace antimikrobiálních látek či jejich metabolitů v dalších fázích kritického stavu. Nedostupnost informací se týká i dávkování tzv. dvousložkových antibiotik (zejména amoxicilin/klavulanát, cefoperazon/sulbaktam, trimethoprim/sulfamethoxazol), u kterých je každá ze složek eliminována jiným způsobem a při renální dysfunkci a současně potřebě RRT může docházet k významnému narušení poměru obou složek, a tak jejich účinnosti. Jejich podávání je proto vhodné se u těchto nemocných vyhnout.

Z výše uvedeného plyne, že při dávkování antimikrobiální léčby u kriticky nemocných s multiorgánovým selháním a mimotělní očišťovací metodou musíme učinit 2 nesnadná rozhodnutí: stanovit úvodní a následnou udržovací dávku. Úvodní dávka, cílem které je rychlé dosažení účinných hladin, zohledňuje především zvýšený distribuční objem, a tedy závažnost kritického onemocnění. V naprosté většině případů dosáhneme standardní nasycovací dávkou žádoucí sérové koncentrace, a to bez nutnosti zohlednění aktuální funkce ledvin nebo současné léčby některou z metod RRT. Je dokonce pravděpodobné, že by úvodní dávka měla u řady antibiotik přesahovat dávky dosud doporučované dle SPC (např. aminoglykosidy, kolistin) [6,7]. Stanovení udržovacího dávkovacího schématu zohledňuje, zda a nakolik je daná látka eliminována renálně a extrakorporálně. Lze využít některé výpočtové techniky založené na farmakokinetických parametrech léků známých z literatury [8,9]. Optimální je stanovení celkové clearance kreatininu (pacient + léčba CRRT). Alternativou je adaptace dávky na velikost průtoku efluentu. Při použití standardních dávek CRRT (tj. do 25 ml/kg/hod) lze počítat s přibližnou clearance kreatininu 10–25 ml/min a na tuto hodnotu je možné dávkování většiny renálně eliminovaných léků upravit dle doporučení SPC (ideální u anurických pacientů, případně

reziduální renální funkci ignorujeme). U intermitentních procedur by mělo udržovací schéma vycházet z doporučeného dávkování založeného na clearance kreatininu menší než 10 ml/min. Tyto zásady je nutné vzít v úvahu rovněž při přechodu z metod kontinuálních na intermitentní. Časově nejméně náročný způsob odhadu úpravy dávkování je na základě informací získaných z přehledů publikovaných farmakokinetických studií. V těchto případech je však nezbytné se ujistit, že klinická situace a nastavené parametry RRT odpovídají zdrojovým údajům. Přehledná doporučení uvádějící individualizované dávkování u pacientů na kontinuálních metodách RRT byla recentně publikována [10–12].

Změny farmakokinetiky léku u kriticky nemocných s akutním poškozením ledvin a léčených různými technikami RRT znemožňují standardizované dávkování antimikrobiálních látek. Situace je komplikována i nedostatkem klinických studií, které by umožnily vést strategii antibiotické léčby na principech medicíny založené na důkazech. Dosud provedené analýzy trpí řadou nedostatků – jsou obvykle prováděny na velmi malé, heterogenní populaci kriticky nemocných, předmětem studia jsou jen vybrané druhy antibiotik a výsledky často není možné extrapolovat na jiné modalit RRT či na jiné dávky RRT. Monitorování terapeutických hladin léků je budoucností účinné a bezpečné léčby antibiotiky i ostatních lékových skupin a je zárukou léčby individualizované na potřeby konkrétního pacienta. Monitorace hladin by proto měla být využita ve všech případech, kde je to dosažitelné. Současnou znalostí MIC konkrétního patogenu lze získat další přídatnou informaci a antibiotickou léčbu cílit ještě přesněji. Z praktického hlediska je vhodné, aby každé pracoviště používalo jednotný přístup při používání zejména kontinuálních metod RTT (jeden typ modality, jednotná dávka, typ a velikost membrán) a mělo sestavený přehled dávkování běžně používaných antibiotik, který je těmto podmín-

kám přizpůsoben. Tento pragmatický přístup omezující variabilitu proměnných, které ovlivňují farmakokinetiku a farmakodynamiku antibiotik, snižuje pravděpodobnost jejich neadekvátního dávkování.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620819 „Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů“.

Literatura

1. Matejovic M, Chvojka J, Radej J et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional. *Contrib Nephrol* 2011; 174: 78–88.
2. Petejova N, Martínek A, Zahálková J et al. Vliv kontinuální a intermitentní náhrady renálních funkcí na antibiotickou léčbu u kriticky nemocných v sepsi – praktický pohled na léčbu vankomycinem a gentamicinem. *Vnitř Lék* 2012; 58(6): 448–454.
3. Matějovič M. Desatero akutního selhání ledvin. *Postgraduální medicína* 2011; 13: příloha č. 3.
4. Seyler L, Cotton F, Taccone FS et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011; 15: R137.
5. Radej J, Krouzecky A, Stehlik P et al. Pharmacokinetic evaluation of voriconazole treatment in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 393–397.
6. Gálvez R, Luengo C, Cornejo R et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 146–151.
7. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 30.
8. Bouman CS. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 654–659.
9. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2010; 30: 195–212.
10. Dostál P. Dávkování farmak a kontinuální eliminační metody. In: Novák I, Matějovič M, Černý V et al (eds). *Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči*. Praha: Maxdorf 2008.
11. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Eliopoulos GM et al (eds). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Sperryville, USA: Antimicrobial Therapy, Inc 2011.
12. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37: 2268–2282.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

www.fnplzen.cz

e-mail: matejovic@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 27. 2. 2012