

Chyby a omyly při dávkování antibiotik v intenzivní péči

Chytra I.

ARK FN Plzeň

Chyby a omyly při dávkování antibiotik v intenzivní péči

- **Příčiny**
- **Farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti antibiotik**
 - charakteristika jednotlivých skupin antibiotik
- **Patofyziologické změny u kriticky nemocných**
 - změny distribučního objemu - V_d
 - změny poločasu eliminace antibiotik – $T_{1/2}$
- **Kazuistiky – analýza chyb - doporučení**

Příčiny chybného dávkování antibiotik v intenzivní péči

- **Neznalost farmakokinetických a farmakodynamických vlastností aplikovaných antibiotik**
- **Nerespektování patofyziologických změn u kriticky nemocných**
- **Podcenění vlivu dávky antibiotika ve vztahu k citlivosti patogenu**

Citlivost patogenu „in vitro“ je pouze jedním z faktorů rozhodujících o úspěšnosti léčby.

Rozdíly mezi stanovením MIC „in vitro“ a „in vivo“

In vitro

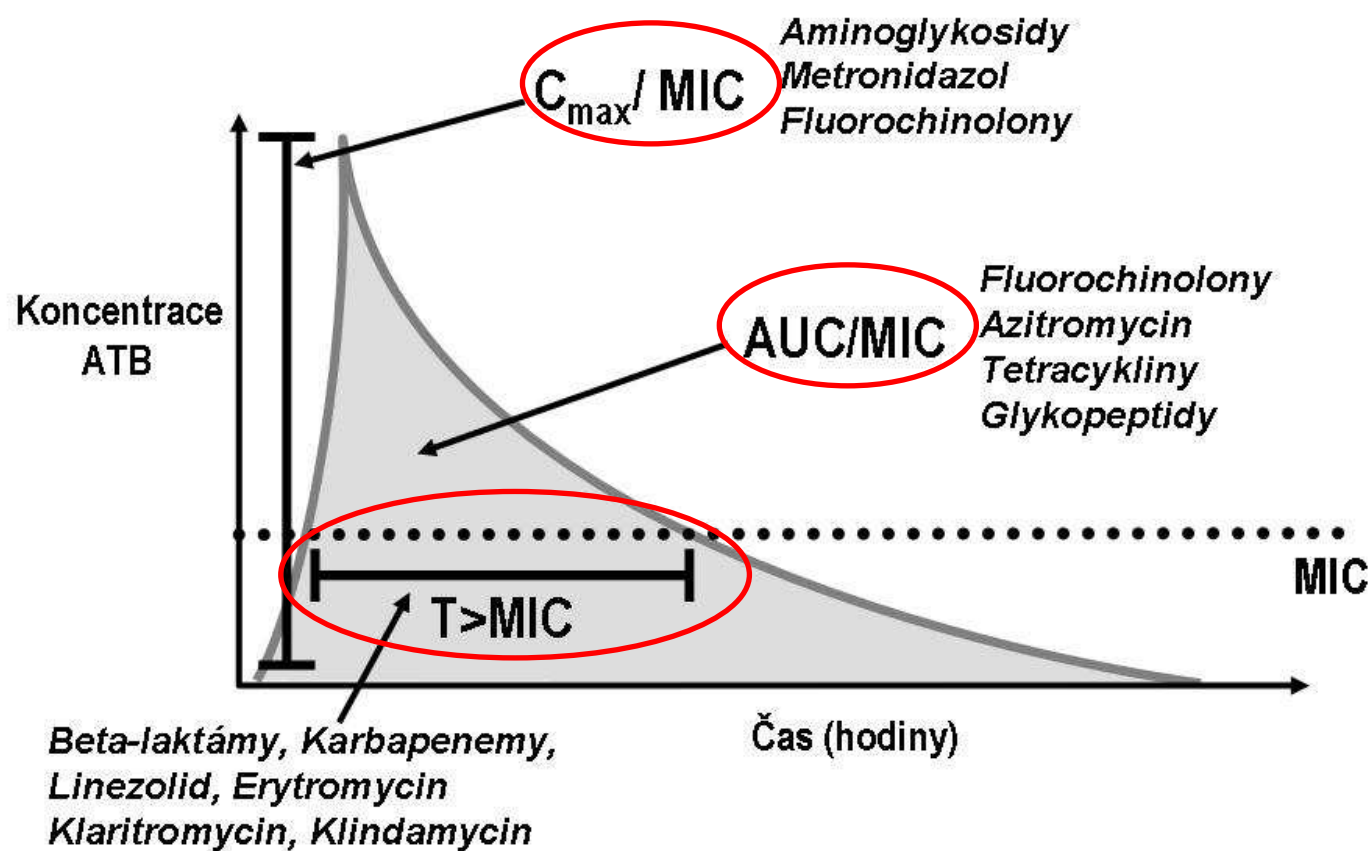
- stálá koncentrace
- fyziologické pH a optimální podmínky k růstu
- medium bez proteinů
- není přítomen imunitní systém
- konstantní inokulum (často nízké)

In vivo

- variabilní koncentrace
- variabilní podmínky
- albumin, proteiny
- leukocyty, makrofágy
- variabilní inokulum

Různé třídy antibiotik mají odlišnou charakteristiku antibakteriálního účinku.

Obr. 2. Farmakodynamické a farmakokinetické parametry antibiotik – časový průběh plasmatické koncentrace antibiotika po bolusové aplikaci



Distribuční objem (Vd) a clearance (CL) antibiotika je ovlivněn hydrofilní a lipofilní charakteristikou molekul

Hydrofilní antibiotika

Malý distribuční objem (Vd)

Eliminace ledvinami

Malý průnik intracelulárně

Změny při sepsi

↑ Vd

CL ↑ nebo ↓

podle stavu renálních funkcí

beta-laktámy
aminoglykosidy
glykopeptidy
colistin

Lipofilní antibiotika

Velký distribuční objem (Vd)

Eliminace játry

Dobrý průnik do buněk

Změny při sepsi

Vd – většinou beze změn

CL ↑ nebo ↓

podle stavu jaterních funkcí

fluorochinolony, makrolidy,
linkosamidy, linezolid,
tetracykliny, chloramfenikol,
rifampicin

Změny distribučního objemu (V_d) u kriticky nemocných

Tekutinová resuscitace, redistribuce perfuze, poškození endotelu, kapilární únik - přesun tekutiny do intersticia

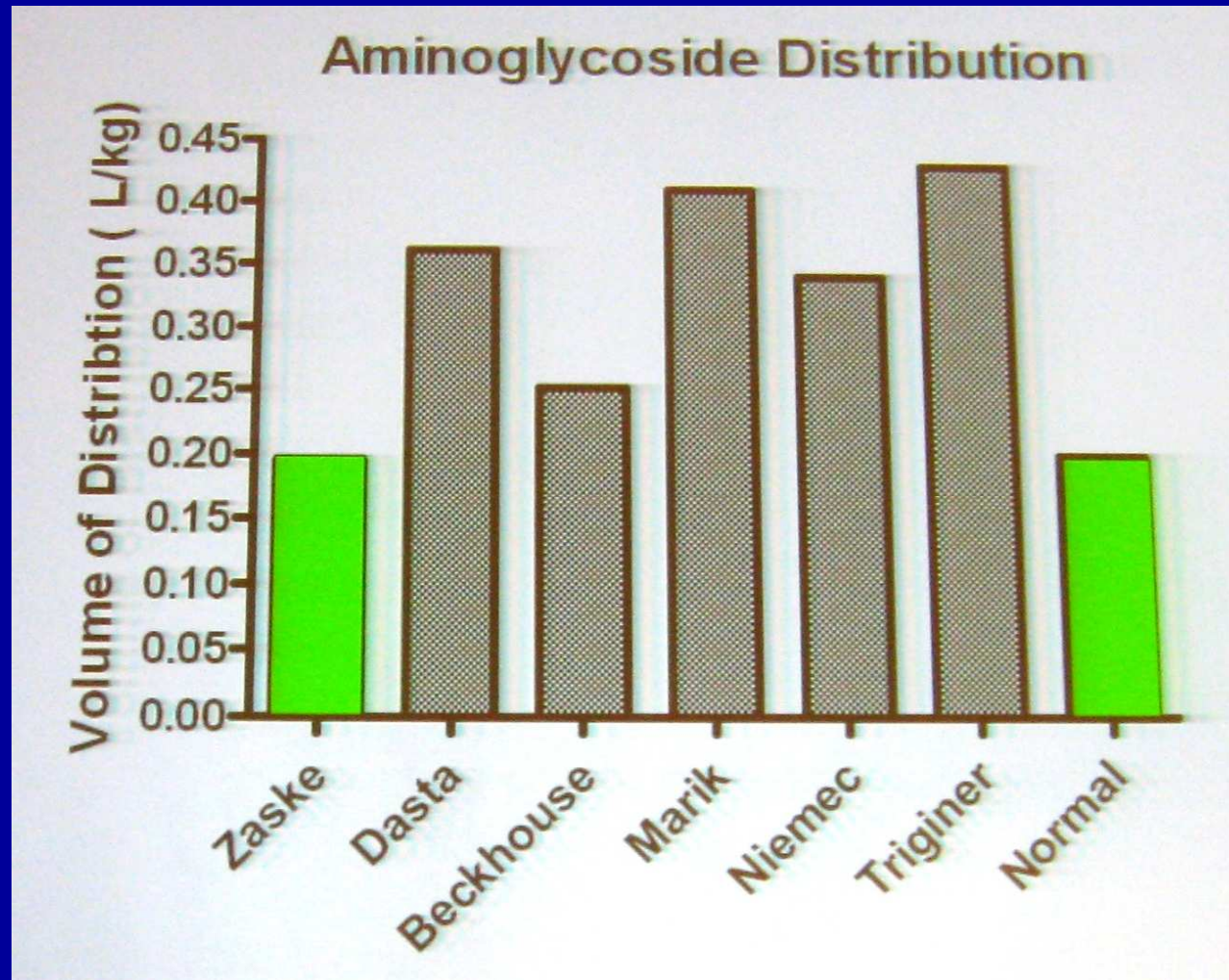
→ **zvětšení V_d**

→ **pokles plasmatické koncentrace hydrofilních antibiotik**

Další faktory spojené s expanzí V_d :

- UPV
- hypalbuminémie
- mimotělní oběh
- drenáže
- popáleniny

Změny distribučního objemu (V_d) u kriticky nemocných

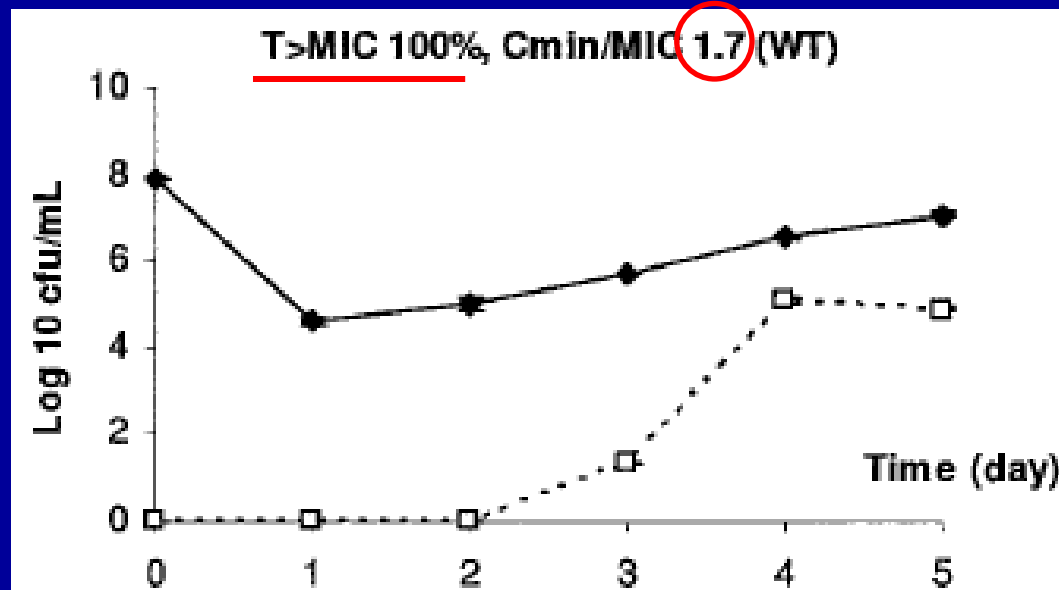


Změny distribučního objemu (V_d) u kriticky nemocných

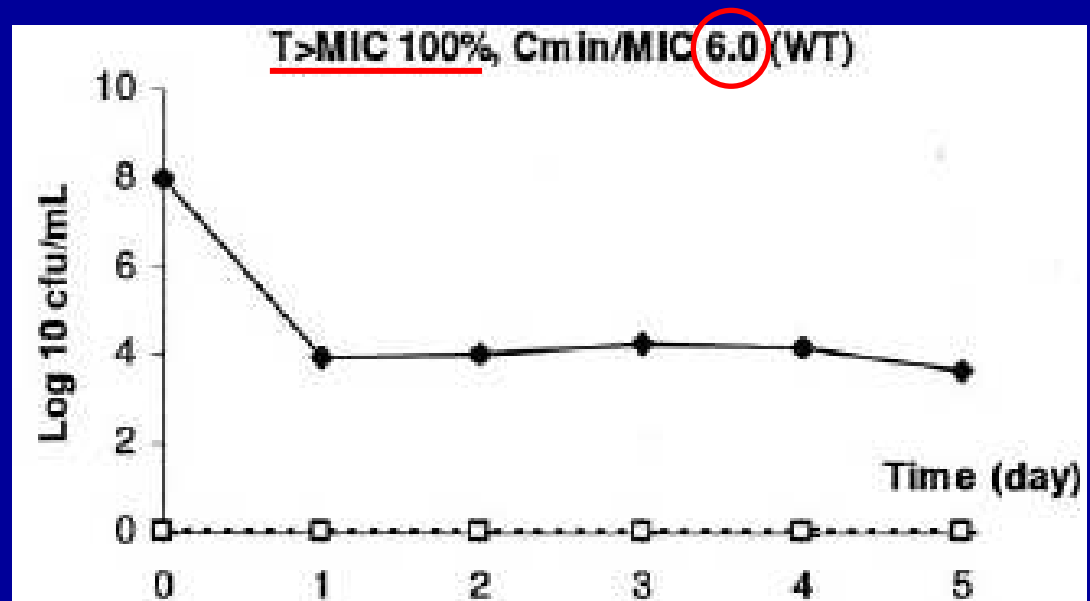
Pokles plasmatické koncentrace antibiotika:

- snížení efektivity léčby
- riziko vzniku rezistence !!!

Riziko vzniku rezistence *Pseudomonas aeruginosa* v závislosti na koncentraci meropenemu



Tam VH, Antimicrob Agents
Chemother, 2005, 4920-7.



Změny distribučního objemu (V_d) u kriticky nemocných

Lipofilní antibiotika → velký V_d - pronikají do tukové tkáně a membránami buněk

→ zvětšení V_d únikem do třetího prostoru není spojeno s významným poklesem plasmatické koncentrace

Změny poločasu eliminace ($T_{1/2}$)

$T_{1/2}$ - závisí na clearance antibiotika (CL)
a distribučním objemu (V_d)

$$T_{1/2} = 0,693 \times V_d / CL$$

Zvýšení CL vede ke zkrácení $T_{1/2}$, zatímco zvětšení
 V_d vede k prodloužení $T_{1/2}$.

Změny poločasu eliminace ($T_{1/2}$) u kriticky nemocných

Clearance – v iniciálním stadiu ovlivněna glomerulární
hyperfiltrací

(tekutinová resuscitace + vasopresory a inotropika →
- zvýšení srdečního výdeje a perfuze ledvin)

→ zvýšení eliminace hydrofilních antibiotik

→ riziko poddávkování

Dávkování hydrofilních antibiotik podle kreatininové clearance

Odhad CL – výpočtem CL podle Cocrofta-Gaulta nebo podle
MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease*) může
být nepřesné *Hoste, Nephrol Dial Transplant, 2005*

– 2-hodinová CL - adekvátní parametr ?

Herrera-Gutiérrez, Intensive Care Med. 2007

Změny poločasu eliminace ($T_{1/2}$) u kriticky nemocných

Hypalbuminémie - může významně ovlivnit V_d a CL u antibiotik s vysokou vazbou na bílkoviny

Ceftriaxon - za normálních podmínek z 95% vázán na albumin.

Při hypalbuminémii může být CL zvýšena až o 100% a V_d zvětšen o 90%.

Oxacilin a teicoplanin

Změny poločasu eliminace ($T_{1/2}$) u kriticky nemocných

Progrese sepse → rozvoj orgánové dysfunkce

šokový stav, deprese myokardu s poklesem perfuze,

RTG kontrastní látky, nefrotoxické léky → rozvoj jaterní a
ledvinné dysfunkce

→ pokles clearance

→ zvýšení koncentrace antibiotik a jejich metabolitů

→ toxický účinek antibiotik

Změny poločasu eliminace ($T_{1/2}$) u kriticky nemocných

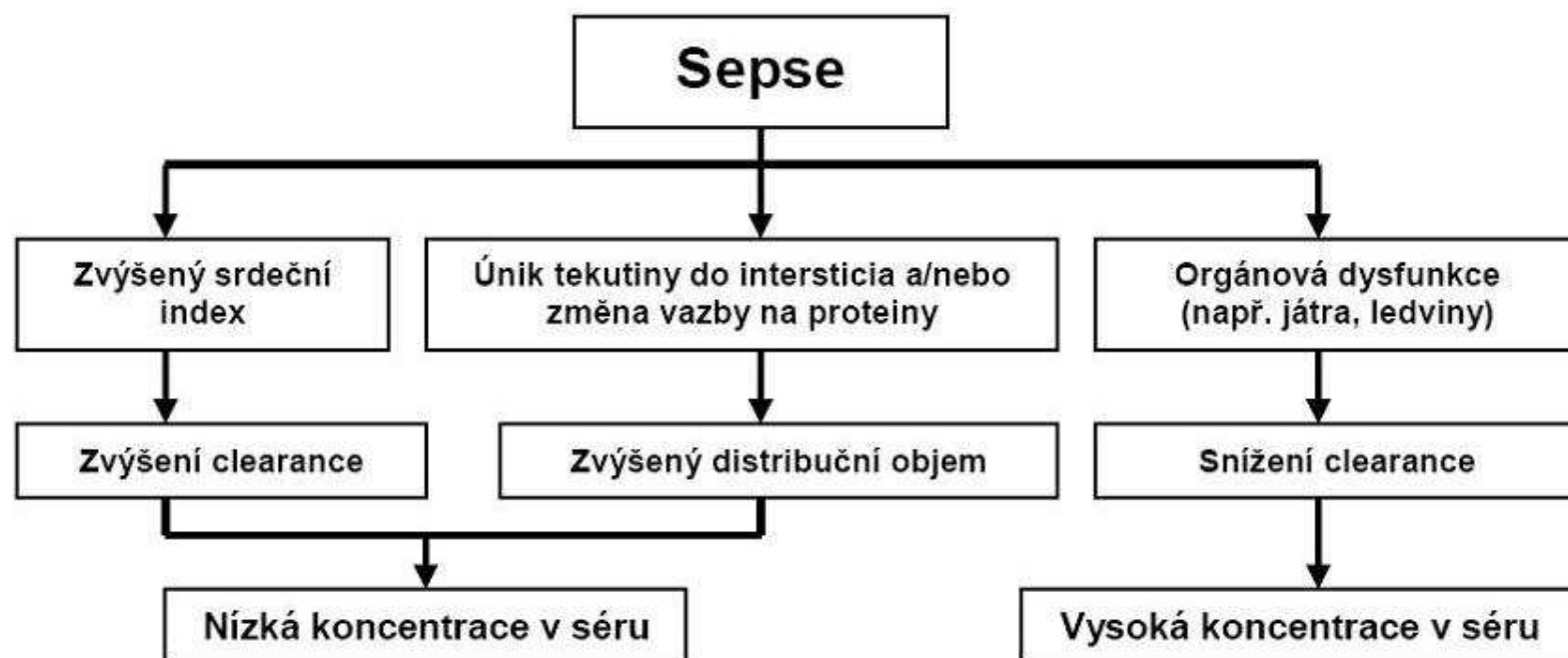
Potenciálně nefrotoxická antibiotika (*vankomycin, aminoglykosidy*) jsou obvykle redukována.

**Beta-laktámová ATB – redukce méně častá – předávkování cefalosporinů je spojeno s neurotoxickými účinky při koncentracích > 30 mg/l – *zmatenost, třes, afázie*
 > 70 mg/l - *nekonvulzivní status epilepticus, myoklonus,*
- **většinou kompletní úprava stavu****

**Při renálním selhání - užití mimotělních eliminačních metod,
- dávkování antibiotik upravit dle doporučení.**

Pea F, Clin. Pharmacokinet., 2007, 46, p. 997-1038

Obr. 1. Schéma základních patofyziologických změn při sepsi a jejich vliv na farmakokinetiku



Kasuistika 1

80-letý nemocný havaroval jako řidič osobního automobilu

Polytrauma

- Zlomenina stropu orbity
- Zlomenina nosních kostí
- Zlomenina horní čelisti
- Otřes mozku
- Kontuze hrudníku s kontuzí pravé plíce
- Mnohočetné zlomeniny žeber vpravo - 1.- 8., vlevo 4. a 5.
- Zlomenina bérce vlevo
- Zlomenina patní kosti
- Otevřená rána nad pravým obočím
- Otevřená rána pravého zápěstí a ruky
- Mnohočetné otevřené rány bérce vpravo
- Otevřená rána pravé nohy pod kotníkem

Kasuistika 1

UPV, komplexní léčba traumatického šoku

Vzhledem k oběhové nestabilitě nebyla akutně provedena chirurgická stabilizace zlomenin.

1. Den

Gentamicin 240mg i.v. (3,4 mg/kg) 1 x za 24 hodin

K-PNC 5 mil. j. a 3 hod.

urea 7,6 mmol/l, kreatinin 99 μ mol/l, MDRD >1, myoglobin > 6000 μ g/l

Balance tekutin: příjem – 4700ml, výdej - 2470ml

Kasuistika 1

2. den

Gentamicin 240 mg i.v. 1 x za 24 hodin

K-PNC 5 mil. j. a 3 hod.

hladina gentamicinu v séru před podáním - 0,5 mg/l
po aplikaci – 6,5 mg/l

urea 6,2 mmol/l, kreatinin 90 µmol/l, MDRD >1,
myoglobin – 3470 µg/l, TT – 37,5-38,2 st. C

Bilance tekutin: příjem – 6500ml, výdej - 5470ml

Kasuistika 1

3. den

Provedeny osteosyntézy zlomenin

Gentamicin v dávce 240 mg i.v. 1 x za 24 hodin

K-PNC 5 mil. j. a 3 hod.

hladina gentamicinu v séru před podáním - 0,7mg/l
po aplikaci – 7,1 mg/l

urea 7,5 mmol/l, kreatinin 83 µmol/l, MDRD >1,
myoglobin – 1240 µg/l, TT – 37,0-38,3 st. C

Bilance tekutin: příjem – 5500ml, výdej - 5470ml

Kasuistika 1

4. den

Gentamicin 240 mg i.v. 1 x za 24 hodin

K-PNC 5 mil. j. a 3 hod.

hladina gentamicinu v séru před podáním – 1,1 mg/l
po aplikaci – 7,8 mg/l

urea 7,5 mmol/l, kreatinin 83 µmol/l, MDRD >1,
myoglobin – 145 µg/l, TT – 37,5-37,9 st. C

Bilance tekutin: příjem – 4500ml, výdej - 5470ml

Kasuistika 1

5. den

ATB ex

6.-7. den

Bez antibiotické léčby, rozvoj febrilního stavu

8. den

Febrilie 38,9 st. C, hnisavý tracheální sekret, progresse
infiltrátu na RTG snímku plic, v BAL nález

Pseudomonas aeruginosa rezistentní na gentamicin
- indikováno podání ceftazidimu

Kasuistika 1

Chyby:

- Nedostatečné dávkování gentamicinu - **glomerulární hyperfiltrace při vysokém obrátu tekutin pro vysokou hladinu myoglobinu** – obvyklá dávka gentamicinu v této situaci – **320-400 mg 1x denně**
- Zbytečně dlouhá profylaktická aplikace antibiotik – 4 dny, **Dostatečná délka – 24- (48) hodin.**
- Selhání hygienicko-epidemiologického režimu ?
Vzhledem k epidemiologické situaci nepravděpodobné

Kasuistika 2

44-letý muž se při jízdě na čtyřkolce v terénu převrátil a byl čtyřkolkou zavalen.

Polytrauma

- Traumatický pneumohemotorax bilat., vpravo tenzní, pneumomediastinum
- Kontuze hrudníku a plic oboustranně s pneumatokelami
- Mnohočetné zlomeniny žeber oboustranně
- Kontuze srdce
- Kontuze a lacerace jater
- Kontuze sleziny
- Kontuze a prokrvácení pravé nadledviny
- Pneumoperitoneum
- Cirkulární podkožní emfyzém na krku, hrudníku a břiše

Kasuistika 2



Kasuistika 2

Komplexní intenzivní péče:

**UPV, opakované drenáže obou hemithoraxů,
perkutánní dilatační tracheostomie**

1.- 5. den

Bez antibiotické léčby

6. den

**Bolesti v krku, febrilní stav, elevace zánětlivých parametrů -
kultivační nález zlatého stafylokoka a beta-
hemolytického streptokoka z krku**

K-PNC + Oxacilin - 6.-11.den (6 dní)

11.- 14. den

Bez antibiotické léčby

Kasuistika 2



Kasuistika 2

14. den

**Febrilní stav se vzestupem zánětlivých parametrů,
kultivační nález z BAL *Klebsiella pneumoniae*,
MIC - 0,75mg/l - citlivost meropenem**

Zahájena léčba meropenem v dávce 0,5 g a 6 hod.

17. den

**Hladiny meropenemu – před podáním 0,4 mg/l,
po podání 2,3 mg/l**

Kasuistika 2

17. den

Poměr plasmatické koncentrace meropenemu a MIC
(Cmer/MIC - 0,53 před a 3,1 po aplikaci) **hodnocen**
jako nedostatečný

Dávkování meropenemu upraveno:

– 1g na 30 minut s následnou kontinuální
aplikací 1g na 6 hodin

Kontrolní plasmatická hladina - 5,8 mg /l (Cmer/MIC - 7,7)

20. den

Po 7 denní léčbě dosaženo eradikace *Klebsiella pneumoniae*

Kasuistika 2

Chyby:

Nedostatečné dávkování meropenemu u relativně stabilního nemocného při poměrně vysoké MIC.

Dle literárních doporučení i našich zkušeností je bezpečná dávka meropenemu 4 x 1 g denně kontinuálně nebo intermitentně formou 3-hodinových infuzí.

Lorente L, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli.)- Ann Pharmacother. 2006,219-23.

Chytra, Stepan M, Pelnar P, et al. Clinical efficacy of continuous versus intermittent administration of meropenem. Intensive Care Med, 2006, 32, (Suppl. 1),p 9.

Chytra, Stepan M, Kasal E, et al. Continuous meropenem administration in dose of 1g per 6 hours provides reliable serum meropenem concentrations in relation to MICs of pathogens. Intensive Care Med, 2007, 33, (Suppl. 2), p 168.

Doporučení I.

Před podáním antibiotika písemně dokumentovat jeho indikaci.

Při volbě antibiotika kromě citlivosti hodnotit na podkladě farmakokinetických vlastností též schopnost průniku antibiotika do cílové tkáně.

!!! Velikost startovací dávky antibiotika (loading dose) není ovlivněna stavem orgánových funkcí !!!

Doporučení II.

Denně hodnotit adekvátnost antibiotické léčby z hlediska:

- bakteriálních nálezů
- klinického stavu pacienta
- stavu orgánových funkcí
- expanze nebo restrikce distribučního objemu
- zkrácení nebo prodloužení eliminačního poločasu

**Při změnách orgánových funkcí a klinického stavu
monitorovat plasmatickou hladinu antibiotika
kdykoliv je to možné.**