

Vliv kontinuální a intermitentní náhrady renálních funkcí na antibiotickou léčbu u kriticky nemocných v sepsi – praktický pohled na léčbu vankomycinem a gentamicinem

N. Petejová¹, A. Martínek¹, J. Zahálková^{2,3}, J. Ďuricová⁴, J. Plášek¹, I. Valkovský¹, M. Grundmann⁴, I. Kacířová⁴

¹ Interní klinika Lékařské fakulty OU a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

² III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

³ Hemodialyzační oddělení Šternberk, Středomoravská nemocniční a. s., prim. MUDr. Jana Zahálková, Ph.D.

⁴ Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty OU a FN Ostrava, přednostka MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

Souhrn: Sepsa a septický šok jsou častou příčinou hospitalizace na jednotkách intenzivní péče. Doprovodným projevem onemocnění vedoucím ke zhoršení morbidit a v neposlední řadě i mortality je akutní postižení ledvin vyžadující léčbu intermitentní nebo kontinuální eliminační metodou. Život zachraňující efekt má včasné podaná a správně indikována antibiotická terapie. Monitoring a úprava dávkování antibiotické léčby u kriticky nemocného septického pacienta s akutním postižením ledvin léčeného náhradou ledvinných funkcí je důležitým krokem k úspěšnosti léčby. Léčba těžké sepsy s akutním poškozením ledvin glykopeptidovým antibiotikem vankomycinem a aminoglykosidovým antibiotikem gentamicinem i při možnosti monitoringu hladin uvedených antibiotik vyvolává řadu nefrologických, intenzivistických a farmakologických diskuzí, zejména pro jejich nefrotoxicitu.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin – náhrada funkcí ledvin – farmakokinetika antibiotik

An effect of continuous and intermittent renal replacement therapy on antibiotic treatment in critically ill patients with sepsis – a practice-based perspective of vancomycin and gentamycin therapies

Summary: Sepsis and septic shock are common cause of hospitalisation in intensive care unit. Acute kidney injury is an accompanying manifestation of sepsis/septic shock leading to worsening of morbidity and also mortality and requiring use of intermittent or continual renal replacement therapy. Life saving effect is attributed to early and effective antibiotic therapy. Therapeutic drug monitoring and dosage adjustment is important for successful treatment. Despite therapeutic drug monitoring of both antibiotic agents vancomycin and gentamicin the treatment still rises many questions about the convenient use in septic patients due to their nephrotoxicity.

Key words: acute kidney injury – renal replacement therapy – antibiotic pharmacokinetics

Úvod

Sepsa a septický šok jsou závažným a častým důvodem hospitalizace pacienta na jednotkách intenzivní péče (JIP), mnohdy vedou k syndromu multiorganové dysfunkce a ledviny jsou jedním z nejčastěji postižených orgánů. Akutní postižení ledvin (AKI) se vyskytuje u 19 % pacientů se syndromem středně závažné sepsy, u 23 % případů s těžkou sepsí a u 51 % pacientů v septickém šoku [1]. AKI u septických pacientů souvisí se zhoršením hemodynamických parametrů, s návazností na nutnost vazopresorické terapie a umělé plicní ventilace a v neposlední řadě vede ke zhoršení základního

onemocnění se zvýšením hospitalizační mortality. Mortalita septických pacientů se současným akutním postižením a selháním ledvin dosahuje 70–80 % [2].

Patofyziologie septického postižení ledvin byla v průběhu posledních let podrobně zkoumána a její teorie byla pozměněna. Poslední vědecké závěry ukazují, že největší roli u septického AKI sehrává zánětlivá apoptóza tubulárních buněk a změna intrarenální hemodynamiky. Počátkem této dekády Bellomo et al publikovali nová data u experimentálně provedeného septického AKI. Prokázali, že kortikální i medulární průtok ledvinou je u septického

šoku zachován, a naopak zvýšen oproti předchozím závěrům, které poukázávaly na renální poruchu způsobenou nízkým krevním průtokem v ledvinném parenchymu [3,4]. Akutní zánětlivá tubulární apoptóza byla prokázána biopopticky post mortem u 19 pacientů, kteří zemřeli na septický šok různé etiologie [5]. Tyto biopoptické nálezy byly porovnávány s nálezy pacientů v traumatickém a kardiogenním šoku s prokázanými hemodynamickými změnami v ledvinném parenchymu. Apoptóza buněk byla experimentálně ověřena různými technikami – mikroskopicky a enzymaticky např. aktivovanou kaspázou-3, a tzv. TUNEL (ter-

minal-deoxynucleotidyl-transferázou zprostředkovaný dUTP-digoxigenin) metodou. V případě nekrózy buněk se jedná o nezvratný proces, kdežto u apoptózy by teoreticky úpravou terapie mohly být jednotlivé komponenty vedoucí k zániku buněk příznivě ovlivněny k udržení jejich životaschopnosti [6]. Recentní studie se zaměřují zejména na aplikaci inhibitorů kaspázy (CI). Podání CI u zvířecích modelů upravuje ischemicko-reperfúzní poškození ledvin, blokuje zánětlivý proces, apoptózu, vazokonstrikci a významně zlepšuje funkce ledvin [7].

V praktickém závěru to znamená jiný pohled na terapeutický přístup k tomuto onemocnění.

Léčba nemocných v sepsi a septicém šoku vyžaduje od počátku komplexní přístup. V současné době existuje mnoho mezinárodně uznávaných postupů v léčbě sepse, které zahrnují zejména antibiotickou léčbu infekce, volumovou resuscitaci, kontrolu glykemie, aplikaci kortikosteroidů, katecholaminovou podporu, umělou plicní ventilaci a také možnost podání drotrecoginu- α (aktivovaný lidský protein C) u těžké sepse [8]. Surviving sepsis campaign (SSC) doporučuje intravenózní podání antibiotik do 1 hod od stanovení diagnózy sepse [9]. Výběr antibiotik je řízen empiricky podle epidemiologických a zavedených léčebných postupů na jednotlivých JIP a předpokládáné účinnosti na daný typ infekce.

50–70 % septicých pacientů se současným AKI vyžaduje náhradu funkcí ledvin, intermitentním nebo kontinuálním způsobem [10]. Doposud uznávanou výhodou u kriticky nemocného pacienta z praktických zkušeností oproti intermitentnímu postupu je kontinuální odstraňování toxinů, při kterém jsou téměř vyloučeny rychlé změny elektrolytů, tekutin a acidobazické rovnováhy, čímž byla dosažena lepší hemodynamická stabilita pacienta [11]. Volba eliminační metody, její načasování a stanovení dialyzační nebo filtrační dávky, podobně jako provádění hemoeliminace z jiné indikace než

AKI, je stále předmětem intenzivní diskuze. BEST studie u pacientů se septicým AKI a nutností náhrady renálních funkcí (RRT) prokázala velkou variabilitu v jejich provedení i načasování v různých centrech. Nebylo pozorováno zlepšení přežívání pacientů podle typu provedené metody při porovnání intermitentní a kontinuální náhrady, což rovněž publikovala studie ATN [12,13]. Různorodost efektu intermitentních nebo kontinuálních náhrad při provedení různými pracovišti u jednotlivých pacientů může vést ke změnám clearance antibiotik [14]. Nejednotnost při těchto postupech klade v praxi vysoké nároky na správné podávání antibiotik (ATB), na metodiku terapeutického monitorování plazmatických ATB koncentrací, na interpretaci získaných výsledků a individuálně dávkovanou léčbu.

Intermitentní hemodialýza (IHD) a její vliv na odstraňování léků

Intermitentní hemodialýza je založena na fyzikálním principu difuze látek s malou molekulovou hmotností přes semipermeabilní membránu podle koncentračního spádu. Odstraňování léků je ovlivněno zejména změnou dialyzačního a krevního průtoku, velikostí pórů zvolené dialyzační membrány, negativním transmembránovým tlakem a molekulovou hmotností zvoleného antibiotika. Schopnost léku procházet přes dialyzační membránu je vyjádřena saturačním koeficientem (Sd). $Sd = [\text{Lék}] \text{ (v dialyzátu)} / [\text{Lék}] \text{ (v plazmě)}$. K IHD jsou používány membrány z různého materiálu, např. polysulfonové, polyacrylonitrilové, celulózo-

-acetátové typu high-flux nebo low-flux podle propustnosti. Membrána je označena jako high-fluxová, pokud odstraňuje β_2 -mikroglobulin, což je látka o molekulové hmotnosti 11 800 daltonů, tedy střední molekulové hmotnosti. Tyto membrány jsou vhodné i pro konvektivní transport.

Kontinuální náhrady funkce ledvin (CRRT) a jejich vliv na odstraňování léků

CRRT prošly od 90. let minulého století vývojem s odklonem od používání některých typů metod, např. CAVH (kontinuální arterio-venózní hemofiltrace), a naopak se zavedením hybridních metod typu SLEDD (sustained low-efficiency daily dialysis) – pomalá nízkoučinná denní dialýza. Používá se zejména jako weaning (odstavení) od CRRT, ale i jako samostatná léčebná procedura, tzv. hybridní metoda mezi intermitentními a kontinuálními náhradami. Nejuzšívanější metodou v praxi je CVVH (kontinuální veno-venózní hemofiltrace) nebo HVCVH (vysokoobjemová veno-venózní hemofiltrace) při filtraci nad 50 l/24 hod. CVVH je možné kombinovat s kontinuální hemodialýzou (CVVHD) v tzv. režimu kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace (CVVHDF). Fyzikální princip odstraňování léků závisí na typu zvolené léčebné metody a je uveden v tab. 1.

Z tabulky vyplývá, že nejúčinnější z hlediska odstraňování látek s malou a střední molekulovou hmotností je hemodiafiltrace, z důvodu kombinace fyzikálních principů difuze i konvekce. Je nutné dále zdůraznit i možnost ad-

Tab. 1. Fyzikální principy odstraňování solutů podle typu CRRT [17].

Typ metody	Fyzikální princip	Vliv na clearance léku
CVVH	konvekce	dávka filtrace
CVVHD	difuze	průtok dialyzátu
CVVHDF	konvekce/difuze	dávka filtrace/průtok dialyzátu
SLEDD	difuze	průtok dialyzátu

CVVH – kontinuální veno-venózní hemofiltrace, CVVHD – kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace s kontinuální hemodialýzou, CVVHDF – kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace, SLEDD (sustained low-efficiency daily dialysis) – pomalá nízkoučinná denní dialýza

sorpce léku na povrch membrány, a tím další možné snížení jeho plazmatické koncentrace. Schopnost léku procházet membránou filtrací je vyjádřena tzv. sieving koeficientem (Sc). Při $Sc = 1$ je lék plně filtrován, při $Sc = 0$ je membrána pro lék nepropustná [14].

Vzhledem k tomu, že molekulová hmotnost antibiotik se pohybuje přibližně v rozmezí 300–1 900 Daltonů (Da), u většiny ATB mezi 300–500 Da, může hemoeliminace významně ovlivňovat navyklá dávkovací schémata a jejich hladiny poklesnou pod účinné pásmo [15,16].

Faktory ovlivňující eliminaci ATB v průběhu RRT – vlastnosti ATB

Podíl RRT na eliminaci ATB bude významný zejména u ATB, která se primárně vylučují renálně v aktivní formě [16]. ATB eliminovaná primárně extrarenálně budou ovlivněna RRT podstatně méně. Vlastnostmi ATB, které mají vliv na jejich eliminaci RRT metodami, jsou hydrofilita/lipofilita, molekulová hmotnost, vazba na plazmatické bílkoviny a distribuční objem.

Rozpustnost ve vodě nebo v tucích je jedním z hlavních faktorů určujících distribuční objem ATB. Látky vysoce rozpustné v tucích se převážně distribuují do periferních tkání (tuk), jejich koncentrace v plazmě je tudíž relativně menší a méně dostupná pro eliminaci RRT. Naopak látky hydrofilní mají menší distribuční objem, čímž jsou přístupnější pro RRT eliminaci. ATB s distribučním objemem větším než 0,7 l/kg mají nižší pravděpodobnost odstranění v průběhu RRT [16]. Sepse může vést k poškození endotelu a zvýšení kapilární permeability, čímž dochází k úniku tekutiny do intersticia [17]. Tím také může dojít k podstatným změnám v distribučním objemu hydrofilních ATB a následně k ovlivnění jejich plazmatických koncentrací [18]. Zvýšení extravaskulární tekutiny může být markantnější u pacientů, kteří mají sníženou diurézu při AKI. Více než 60 % pacientů se septicým AKI je oligoanurických [2]. Ve stu-

dii, která sledovala 81 kriticky nemocných dospělých léčených CRRT, mělo 38 pacientů hmotnostní přírůstek více než 10 % z důvodu úniku tekutiny do intersticiálního prostoru a 13 pacientů více než 20 % před zahájením RRT [19]. V průběhu hospitalizace vývojem klinického stavu v sepsi i vlivem užití RRT stoupá, nebo naopak klesá diuréza u kriticky nemocných, což významně ovlivňuje celkovou clearance antibiotik zvýšením nebo snížením renální clearance. Vliv eliminačních metod na úvodní ATB dávku se bude u situací, kdy narůstá jeho distribuční objem, snižovat. Vstupní dávka antibiotika se u kriticky nemocných v sepsi v praxi neredukuje [20].

Vazba na plazmatické bílkoviny je dalším významným faktorem určujícím eliminaci ATB v průběhu RRT. Pouze nevázaná frakce léčiva v krvi je přístupná pro odstranění dialýzou nebo konvekcí. Léčiva, jež jsou vázána na plazmatické bílkoviny z 80 a více procent, nebudou těmito metodami významně odstraňována [16]. Vazba na plazmatické bílkoviny je hlavním determinantem Sc a Sd , které se pohybují v rozmezí od 0 do 1. Sc je možné odhadnout ze znalosti vazby konkrétního ATB na plazmatické bílkoviny jako $Sc = 1 - VPB$ (vazba na plazmatické bílkoviny). Údaj o vazbě ATB na bílkoviny plazmy je možné dohledat ve farmakokinetických parametrech uvedených v SPC každého přípravku (souborné údaje o přípravku).

U septickeho pacienta je častým průvodním příznakem **dysproteinemie**, konkrétně **hypoalbuminemie**, která zvyšuje volnou frakci ATB dostupnou pro eliminaci RRT [14].

Celková clearance ATB je vyjádřena součtem clearance samotného ATB (non-RRT) + clearance RRT. Non-RRT clearance ATB je primárně určována renální a hepatální funkcí. U pacientů s akutním renálním poškozením se na vylučování hydrofilních látek mohou také podílet alternativní kompenzatorní cesty, na rozdíl od pacientů s chronickou renální insuficiencí. Jedná

se např. o hepatální nebo transintestinální vylučování [14,21].

Úspěšnost ATB léčby kriticky nemocného pacienta s AKI vyžaduje znalost nejen farmakokinetických, ale i farmakodynamických vlastností. Většinu ATB možno rozdělit do 2 farmakodynamických kategorií:

- time-dependentní ATB** – jejich účinnost je závislá na časovém intervalu ($T > MIC$), kdy sérová koncentrace antibiotika převyšuje hodnotu MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro daný bakteriální kmen; jsou to např. betalaktamová antibiotika, vankomycin (nově AUC/MIC);
- koncentračně-dependentní ATB** – antibiotika, jejichž účinek je závislý na koncentraci (C_{max}/MIC , AUC_{0-24}/MIC). Maximální sérová koncentrace u těchto antibiotik úzce souvisí s intenzitou a délkou baktericidního účinku; patří sem aminoglykosidy, fluorochinolony.

Přístup k antibakteriální léčbě se odvíjí od přítomnosti bakteriálního agens. Bakteriální spektrum nacházené při sepsi se postupně mění. Je pozorován častější výskyt grampozitivních bakterií včetně meticilin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA, 12 %), enterokoky bývají izolovány asi v 8 % případů. Z gramnegativních bakterií se vyskytují asi v 29 % enterobakterie, z nichž jsou nejčastější přítomny *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* [22].

Přesná dávkovací schémata pro léčbu jednotlivými ATB při různých typech kontinuálních eliminačních metod zatím nemáme k dispozici. Při úvaze o potřebě úpravy udržovací dávky ATB v průběhu současné hemoeliminace napomůže srovnání s renální clearancí. Vliv extrakorporální CRRT eliminace se uplatňuje u antibiotik, která jsou za normálního stavu dominantně eliminována ledvinami, mají malý distribuční objem blízký objemu ECT a nízkou schopnost vazby na proteiny. U těchto antibiotik je třeba dávkování potencionovat. Pro hrubý odhad velikosti

navýšení udržovací dávky při CRRT lze použít údaj, že extrakorporální clearance CVVH s Qf 2 000 ml/hod (= asi 29 ml/kg tělesné hmotnosti/hod) odpovídá přibližně glomerulární filtraci vyjádřené clearancí kreatininu 0,3–0,5 ml/s [20].

Pro různé typy hemoeliminací jsou přístupné vzorce k výpočtu dávky antibiotik podle znalosti průtoku krve, dialyzátu, dávky filtrace a Sc a Sd koeficientu [14]. V běžné praxi se využívají na jednotkách intenzivní péče méně často a jsou využívány zejména v experimentálních pracích.

Tam, kde to lze, je nezbytné monitorovat plazmatické hladiny podávaných ATB a podle potřeby upravit při RRT monitorovací a dávkovací intervaly. Kombinace s využitím prediktivních farmakokinetických modelů je dalším možným krokem ke zkvalitnění léčby. V rámci ATB používaných pro léčbu závažných septických stavů je dostupnost terapeutického monitoringu pouze u vankomycinu a aminoglykosidů, u nichž bývají často obavy z použití pro jejich nefrotoxicitu a ototoxicitu. U ostatních typů ATB se musíme spoléhat pouze na údaje dostupné v literatuře podle studií provedených na konkrétním typu RRT metody a pacientů a dále na klinické či farmakologické zkušenosti daného pracoviště. RRT poslední dobou prošly vývojem ve smyslu komplexního přístupu k léčbě kriticky nemocných s udržováním jejich relativně co nejvíce vyrovnaného vnitřního prostředí, upravuje se délka trvání hemodialýzy ve smyslu tzv. extendované denní hemodialýzy, takže všechna dostupná data ohledně antibiotické terapie nelze zevšeobecňovat. Výzkum v této oblasti, zejména s dávkováním antibiotik při vysokoobjemových náhradách funkcí ledvin, bude dále pokračovat.

Vankomycin a gentamicin jsou ATB používaná v léčbě těžké gram pozitivní a gramnegativní sepsy a vzhledem k možnosti provedení jejich monitoringu v průběhu eliminačních náhrad

funkce ledvin je vhodné se na ně více zaměřit.

Vankomycin

Vankomycin je glykopeptidové baktericidní antibiotikum s dominujícím účinkem na *stafylokoky* včetně MRSA, *streptokoky*, event. *enterokoky*. Aplikuje se pouze parenterálně pro perorální nevstřebatelnost [23]. Jedinou výjimkou je clostridiová pseudomembranózní enterokolitida, kdy je doporučováno perorální podání. Vankomycin patří mezi látky, jejichž účinek je závislý na čase (time-dependentní antibiotikum). U těchto antibiotik je účinnost závislá na časovém intervalu ($T > MIC$), kdy sérová koncentrace antibiotika převyšuje hodnotu MIC pro daný bakteriální kmen. Podle posledních dat je nejdůležitějším ukazatelem úspěšně nastavené ATB terapie vankomycinem poměr velikosti plochy pod křivkou a minimální inhibiční koncentrace AUC/MIC. Požadovaná cílová hodnota je u AUC/MIC ≥ 400 a údolní koncentrace $C_{min} > 10$ mg/l těsně před aplikací další dávky. U MRSA kmenů citlivých na vankomycin jsou požadovány vyšší hodnoty $C_{min} > 15$ mg/l [24]. Po intravenózní (i.v.) aplikaci je vankomycin distribuován téměř do všech tkání a difunduje do pleurální, perikardiální, ascitické a synoviální tekutiny i do myokardu a srdečních chlopní. Dosahuje zde srovnatelných koncentrací s krevní plazmou. Údaje o koncentracích v kosti (ve spongióze, v kompaktě) jsou velmi rozdílné. Ve srovnání s aminoglykosidy je distribuční objem vankomycinu v rovnovážném stavu větší, pohybuje se mezi 0,5–1,0 l/kg [23]. Na rozdíl od aminoglykosidů mají tekutinová bilance (hyperhydratace a dehydratace), a tím změny distribučního objemu u vankomycinu menší význam. Vazba vankomycinu na plazmatické bílkoviny není velká, přibližně 10–50 %, tj. Sc = 0,5–0,9. Metabolizuje se jen v malém množství. Po parenterálním podání se vylučuje téměř kompletně jako mikrobiologicky aktivní látka (přibližně 75–90 % během

24 hod) glomerulární filtrací ledvinami. Biliární exkrece je nevýznamná (méně než 5 % aplikované dávky). Pacienti s poruchou renálních funkcí vylučují látku pomaleji, čímž se prodlužuje její biologický poločas. Pacienti s akutním renálním postižením vylučují vankomycin odlišně ve srovnání s pacienty s chronickou renální insuficiencí. U pacientů s AKI se na vylučování podílí významnou měrou non-renální clearance (přibližně 16 ml/min, rozsah od 3,8–23,3 ml/min) [23]. Při přetrvávání renální insuficience se podíl non-renální clearance snižuje a clearance vankomycinu dosahuje hodnot pacientů s chronickým renálním selháním (4–6 ml/min). Proto je nezbytné správně monitorovat renální funkce a v závislosti na výsledcích adekvátně upravovat dávkovací schéma k redukci možnosti vzniku nefrotoxicity [24]. Úvodní dávka a interval podávání je určen podle renálních funkcí pacienta, pokud není léčen RRT. Doporučené dávkování vankomycinu v průběhu jednotlivých kontinuálních náhrad funkcí ledvin prozatím není k dispozici. Při rozhodování o způsobu aplikace podle posledních dat bylo kontinuální i intermitentní podání vankomycinu při léčbě infekcí vyvolaných gram pozitivními patogeny rezistentními na β -laktamová ATB u nemocných na JIP spojeno se srovnatelným klinickým a mikrobiologickým účinkem [25]. Vstupní, nasycovací dávka se u septického pacienta v kritickém stavu s AKI běžně neredukuje při žádném typu hemoeliminace. Udržovací dávka na typu RRT, stadiu AKI a zachované diuréze již závisí.

Odstraňování vankomycinu v průběhu IHD podle různých studií probíhajících u chronicky hemodialyzovaných nemocných v sepsi je závislé kromě průtoku krve a dialyzátu také na typu membrány. U high-fluxové IHD při použití polysulfonové membrány je popisována clearance vankomycinu 20–50 % podané dávky, u low-fluxové IHD je clearance nižší než 20 % [26]. Vankomycin je zpravidla aplikován poslední hodinu hemo-

dialýzy a udržovací dávka je stanovena podle prehemodialyzační koncentrace vankomycinu v séru [27]. Clearance vankomycinu v průběhu SLEDD u pacientů s AKI hodnotily 2 farmakokinetické studie. První studie popisovala farmakokinetiku vankomycinu při SLEDD trvající 24 hod s low-fluxovou membránou o velikosti plochy 0,8–1 m², s krevním a dialyzačním průtokem 100–200 ml/min. Vankomycin byl aplikován v dávce 15 mg/kg. Terapeutické hladiny byly kontrolovány 6, 12 a 24 hod po aplikaci. Dávka 15 mg/kg byla znovu aplikována, pokud hladina vankomycinu poklesla pod 20 µg/ml při 24hod odběru. Pro velkou interindividuální variabilitu pacientů se počas léku pohyboval v rozmezí 18–96 hod (průměr 43 hod). Autoři studie doporučovali kontrolu hladiny po 24 hod od aplikace vankomycinu [28]. Druhá studie se SLEDD trvala 8 hod a byla provedena s high-fluxovou polysulfonovou membránou s velikostí plochy 1,3 m² s rychlostí krevního a dialyzačního průtoku 160 ml/min. Léčba vankomycinem (1,0 g) byla zahájena 12 hod před začátkem SLEDD. Eliminace vankomycinu byla v rozmezí 8–26 %. Autoři této studie doporučovali podávání vankomycinu 20–25 mg/kg před zahájením SLEDD a kontrolu hladiny po 12 hod od aplikace [29]. Pro CRRT jsou v literatuře uváděna doporučení pro úvodní dávku vankomycinu 15–20 mg/kg i.v. Udržovací dávka je určena v závislosti na typu metody: u CVVHDF 10–15 mg/kg i.v. každých 12 hod a u CVVH a CVVHD 10–15 mg/kg každých 24–48 hod [30,31]. Jiná skupina autorů navrhuje dávkování vankomycinu pro dospělého v průběhu CRRT v režimu CVVH s obratem 35 ml/kg/min s úvodní dávkou 1,0 g i.v. a udržovací dávkou 1,0 g kontinuálně i.v. na 24 hod. Hladiny vankomycinu by měly být udržovány na hodnotách 15–20 mmol/l [20].

Poslední recentně publikovaná studie sledovala farmakokinetiku vankomycinu u kriticky nemocných v sepsi

léčených HVCVH s dávkou filtrace 45 ml/kg/hod s podáváním vankomycinu 1,0 g i.v. po 12 nebo 24 hod podle stadia renálního postižení. Kontrola hladin byla provedena 1, 6 a 12 hod po aplikaci, při určení farmakokinetického prediktivního modelu. Dosažené hodnoty C_{min} po 1. aplikaci prokázaly, že je nutná úprava dávkování vankomycinu hned po 1. dávce a při tomto typu hemoeliminace není vhodné redukovat dávku antibiotika podle renálních funkcí. Hladiny vankomycinu je třeba dále monitorovat [32].

Z praktických zkušeností u pacienta s AKI v průběhu CRRT je vhodné odebrat hladinu vankomycinu za 6 hod po 1. dávce a těsně před aplikací další dávky. Úvodní dávka je zpravidla 1,0 g i.v. Při intermitentní hemodialýze u pacienta s AKI je žádoucí odebrat hladinu vankomycinu před hemodialýzou a těsně po jejím ukončení, bez ohledu na typ použité membrány. Při změně diurézy je nutné počítat s nutností změny dávky antibiotika.

Gentamicin

Gentamicin je aminoglykosidové baktericidní antibiotikum, jehož hlavní účinek je na gramnegativní aerobní bakterie a je závislý na koncentraci. Při léčbě gramnegativních infekcí mají aminoglykosidy významný postantibiotický efekt, který umožňuje jejich dávkování v režimu 1krát denně [23]. Při perorální aplikaci se téměř nevstřebávají a používají se zejména pro parenterální terapii. Limitujícím nežádoucím účinkem aminoglykosidů je jejich nefro- a ototoxita. Aminoglykosidy jsou primárně eliminovány glomerulární filtrací. Pacienti s poruchou renálních funkcí nebo s narušenou glomerulární filtrací vylučují lék pomaleji, čímž se prodlužuje jeho biologický poločas. Proto je nezbytné správně monitorovat renální funkce a adekvátně upravovat dávkovací schéma. Distribuční objem gentamicinu je 0,2–0,3 l/kg tělesné hmotnosti, zvýšený je v kritickém stavu a při pozitivní vodní bilanci [23]. Zvýšení dis-

tribučního objemu koreluje se závažností stavu, který se může velmi rychle měnit, a koncentrace gentamicinu je v průběhu léčby variabilní, čemuž se musí přizpůsobit dávkování gentamicinu. Vazba gentamicinu na bílkoviny krevní plazmy je nízká, méně než 10 %, $Sc = 0,9$. Proto mohou kontinuální eliminační metody významně snížit hladinu gentamicinu s nutností dalšího terapeutického monitoringu [14,20]. Úvodní dávka gentamicinu je doporučována na 3–5 mg/kg za 24 hod, s monitorováním hladin před podáním antibiotika a po něm. Optimální antibakteriální účinek je dosažen při $C_{max}/MIC > 8–10$. Vrcholová plazmatická koncentrace gentamicinu je požadována 8–12 mg/l s poklesem na hodnoty 1–2 mg/l před aplikací další dávky.

Clearance gentamicinu v průběhu IHD závisí podle provedených studií u chronicky hemodialyzovaných nemocných na typu membrány a lék je účinně odstraňován v průběhu hemodialýzy průměrně ze 46 % [33,34]. Někteří autoři doporučují vstupní dávku gentamicinu u sepsy s AKI při IHD 2–3 mg/kg i.v. [14,35,36]. Distribuční objem u kriticky nemocných se pohybuje mezi 0,36–0,66 l/kg [37] a vzhledem k obavám o dostatečný klinický efekt se další autoři kloní k podávání vyšších dávek 5–7 mg/kg i.v. [38,39]. Hladinu gentamicinu je nejvhodnější měřit před hemodialýzou a po ní a za 30–60 min po aplikaci. Vzhledem k farmakokinetickým parametrům je žádoucí aplikovat gentamicin predialyzačně. Efekt na farmakokinetiku gentamicinu u kriticky nemocných s AKI byl sledován u 14 pacientů léčených SLEDD, která trvala 10 hod. Ve studii byla použita high-fluxová membrána o velikosti povrchu 1,3 m² s krevním a dialyzačním průtokem 300 ml/min. Vstupní dávka gentamicinu se pohybovala mezi 3,3–7 mg/kg. Podle farmakokinetického monitoringu byl počas gentamicinu v rozmezí 13,8–153,4 hod. Dávka 6 mg/kg aplikovaná 1 hod před SLEDD vedla k požadovanému AUC_{0-24}/MIC ve 100 % případů. Inter-

val aplikace k dosažení údolní koncentrace byl v uvedené studii 48 hod [37].

CRRT metody mají obecně velký efekt na eliminaci gentamicinu pro jeho farmakokinetické vlastnosti [35]. Vstupní dávka u gentamicinu pro CRRT je v některých studiích navrhována v množství 2–3 mg/kg a následná udržovací dávka 2 mg/kg po 24–48 hod [36].

Recentní navrhované dávkování gentamicinu pro dospělého v průběhu CRRT v režimu CVVH s obřatem 35 ml/kg/min je v úvodu 3–4 mg/kg i.v. a udržovací dávka 1 mg/kg i.v. po 12–18 hod nebo 4 mg/kg i.v. po 72 hod, nebo 2 mg/kg i.v. po 24–48 hod s kontrolou plazmatické koncentrace [20]. Pro vysokoobjemové eliminace data chybí, ale je možné předpokládat navýšování dávky gentamicinu, event. zkrácení dávkovacího intervalu s vyšší dávkou kontinuální filtrace nebo dialýzy. Kontrola hladiny gentamicinu při CRRT by měla být provedena za 30–60 min a 12–24 hod po aplikaci.

Závěr

Použití glykopeptidů a aminoglykosidů při AKI u septického pacienta léčeného různým typem eliminační náhrady renálních funkcí vzbuzuje v intenzivistické a nefrologické praxi obavu pro možnou toxicitu. K chybám a možné toxicitě u výše zmíněných typů antibiotik dochází v praxi zejména při změně typu metody, např. při přechodu na IHD z CRRT a nezměněné dávce nebo dávkovacím intervalu nebo opomenutí nutnosti terapeutického monitoringu léčiva. Poddávkování antibiotické terapie u kriticky nemocného septického pacienta je nežádoucí a vede k nedostatečnému efektu, event. k vzniku rezistence. Adekvátnost dávkování ztěžují odchylky farmakokinetiky ATB, k nimž u septického pacienta s akutním poškozením ledvin dochází.

Dopad RRT na průběžnou ATB koncentraci v krvi je jednak modifikován klinickým stavem pacienta, a to v souvislosti s vazbou ATB na bílkoviny nebo další užívanou medikací, jednak je úči-

nek hemoeliminace ovlivněn principy, na nichž jsou jednotlivé metody založeny. Z praktického hlediska je vhodné doporučit při léčbě výše uvedenými typy antibiotik terapeutický monitoring a optimalizovat léčbu ve spolupráci s klinickým farmakologem.

Tato práce je podporována grantem IGA NS 103 09-3/2009.

Literatura

1. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117–123.
2. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 431–439.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R212.
4. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36: S198–S203.
5. Lerolle N, Nochy D, Guérot E et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010; 36: 471–478.
6. Rana A, Sathyanarayana P, Lieberthal W. Role of apoptosis of renal tubular cells in acute renal failure: therapeutic implications. *Apoptosis* 2001; 6: 83–102.
7. Homsí E, Janino P, de Faria JB. Role of caspases on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 1385–1392.
8. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
9. Dellinger RP, Vincent JL, Marshall J et al. Important issues in the design and reporting of clinical trials in severe sepsis and acute lung injury. *J Crit Care* 2008; 23: 493–499.
10. Matějovič M. Ledviny v sepsi. *Postgraduální medicína* 2010; 9: 1042–1047.
11. Opatrný K jr. Kontinuální mimotělní metody nahrazující funkci ledvin. *Vnitř Lék* 1996; 12: 818–824.
12. Bellomo R, Palevsky PM, Bagshaw SM et al. Recent trials in critical care nephrology. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 299–309.
13. Uchino S. What is 'BEST' RRT practice? *Contrib Nephrol* 2010; 165: 244–250.
14. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal

replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 7: 2268–2282.

15. Kuang D, Verbine AR, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clinical Nephrol* 2007; 67: 267–284.

16. Churchill MD, Muellert BA. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22: 185–188.

17. Veltri MA, Neu AM, Fivush BA et al. Drug dosing during intermittent hemodialysis and continuous renal replacement therapy: special considerations in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 45–65.

18. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22: 255–271.

19. Fülöp T, Pathak MB, Schmidt DW et al. Volume-related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy. *ASAIO J* 2010; 56: 333–337.

20. Novák I, Matějovič M, Černý V et al. Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči. Praha: Maxdorf 2008: 107–122.

21. Elyer RF, Mueller BA. Medscape. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 226–235.

22. Černý V, Kula R, Novák I et al. Seps v intenzivní péči. Vybraná doporučení v diagnostice a terapii. Praha: Maxdorf 2005: 49–58.

23. Burton ME, Shaw LM, Scheritag JJ et al. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 285–353.

24. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 82–98.

25. James JK, Palmer SM, Levine DP et al. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 696–700.

26. Touchette MA, Patel RV, Anandan JV et al. Vancomycin removal by high-flux polysulfone hemodialysis membranes in critically ill patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 469–474.

27. Ariano RE, Fine A, Sitar DS et al. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 681–687.

28. Ahern JW, Lai C, Rebuck JA et al. Experience with Vancomycin in patients receiving slow low-efficiency dialysis. *Hosp Pharm* 2004; 39: 138–143.

29. Kielstein JT, Czock D, Schöpke T et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 51–56.

30. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial* 2008; 21: 63–70.

31. Del Dot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 259–268.
32. Zahálková J, Strojil J, Petejová N et al. Dávkování vankomycinu při kontinuální náhradě funkce ledvin. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25: 116–121.
33. Halpren BA, Axline SG, Coplon NS et al. Clearance of gentamicin during hemodialysis: comparison of four artificial kidneys. *J Infect Dis* 1976; 133: 627–636.
34. Gyselynck AM, Forrey A, Cutler R. Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance. *J Infect Dis* 1971; 124 (Suppl): S70–S76.
35. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 562–577.
36. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1159–1166.
37. Roberts JA, Field J, Visser A et al. Using population pharmacokinetics to determine gentamicin dosing during extended daily dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3635–3640.
38. Rea RS, Capitano B, Bies R et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 674–681.
39. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 172–173.

MUDr. Naděžda Petejová

www.fno.cz

e-mail: petejova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 3. 5. 2011

Přijato po recenzi: 6. 2. 2012

www.vnitrnilekarstvi.cz