

PRILAGAJANJE ODMERJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PRI KRITIČNO BOLNIH

DOSE ADJUSTMENTS OF ANTIMICROBIAL DRUGS IN CRITICALLY ILL PATIENTS

AVTORICA / AUTHOR:

Maja Cvikl Knehtl, mag. farm., spec. klin. farm.

Univerzitetni klinični center Maribor –

Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.cvikl@ukc-mb.si

1 UVOD

Odmerjanje protimikrobnih zdravil pri bolnikih v intenzivni enoti predstavlja velik izziv. Upoštevati moramo lastnosti protimikrobnega zdravila, posebnosti bolnika in občutljivost mikroorganizma (1, 2). Izbrati je treba protimikrobno zdravilo, ki bo učinkovito proti najverjetnejšemu povzročitelju, po-

POVZETEK

Odmerjanje protimikrobnih zdravil pri bolnikih v intenzivni enoti predstavlja velik izziv. Izbrati je treba protimikrobno zdravilo, ki bo učinkovito proti najverjetnejšemu povzročitelju, pomembna pa je tudi izbira ustreznega odmerjanja, ki bo zagotavljalo terapevtske koncentracije na mestu okužbe. Pri izbiri odmerka je treba upoštevati lastnosti protimikrobne učinkovine (hidrofilnost ali lipofilnost, farmakokinetično/farmakodinamični indeks učinkovitosti), posebnosti bolnika (telesna masa, vpliv kritične bolezni na farmakokinetiko, ledvično delovanje – akutna ledvična odpoved, pospešena ledvična funkcija, morebitna priključitev na dializno napravo in/ali zunajtelesni krvni obtok) ter občutljivost mikroorganizma. Pregledni članek podrobneje povzema dejavnike, ki jih je treba upoštevati pri prilagajanju odmerjanja protimikrobnih zdravil pri bolnikih na intenzivni enoti.

KLJUČNE BESEDE:

dializne metode, farmakokinetično/farmakodinamični indeks, kritično bolni, pospešena ledvična funkcija, protimikrobna zdravila

ABSTRACT

Dosing of antimicrobial drugs in critically ill patients remains challenging. Choosing an appropriate antimicrobial drug with effectiveness against the most likely pathogen, as well as the selection of an appropriate dosing regimen that will provide therapeutic concentration at the site of infection, is essential. When choosing a dosing regimen we should consider the pharmacokinetic properties of the selected antimicrobial agents (hydrophilicity and lipophilicity, pharmacokinetic/pharmacodynamic index), the patient's individual parameters (body weight, effect of critically illness on pharmacokinetics, kidney function – acute kidney failure, augmented renal clearance or possible application of different dialysis techniques, and extracorporeal membrane oxygenation) and susceptibility of the causative pathogen. This review article summarises factors to be considered in adjusting the dosing regimen of antimicrobial drugs in critically ill patients.

KEY WORDS:

augmented renal clearance, antimicrobial drugs, critically ill patients, dialysis techniques, pharmacokinetic/pharmacodynamic index

membna pa je tudi izbira ustreznega odmerjanja, ki bo zagotavljalo terapevtske koncentracije na mestu okužbe (3).

2 LASTNOSTI PROTIMIKROBNEGA ZDRAVILA

2.1 HIDROFILNOST IN LIPOFILNOST PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN

Na osnovi topnosti protimikrobne učinkovine razdelimo na lipofilne in hidrofilne. Vpliv lipofilnosti in hidrofilnosti na procese porazdelitve, metabolizma in izločanja prikazuje preglednica 1 (3).

2.2 FARMAKOKINETIČNO/FARMAKODINAMIČNI INDEKSI UČINKOVITOSTI

Ob prilagajanju odmerjanja protimikrobnih zdravil je treba upoštevati farmakokinetično/farmakodinamično (FK/FD) razmerje oz. t. i. FK/FD-indeks učinkovitosti. Protimikrobna

zdravila delujejo koncentracijsko ali časovno odvisno. Pri koncentracijsko odvisnih je učinek največji takrat, ko dosežemo čim večje razmerje med najvišjo koncentracijo protimikrobne učinkovine (C_{max}) in minimalno inhibitorno koncentracijo za mikroorganizem (MIK) (indeks učinkovitosti = C_{max}/MIK) (3). Te protimikrobne učinkovine imajo daljši poantibiotični učinek in delujejo baktericidno tudi nekaj časa po tem, ko koncentracija učinkovine pade pod MIK (4). Pri časovno odvisnih protimikrobnih zdravilih pa največji učinek dosežemo, ko je koncentracija proste (nevezane) protimikrobne učinkovine čim dlje nad MIK (indeks učinkovitosti = ft (free time) > MIK) (3). Poantibiotični učinek tovrstnih protimikrobnih zdravil je kratek ali ga ni, zato je baktericidni učinek hitro izničen, ko koncentracija pade pod MIK (4). Nekatera protimikrobna zdravila izkazujejo »mešano« delovanje. Pri teh je izid zdravljenja povezan z razmerjem med površino pod krivuljo v 24 urah (AUC_{24}) in MIK za bakterijo (indeks učinkovitosti = AUC_{24}/MIK) (3). Odmerjanje na podlagi FK/FD-indeksa izboljša učinkovitost zdravljenja, zmanjša tveganje za pojav neželenih učinkov in zmanjša pojavnost rezistence (5, 6). Primerjavo med časovno in koncentracijsko odvisnimi protimikrobnimi zdravili prikazuje slika 1.

Pri koncentracijsko odvisnih protimikrobnih zdravilih je zdravljenje najbolj uspešno, kadar apliciramo večje odmerke

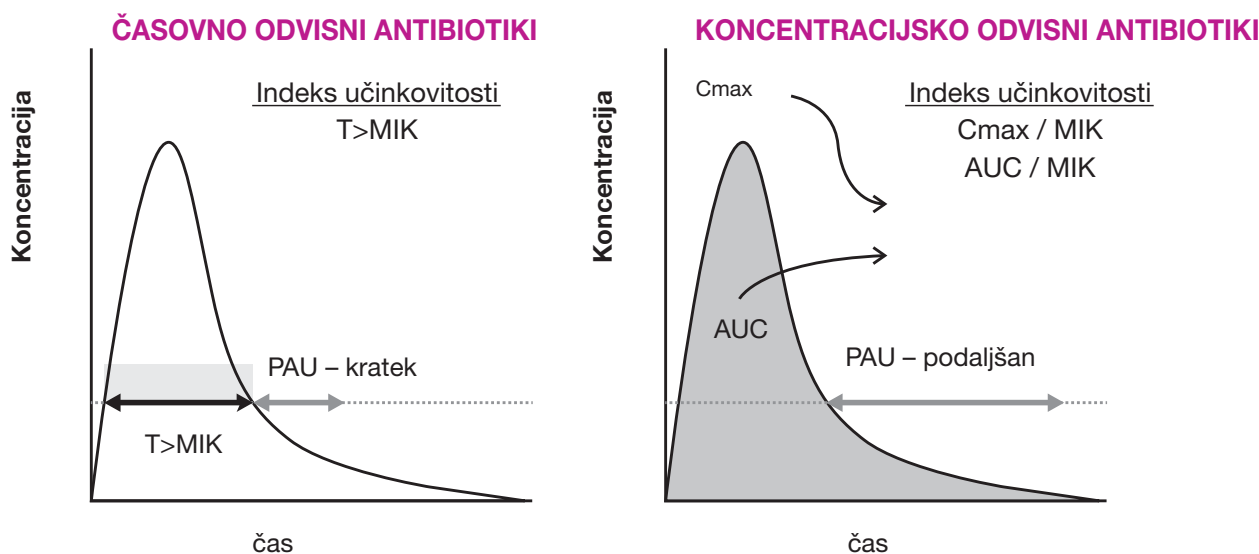
Preglednica 1: Vpliv lipofilnosti in hidrofilnosti na procese porazdelitve, metabolizma in izločanja protimikrobnih učinkovin (3).

Table 1: The effect of lipophilicity and hydrophilicity on the distribution, metabolism and elimination of antimicrobial agents (3).

OSNOVNE FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI	HIDROFILNE UČINKOVINE	LIPOFILNE UČINKOVINE
Volumen porazdelitve	majhen, porazdelitev v telesno vodo	velik, porazdelitev v telesno maščobo
Prodiranje v tkivo	slabo	dobro
Metabolizem	običajno se ne metabolizirajo	da, v jetrih
Izločanje	nespremenjeni preko ledvic	metaboliti preko ledvic/žolča
Primeri protimikrobnih učinkovin	betalaktami (penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktami)	klindamicin
	aminoglikozidi	azoli
	vankomicin	tigeciklin
	kolistin	fluorokinoloni*
	fluorokinoloni*	
	linezolid	
	daptomicin	

*fluorokinoloni imajo tako hidrofilne kot lipofilne lastnosti





Slika 1: Primerjava med časovno in koncentracijsko odvisnimi protimikrobnimi zdravili (PAU – poantibiotični učinek; C_{max} – najvišja koncentracija; AUC – površina pod krivuljo, MIK – minimalna inhibitorna koncentracija; $t > MIK$ = čas nad MIK) (povzeto po (33)).

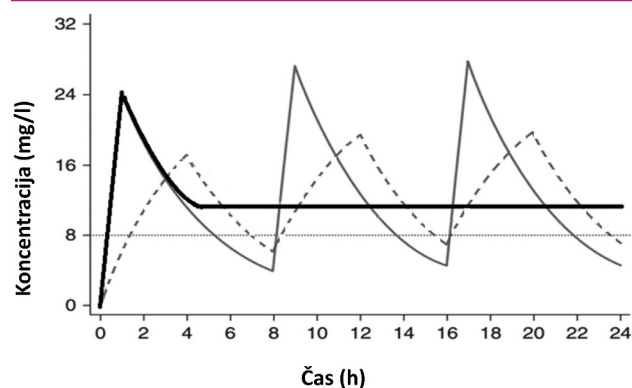
Figure 1: Comparison of time-dependent and concentration-dependent antimicrobial drugs (PAU – post-antibiotic effect; C_{max} – maximum concentration; AUC – area under the curve, MIK – minimum inhibitory concentration; $t > MIK$ – time above MIC) (adapted from (33)).

na daljši časovni interval. Primer je odmerjanje aminoglikozidov s podaljšanim odmernim intervalom, ko celokupni dnevni odmerek apliciramo enkrat dnevno (7).

Pri časovno odvisnih protimikrobnih zdravilih želimo doseči čim večji delež odmernega intervala s koncentracijo proste protimikrobne učinkovine nad MIK ($t > MIK$). Večji delež $t > MIK$ pri betalaktamskih antibiotikih in s tem večjo učinkovitost lahko dosežemo, če:

- povečamo dnevni odmerek (posledica: povečanje tveganja za neželene učinke in povečanje stroškov zdravljenja);
- apliciramo enak dnevni odmerek, razdeljen na več odmerkov (posledica: pogostejša aplikacija);
- ob nespremenjenem odmerjanju podaljšamo čas infundiranja – s tem znižamo najvišjo koncentracijo (C_{max}) in zato zmanjšamo tudi tveganje za neželene učinke protimikrobne učinkovine (npr. nevrotoksičnost cefepima), hkrati pa povišamo najnižjo koncentracijo (C_{min}). S povišanjem C_{min} podaljšamo čas, ko je koncentracija protimikrobne učinkovine nad MIK, bistveno pa ne spremenimo celokupne izpostavljenosti (AUC_{24} je primerljiva s tisto pri uporabi kratkotrajne infuzije);
- apliciramo protimikrobno zdravilo v kontinuirani infuziji – koncentracija proste protimikrobne učinkovine je v stacionarnem stanju ves čas konstantna in je teoretično lahko ves čas nad MIK (3).

Ker nastopi stacionarno stanje (in s tem ustrezna koncentracija protimikrobne učinkovine v krvi) šele po preteku petih razpolovnih dob, je pri uporabi kontinuiranih in podaljšanih infuzij treba aplicirati prvi odmerek kot polnilni odmerek, in sicer v obliki intermitentne (kratkotrajne) infuzije.



Slika 2: Primerjava odvisnosti koncentracije betalaktama v plazmi od časa pri uporabi kratkotrajne infuzije (tanka linija), podaljšane infuzije (črtkana linija) in kontinuirane infuzije s polnilnim odmerkom (poudarjena linija) (4).

Figure 2: Comparison of betalactam plasma concentrations versus time using intermittent infusions (thin line), prolonged infusions (dashed line) or continuous infusion with a loading dose (highlighted line) (4).

Tako dosežemo koncentracijo nad MIK prej (4). Slika 2 prikazuje odvisnost koncentracije betalaktamskega antibiotika v plazmi od časa pri kratkotrajni infuziji, podaljšani infuziji in kontinuirani infuziji s polnilnim odmerkom.

Preglednica 2 prikazuje razdelitev protimikrobnih zdravil glede na njihov FK/FD-indeks in povzema strategije za izboljšanje učinkovitosti.

3 POSEBNOSTI BOLNIKA

3.1 TELESNA MASA

Na farmakokinetiko protimikrobnih učinkovin vpliva tudi bolnikova telesna masa, zlasti na volumen porazdelitve (V_d). Pri debelosti je volumen porazdelitve povečan predvsem pri lipofilnih protimikrobnih učinkovinah (npr. fluorokinoloni), vsaj delno pa tudi pri hidrofilnih. Vse pogosteje se priporoča, da se odmerjanje protimikrobnih zdravil prilagaja telesni masi ali telesni površini, zlasti pri polnilnih odmerkih (7).

Za vankomicin in daptomicin je znano, da je najustreznejše odmerjanje na podlagi dejanske telesne mase, pri aminoglikozidih pa odmerek pri bolnikih s preveliko telesno maso preračunamo na prilagojeno telesno maso. Za protimikrobna zdravila, ki nimajo priporočil o odmerjanju glede na

telesno maso, pri obilnejših bolnikih izberemo odmerjanje na zgornji meji priporočil (8).

3.2 SPREMENJENA FARMAKOKINETIKA PRI KRITIČNO BOLNIH

Kritično bolni imajo spremenjeno farmakokinetiko protimikrobnih učinkovin. Absorpcija peroralno, subkutano ali intramuskularno vnesenih učinkovin je običajno zmanjšana, v največji meri pa je spremenjen volumen porazdelitve. V začetni fazi sepse je volumen porazdelitve povečan zaradi povečane prepustnosti kapilar in večjega vnosa tekočin. Dodatno se poveča ob priklopu bolnika na dializni aparat ali na zunajtelesni krvni obtok (3). Pri vseh protimikrobnih zdravilih je nujno, da pri kritično bolnih uporabimo prvi odmerek kot polnilni odmerek, zlasti pri hidrofilnih protimikrobnih učinkovinah (7). Zaradi pogoste hipoalbuminemije je pri kritično bolnih spremenjena tudi vezava učinkovin na plazemske proteine. Pogosto se pri kritično bolnih razvije eno- ali večorganska odpoved, ki spremeni tako metabolizem kot izločanje protimikrobnih učinkovin (3). Očistek protimikrobnih učinkovin vpliva na prilagajanje vzdrževalnega odmerjanja (5).

3.2.1 Ustreznost standardnih odmernih režimov protimikrobnih zdravil

Odmerke protimikrobnih zdravil so sprva preskušali na zdravih prostovoljcih in šele nato na bolnikih. Registra- cijske raziskave običajno ne zajamejo kritično bolne po-

Preglednica 2: Strategije za izboljšanje učinkovitosti protimikrobnih zdravil glede na njihov FK/FD-indeks (3, 5, 6).

Table 2: Strategies to improve efficacy according to antimicrobial PK/PD index (3, 5, 6).

	ČASOVNO ODVISNI	»MEŠANI«	KONCENTRACIJSKO ODVISNI
FK/FD indeks	$ft > MIK$	AUC_{24}/MIK	C_{max}/MIK AUC_{24}/MIK
Primeri učinkovin	betalaktami (penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktami)	vankomicin linezolid kolistin tetraciklini tigeciklin	aminoglikozidi fluorokinoloni daptomicin metronidazol
Strategije za doseganje ustrezne FK/FD tarče	• »večkrat po manj« • podaljšane infuzije • kontinuirane infuzije		• »manjkrat po več«

pulacije, zato ob prihodu novega protimikrobnega zdravila na trg pogosto ni dobrih podatkov za ustrezen odmerni režim pri kritično bolnih. Zaradi spremenjene farmakokinetike (zlasti povečanega volumna porazdelitve) je tveganje, da običajno odmerjanje ne doseže terapevtskih koncentracij, veliko, zlasti v zgodnjih fazah zdravljenja (5).

Za bolnike na intenzivni enoti je znana velika interindividualna raznolikost v doseganju terapevtskih koncentracij betalaktamov. Opazili so predvsem doseganje prenizkih koncentracij, te pa so povezane s slabšim kliničnim izidom in s povečano pojavnostjo odpornih mikroorganizmov. V raziskavi DALI Roberta s sod. (9) so v presečnem dnevu zajeli 361 kritično bolnih iz 68 bolnišnic, ki so se v tistem trenutku zdravili z enim izmed osmih proučevanih betalaktamov. Bolnikom so določili plazemsko koncentracijo proste učinkovine na polovici odmernega intervala in tik pred naslednjim odmerkom. Izračunali so vrednost $ft > MIK$. Ugotovili so, da izmed 248 bolnikov z okužbo, jih 16 % ni doseglo niti najbolj konzervativne tarče 50 % $ft > MIK$. 67 bolnikov je prejelo betalaktam v obliki podaljšane infuzije, bolniki v tej skupini so pogostejše dosegali ustrezno vrednost $ft > MIK$. Ugotovili so tudi, da obstaja pozitivna povezava med doseganjem FK/FD -tarče in pozitivnim kliničnim izidom zdravljenja; le-ta je bil ugodnejši pri doseganju 100 % $ft > MIK$ napram sistemu pri doseganju 50 % $ft > MIK$. Avtorji poudarjajo, naj se betalaktami odmerjajo individualno (9). Do podobnih zaključkov so prišli tudi Wrong in sod. (10), ki so pri 330 kritično bolnih določali koncentracijo prostega betalaktama v plazmi. Ugotovili so, da bi za doseganje 100 % $ft > MIK$ 33,1 % bolnikov potrebovalo višje odmerke od predpisanih, za doseganje tarče 100 % > 4 -krat MIK pa kar 63,4 % bolnikov (10).

Optimiziranje odmerjanja protimikrobnega zdravila na intenzivni enoti je nujno; idealno bi bilo prilagajanje odmerjanja individualnemu bolniku s pomočjo terapevtskega spremljanja koncentracij (TDM) pri vseh protimikrobnih zdravilih. V preteklosti se je TDM izvajal le pri prilagajanju odmerjanja protimikrobnih zdravil z ozkim terapevtskim območjem z namenom zmanjševanja toksičnosti (vankomicin, aminoglikozidi). Danes je priporočljivo odmerjanje prilagoditi na podlagi TDM tudi za protimikrobna zdravila s širokim terapevtskim oknom, predvsem z namenom doseganja učinkovitosti in zmanjšanja pojavnosti odpornih mikroorganizmov. Pri kritično bolnih se priporoča rutinsko izvajanje TDM za aminoglikozide, vankomicin, teikoplanin, linezolid, vorikonazol in betalaktame (11).

3.3 VPLIV LEDVIČNEGA DELOVANJA NA FARMAKOKINETIKO

3.3.1 Ocena ledvične funkcije na intenzivni enoti

Številna protimikrobna zdravila se iz organizma izločajo preko ledvic, zato je za izbiro ustreznega vzdrževalnega odmerjanja treba poznati ledvično delovanje. Najpogostejše enačbe za izračun očistka kreatinina so proučevali na stabilnih bolnikih in niso validirane za uporabo pri bolnikih na intenzivni enoti. Po nekaterih podatkih je za dokaj natančno in hitro oceno očistka kreatinina pri kritično bolnih najustreznejša uporaba cistatina C (kar je drago ter neustrezno ob disfunkciji ščitnice in pri bolnikih, ki prejema visoke odmerke kortikosteroidov ob ledvični disfunkciji), okvirno pa bi lahko uporabili tudi modificirano Jelliffejevo enačbo, Jelliffejevo enačbo in nazadnje enačbo MDRD (*modification of diet in renal disease*) z vključenimi šestimi spremenljivkami (*6-variable MDRD*). Za populacijo kritično bolnih naj ne bi uporabljali Cockcroft-Gault enačbe ali enačbe MDRD z vključenimi štirimi spremenljivkami (*4-variable MDRD*) (12).

3.3.2 Akutna ledvična odpoved na intenzivni enoti

Pri kritično bolnih se občasno pojavi akutna ledvična odpoved. Tudi pri akutni ledvični odpovedi se pojavlja vprašanje, kako najbolje oceniti delovanje ledvic. Smernice KDIGO (*kidney disease improving global outcome*) se ne opredelijo glede uporabe ustrezne enačbe za izračun očistka kreatinina pri akutni ledvični odpovedi, saj za to ni dovolj podatkov (13). Pri bolnikih, kjer akutna ledvična odpoved vztraja, priporočajo uporabo izmerjenega očistka kreatinina z zbiranjem urina v krajšem časovnem intervalu ali pa uporabo modificirane Jelliffejeve enačbe. Potrebni so dnevno spremljanje ledvične funkcije, redna ocena volumskega statusa bolnika in ukinitve oz. prilagoditev odmerkov nefrotoksičnih zdravilnih učinkovin (14).

Pri kritično bolnih je prvih 48 ur protimikrobne terapije ključno obdobje za dober klinični izid zdravljenja okužbe (15). Bolniki, ki imajo akutno ledvično odpoved ob hudi okužbi, praviloma prejmejo prilagojene odmerke protimikrobnih zdravil. V raziskavi Crassa in sod. (16) so ugotovili, da je bila akutna ledvična odpoved pri 57,2 % bolnikov le prehodna in se je ledvično delovanje izboljšalo v roku 48 ur. Pri akutni ledvični odpovedi se spremembe v koncentraciji S-kreatinina z ozirom na ledvično funkcijo zgodijo z zamikom. Ker so bili standardno priporočeni odmerki protimikrobnih zdravil preizkušeni na stabilnih bolnikih s kronično ledvično boleznijo, je možno, da bolniki z akutno ledvično

odpovedjo s prilagojenim odmerjanjem protimikrobnih zdravil (predvsem tisti s prehodnim ledvičnim poslabšanjem) v prvih 48 urah prejmejo prenizke odmerke, kar se lahko odrazi v neučinkovitosti zdravljenja. Avtorji zato priporočajo, da bolniki z akutno ledvično odpovedjo v prvih 48 urah prejmejo polne odmerke, kar velja za protimikrobna zdravila s širokim terapevtskim oknom. V primeru, da akutna ledvična odpoved vztraja, naj se po 48 urah odmerjanje prilagodi (16).

3.3.3 Nadomestno ledvično zdravljenje

Kritično bolni občasno potrebujejo nadomestno ledvično zdravljenje. Obstaja več metod nadomestne ledvične terapije, in sicer intermitentne metode (IHD – intermitentna hemodializa, SLED – *sustained low-efficiency dialysis*) in kontinuirano nadomestno ledvično terapijo (CRRT, *continuous renal replacement therapy*). Na odstranjevanje protimikrobnega zdravila med procesom dializnega zdravljenja vplivajo lastnosti zdravila in lastnosti izbrane metode. Med procesom dialize se v večjem obsegu izločajo hidrofilne učinkovine, učinkovine z nizko molekulsko maso, majhnim volumnom porazdelitve (< 1 l/kg) in nizko stopnjo vezave na plazemske proteine. Odstranjujemo lahko le prosto (nevezano) učinkovino v plazmi (3). Preglednica 3 prikazuje primerjavo različnih metod nadomestnega ledvičnega zdravljenja.

Večina protimikrobnih zdravil se iz organizma izloča preko ledvic. Pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo je očistek sorazmerno manjši in je povezan z bolnikovo rezidualno ledvično funkcijo in neledvičnim očistkom. Med dializo se protimikrobna učinkovina dodatno odstranjuje preko dializne metode, zato je celokupni očistek med dializo povečan. Očistek na uro je največji med intermitentno hemodializo in najmanjši pri kontinuirani nadomestni ledvični

terapiji. Ker pa dializne metode trajajo različno dolgo (intermitentna hemodializa običajno 3 do 4 ure, *sustained low-efficiency dialysis* 6 do 12 ur, kontinuirana nadomestna ledvična terapija 24 ur), je celokupni očistek učinkovine največji med kontinuirano nadomestno ledvično terapijo in najmanjši med intermitentno hemodializo (17).

Pri bolniku, ki ga priključimo na dializo, je treba prilagoditi odmerjanje protimikrobnih zdravil, ki se pretežno izločajo preko ledvic. Največ podatkov glede prilagajanja odmerjanja med dializo obstaja zlasti za intermitentno hemodializo in večina teh podatkov je pridobljena iz populacije stabilnih bolnikov s kronično ledvično boleznijo. Taki podatki niso neposredno prenosljivi na populacijo kritično bolnih (18). Splošne smernice za prilagoditev odmerjanja protimikrobnih zdravil pri kritično bolnih, ki prejemajo dializno zdravljenje, povzemajo da:

- polnilnega odmerka običajno ni treba prilagajati;
- če se protimikrobna učinkovina izloča iz organizma preko ledvic, se odstranjuje tudi z dializno metodo;
- uporabimo priporočila o odmerjanju glede na vrsto dialize, če le-ta obstajajo;
- ko bolnika odklopimo od dialize, je znova potrebna prilagoditev odmerjanja (19).

Priporočila glede odmerjanja protimikrobnih zdravil pri kritično bolnih na dializi sicer obstajajo, a se med seboj pogosto nekoliko razlikujejo (ena izmed novejših so objavili Hoff s sod. (20)).

3.3.4 Hiperfunkcija ledvic

Pri kritično bolnih se lahko pojavi tudi t. i. pospešena ledvična funkcija (*augmented renal clearance*, ARC). Vzrok za njen nastanek ni popolnoma pojasnjen, morda je povezan z nastankom sistemskega vnetnega odziva zaradi sepse, travme, opeklin ali velike operacije. Nekateri dom-

Preglednica 3: Primerjava različnih metod nadomestnega ledvičnega zdravljenja (3).

Table 3: Comparison of different renal replacement methods (3).

	PRETOK KRVİ	PRETOK DIALIZATA	PRETOK ULTRAFILTRATA	TRAJANJE	PROCES
Intermitentne metode					
IHD	300–500 ml/min	500–800 ml/min	/	3–4 h	difuzija
SLED	160–200 ml/min	100–300 ml/min	/	6–12 h	difuzija
Kontinuirane metode					
CVVH	50–300 ml/min	/	8–65 ml/min	24 h	konvekcija
CVVHD	50–300 ml/min	8–65 ml/min	0–6 ml/min	24 h	difuzija
CVVHDF	50–300 ml/min	8–65 ml/min	8–65 ml/min	24 h	difuzija in konvekcija

IHD – intermitentna hemodializa, SLED – *sustained low-efficiency dialysis*, CVVH – kontinuirana venovenska hemofiltracija, CVVHD – kontinuirana venovenska hemodializa, CVVHDF – kontinuirana venovenska hemodiafiltracija

nevajo, da je pospešena ledvična funkcija posledica izražanja delovanja t. i. ledvične rezerve (21). Pospešena ledvična funkcija je definirana kot očistek kreatinina, ki presega vrednost 130 ml/min/1,73 m² (22), pojava pa naj bi se pri 20 do 65 % bolnikih v intenzivni enoti, najpogosteje pri mladih (pod 50 let), bolnikih s politravmo, poškodbo glave, subarahnoidno krvavitvijo ali opeklinami, povezana je tudi z nižjim rezultatom SOFA (točkovnik za oceno motenj v delovanju organov, *sequential organ failure assessment*). Pospešena ledvična funkcija se lahko pojavi le prehodno, lahko pa traja tudi nekaj tednov. Po nekaterih podatkih je najbolj izražena med četrtem in petim dnevom na intenzivni enoti, okoli sedmega dne pa se ledvična funkcija normalizira (23). Najbolje je, da ledvično delovanje rutinsko ocenjujemo čez celotno hospitalizacijo na intenzivni enoti (22).

Pri opredeljevanju očistka kreatinina pri pospešeni ledvični funkciji najpogostejše uporabljane enačbe podcenijo delovanje ledvic (MDRD, Cockcrof-Gault, CKD-EPI). Za odkrivanje bolnikov z večjim tveganjem so razvili nekaj točkovnikov (*ARC scoring system*, *ARTIC scoring system*). Trenutno je prednostno priporočena uporaba točkovnika ARC (22). Primerjavo obeh prikazuje preglednica 4.

Bolnikom, pri katerih s točkovnikom ocenimo večje tveganje za pospešeno ledvično funkcijo, izmerimo očistek kreatinina z metodo zbiranja urina v časovnem intervalu med 8 in 24 ur. Kadar izmerimo očistek kreatinina nad 130 ml/min, pospešeno ledvično funkcijo potrdimo, izmerjen očistek kreatinina pa nato uporabimo tudi za prilagoditev odmerjanja protimikrobnih zdravil z izločanjem preko ledvic (22). Izmerjeni očistek kreatinina je namreč bolje povezan z očistkom protimikrobne učinkovine v primerjavi z izračunanim očistkom kreatinina po drugih enačbah (23). Kadar

je izvedljivo, je priporočena uporaba TDM, sicer pa pri bolnikih s pospešeno ledvično funkcijo uporabimo največje možne odmerke ob skrbnem spremljanju bolnika. Zaradi nepredvidenega časa trajanja pospešene ledvične funkcije je treba pri teh bolnikih ledvično funkcijo spremljati dnevno (22), merjenje očistka kreatinina pa ponoviti vsaj sedmi dan po sprejemu na intenzivno enoto (23).

Odmerjanje protimikrobnih zdravil pri bolnikih s pospešeno ledvično funkcijo povzemajo pregledni članki Heffernana s sod. (5), Mahmouda s sod. (22) in Hobbsa s sod. (23).

3.4 VPLIV ZUNAJTELESNE MEMBRANSKE OKSIGENACIJE NA FARMAKOKINETIKO

Zunajtelesna membranska oksigenacija (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) je zunajtelesna naprava, ki jo uporabljamo kot začasno podporo dihalne in/ali srčne funkcije pri kritično bolnih. Sestavljena je iz kanalov, cevk, črpalke in membranskega oksigenatorja. Membranski oksigenator in cevke predstavljajo veliko površino, na katero se lahko adsorbirajo (oz. sequestrirajo) predvsem lipofilne protimikrobne učinkovine, kar lahko vodi do njihovih nižjih koncentracij v plazmi. Na površino cevk in oksigenatorja se lahko vežejo tudi plazemski proteini, zato se lahko zniža tudi plazemska koncentracija učinkovin z visoko vezavo na plazemske proteine. ECMO torej vpliva na farmakokinetiko zlasti lipofilnih protimikrobnih učinkovin in tistih z visoko vezavo na plazemske proteine. Hkrati je povečan volumen porazdelitve tudi hidrofilnih protimikrobnih učinkovin, kar je pomembno zlasti ob začetku zdravljenja in vpliva na izbiro polnilnega odmerka (24).

Preglednica 4: Primerjava dveh točkovnikov za opredeljevanje tveganja za pospešeno ledvično funkcijo (22).
Table 4: Comparison of two scoring systems for determining the risk for augmented renal clearance (22).

	TOČKOVNIK ARC	TOČKOVNIK ARCTIC (ARC »IN TRAUMA INTENSIVE CARE«)
Kriterij	starost ≤ 50 let = 6 točk travma = 3 točke SOFA ≤ 4 = 1 točka	S-kreatinin ≤ 62 μmol/l = 3 točke Moški spol = 2 točki Starost < 56 let = 4 točke Starost med 56–75 let = 3 točke
Interpretacija	0–6 točk = nizko tveganje za ARC 7–10 točk = visoko tveganje za ARC	< 6 točk = nizko tveganje za ARC > 6 točk = visoko tveganje za ARC
Občutljivost	100 %	84 %
Specifičnost	71 %	64 %

Večina podatkov glede odmerjanja protimikrobnih zdravil pri bolnikih na ECMO izhaja iz neonatalnih raziskav, v zadnjem času pa se zaradi njene pogostejše uporabe pri odraslih pojavlja vse več podatkov tudi za to populacijo. Veliko starejših farmakokinetičnih raziskav betalaktamov pri bolnikih na ECMO so opravili na modelih *ex vivo*, rezultati raziskav pa so bili pogosto nasprotujoči. Na primer, Shekar s sod. (25) so v raziskavi *ex vivo* ugotovili večjo sekvestracijo meropenema. Isti avtorji so dve leti kasneje opravili raziskavo *in vivo* vpliva ECMO na farmakokinetiko meropenema in ugotovili, da pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih med bolniki na ECMO in brez ECMO ni bilo (26). Tudi raziskava Donadella s sod. (27) je pokazala, da je farmakokinetika meropenema in piperacilin/tazobaktama primerljiva z bolniki brez ECMO (27).

V zadnjih letih so objavili nekaj preglednih člankov, ki so povzeli odmerjanje protimikrobnih zdravil pri bolnikih na ECMO. Glede na trenutne podatke pri odmerjanju betalaktamov pri tovrstnih bolnikih upoštevamo enaka pripo-

ročila kot za kritično bolne brez ECMO. Kadar je mogoče, priporočajo uporabo TDM (28, 29, 30). Enako povzema tudi v letu 2020 objavljeni pregledni članek Abdul-Aziza s sod. (31). Povzetek odmerjanja protimikrobnih zdravil pri bolnikih na ECMO-u je predstavljen v preglednici 5.

Novembra 2020 so objavili raziskavo Kühna s sod. (32), ki so pri bolnikih na ECMO izmerili koncentracije štirih različnih protimikrobnih učinkovin – piperacilina, meropenema, ceftazidima in linezolida. Vse so aplicirali v obliki kontinuirane infuzije, preverjali so verjetnost za doseganje tarče $ft > 4$ -krat MIK. V raziskavo so prospektivno vključili 105 kritično bolnih, od tega jih je 30 potrebovalo ECMO. Ugotovili so, da je bila verjetnost za doseganje želene tarče precej manjša pri ECMO-bolnikih v primerjavi z bolniki brez ECMO za piperacilin in za linezolid. Pri piperacilinu v ECMO-skupini 48 % bolnikov ni doseglo želene tarče, v skupini brez ECMO pa le 13 %. Pri linezolidu v ECMO-skupini 35 % bolnikov ni doseglo tarče, v skupini brez ECMO pa le 15 %. Pri meropenemu in ceftazidimu razlik med skupinama bolnikov ni bilo (32).

Preglednica 5: Povzetek odmerjanja protimikrobnih zdravil pri bolnikih na ECMO (povzeto iz virov (28, 29, 30).

Table 5: Summary of antimicrobial dosing in ECMO patients (28, 29, 30).

UČINKOVINA	FARMAKOKINETIKA	ODMERJANJE
Betalaktami	nespremenjena	• enako kot pri ostalih kritično bolnih • priporočljive podaljšane ali kontinuirane infuzije
Azitromicin	nespremenjena	• enako kot pri ostalih kritično bolnih
Tigeciklin	nespremenjena	• enako kot pri ostalih kritično bolnih
Ciprofloksacin Levofloksacin Moksifloksacin	nespremenjena	• enako kot pri ostalih kritično bolnih
Vankomicin Amikacin Gentamicin	nespremenjena	• odmerjanje na podlagi TDM
Oseltamivir	nespremenjena	• enako kot pri ostalih kritično bolnih
Linezolid	ni dobro raziskano	• 600 mg/12 ur ustrezno le, če je MIK < 1
Flukonazol Vorikonazol Posakonazol	so lipofilni, različna farmakokinetika	• večji polnilni odmerki, nato standardno odmerjanje • različni rezultati raziskav
Kaspofungin Mikafungin Anidulafungin	načeloma nespremenjena	• enako kot pri ostalih kritično bolnih • različni podatki • ob neodzivu možno povišati odmere

Glede na v zadnjih letih vse pogostejšo uporabo ECMO pri odraslih kritično bolnih je pričakovati, da bodo farmakokinetične raziskave protimikrobnih zdravil vključevale tudi bolnike, ki potrebujejo ECMO. Te raziskave bodo osnova za smernice predpisovanja protimikrobnih zdravil pri kritično bolnih.

4 OBČUTLJIVOST MIKROORGANIZMA

Odmerjanje protimikrobnih zdravil na osnovi FK/FD-indeksov ni povezano samo z večjo učinkovitostjo zdravljenja, pač pa so ob doseganju ustreznih FK/FD-tarč dokazali tudi manjši pojav odpornih mikroorganizmov tudi pri kritično bolnih. Najbolje preiskovana je sicer povezava med FK/FD-indeksom in pojavom odpornosti pri kinolonskih protimikrobnih zdravilih. Pri betalaktamih je priporočeno, da $ft > MLK$ doseže vsaj okoli 50 % odmernega intervala, so pa dokazali, da je baktericidni učinek največji ob doseganju koncentracije v plazmi vsaj 4-krat MLK , ta vrednost pa je dobro povezana tudi z zaviranjem selekcije odpornih mikroorganizmov (6).

Ob začetni izbiri protimikrobnega zdravila pri kritično bolnih najpogosteje povzročitelja ne poznamo, zato tudi ne vemo, kakšen je MLK mikroorganizma za empirično uvedeno protimikrobno zdravilo. Ker imajo bolniki na intenzivni enoti večje tveganje za okužbo z mikroorganizmi z višjim MLK , je priporočljivo, da odmerjanje protimikrobnih zdravil prilagodi glede na FK/FD-tarčo s predvidevanjem najvišjega možnega MLK . Nekateri viri hkrati priporočajo, da ne zmanjšamo intenzivnosti odmerjanja niti ob potrditvi nižjega MLK . Izolirana bakterija namreč ni nujno reprezentativna za celotno populacijo, vzorčenje morda naključno ni zajelo odpornejše subpopulacije mikroorganizmov, hkrati pa prihaja tudi do variabilnosti pri samem določanju MLK (5).

Pojav odpornih sevov bakterij pri kritično bolnih lahko zmanjšamo s kombinacijsko terapijo protimikrobnih zdravil. Na tak način izboljšamo prodiranje v tkivo, sinergistično delujemo na biofilme in inhibiramo produkcijo toksinov, vendar le pri določenih bolnikih in določenih mikroorganizmih. Z manjšim tveganjem za razvoj odpornosti je povezano tudi trajanje zdravljenja. Za klinično učinkovitost naj bi zadostovalo štiri do pet dni zdravljenja. Po več kot desetih dneh zdravljenja se poveča verjetnost za pojavnost odpornih sevov, zato je za preprečevanje odpornosti najbolj učinkovit pristop: »Uporabi najvišje možne odmerke krajši čas!« (*Hit hard and stop early!*) (6).

5 SKLEP

Odmerjanje protimikrobnih zdravil pri kritično bolnih je zahtevno. Za hitro doseganje učinkovitosti uporabimo polnilni odmerek. Odmerjanje naj sledi poznavanju FK/FD-indeksov za posamezno protimikrobno zdravilo (npr. uporaba podaljšanih ali kontinuiranih infuzij pri betalaktamih). Pri protimikrobnih zdravilih s širokim terapevtskim oknom lahko okvirno prvih 24 do 48 ur uporabimo polne odmerke protimikrobnega zdravila, tudi za bolnike s slabšim ledvičnim delovanjem, nato pa odmerjanje prilagodimo trenutni ledvični funkciji. Pri prilagajanju upoštevamo morebitno prisotno pospešeno ledvično funkcijo, uporabo dializnih metod (pazimo na prilagoditev odmerjanja pri vklopu oz. odklopu od dializne naprave) ter uporabo zunajtelesne membranske oksigenacije. Kadar je mogoče, prilagajamo odmerjanje s pomočjo TDM. Z dobrim poznavanjem principov farmakokinetike lahko optimiziramo odmerjanje protimikrobnih zdravil, s tem povečamo učinkovitost in varnost zdravljenja, hkrati pa zmanjšamo tveganje za razvoj odpornih mikroorganizmov.

6 LITERATURA

1. Chai MG, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. What are the current approaches to optimising antimicrobial dosing in the intensive care unit? *Pharmaceutics*. 2020;12(7):1–22.
2. Roberts JA, Roger C, De Waele JJ. Personalized antibiotic dosing for the critically ill. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019;45(5):715–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05522-3>
3. Fish DN. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Antimicrobial Use in Critically Ill Patients. In: Erstad B. *Critical Care Pharmacotherapy*. ACCP; 2016: 252–282.
4. Bennet E. J, Dolin R, Blaser J. M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles of Infectious Disease. In: Eight Edit. Elsevier Saunders; 2015. p. 252–262.
5. Heffernan AJ, Sime FB, Taccone FS, Roberts JA. How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):555–65.
6. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: Optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):136–53.
7. Lewis S, Mueller B. Antibiotic Dosing in Patients with Acute Kidney Injury. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2016;31(3):164–

76. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160086595>
8. Eyley RF, Mueller BA, Eyley RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2011;7(7):226–35. Available from: www.nature.com/nrneph
9. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072–83.
10. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: Direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3087–94.
11. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>
12. Sathi S, Ramanan V, Kanchi P, Ram P, Jayaraman R, Gupta A, et al. Estimation of renal function in the intensive care unit: the covert concepts brought to light. *J Intensive Care*. 2014;2(1):31.
13. Awdishu L, Connor A, Bouchard J, Macedo E, Chertow G, Mehta R. Use of Estimating Equations for Dosing Antimicrobials in Patients with Acute Kidney Injury Not Receiving Renal Replacement Therapy. *J Clin Med*. 2018;7(8):211.
14. Bihorac A, Ronco C, Fitzgerald RL, Ostermann M, Endre Z, Wald R, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(4):241–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.2>
15. Lee CC, Lee CH, Hong MY, Tang HJ, Ko WC. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. *Crit Care*. 2017;21(1):1–9.
16. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy790>
17. Nangethu N, Raina R, Krishnappa V, Sethi SK, Frazee LA, Nemer P. Antibiotic Dosing in Sustained Low-Efficiency Dialysis in Critically Ill Patients. *Can J Kidney Heal Dis*. 2018;5:205435811879222.
18. Sime FB, Roberts JA. Antibiotic Dosing In Critically Ill Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2015;9(4):497–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2016.1133290>
19. Bentley ML. Principles of Estimating Renal Clearance, Acute Kidney Injury, and Renal Replacement in the Critically Ill Patient. *ACCP Updates in Therapeutics 2015: Critical Care Pharmacy Preparatory Review Course*.
20. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother*. 2020;54(1):43–55.
21. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(9):1107–21.
22. Mahmoud SH, Shen C. Augmented renal clearance in critical illness: An important consideration in drug dosing. *Pharmaceutics*. 2017;9(3).
23. Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: A focus on antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1063–75.
24. Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: The evidence is building. *Crit Care*. 2017;21(1).
25. Shekar K, McDonald, Charles IFisquet S, Wallis SC, Fung YL, Mullany D V, Fraser JF, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* [Internet]. 2012;16(5):R194. Available from: <http://ccforum.com/content/16/5/R194>
26. Welch S, Shekar K, Mullany D V, Wallis SC, Fraser JF, Taccone FS, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care*. 2014;18(6):1–9.
27. Donadello K, Antonucci E, Jacobs F, Taccone FS, Rondelet B, Vincent J-L, et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;45(3):278–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005>
28. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 5):S629–41.
29. Ha M, Sieg A. Evaluation of Altered Drug Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):221–35.
30. Sherwin J. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-Infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther*. 2016;38(9):1976–94.
31. Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2020 Feb;33(1):71–82. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ACO.0000000000000810>
32. Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03397-1>
33. Sako K-I, Haniu H, Hasegawa M. The Application of Proteomics to PK-PD Modeling and Simulation. *J Bioequiv Availab*. 2011;01(02)).

