

Prohlášení

Prohlašuji tímto, že jsem disertační práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškerou použitou literaturu i jiné prameny,

V Olomouci dne

.....

MUDr. Nadežda Petejová

Poděkování

Je mou povinností poděkovat všem, kteří mi při zpracovávání doktorandské disertační práce pomáhali.

Především musím poděkovat MUDr. Janě Zahálkové, PhD, své školitelce, která mě po celou dobu doktorandského studia odborně medicinsky vedla. Zároveň jí děkuji za uvedení do problematiky akutní intenzivní nefrologie v mezioborovém pohledu a tím k získání širokého rozhledu v medicíně daleko přesahující rámec nefrologie.

Zároveň děkuji své konzultantce z oboru farmakologie Mgr. Janě Ďuricové, Ph.D za odborné a trvalé vedení v oboru farmakologie, zvláště za pomoc při zpracovávání farmakokinetických dat a interpretaci výsledků práce.

Za neúnavnou veškerou podporu, motivaci k dokončení práce a pomoc při terapeutickém mezioborovém rozhodování děkuji přednostovi Interní kliniky Doc. MUDr. Arnoštovi Martínkovi, CSc. Děkuji za kritiku, cenné rady i připomínky, bez nichž by tato práce nikdy nevznikla.

Za umožnění zpracování dat pacientů léčených intermitentní hemodialýzou a gentamicinem v kapitole 7.3. str. 81-90 děkuji lékařům a sestřám III. Interní kliniky FN a LF UP Olomouc pod vedením přednosty Prof. MUDr. Vlastimila Ščudly, CSc.

Za odborné rady i veškerou spolupráci při sběru a shromáždění dat děkuji všem lékařům a sestřám na jednotkách intenzivní péče ve Fakultní nemocnici v Ostravě.

Své rodině děkuji za oporu, kterou mi po celou dobu mého studia poskytovala.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA NS 103 09 - 3/2009.

MUDr. Nadežda Petejová

OBSAH	
1.0. Předmluva	5
2.0. Přehled použitých zkratk symbolů	6
3.0 . Souhrn	10
3.1. Souhrn disertační práce	10
3.2. Přehled klíčových slov	12
3.3. Seznam tabulek a vyobrazení	13
3.4. Seznam grafů	14
4.0. Cíle disertační práce	16
5.0. Úvod do řešené problematiky	17
5.1. Akutní poškození ledvin u sepse	17
5.1.1. Patofyziologie a epidemiologie akutního poškození ledvin u sepse	17
5.1.2. Diagnóza akutního poškození ledvin	18
5.1.3. Klasifikace AKI	20
5.2. Eliminační náhrady funkce ledvin u sepse s AKI	21
5.2.1. Výběr eliminační náhrady funkce ledvin	21
5.2.2. Intermittentní hemodialýza a její vliv na odstraňování léků	25
5.2.3. Kontinuální náhrady funkce ledvin a jejich vliv na odstraňování léků	27
5.3. Faktory ovlivňující odstraňování antibiotik v průběhu léčby eliminačními náhradami– vlastnosti antibiotik	29
5.3.1. Možností dávkování antibiotik při léčbě eliminačními technikami	32
5.4. Vybraná nejčastěji používaná antibiotika se změnami farmakokinetiky u septických pacientů s AKI a nutností RRT léčby	37
5.4.1. β-laktámová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny)	37
5.4.2. Meropenem	39
5.4.3. Piperacilin-tazobactam	41
5.4.4. Chinolony (ciprofloxacin)	43
5.4.5. Metronidazol	44

6.0 Teoretická východiska práce	46
6.1. Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti vankomycinu	46
6.2. Dávkování vankomycinu u pacientů léčených eliminačními náhradami renálních funkcí	47
6.3. Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti gentamicinu	49
6.4. Dávkování gentamicinu u pacientů léčených eliminačními náhradami renálních funkcí	50
7.0. Vlastní studie	53
7.1. Farmakokinetika vankomycinu při denní intermitentní hemodialýze	53
7.2. Farmakokinetika vankomycinu při kontinuální veno-venozní hemofiltraci	63
7.3. Farmakokinetika gentamicinu při denní extendované hemodialýze	81
7.4. Farmakokinetika gentamicinu při kontinuální veno-venozní hemofiltraci	91
8.0. Závěry disertační práce	107
9.0. Literatura	112
10.0. Přehled publikační a přednáškové činnosti mající vztah k problematice disertační práce	129
11.0. Anglický název práce, klíčová slova, souhrn	133

1.0. Předmluva

Léčba kriticky nemocného septického pacienta na jednotce intenzivní péče představuje často komplikovaný mezioborový problém. Podle charakteru základního onemocnění a přidružených orgánových komplikací se následně volí i komplexní diagnostický a terapeutický postup. Kriticky nemocný pacient často vyžaduje náhradu různých orgánových funkcí a kombinovanou medikamentózní podporu. Septický pacient má komplexní parenterální i enterální léčbu a nezřídka bývá napojen na umělou plicní ventilaci. Podle typu základního onemocnění může mít různé drenáže tělesných dutin eventuálně bývá léčen extrakorporálními oběhy typu mimotělní oxygenace nebo eliminačními náhradami ledvinných funkcí. K této variabilní komplexní léčbě je mimo jiné velmi často nutný vícečetný cévní přístup. Jak samotné onemocnění, tak všechny parenterální vstupy pacienta dále ohrožují bakteriální superinfekcí multirezistentními nozokomiálními kmeny.

Antibiotická léčba septického pacienta, kromě resuscitace a monitorace vitálních funkcí je klinickou prioritou lékaře na jednotce intenzivní péče.

Léčba pacienta s multiorgánovým selháním zahrnujícím akutní renální poškození, eliminačními metodami náhrady funkce ledvin komplexně ovlivňuje stav pacienta a vývoj nemoci, v neposlední řadě farmakokinetiku a farmakodynamiku podávaných léků včetně antibiotik.

V běžné klinické praxi se na tyto okolnosti léčby náhradami funkce ledvin velmi často zapomíná, což vede k nesprávnému dávkování léků eliminovaných a metabolizovaných ledvinami a tím k možnosti selhání antibiotické léčby nebo vzniku rezistence.

Předložená práce se podrobně zabývá problematikou léčby glykopeptidovým antibiotikem vankomycinem a aminoglykozidovým antibiotikem gentamicinem u kriticky nemocných septických pacientů s akutním renálním poškozením léčených eliminační náhradou funkce ledvin.

2.0. Přehled použitých zkratek a symbolů

ADQI	acute dialysis quality initiative
AKI	acute kidney injury
AKIN	acute kidney injury network
APACHE II	acute physiology and chronic health evaluation - skóre
ATB	antibiotikum
ATN	akutní tubulární nekróza
AUC	area under curve (plocha pod křivkou)
C_{end}	koncentrace léku 3 hodiny po ukončení dialýzy
CF	korekční faktor
C_f	koncentrace ve filtrátu
C_{gen}	koncentrace gentamicinu
C3a	aktivovaná složka komplementu C3
C5a	aktivovaná složka komplementu C5
CI	inhibitor kaspázy
Cl	clearance
Cl_{CRRT}	clearance při kontinuální náhradě funkce ledvin
Cl_{CVVH}	clearance při kontinuální venovenozní hemofiltraci
Cl_{D}	dialyzační clearance
Cl_{EC}	extrakorporální clearance
Cl_{NR}	nonrenální clearance
Cl_{off}	mimodialyzační clearance
Cl_{kreat}	clearance kreatininu
Cl_{R}	renální clearance
Cl_{urea}	clearance močoviny
C_{max}	maximální koncentrace
C_{min}	minimální koncentrace
CPFA	kombinovaná plazmaferéza a adsorpce

C_{pl}	koncentrace v plazmě
C_{postHD}	koncentrace léku bezprostředně po ukončení dialýzy
CRRT	continual renal replacement therapy
C_{van}	koncentrace vankomycinu
CVVH	kontinuální venovenozní hemofiltrace
CVVHD	kontinuální venovenozní hemodialýza
CVVHDF	kontinuální venovenozní hemodiafiltrace
D	dávka
Da	dalton
D_{anurie}	dávka léku při anurii
D_{CVVH}	dávka léku při kontinuální venovenozní hemofiltraci
$D_{normální}$	normální dávka léku
D_N	normální dávka
ECT	extracelulární tekutina
EDD	denní extendovaná dialýza
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace
ESBL	produkující betalaktamázu širokého spektra
F	failure
F_1	faktor biologické dostupnosti léčiva
FENa	frakční exkrece Na
FEUrea	frakční exkrece urey
Fr_{CVVH}	frakční CVVH clearance
GEN	gentamicin
HFHF	vysokoobjemová hemofiltrace
High-flux	vysokopropustná
HPHF	vysoce propustná hemofiltrace
I	injury
IHD	intermitentní hemodialýza
IRRT	intermittent renal replacement therapy

IUF	izolovaná ultrafiltrace
i.v.	intravenózně
IVOIRE	high volume in intensive care
JIP	jednotka intenzivní péče
IL-6	interleukin 6
IL-8	interleukin 8
IL-10	interleukin 10
IL-1 β	interleukin 1 β
IL – 18	interleukin 18
KIM-1	kidney injury molecule 1
KINFIT	farmakokinetický program
kg	kilogram
l	liter
Low-flux	nízkopropustná
M	muž
MDMF	koeficient násobení udržovací dávky
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
mg	miligram
ml	mililitr
MRSA	Methicilin rezistentní Staphylococcus aureus
MW	molekulová hmotnost
ng	nanogram
NGAL	Neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou
PK	farmakokinetika
PD	farmakodynamika
Q _b	průtok krve
Q _d	průtok dialyzátu
Q _f	průtok filtrátu

R	risk
RIFLE	skórovací systém AKI (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease)
Sc	sieving koeficient
Sd	saturační koeficient
SHFHF	super vysokopropustná hemofiltrace
SLEDD	pomalá nízkoučinná denní dialýza
SOFA	sequential organ failure assessment – skóre
SSC	Surviving sepsis campaign
T	čas
T_{anurie}	dávkovací interval u anurického pacienta
$t_{1/2}$	eliminační poločas
TUNEL	terminal-deoxynucleotidyl-transferázou zprostředkovaný dUTP- digoxigenin
UFR	dávka ultrafiltrace
U_{Na}	Natrium v moči
UPV	umělá plicní ventilace
VAN	vankomycin
Vd	distribuční objem
VPB	vazba na plazmatické bílkoviny
Ž	žena

3.0. Souhrn

3.1. Souhrn disertační práce

Předložená disertační práce se zabývá problematikou monitorování a změnami farmakokinetiky vankomycinu a gentamicinu u kriticky nemocných septických pacientů s akutním poškozením ledvin léčených intermitentní nebo kontinuální náhradou ledvinných funkcí.

V teoretickém úvodu je podán přehled o patofyziologii akutního poškození ledvin u sepse, možnostech laboratorní i klinické diagnostiky a provedení eliminačních náhrad ledvinných funkcí. Část úvodu je věnována i stručnému srovnání kontinuálních a intermitentních eliminačních náhrad s ohledem na mortalitu a obnovení ledvinných funkcí po ukončení léčby. Další část se zabývá základními farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi nejčastěji používaných antibiotik v léčbě závažných infekcí na jednotkách intenzivní péče s možností jejich dávkování u jednotlivých typů eliminačních náhrad. Zvláštní pozornost je věnována změnám farmakokinetiky vybraných antibiotik v septickém stavu. Další část je věnována východiskům vědecké práce se samostaným popisem farmakokinetických vlastností vankomycinu i gentamicinu s přehledem dosavadních tuzemských i zahraničních studií.

Vlastní práce je tematicky rozdělena do čtyř samostatných kapitol.

První kapitola se zabývá změnami farmakokinetiky vankomycinu při léčbě kriticky nemocných pacientů denní extendovanou intermitentní hemodialýzou. V této části práce je porovnána farmakokinetika vankomycinu při low-fluxové a high-fluxové denní hemodialýze se zjištěním, že vysokopropustná high-fluxová hemodialýza vede k většímu odstranění vankomycinu než nízkopropustná low-fluxová (medián 31% versus 17%). Intradialytická clearance vankomycinu varíovala v průběhu obou dnů léčby a v průběhu druhého dne byla ve skupině pacientů léčených high-fluxovou hemodialýzou přibližně dvakrát vyšší. Distribuční objem vankomycinu byl v porovnání se zdravými dobrovolníky přibližně stejný a mezidialyzační eliminační poločas byl kratší ve srovnání s předchozími studii u septických pacientů s AKI. I když 78% pacientů mělo sérovou predialyzační koncentraci vankomycinu >10 mg/l, jen 33% dosáhlo požadovaný poměr $AUC/MIC \geq 400$ při $MIC < 1$ mg/l. Při vyšších hodnotách MIC již bylo nutné navýšení dávky vankomycinu s možností potencování vzniku nefrotoxicity. Použití obou typů membrán při hemodialýze u pacientů s akutním poškozením ledvin vedlo k poklesu hladin vankomycinu a nutnosti aplikace další dávky při každé dialýze na základě terapeutického monitoringu hladin.

Druhá část vlastní práce se zabývá změnami farmakokinetiky vankomycinu u kriticky nemocných septických pacientů léčených vysokoobjemovou kontinuální venovenozní hemofiltrací. Měření sérových koncentrací a výpočtem farmakokinetických parametrů bylo zjištěno, že CVVH s dávkou filtrace 45 ml/kg/h vede k významné eliminaci vankomycinu s celkovou clearance u některých pacientů stejnou nebo vyšší než u jedinců bez renálního postižení tj. 0,97 ml/min/kg. CRRT clearance, jež se podílela na celkové clearanci ve 50-60%, představovala významnou část eliminace vankomycinu u sledovaných septických pacientů s AKI. V průběhu léčby nebyla zaznamenána korelace mezi celkovou clearancí a diurézou a možným vysvětlením zmíněného jevu je fakt, že u pacientů s oligoanurickou formou AKI iniciálně dochází k značné non-renální clearanci. Na základě našich zjištěných farmakokinetických dat nelze pro dávkování vankomycinu u pacientů s AKI použít aktuálně doporučené dávkování vankomycinu pro pacienty s chronickou renální insuficiencí. Vzhledem k faktu, že u 59% pacientů klesla sérová koncentrace vankomycinu pod požadovanou údolní mez 10 mg/l již za 6 hodin po aplikaci úvodní dávky, se jako neoptimálnější jeví provedení prvního odběru za 6 hodin po nasazení vankomycinu k případné včasné úpravě dávky. S ohledem na nestabilitu klinického stavu pacienta a možným měnícím se podmínkám eliminace je nevyhnutné každodenní monitorování hladin vankomycinu alespoň první dny po nasazení antibiotika a napojení na eliminační léčbu. Udržovací dávka vankomycinu by měla být stanovena na základě monitorace údolní koncentrace vankomycinu s provedením odběru před aplikací následně plánované dávky.

Třetí část disertační práce je věnována změnám farmakokinetiky gentamicinu u septických pacientů s akutním poškozením ledvin léčených denní extendovanou intermitentní high-fluxovou hemodialýzou. Dialyzační clearance gentamicinu a intradialytický poločas eliminace byl srovnatelný s výsledky předchozích studií provedených u septických hemodialyzovaných pacientů s AKI. Oproti výsledkům předchozích odborných prací jsme u naší skupiny pacientů zaznamenali výrazně vyšší distribuční objem gentamicinu, jenž lze nejpravděpodobněji vysvětlit změnou tekutinového volumu v septickém stavu pacientů. Dávkováním gentamicinu 1 hod před hemodialýzou jsme dosáhli požadované koncentrace po aplikaci u téměř všech sledovaných pacientů při střední dávce gentamicinu 3,4 mg/kg. Denní predialyzační aplikace gentamicinu však nevedla u většiny našich pacientů k poklesu hladiny pod požadovanou údolní koncentraci 2 mg/l. Pod tuto hranici poklesly hladiny především u pacientů se zachovanou diurézou, což dokazuje, že tento dávkovací režim není dostatečný pro eliminaci gentamicinu a snížení rizika kumulace. Jednou z eventuálních variant jak ovlivnit

tento problém vzhledem k typu léčených pacientů, je možnost prodloužení terapeutického antibiotického intervalu nad 24 hodin.

Čtvrtá část vlastní práce se zabývá farmakokinetikou gentamicinu při léčbě vysokoobjemovou kontinuální venovenozní hemofiltrací. Ukázalo se, že tento typ metody vede k signifikantnímu odstranění gentamicinu srovnatelnému s eliminací u pacientů s normálními ledvinnými funkcemi tj. 0,73 ml/min/kg. Stejná dávka antibiotika podávána u pacienta bez renálního postižení je s velkou pravděpodobností nezbytná i u pacienta s akutním septickým poškozením ledvin léčeného kontinuální venovenozní hemofiltrací v dávce 45 ml/kg/h. Zvolená nasycovací dávka gentamicinu 240 mg intravenózně tj. 2,4 – 3,3 mg/kg, u naší skupiny pacientů, se ukázala jako adekvátní zejména u anurických pacientů. Avšak doporučována udržovací dávka 2 mg/kg by velmi pravděpodobně vedla k poddávkování septických pacientů léčených uvedeným typem eliminační metody. V průběhu léčby gentamicinem a CVVH prokazujeme významnou korelaci ($P < 0,05$) mezi celkovou clearancí a zachovanou diurézou a v 1.den léčby i mezi celkovou clearancí a údolní koncentrací gentamicinu. U pacientů se zachovanou diurézou bylo tedy nutné navýšení dávky gentamicinu po 24 hodinách léčby k dosažení optimálního poměru C_{max}/MIC a tím i efektu léčby.

Z uvedených výsledků vyplývá, že u obou typů metod použitých u septických pacientů s akutním poškozením ledvin dochází k změnám farmakokinetických parametrů uvedených typů antibiotik. Některé změny ve farmakokinetice jsou výraznější oproti pacientům s chronickou renální insuficiencí a naopak v některých parametrech zase k očekávaným změnám nedochází. Jsou proto nezbytné úpravy dávkovacího režimu a monitoring hladin uvedených antibiotik. Použití zavedených terapeutických postupů doporučených pro pacienty v chronickém hemodialyzačním programu je nevhodné u septických pacientů s akutním poškozením ledvin, obzvláště pro vysoké riziko poddávkování. Při léčbě septických pacientů uvedenými antibiotiky je nutný správný monitoring jejich plazmatických hladin a úprava dávkovacího režimu v závislosti na změnách farmakokinetických parametrech s maximální individualizací léčby.

3.2. Přehled klíčových slov

akutní poškození ledvin – clearance – distribuční objem- eliminační poločas – farmakodynamika — farmakokinetika – gentamicin – hemodialýza - hemofiltrace-

intermitentní náhrada funkce ledvin – kontinuální náhrada funkce ledvin – sepse -
terapeutický monitoring – vankomycin

3.3 Seznam tabulek a vyobrazení

Seznam tabulek:

- Tab.1. Klasifikace AKI podle RIFLE
- Tab.2 Absolutní indikace k zahájení IHD
- Tab.3. Fyzikální principy odstraňování solutů podle typu CRRT
- Tab.4. Výpočet CRRT clearance podle typu zvolené metody
- Tab.5. Klinická a demografická data sledovaných pacientů při léčbě vankomycinem a denní extendovanou hemodialýzou
- Tab.6. Diuréza a izolovaná ultrafiltrace u sledovaných pacientů
- Tab.7. Farmakokinetické (PK) parametry vankomycinu při EDD
- Tab.8. PK/PD parametry vankomycinu při EDD u jednotlivých pacientů
- Tab.9. Dávka/kg vankomycinu v průběhu léčby
- Tab.10. Klinická data a charakteristiky sledovaných pacientů při léčbě vankomycinem a CRRT
- Tab.11. Hodinová diuréza a izolovaná denní ultrafiltrace u sledovaných pacientů při léčbě vankomycinem a CRRT
- Tab.12. PK/PD parametry vankomycinu v průběhu CRRT (45 ml/kg/h) v 1.den léčby
- Tab.13. PK/PD parametry vankomycinu v průběhu CRRT (45 ml/kg/h) ve 2 .den léčby
- Tab.14. Individuální sérové koncentrace vankomycinu v průběhu 1. dne léčby
- Tab.15. Individuální sérové koncentrace vankomycinu v průběhu 2. dne léčby
- Tab.16. Klinická data sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a EDD
- Tab.17. Denní diuréza a izolovaná ultrafiltrace sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a EDD
- Tab.18. PK/PD parametry a sérové hladiny gentamicinu v průběhu léčby EDD
- Tab.19. Farmakokinetika gentamicinu v průběhu a mezi hemodialýzami
- Tab.20. Klinická data sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a CRRT

- Tab.21. Diuréza a denní čistá ultrafiltrace sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a CRRT
- Tab.22. Individuální sérové koncentrace gentamicinu v průběhu CRRT - 1.den
- Tab.23. Individuální sérové koncentrace gentamicinu v průběhu CRRT - 2.den
- Tab.24. Individuální sérové koncentrace gentamicinu v průběhu CRRT - 3.den
- Tab.25. PK parametry gentamicinu v průběhu CRRT léčby - 1.den
- Tab.26. PK parametry gentamicinu v průběhu CRRT léčby - 2. den
- Tab. 27. PK parametry gentamicinu v průběhu CRRT léčby - 3. den

Seznam vyobrazení:

- Obr.1. Celková clearance gentamicinu

3.4. Seznam grafů

- Graf 1. Vztah celkové clearance vankomycinu a dávky v 2. den léčby CRRT ($r_s=0,8289$ a $P=0,0009$)
- Graf 2. Vztah eliminačního poločasu vankomycinu a diurézy v 1.den léčby CRRT ($r_s= -0,6313$, $P=0,0066$)
- Graf 3. Vztah eliminačního poločasu vankomycinu a diurézy ve 2.den léčby CRRT ($r_s= -0,6004$, $P=0,0390$)
- Graf 4. Vztah eliminačního poločasu a celkové clearance vankomycinu v 1.den léčby CRRT ($r_s= -0,7843$, $P=0,0002$)
- Graf 5. Vztah eliminačního poločasu a celkové clearance vankomycinu ve 2.den léčby CRRT ($r_s= -0,7040$, $P=0,0106$)
- Graf 6. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu (C_{van} 1h) a hladinou naměřenou v séru po 6 hodinách (C_{van} 6h) po 1.dávce vankomycinu v 1.den léčby CRRT ($r_s=0,5529$ a $P=0,0263$)
- Graf 7. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu (C_{van} 1h) a hladinou naměřenou v séru po 6 hodinách (C_{van} 6h) po 2.dávce vankomycinu v 1.den léčby CRRT ($r_s=0,6503$ a $P=0,0220$)

- Graf 8. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu ($C_{\text{van}1\text{h}}$) a hladinou naměřenou v séru po 6 hodinách ($C_{\text{van}6\text{h}}$) po 1.dávce vankomycinu ve 2.den léčby ($r_s= 0,7063$ a $P=0,0102$)
- Graf 9. Vztah mezi celkovou clearancí vankomycinu a sérovou koncentrací vankomycinu ($C_{\text{van}6\text{h}}$) po 6 hodinách léčby v 1.den po 1. dávce vankomycinu ($r_s= -0,8441$ a $P <0,0001$)
- Graf 10. Vztah mezi celkovou clearancí vankomycinu a sérovou koncentrací vankomycinu ($C_{\text{van}6\text{h}}$) po 6 hodinách léčby CRRT v 1.den po 2. dávce vankomycinu ($r_s= -0,6727$ a $P=0,0233$)
- Graf 11. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu $C_{\text{max}0,5\text{h}}$ a V_d po 1. dávce vankomycinu v 1. den léčby ($r_s = -0,6814$, $P=0,0026$)
- Graf 12. Vztah mezi celkovou clearancí gentamicinu a diurézou v 1.den CRRT léčby ($r_s=0,9063$, $P=0,0049$)
- Graf 13. Vztah mezi celkovou clearancí gentamicinu a diurézou ve 2.den CRRT léčby ($r_s=0,8524$, $P=0,0238$)
- Graf 14. Vztah mezi celkovou clearancí gentamicinu a údolní sérovou koncentrací $C_{\text{gen}24\text{h}}$ v 1.den léčby ($r_s= -0,9429$ a $P=0,0048$)
- Graf 15. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací gentamicinu $C_{\text{gen}0,5\text{h}}$ a V_{d1} v 1.den CRRT léčby ($r_s = -0,9643$, $P=0,0005$)

4.0. Cíle disertační práce

4.1. Zjistit změny farmakokinetiky vankomycinu a gentamicinu u kriticky nemocných septických pacientů s akutním poškozením ledvin léčených eliminačními náhradami funkcí ledvin

4.1.1 Sledované farmakokinetické parametry u intermitentních i kontinuálních náhrad funkce ledvin: clearance (Cl), distribuční objem (Vd), eliminační poločas ($t_{1/2}$), plocha pod křivkou (AUC), maximální plazmatická koncentrace (C_{max}), minimální plazmatická koncentrace (C_{min})

4.1.2 Sledované parametry septického stavu: PCT, IL-6, klasifikace podle Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

4.1.3 Klasifikace akutního poškození ledvin: podle skórovacího systému RIFLE

4.2. Stanovit optimální antibiotickou léčbu u kriticky nemocných septických pacientů s akutním poškozením ledvin léčených eliminačními náhradami funkcí ledvin

4.2.1. Stanovit optimální iniciální a udržovací dávku vankomycinu a gentamicinu u kriticky nemocných pacientů léčených intermitentními nebo kontinuálními náhradami funkcí ledvin a podle terapeutického monitoringu hladin korigovat doposud zavedený terapeutický režim

Hypotéza: U pacientů s AKI v těžkém septickém stavu léčených eliminačními technikami bude v průběhu léčby docházet ke změnám ve farmakokinetických parametrech vybraných antibiotik eliminovaných převážně renálně. U těchto typů antibiotik dochází v sepsi ke změnám v distribučním objemu, vazbě na bílkoviny krevní plazmy, renální a non-renální clearanci a eliminačním poločase. Odchytky ve farmakokinetice vankomycinu a gentamicinu budou odrážet klinický stav pacienta. Při léčbě intermitentní high-fluxovou hemodialýzou bude docházet v průběhu procedury k poklesu hladin antibiotik s nutností úpravy dávkování po hemodialýze. Při léčbě kontinuální hemofiltrací se na eliminaci antibiotik bude podílet vybraný typ metody zejména konvekcí a adsorpcí na povrch membrány. U pacientů s AKI ve stadiu I podle RIFLE se na eliminaci antibiotik bude podílet i zbytková funkce ledvin. Lze tedy předpokládat potřebu úpravy eventuálně navýšení dávek vybraných antibiotik.

5.0. Úvod do řešené problematiky

5.1. Akutní poškození ledvin u sepse

5.1.1. Patofyziologie a epidemiologie akutního poškození ledvin u sepse

Sepse a septický šok jsou závažným důvodem hospitalizace pacientů na multioborových jednotkách intenzivní péče (JIP), které často vedou k syndromu multiorgánové dysfunkce a ledviny jsou jedním z nejčastěji postižených orgánů. Akutní postižení ledvin (AKI) se vyskytuje u 19% pacientů se syndromem středně závažné sepse, u 23% případů s těžkou sepsí a u 51% pacientů v septickém šoku (152). U septických pacientů souvisí AKI se zhoršením hemodynamických parametrů, nutností vazopresorické podpory, umělé plicní ventilace a vede ke zhoršení základního onemocnění se zvýšením hospitalizační mortality (41). Mortalita septických pacientů se současným akutním poškozením a selháním ledvin dosahuje 70-80% (11). Sepse je hyperdynamický stav spojený s uvolněním prozánětlivých a imunomodulačních cytokinů charakteru interleukinů IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-2 a IL-8. Vyplavení cytokinů je indukováno endotoxiny, zejména lipopolysacharidy gramnegativních bakterií nebo lipoteichoovou kyselinou grampozitivních bakterií (156). Uvolnění těchto mediátorů vede k systémové imunitní odpovědi s poruchou makro- a mikrovaskulárního řečiště. Dochází k poruše cévního endotelu, myokardiální dysfunkci, leaku tekutin z cévního systému do intersticia, poklesu krevního tlaku, a v neposlední řadě i k poruše intrarenální hemodynamiky. Patofyziologie septického postižení ledvin byla v průběhu posledních let podrobně zkoumána, což vedlo ke změně teoretických paradigmat. Poslední vědecké závěry prokazují, že nejvýznamnější úlohu u septického AKI hraje zánětlivá apoptóza tubulárních buněk a změny intrarenální hemodynamiky. Za fyziologických okolností podléhá průtok krve ledvinou renální autoregulaci. Ta je zprostředkována myogenním mechanismem s podílem tubuloglomerulárního feedback a dalším doposud neznámým mechanismem (15).

Krevní průtok ledvinou představuje 20% celkového srdečního výdeje, z toho na medulární část připadá pouze 10% z celkového průtoku ledvinou. V porovnání s kortikálním je dřeňový průtok tlakově dependentní a jen v omezené míře podléhá autoregulaci (107). Regulace medulárního průtoku má mimořádný význam pro kontrolu diurézy a nátriurézy a tím reakci ledviny na složení a objem extracelulární tekutiny (124). Počátkem této dekády Bellomo a spol. 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 poukazovaly na renální poruchu způsobenou nízkým krevním průtokem v ledvinném parenchymu (17,196). Akutní zánětlivá tubulární apoptóza byla

prokázána biopticky post mortem u 19 pacientů, kteří zemřeli na septický šok různé etiologie (110). Tyto bioptické 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 caspasa-3, a tzv. TUNEL (terminal-deoxynucleotidyl-transferázou zprostředkovaný dUTP- digoxigenin) metodou. V případě nekrózy buněk se jedná o nevratný proces, kdežto u apoptózy by teoreticky úpravou terapie mohly být jednotlivé komponenty vedoucí k zániku buněk příznivě ovlivněny. (151). Recentní studie se zaměřují zejména na aplikaci inhibitorů kaspázy (CI). Podání CI u zvířecích modelů upravuje ischemicko - reperfuční postižení ledvin, blokuje zánětlivý proces, apoptózu, vazokonstrikci a významně zlepšuje funkce ledvin (74).

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

5.1.2. Diagnóza akutního poškození ledvin

Pro každodenní klinickou praxi nemáme stále jednoznačný a univerzálně použitelný parametr, jímž lze spolehlivě diagnostikovat AKI. Rovněž tak, nelze očekávat, že jeden obecný ukazatel bude vyhovovat diagnostice AKI různých etiologií. Běžně se stále používá pouze sérový kreatinin a diuréza.

Stanovované hladiny urey a kreatininu v séru odrážejí poškození ledvinných funkcí s časovou prodlevou, navíc kreatinin v séru je závislý na svalové hmotě pacienta. Hodnoty kreatininu u starších nebo kachektických pacientů tak budou výrazně nižší než je reálný stupeň AKI. Kreatinin je aktivně vylučován renálními tubuly a jeho sekrece může být ovlivněna i aplikovanými léky (24). Glomerulární filtraci na jednotkách intenzivní péče můžeme stanovit ze sběru moči nebo kalkulací podle MDRD nebo Cockrofta a Gaulta. Obě metody kalkulace vycházejí z plazmatické hodnoty kreatininu a jejich výsledky mohou být u kriticky nemocných zkreslené.

Možností stanovení včasné diagnostiky AKI se zabývá více studií. Bagshaw et al popisují vyšetření močového sedimentu a biochemického vyšetření moči u septického akutního renálního selhání. Zabývají se zejména diferenciální diagnostikou prerenální a renální formy AKI na podkladě vyšetření frakční exkrece natria (FENa), urey (FEUrea) a natria v moči (U_{Na}). Vyšetření FENa vychází z předpokladu, že Na je aktivně reabsorbováno v proximálním tubulu a u prerenální formy AKI bude výsledná hodnota nízká resp. $FENa \leq 1\%$. Při renální

a tedy i septické formě AKI bude FENa $\geq 1\%$. Toto vyšetření ale ve velké míře závisí na čase odběru a diuretické léčbě. Zvýšené ztráty natria do moči mohou být ovlivněny i jinými chorobnými stavy např. rhabdomyolýzou. Další vyšetřovaný parametr, frakční exkrece urey (FEUrea), rovněž nebyla vhodným vyšetřením pro detekci septického AKI. Nicméně výsledky, které se přibližovaly hodnotám FEUrea $\geq 35\%$ vykazovaly vyšší senzitivitu a specificitu pro detekci renálního poškození než FENa. AKI renálního typu lze s velkou pravděpodobností předpokládat při zjištěné hodnotě Na v moči $> 30\text{-}40$ mmol/l (9). Tyto výsledky byly v 27 klinických studiích vysoce variabilní a závisely zejména na diuretické terapii a čase provedeného odběru.

Ani v jiné práci, v níž byly sledovány močové abnormality u pacientů v sepsi nebyla zjištěna jejich absolutní spolehlivost v diagnóze, klasifikaci nebo predikci klinického průběhu AKI u sepse. Pouhým vyšetřením močového biochemického testu nebo indexu nelze identifikovat pacienty s renální formou septického AKI (10). Mikroskopické vyšetření moči se pro rozlišení prerennální a renální formy AKI jeví vhodnější, zejména při potvrzení přítomnosti nálezu tubulárních epitelálních buněk eventuálně granulárních a hyalinových válců v močovém sedimentu (145).

Další možností ve včasné predikci AKI je vyšetření biomarkerů v séru a v moči: neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (NGAL), cystatin C, kidney injury molekule -1 (KIM-1), interleukin 18 (IL-18), glutathion S-transferáza, glutamyl transpeptidáza, IL-6 a IL-10. Z nichž prediktivní hodnota u AKI byla sledována pomocí NGAL ve studii s 81 dospělými pacienty po kardiochirurgickém výkonu. Hodnoty NGAL v séru a v moči byly signifikantně zvýšené oproti výchozím za 3 až 18 hodin po výkonu (194). NGAL je protein o molekulové hmotnosti 25 kDa, který se váže na gelatinázu neutrofilů. Fyziologicky se tvoří v mnoha orgánech a jeho hladiny stoupají při orgánovém postižení, např. po ischemickém nebo toxickém inzultu ledvin (130). Cystatin C je biomarker ze skupiny inhibitorů cysteinové proteázy, který je kompletně reabsorbován v proximálním tubulu a není v ledvinách secernován. Je lepším prediktorem glomerulární filtrace než clearance kreatininu a této skutečnosti se využívá i u chronického postižení ledvin. Biomarkery NGAL a cystatin C jsou vhodné pro predikci AKI zejména po kardiochirurgických výkonech (47). Další biomarker KIM-1 je transmembránovým proteinem, jenž je zvýšeně secernován po ischemickém nebo toxickém inzultu ledvinného parenchymu. (92). IL-8 je prozánětlivým cytokinem, který je detekován v moči obzvláště při ischemii a je tedy dalším vhodným prediktorem AKI (128). Recentní práce japonských autorů se zabývá možností včasné diagnostiky polékové akutního poškození ledvin. Studie byla provedena

na zvířecích modelech se sledováním zvýšení koncentrace nového biomarkeru Vaninu-1 v moči po aplikaci cis-platiny a gentamicinu. Autoři doporučují zařadit Vanin-1 k včasné detekci zejména polékového AKI do panelu stávajících známých biomarkerů (77).

Navzdory bohatým vědeckým závěrům všechny zmiňované parametry, vyšetřovány ve včasné diagnostice AKI, jsou používány v současnosti víceméně jen v experimentálních pracích.

5.1.3. Klasifikace AKI

Podle doporučení společnosti pro akutní dialýzu - Acute dialysis quality initiative (ADQI) z r. 2004 je AKI hodnoceno podle RIFLE klasifikace, jejímž základem je hodnocení poklesu diurézy a vzestupu kreatininu v séru resp. poklesu glomerulární filtrace oproti fyziologickým hodnotám nebo výchozím pacientovým v případě chronické renální insuficience viz. tabulka č.1 (17).

Tabulka č.1 Klasifikace AKI podle RIFLE (100)

Kritérium	Vzestup kreatininu v séru S_{kr} ($\mu\text{mol/l}$)	Diuréza (ml/kg/h)
Risk	1,5x nebo pokles eGFR > 25%	< 0,5 ml/kg/h x 6 h
Injury	2x nebo pokles eGFR > 50%	< 0,5 ml/kg/h x 12 h
Failure	3x nebo $S_{kr} > 354 \mu\text{mol/l}$ nebo akutní vzestup o > 44 $\mu\text{mol/l}$, nebo pokles eGFR > 75%	< 0,3 ml/kg/h x 24 h nebo anurie x 12 h
Loss	Akutní selhání ledvin s nutností RRT >4 týdny <3 měsíce	
ESRD (end stage renal disease)	Akutní selhání ledvin >3 měsíce	

eGFR – glomerulární filtrace, Risk – riziko, Injury – poškození, Failure – selhání, Loss – ztráta, ESRD – konečné stadium selhání ledvin

Druhá klasifikace AKI je z r.2007 podle Acute kidney injury network (AKIN), která má pouze 3 stupně závažnosti onemocnění, kde 1. stupeň odpovídá R a 2. a 3. stupeň odpovídají I a F v kategoriích hodnocených podle RIFLE. Pacient s anurií je automaticky zařazen do stadia F podle RIFLE a do 3. stupně podle AKI. Oba klasifikační systémy porovnávala skupina

autorů Chang et al. v r. 2010 v porovnávací studii u 291 kriticky nemocných pacientů s ohledem na hospitalizační mortalitu. Autoři došli k závěru, že klasifikace AKI podle AKIN oproti RIFLE nezlepšuje senzitivitu a schopnost predikce klinického výstupu u kriticky nemocných (86). Použitelnost obou zmíněných klasifikací není definitivně uzavřena, zvláště ve vztahu k prognóze pacientů a léčbě, protože jsou obě klasifikace zatíženy chybami. Otázka je v objektivizaci funkce ledvin stanovené na základě sérového kreatininu eventuálně glomerulární filtrace výpočtem. Dalším problémem je diuréza, která je velmi často ovlivněna podáváním diuretik, čímž klesá přesnost ve vztahu k mortalitě respektive potřebě náhrady funkce ledvin a dochází k nadhodnocení stadia AKI (169).

5.2. Eliminační náhrady funkce ledvin u sepse s AKI

5.2.1. Výběr eliminační náhrady funkce ledvin

Léčba nemocných v sepsi a septickém šoku vyžaduje od počátku komplexní přístup. V současné době existuje mnoho mezinárodně uznávaných postupů v léčbě sepse, jež zahrnují zejména antibiotickou léčbu infekce, volumovou resuscitaci, kontrolu glykémie, aplikaci kortikosteroidů, katecholaminovou podporu, umělou plicní ventilaci a také u těžké sepse možnost podání drotrecoginu – alfa (aktivovaný lidský protein C) (19). Surviving sepsis campaign (SSC) doporučuje intravenózní podání antibiotik do jedné hodiny od stanovení diagnózy sepse (0). Výběr antibiotik je řízen empiricky podle epidemiologických a zavedených léčebných postupů na jednotlivých JIP a předpokládané účinnosti na daný typ infekce. Téměř 50-70% septických pacientů se současným AKI vyžaduje náhradu funkcí ledvin intermitentním nebo kontinuálním způsobem (122). Z praktických zkušeností je doposud uznávanou výhodou u kriticky nemocného pacienta oproti intermitentnímu postupu kontinuální odstraňování toxinů, při kterém jsou téměř vyloučeny rychlé změny elektrolytů, tekutin a acidobazické rovnováhy, čímž je dosažena lepší hemodynamická stabilita pacienta (138).

Primum non nocere. Eliminační náhrada ledvin by v první řadě měla pacientovi pomoci a benefit z jejího použití by měl převýšit riziko, jež sebou obecně mimotělní oběhy přinášejí, což klade velký důraz na erudici lékaře, který tuto léčbu indikuje a provádí.

Jednou z možností jak snížit riziko nežádoucích účinků eliminačních metod je zlepšení biokompatibility materiálu, čímž se zvýšila bezpečnost použití eliminačních náhrad. Bioinkompatibilita materiálu vedla a vede k mnohým humorálním a buněčným reakcím, mezi jinými k aktivaci leukocytů, komplementu a trombocytů se všemi nežádoucími důsledky.

Může rovněž dojít k poškození endotelu, tvorbě trombů a aktivaci koagulační kaskády. Zlepšení biokompatibility materiálu je proto jednou z priorit výzkumných center zabývajících se touto problematikou. Jejich dalším cílem je úprava velikosti pórů membrán s umožněním odstranění malých i středních molekul (139).

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 (150, 183). BEST studie u pacientů se septickým 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, 185, 186). V r. 2005 byly publikovány výsledky studie se 125 kriticky nemocnými pacienty na JIP s AKI při provedení intermitentní hemodialýzy (IHD) nebo kontinuální venovenozní hemodiafiltraci (CVVHDF) se srovnáním mortality. Mezi oběma skupinami léčených pacientů nebyly pozorovány rozdíly v přežití a délce pobytu na JIP (54). Porovnáním vysokoobjemové hemofiltrace (70 ml/kg/h) s konvenční dávkou (35 ml/kg/h) u pacientů v septickém šoku s AKI se zabývala studie IVOIRE (hIgh VOLume in Intensive caRE). Primárním cílem studie je vyhodnocení 28-denní mortality a sekundárním cílem je vliv vysokoobjemové filtrace na hemodynamický status, dávku katecholaminů, orgánové selhání, nutnost trvání RRT, UPV, dobu hospitalizace na jednotce intenzivní péče s 60 a 90 denní mortalitou. Pacienti byli sledováni v průběhu léčby hemofiltrací po dobu 96 hodin s předpokládaným snížením mortality ve skupině s vysokoobjemovou filtrací o 15%. Studie byla recentně ukončena pro nedostatečnou možnost srovnání mortality mezi oběma skupinami. Studie RENAL provedena u 1500 kriticky nemocných pacientů neprokázala benefit vysokodávkované kontinuální hemodiafiltrace oproti konvenční dávce resp. 40 ml/kg/h versus 25 ml/kg/h. V obou ramenech bylo 90 denní přežívání ve 55% (147).

Další předčasně ukončena studie - Sepsis study- porovnávala léčbu těžké sepse kontinuální hemofiltrací v dávce 25 ml/kg/h a konvenčním způsobem po dobu 96 hodin. Studie byla předčasně ukončena pro neadekvátní nábor pacientů (142).

Za dostatečně účinnou filtrační dávku při kontinuální venovenozní hemofiltraci (CVVH) se pro septické pacienty považuje prozatím 35 ml/kg/h (147). Navýšením dávky filtrace na 45 ml/kg/h pozoroval Tonelli et al trend ke zlepšení přežití pacientů v sepsi (180).

Různorodost efektu intermitentních nebo kontinuálních náhrad při provedení různými pracovišti u jednotlivých pacientů může vést ke změnám clearance léků (87). Nejednotnost

při těchto postupech klade v praxi vysoké nároky na správné podávání antibiotik (ATB), na metodiku terapeutického monitorování plazmatických koncentrací ATB, na interpretaci získaných výsledků a individuálně dávkovanou léčbu. Nicméně kromě antibiotik, jež mají v léčbě sepse nezastupitelné místo, ovlivňují eliminační náhrady i samotný průběh onemocnění. Mohou vést k signifikantnímu poklesu plazmatické hladiny lipopolysacharidů, cytokinů (IL-6, TNF- α , IL-10), chemokinů a aktivovaných složek komplementu (C3a a C5a); v neposlední řadě i koagulačních faktorů, eikosanoidů a leukotrienů (143). Většina imunitních zánětlivých mediátorů je hydrofilních a přináleží do skupiny látek střední molekulové hmotnosti a tudíž podléhá eliminaci všemi fyzikálními způsoby zejména při použití vysokopropustných membrán. Tyto imunomodulační prozánětlivé molekuly mají významný patofyziologický efekt na kardiovaskulární systém s pravděpodobnou modulací cévního tonu (141). Práce, které se zabývají odstraněním prozánětlivých cytokinů jsou z pohledu klinické praxe nedostačující, k plnému pochopení problematiky a zavedení do běžné praxe je potřeba dalších klinických studií.

Ve studiích se septickými zvířecími modely zmírňuje izovolemická hemofiltrace projevy cirkulačního šoku i pulmonálního a kardiálního selhání. Tyto účinky významně korelují s možností přežití pacienta v kritickém stavu (66,129). Léčba vysokoobjemovou filtrací u septických psích modelů s endotoxinem *Escherichie coli* vedla ke zlepšení přežívání oproti terapii s nízkodávkovanou filtrací (0).

Mnoho klinických studií hodnotí benefit eliminačních náhrad zejména ve zlepšení přežití pacientů, délce hospitalizace ale nikoliv jejich vztah k žádoucí obnově renálních funkcí. V tomto bodě může být další odlišnost ve využití eliminačních náhrad. Intermittentní hemodialýza může vést změnou osmolality plazmy a rychlým poklesem objemu tekutin v relativně krátkém časovém intervalu k poklesu intradialyzačního tlaku a perfuzního tlaku ledvin, k jejich ischémii a ztrátě diurézy, čímž významně přispívá k prodloužení obnovy renálních funkcí (184). Možností online měření krevního tlaku k prevenci intradialyzační hypotenze v průběhu intermittentní hemodialýzy u pacientů s akutním poškozením ledvin se zabývala práce autorů Tonelliho et al (179).

Obnovu ledvinných funkcí porovnáním efektu léčby intermitentními a kontinuálními eliminačními náhradami hodnotí skupina Jacka et al. Klinická studie probíhala u 93 kriticky nemocných pacientů s AKI hospitalizovaných na JIP. APACHE II skóre hodnotící závažnost klinického stavu bylo mezi oběma skupinami přibližně stejné, ale skupina na CRRT léčbě byla podstatně mladšího věku, měla ještě další orgánové komplikace a častěji vyžadovala

vazopresorickou podporu. Přesto byla obnova renálních funkcí signifikantně vyšší ve skupině s kontinuální náhradou renálních funkcí (CRRT) oproti IHD skupině resp. 87% versus 36% (95).

Návrat renálních funkcí a mortalita pacientů srovnáním obou typů použitých metod byly sledovány ve švédské retrospektivní studii u 2642 pacientů s AKI (vyřazeni byli pacienti s chronickou renální insuficiencí) na 32 jednotkách intenzivní péče. Z 1102 pacientů přeživších 90 dní po zařazení do studie bylo 944 léčeno CRRT a 158 IHD. U 8,3% pacientů z CRRT a 16% z IHD skupiny nedošlo k obnově renálních funkcí a museli být zařazeni do chronického hemodialyzačního programu. Mezi oběma skupinami nebyly v době léčby pozorovány významné rozdíly v mortalitě naproti tomu byl daleko výraznější rozdíl v návratu ledvinných funkcí (14).

Nejúčinnější metodou v odstraňování malých i středních molekul z fyzikálního hlediska je kontinuální venovenozní hemodiafiltrace. Skupina autorů Saudan et al. v r. 2006 zkoumala v prospektivní randomizované studii mortalitu a návratnost renálních funkcí u 371 akutních septických pacientů léčených CVVH nebo CVVHDF s dávkou filtrace 25-35 ml/kg/h. Výsledkem bylo zjištění, že část pacientů léčených CVVHDF měla lepší 90-denní přežívání oproti CVVH skupině (59% versus 39%). Výběr kontinuální terapie neměl v průběhu 90-ti denní observace vliv na návratnost renálních funkcí (78%) (163).

Výběr náhrady ledvinných funkcí u kriticky nemocného pacienta s akutním poškozením ledvin je v intenzivní péči stále nedořešený problém. I vzhledem k již uvedeným klinickým studiím lze předpokládat, že výběr metody bude v mnoha případech záviset na zkušenostech pracoviště a v neposlední řadě na dostupnosti obou typů metod. Rovněž nelze v plném rozsahu zobecňovat postupy jednotlivých pracovišť intenzivní péče, daleko častěji je nutné přizpůsobit léčbu klinickému stavu a individualitě pacienta.

Otázkou zůstává včasnost zahájení léčby RRT. V rozhodování lékaři napomůže klasifikace AKI podle RIFLE nebo AKIN. 106 pacientů s AKI na CRRT léčbě bylo sledováno v retrospektivní studii skupinou autorů Li et al. v r 2009. Pacienti byli zařazeni do stádií AKI podle skórovacího systému RIFLE a rozděleni do 3 skupin podle tíže onemocnění R, I a F. Dle výsledků studie je patrné, že zahájení léčby ve včasných stádiích AKI resp. ještě před stadiem F je z hlediska 90-denního přežití optimální (113).

Skupina italských autorů pozorovala u 214 septických pacientů s AKI hospitalizovaných na JIP horší prognózu z hlediska mortality ve skupině, která již v 1. den pobytu na JIP

vyžadovala RRT léčbu. O přežití pacienta více rozhodoval věk, počet orgánových komplikací a eventuální přítomnost interních komorbidit. (116).

V roce 2000 byla publikována studie autorů Lonnemann et al., v níž byla sledována léčba extendovanou denní high-fluxovou hemodialýzou (EDD) u 12 kriticky nemocných, septických pacientů s multiorgánovým postižením hospitalizovaných na JIP. K výkonu byla použita vysokopropustná polysulfonová membrána typu F60S s absorpční plochou 1,3 m². Krevní a dialyzační průtok byl nastaven na 70 ml/min a terapie byla prolongována na 18 hodin. Autoři poukazují na zachovanou hemodynamickou stabilitu léčených pacientů s dobrou tolerancí izolované ultrafiltrace v průběhu procedury. Zjištěná intradialyzační clearance urey byla v rozmezí 6-27 g se žádoucím udržením sérové hladiny urey pod 13 mmol/l. Rovněž střední arteriální tlak a teplota pacienta byly stabilní v celém průběhu EDD léčby. Pro vysokou účinnost, jednoduchost a flexibilitu doporučují autoři tuto metodu jako možnou náhradu CRRT modality v léčbě kriticky nemocných (113).

5.2.2. Intermittentní hemodialýza a její vliv na odstraňování léků

Použití intermittentní hemodialýzy v intenzivní péči má své opodstatnění hlavně při nefrologických indikacích a zachované hemodynamické stabilitě pacienta. K provedení eliminace tohoto typu se rozhodujeme obecně při AKI jakékoliv etiologie při splnění kritérií pro zahájení hemodialýzy tabulka č 2.

Tabulka č.2 Absolutní indikace k zahájení IHD

Absolutní indikace k zahájení IHD (hodnoty v séru)	
Kalium	>6,5 mmol/l
Urea	>36 mmol/l
pH	<7,1
Natrium	>160 mmol/l nebo <115 mmol/l
Kalcium	>3,0 mmol/l
Urémie	perikarditida, encefalitida
Hyperhydratace	refrakterní na diuretickou terapii
Diuréza	<200 ml/12 h nebo anurie

V intenzivní péči je rozdíl v provedení hemodialýzy oproti chronickému režimu hlavně ve výběru typu kapiláry, rychlosti krevního a dialyzačního průtoku a v délce trvání procedury.

V chronickém hemodialyzačním režimu je běžně nastavený dialyzační průtok 500 ml/min, nicméně u akutních pacientů volíme průtoky nižší s hodnotami kolem 300 ml/min a snižujeme

tím účinnost prováděné procedury. Krevní průtok u akutních septických pacientů je zpravidla 150-200 ml/min, u chronického pacienta jsou krevní průtoky vyšší t.j. 300-350 ml/min. V chronické hemodialýze se snažíme o co nejvyšší účinnost procedury měřenou Kt/V. U akutního pacienta s multiorgánovým selháním obvykle léčeno umělou plicní ventilací (UPV) by nešetrně vedená hemodialýza mohla vést ke zhoršení klinického stavu (43). Riziko je ve vzniku edému mozku při rychlém přesunu tekutin přes hematoencefalickou bariéru, zhoršeného weaningu (odpojování) od UPV, hypotenzi a nutnosti navýšení vazopresorické podpory. Obecně se snažíme o udržení vyrovnaného stavu bez velkých výkyvů ve vnitřním prostředí. U pacienta s AKI není žádoucí snaha o rychlý pokles urey, tekutin, eventuálně vyrovnaní vnitřního prostředí v krátkém časovém intervalu. Při provedení akutní hemodialýzy je naším cílem snížit ureu pod 60-70% výchozí predialyzační hodnoty (137). Eliminace tekutin při intermitentní proceduře by měla být primárně řízena dle tolerance pacienta a obecně by neměla být vyšší než 500 ml/h. Pokud je z klinického hlediska nutná vyšší ultrafiltrace než 2000 ml tekutin na jednu proceduru je možné ji prodloužit v čase se snížením účinnosti nebo eventuálně kombinovat hemodialýzu a izolovanou ultrafiltraci (IUF). Při snaze o odstraňování většího množství tekutin z intersticia při izolované ultrafiltraci dochází u pacientů k nárůstu urey a tím i osmolality séra, proto je z praktických zkušeností vhodné za IUF zařadit hemodialýzu. K akutní hemodialýze nejsou vhodné kapiláry s velkým účinným povrchem, proto volíme spíše menší např. 0,7-1,3 m² (190). Při nutnosti provést větší ultrafiltraci je jednou z možností zvážit použití kontinuální eliminační techniky nebo hybridní metody typu pomalé nízkoúčinné denní dialýzy s prodloužením trvání procedury. Rozhodnutí jak provést výkon je na zkušenostech pracoviště a individualitě pacienta.

Intermitentní hemodialýza je založena na fyzikálním principu difuze látek s malou molekulovou hmotností přes semipermeabilní membránu podle koncentračního spádu. Odstraňovány jsou látky s molekulovou hmotností pod 500 Daltonů (Da). 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). $Sd = \frac{[Lék](v \text{ dialyzátu})}{[Lék](v \text{ plazmě})}$. K IHD jsou používány membrány z různého materiálu např. polysulfonové, polyacrylonitrilové, celulózoacetátové 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 (175). Tyto membrány jsou vhodné i pro

konvektivní transport. Kromě tekutin, látek s malou molekulovou hmotností (ale i středních molekul u high-fluxových membrán), vitaminů, stopových prvků, jsou odstraňovány i léky.

5.2.3. Kontinuální náhrady funkce ledvin a jejich vliv na odstraňování léků

CRRT prošly od 90-tých let minulého století vývojem s odklonem od používání některých typů metod např. CAVH (kontinuální arterio-venozní 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. Recentně se objevují informace o použití dalších hybridních metod v léčbě septického stavu s prozatím ne zcela ujasněnými závěry a doporučením do praxe. Jedná se o vysoce propustnou hemofiltraci (HPHF) a vysokoobjemovou hemofiltraci (HVHF), super vysokopropustnou hemofiltraci (SHFHF), hemadsorpci, a kombinaci plazmaferézy a adsorpce (CPFA), jako náhradu kontinuálních metod. Nejpoužívanější metodou v praxi je kontinuální venovenozní hemofiltrace (CVVH) nebo HVCVVH (vysokoobjemová veno-venozní hemofiltrace) při filtraci nad 50 l/24 h. CVVH je možné kombinovat s kontinuální hemodialýzou (CVVHD) v tzv. režimu kontinuální veno – venozní hemodiafiltrace (CVVHDF). Fyzikální princip odstraňování léků závisí na typu zvolené léčebné metody a je uveden v tabulce č.3.

Tabulka č.3 Fyzikální principy odstraňování solutů podle typu CRRT

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

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 ještě připomenout i možnost adsorpce léku na povrch membrány a tím

další možné snížení jeho plazmatické koncentrace. Schopnost léku procházet membránou filtrací je vyjádřena tzv. Sieving koeficientem (S_c). Při $S_c=1$ je lék plně filtrován, při $S_c=0$ je membrána pro lék nepropustná. High-fluxové membrány běžně používané k CRRT mají velké póry (20 000-30 000 Da), proto nepředstavují téměř žádnou bariéru pro léky s malou vazbou na plazmatické bílkoviny např. vankomycin. Novější typy high-fluxových membrán jsou schopny predilekčně odstraňovat pouze látky střední molekulové hmotnosti zejména myoglobin, cytokiny a interleukiny se zachováváním stabilních hodnot albuminu. Děje se tak na podkladě jiného systému v provedení membrán s využitím iontového rozdílu po stranách membrány a velikostí pórů. Nezastupitelné místo mají tyto typy membrán u těžkých septických stavů a rhabdomyolýzy, kde odstraněním myoglobinu zabrání trvalému poškození ledvin. Aktuálně se používají pouze k provedení kontinuální venovenozní hemodialýzy. Recentně jsou publikována data o použití membrán se schopností adsorpce endotoxinu nebo specifické imunoadsorpce (76).

Nespornou výhodou kontinuálních náhrad oproti IHD je pomalé odstraňování tekutin, solutů, korekce acidobázické rovnováhy s vyrovnaným vnitřním prostředím a umožněním kontinuální náhrady tekutin a výživy (158). Jednou z nevýhod oproti IHD je nutnost kontinuální antikoagulace s možným rizikem krvácení. Z tohoto hlediska je relativně bezpečná regionální citrátová antikoagulace s nutností frekventnějších kontrol vnitřního prostředí a trvalého hrazení kalcia. Otázkou zůstává, zda je někdy kontinuální metoda ještě opravdu kontinuální nebo pouze intermitentní. Opakovaně přerušovaná metoda z důvodu srážení, alarmů, problémů s cévním vstupem, nebo nutnosti terapeutické intervence či akutní diagnostiky, se jen těžko může nazývat kontinuální. Obsluha přístrojů pro kontinuální náhrady přináší mimo jiného i vyšší ekonomické náklady pracoviště a přítomnost speciálně školeného personálu.

Všechny náhrady ledvinných funkcí tedy v různé míře kromě nežadoucích toxinů a tekutin odstraňují i životně důležité léky.

Vzhledem k tomu, že molekulová hmotnost antibiotik se pohybuje přibližně v rozmezí 300 – 1900 Daltonů (Da), u většiny ATB mezi 300 – 500 Da, může hemoeliminace významně ovlivňovat navyklá dávkovací schémata. Hladiny ATB pak klesají pod účinné terapeutické pásmo (0,105).

5.3. Faktory ovlivňující odstraňování antibiotik v průběhu léby eliminačními náhradami – vlastnosti antibiotik

Při léčbě septického stavu je často třeba udržovat terapeutické koncentrace antibiotik v séru pacienta po delší dobu. Tento požadavek je možno zajistit buďto trvalým kontinuálním podáváním léčiva anebo přerušovaným. Dávkovací schéma musí být zvoleno tak, aby kromě poddávkování nedošlo současně k překročení toxických koncentrací léčiva. Při opakovaném podávání léků se vedle podávané dávky (D) stává důležitým parametrem dávkovací interval (T), t.j. doba mezi dvěma po sobě následujícími dávkami (97).

V okamžiku, kdy se vyrovná rychlost eliminace léčiva s rychlostí jeho přívodu do distribučního prostoru, se vytvoří tzv. „koncentrační plateau“, kdy se maxima a minima koncentrace v jednotlivých dávkovacích intervalech již dále nemění (97). Nejdůležitějším parametrem biologické dostupnosti léku je plocha pod koncentrační křivkou léčiva (AUC). Pro její stanovení je nutné opakované měření zkoumané látky ve vzorcích plazmy (50).

$$AUC = F_1 \times D / k_e \times V_d = F_1 \times D / Cl \quad (97)$$

Faktor F_1 vyjadřuje kvantitativní charakterizaci biologické dostupnosti léčiva.

Znalost AUC koncentrace léčiva po vzniku plató je mimořádně důležitá také proto, že nám umožňuje určit střední (průměrnou) koncentraci léčiva (C) v dávkovacím intervalu po vzniku plató, která se rovná:

$$C = F_1 \times D / Cl \times T \quad (97)$$

Kde $F_1 \times D$ je množství léčiva, které se během dávkovacího intervalu dostane do distribučního prostoru. Střední (průměrná) koncentrace léčiva v dávkovacím intervalu po vzniku koncentračního plató se používá jako základní kritérium při úpravách dávkování při snížené funkci eliminačních orgánů (97).

Podíl RRT na odstraňování ATB bude významný zejména u ATB, jež se primárně vylučují renálně v aktivní formě (0). Antibiotika eliminována převážně extrarenálně budou ovlivněna RRT podstatně méně. Molekulová hmotnost, vazba na plazmatické bílkoviny, distribuční objem a hydrofilita jsou základními vlastnostmi antibiotik určujícími podíl RRT na jejich odstranění v průběhu procedury.

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 (91). Sepse může vést k poškození endotelu a zvýšení kapilární permeability, čímž dochází k úniku tekutiny do intersticia (192). Tím také může dojít k podstatným změnám v distribučním objemu hydrofilních ATB a následně k ovlivnění jejich plazmatických koncentrací. Zvýšení extravaskulární tekutiny může být markantnější u pacientů, kteří mají při AKI sníženou diurézu a více než 60% pacientů se septickým AKI je oligoanurických (11). Ve studii, jež 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% ještě před zahájením RRT (60). V průběhu hospitalizace u kriticky nemocných vlivem RRT, diuretik či vlastním vývojem sepse stoupá nebo naopak klesá diuréza, což významně ovlivňuje celkovou clearance antibiotik zvýšením nebo snížením renální clearance.. Vliv eliminačních metod na úvodní ATB dávku se bude v situacích kdy narůstá jeho distribuční objem, snižovat. Vstupní dávka antibiotika se u kriticky nemocných v sepsi v praxi neredukuje (137) a lze ji stanovit podle následující rovnice:

$$D = C \times Vd \times m \quad (137)$$

Přičemž C je žádoucí koncentrace léčiva v krvi, m je aktuální hmotnost pacienta a Vd je distribuční objem. 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 osmdesáti a více procent, nebudou těmito metodami významně odstraňována (91). Vazba na plazmatické bílkoviny je hlavním determinantem Sc a Sd, které se pohybují v rozmezí od 0 do 1. Sc je možno 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 (souhrn údajů o přípravku). U septického pacienta je častým průvodním příznakem dysproteinémie, konkrétně hypoalbuminémie, jež zvyšuje volnou frakci ATB dostupnou pro eliminaci RRT (0).

Dále může být eliminace ATB ovlivněna Gibbs – Donnanovým efektem, jenž vede k zadržování anionických proteinů např. albuminu na krevní straně membrány. Tato skutečnost může přispívat k přechodnému zadržování kationických léků, jako jsou aminoglykozidy a levofloxacin a k odpuzování léků anionických např. ceftazidimu nebo cefotaximu. Klinická relevance zmíněného efektu je nicméně v praxi sporná (0).

Celková clearance ATB je vyjádřena součtem clearance samotného ATB (non-RRT) a clearance RRT. Non-RRT clearance ATB je primárně určována renálními a hepatálními funkcemi. Na rozdíl od pacientů s chronickou renální insuficiencí se u nemocných s akutním renálním poškozením mohou podílet na vylučování hydrofilních látek rovněž alternativní kompenzatorní cesty. Jedná se například o hepatální nebo transintestinální eliminaci (53,52).

Úspěšnost ATB léčby kriticky nemocného pacienta s AKI vyžaduje znalost nejen farmakokinetických, ale i farmakodynamických vlastností léku. Primární farmakokinetické parametry určující účinek antibiotik jsou: distribuční objem (V_d) a clearance (Cl), maximální nebo vrcholová sérová koncentrace léku měřená po jednotlivé dávce (C_{max}), údolní sérová koncentrace antibiotika v průběhu dávkovacího intervalu (C_{min}), Sekundární farmakokinetické parametry jsou: eliminační poločas ($t_{1/2}$) a plocha pod křivkou sérové koncentrace antibiotika (AUC). Farmakodynamické parametry určující baktericidní nebo bakteriostatickou schopnost antibiotik jsou: čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$), poměr maximální sérové koncentrace k minimální inhibiční koncentraci ($C_{max}:MIC$) a poměr plochy pod křivkou v průběhu 24 hodin k minimální inhibiční koncentraci ($AUC_{24}:MIC$).

Většinu ATB lze rozdělit do tří farmakodynamických kategorií (156):

- a) Time-dependentní ATB - jejichž 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. betalaktámová antibiotika, karbapenemy, klindamycin, linezolid, erytromycin.
- b) Koncentračně-dependentní ATB - jejichž účinek je závislý na koncentraci (C_{max}/MIC). Maximální sérová koncentrace u těchto antibiotik úzce souvisí s intenzitou a délkou baktericidního účinku. Patří sem aminoglykozidy, metronidazol.
- c) AUC_{24}/MIC dependentní ATB - jejichž baktericidní účinek závisí na ploše pod křivkou sérové koncentrace ve vztahu k MIC za 24 hodin. Dávkovací schéma závisí u těchto antibiotik na konkrétním léku a fyziologických parametrech pacienta ve vztahu ke změnám V_d a Cl. Patří sem fluorochinolony, vankomycin, azitromycin, tetracykliny.

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 methicillin rezistentního *Staphylococcus aureus* (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* (38).

5.3.1 Možností dávkování antibiotik při léčbě eliminačními technikami

Přesná dávkovací schémata pro léčbu jednotlivými ATB při různých typech intermitentních i kontinuálních eliminačních metod zatím nemáme k dispozici. Úvodní dávka antibiotika se neredukuje a při úvaze o potřebě úpravy udržovací dávky ATB v průběhu současné hemoeliminace napomůže srovnání s renální clearancí.

Při intermitentní hemodialýze lze závislost dialyzační clearance léku (Cl_D) na jeho molekulové hmotnosti (MW) kvantitativně odhadnout porovnáním s dialyzační clearancí močoviny (Cl_{urea}):

$$Cl_D = Cl_{urea} \times 60 / MW \quad (173)$$

Kvantitativní pohled na eliminaci léků dialýzou vychází z předpokladu, že účinná dialýza ovlivňuje především celkovou clearancí zařazením nové eliminační cesty. Clearance léku během dialýzy je součtem clearance mimo dialýzu a clearance dialyzační:

$$Cl_{celková\ během\ dialýzy} = Cl_{mimo\ dialýzu} + Cl_D \quad (173).$$

V průběhu léčby IHD lze předpokládat větší efektivitu na clearanci léku v kratším časovém intervalu oproti kontinuální náhradě eventuálně změny v distribučním objemu léku intra- a mimodialyzačně. Údaje z literatury o clearanci léků v průběhu IHD léčby různými typy membrán je vhodné v praxi interpretovat opatrně. Přesto mají teoretické úvahy založené na zobecněných literárních údajích v praxi své místo. Zejména pro predikci účinnosti dialýzy u předávkování některých léků a pro odhad množství léku ztraceného při dialýze abychom indikovaný lék, např. antibiotikum, po dialýze doplnili (173).

Úvodní dávka léku je obecně stejná jako u pacientů bez renálního postižení pro žádoucí dosažení rychlého terapeutického účinku. Před stanovením udržovací dávky je nezbytné zjistit podíl renální clearance na celkové eliminaci léků. Udržovací dávkování léků při renální

insuficienci může být upraveno prodloužením dávkovacího intervalu nebo redukcí jednotlivé dávky či kombinací obou principů. Pro výpočet dávkovacího intervalu antibiotika můžeme použít následující rovnici:

$$\text{Dávkovací interval} = \text{fyziologická } Cl_{\text{kreat}} \times \text{běžný dávkovací interval} / Cl_{\text{kreat}} \text{ pacienta (73).}$$

Rovněž redukcí jednotlivé dávky léku můžeme stanovit podle vzorce:

$$\text{Udržovací dávka} = Cl_{\text{kreat}} \text{ pacienta} \times \text{běžná dávka} / \text{fyziologická } Cl_{\text{kreat}} \text{ (73).}$$

Prodloužení dávkovacího intervalu může vést k subterapeutickým hladinám a snížení jednotlivé dávky zase k víceméně konstantním ale možným toxickým údolním hladinám léků.

Vliv extrakorporální CRRT eliminace se uplatňuje u antibiotik, jež jsou za normálního stavu dominantně eliminována ledvinami, mají malý distribuční objem blízký objemu extracelulární tekutiny (ECT) a nízkou schopnost vazby na proteiny. U těchto antibiotik je třeba dávkování potencovat. Pro hrubý odhad velikosti navýšení udržovací dávky při CRRT lze použít údaj, že extrakorporální clearance CVVH s Q_f 2000 ml/hod (= cca 29 ml/kg t.hm/h) odpovídá přibližně glomerulární filtraci vyjádřené clearancí kreatininu 0,3–0,5 ml/s (137).

Pro výpočet dávky v průběhu CVVH léčby doporučuje Boumann et al použít následující rovnici s kalkulací nonrenální (Cl_{NR}) a CVVH clearance (Cl_{CVVH}) k celkové normální clearanci ($Cl_{\text{normální}}$):

$$D_{CVVH} = D_{\text{normální}} \times (Cl_{NR} + Cl_{CVVH}) / Cl_{\text{normální}} \text{ (26)}$$

Další způsob určení dávky ATB při CRRT léčbě je výpočet na základě znalosti dávkování pro anurické pacienty s určením koeficientu násobení udržovací dávky (MDMF):

$$\text{MDMF} = 1 / (1 - Fr_{CVVH}) \text{ (26)}$$

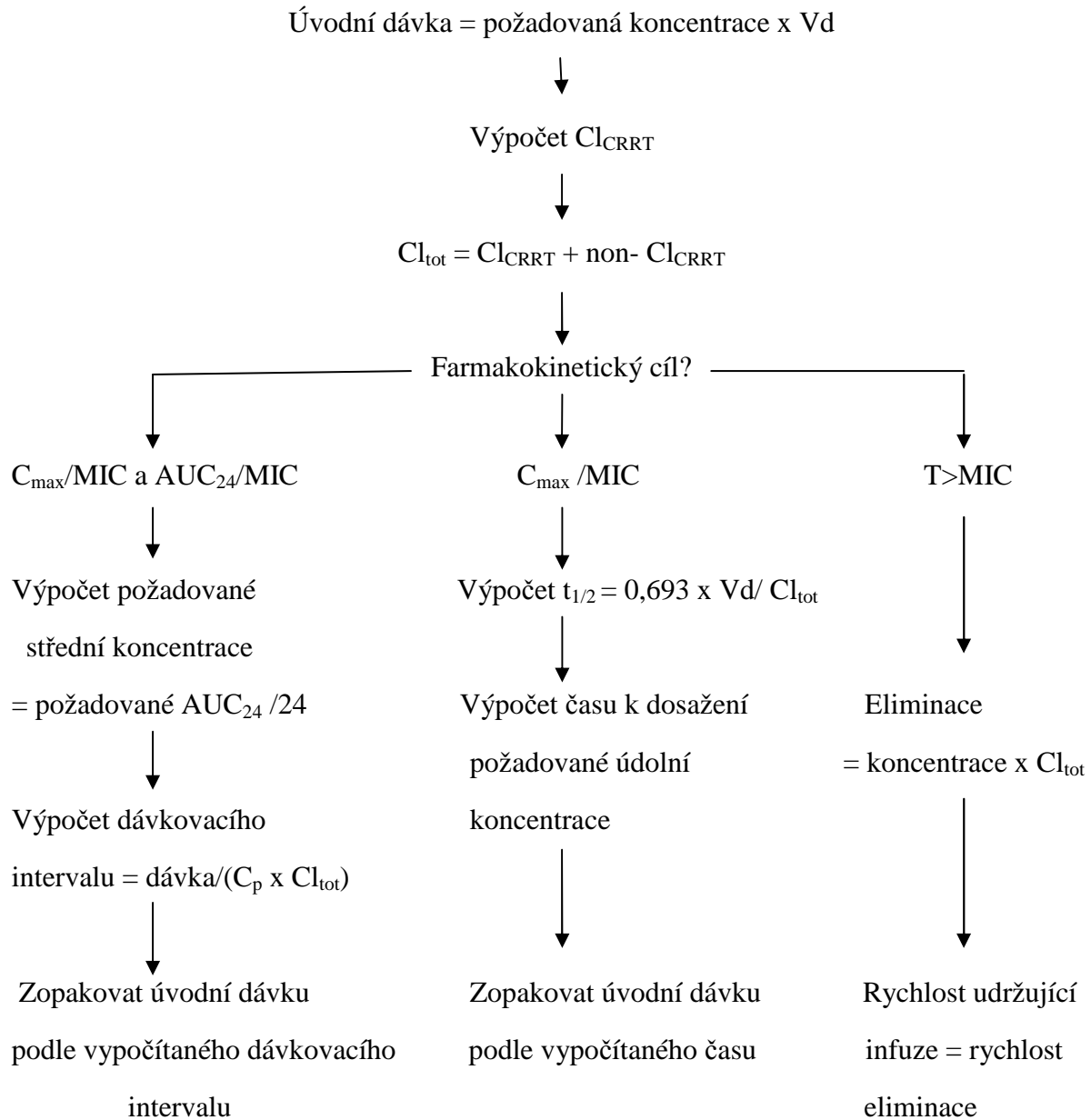
$$D_{CVVH} = D_{\text{anurie}} \times \text{MDMF} \text{ (26)}$$

Kde Fr_{CVVH} je dávka frakční CVVH clearance.

Alternativně u anurického pacienta může být dávkovací interval (T_{anurie}) následně upraven:

$$\text{Interval}_{CVVH} = T_{anurie} / \text{MDMF} \quad (26).$$

Choi et al. doporučuje při úvaze o úpravě dávkování antibiotika aplikovaného při CRRT léčbě použít následující algoritmus (0):



kde Cl_{tot} je celková clearance léku, C_p je plazmatická koncentrace léku.

Pro různé typy hemoeliminací jsou přístupné vzorce k výpočtu CRRT clearance podle znalostí průtoku krve, dialyzátu, dávky filtrace a Sc a Sd koeficientu viz tabulka č.4 .

Tabulka č.4 Výpočet CRRT clearance podle typu zvolené metody (0).

Metoda CRRT	Výpočet CRRT clearance
CVVH – postdiluční forma	$Q_f \times Sc$
CVVH – prediluční forma	$Q_f \times Sc \times Q_b / (Q_b + Q_{rep})$
CVVHD	$Q_d \times S_d$
CVVHDF	$(Q_f + Q_d) \times S_d$

Q_f – průtok ultrafiltrátu, Sc – Sieving koeficient, Q_b – krevní průtok, Q_{rep} – rychlost predilučního substitučního průtoku, Q_d – rychlost dialyzačního průtoku

Pro výpočet suplementace dávky ATB v průběhu CRRT léčby pokud se významně podílí (>25-30% z celkové clearance) na eliminaci léku lze použít vzorec:

$$D = D_N \times (Cl_{anurie} + Cl_{CRRT}) / Cl_N \quad (29)$$

kde D_N je normální dávka léku, Cl_{anurie} je clearance u anurického pacienta a Cl_N je normální clearance léku. Schetz et al. doporučuje při CVVH upravit dávkování léků podle vzorce:

$$D = D_N \left\{ Cl_{NR} + (UFR \times Sc) / Cl_N \right\} \quad (167)$$

kde Cl_{NR} je nonrenální clearance léku, UFR je dávka ultrafiltrace, Sc je Sieving koeficient, Cl_N je normální celková clearance léku. Při všech dalších typech CRRT lze upravit dávku antibiotika podle následující rovnice:

$$D = D_{anurie} / 1 - \{ Cl_{EC} / Cl_{EC} + Cl_{NR} + Cl_R \} \quad (167)$$

kde D_{anurie} je doporučená dávka pro anurického pacienta, Cl_{EC} je extrakorporální clearance a Cl_R je renální clearance léku.

Problém v klinické praxi nastává, pokud se změní dávka eliminace, nebo se procedura z různých důvodů ukončí, eventuálně se při dosažení hemodynamické stability, či obnovení diurézy přechází z kontinuální na intermitentní léčbu.

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 vancomycinu a aminoglykozidů, 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 provedených studií na konkrétním typu RRT metody či 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 co možná nejvíce vyrovnaného vnitřního prostředí.

Upravuje se délka trvání hemodialýzy ve smyslu tzv. extendované denní hemodialýzy, takže všechna dostupná data ohledně antibiotické terapie nelze zovšeobecnovat. Výzkum v této oblasti, zejména s dávkováním antibiotik při vysokoobjemových náhradách funkcí ledvin bude dále pokračovat.

5.4. Vybraná nejčastěji používaná antibiotika se změnami farmakokinetiky u septických pacientů s AKI a nutností RRT léčby

5.4.1. β – laktámová antibiotika (peniciliny a cefalosporiny)

Antibiotika β – laktámového typu patří k velmi často používaným lékům u septických pacientů se širokým terapeutickým oknem zejména při předpokládané gramnegativní infekci u pacientů na JIP. Baktericidní účinek těchto typů antibiotik závisí na čase nad minimální inhibiční koncentraci ($T > MIC$) daného patogenu.

Prahová hodnota MIC pro aktivitu β -laktámových antibiotik je $T > 4 \times MIC$ v 70% doby dávkového intervalu pro ceftazidim a cefepim. Pro léčbu infekcí vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* je práh senzitivity u těchto ATB stanoven podle European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) na $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ (33).

Všechna β -laktámová antibiotika inhibují tvorbu bakteriální buněčné stěny v konečném stadiu syntézy peptidoglykanu, čímž vedou k rozkladu bakteriální stěny a usmrcení bakterie. Mají obecně malou molekulovou hmotnost ($< 800 \text{ Da}$), malý distribuční objem ($V_d \leq 0,3 \text{ l/kg}$) a nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny s výjimkou ceftriaxonu (90 - 95%) a oxacilinu (90-96%) (64). Patří mezi hydrofilní léky s rychlou počáteční distribucí v extracelulární tekutině s predominantní renální clearancí, jejichž $T > MIC$ závisí na eliminačním poločase a sérové koncentraci ATB. Oba farmakokinetické parametry V_d a Cl jsou témeř vždy u septických pacientů zvýšené zejména při zvýšeném renálním průtoku (61). Zvýšení V_d vede k prodloužení $t_{1/2}$ a naopak zvýšení Cl sníží čas expozice ATB na patogen (66). Všechna β -laktámová antibiotika jsou ve značném množství eliminována v průběhu IHD i CRRT s výjimkou oxacilinu a ceftriaxonu (64).

U septického AKI dochází nejen ke změnám glomerulární filtrace ale i tubulárního transportu a reabsorpce. Pacienti s akutním renálním poškozením mají obecně variabilní renální funkce a v různé míře zachovanou diurézu. Antibiotika β -laktámové řady jsou vylučována organickým anionickým transportérem typu I a teoreticky by dávkovací režim, který bere v úvahu pouze změnu glomerulární filtrace bez ohledu na tubulární reabsorpci mohl vést ke změnám v expozici léků (130).

Typickým širokospektrálním ATB ze skupiny cefalosporinů 3. generace je ceftazidim s prokázanou účinností na gramnegativní (např. *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*) i grampozitivní (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*) bakteriální kmeny. Kmeny produkující betalaktamázu

širokého spektra (ESBL) jsou na ceftazidim zpravidla vždy rezistentní. Pro perorální nevstřebatelnost je ceftazidim aplikován pouze parenterální cestou a méně než 10% léku je vázáno na plazmatické bílkoviny. Koncentrací v séru převyšujících MIC pro běžné patogeny lze dosáhnout i v tělesných tkáních, jako jsou kosti, srdce, žluč, sputum, komorový mok a synoviální, peritoneální a pleurální tekutina. 80 - 90% podané dávky ceftazidimu je eliminováno v nezměněné formě glomerulární filtrací za 24 hodin. U pacientů bez renálního postižení je eliminační poločas ceftazidimu po intravenózním nebo intramuskulárním podání 2 hodiny. Distribuční objem je 0,25 l/kg a Sc 0,88. Maximální doporučená dávka u pacientů s normálními renálními funkcemi je podle aktuálních dat 6 g/24 h (79).

Při poklesu glomerulární filtrace u pacientů s poškozením ledvin je obvykle nutná úprava dávkovacího režimu léku. Potřebu úpravy dávkování ceftazidimu u kriticky nemocných pacientů s AKI a odlišnosti ve farmakokinetice je popisováno ve více studiích. Kinowski et al v r.1993 sledoval změny farmakokinetiky ceftazidimu u 4 septických oligoanurických pacientů léčených intermitentní hemofiltrací. Metoda byla provedena s použitím polyamidové membrány FH 88 H (velikost vláken 215 μ m) s krevním a s filtračním průtokem 300 ml/min a délkou procedury 10-12 h a úvodní dávkou ceftazidimu 1,0 g parenterálně. Celková Cl ceftazidimu v průběhu hemofiltrace byla $74,2 \pm 11,2$ ml/min a $t_{1/2}$ se pohyboval v hodnotách $2,8 \pm 0,69$ h v porovnání s interhemofiltrací periodou kdy Cl byla $7,4 \pm 16,8$ ml/min a $t_{1/2}$ byl v rozmezí 9-43,7 h. V průběhu studie se C_{min} pohybovala v rozmezí 1-39 mg/l a C_{max} kolem 69 mg/l. Pacienti dostávali ATB 2 hodiny před počátkem procedury a vyžadovali aplikaci další dávky již v průběhu hemofiltrace pro významný pokles sérových hladin (102).

Autoři Sato et al. popisují farmakokinetiku ceftazidimu v průběhu kontinuální hemodiafiltrace u 3 septických anurických pacientů. Metoda byla provedena s vysokopropustnou membránou PANFLO APF-06 D (0,6 m^2) s filtračním průtokem 1000-1100 ml/h a krevním průtokem 100 ml/min. Po 6 hodinách od aplikace klesla koncentrace ceftazidimu z C_{max} ($77,5 \pm 31,4$ μ g/ml) na $26,2 \pm 2,5$ μ g/ml. Eliminace ceftazidimu byla $18,6 \pm 29,9\%$ a $t_{1/2} = 6,86$ h v průběhu 12 hodinové léčby. V závěru studie doporučují autoři při výběru tohoto typu terapie dávku ceftazidimu u anurických septických pacientů 1,0 g/den (161). V recentní práci autorů Matzke et al. je porovnána clearance ceftazidimu při 12 hodinové CVVH a CVVHD s použitím 3 typů membrán (polysulfonová, polymethylmetakrylátová a akrylonitrilová) u 8 pacientů s terminální renální insuficiencí. Clearance ceftazidimu v této studii nezávisela na typu membrány při CVVH metodě, pouze na zachovaných renálních funkcích. Naopak při léčbě CVVHD byla signifikantně vyšší Cl ceftazidimu při použití polysulfonové membrány.

U všech pacientů po podání úvodní dávky 1,0 g bylo nutné podání udržovací dávky v průběhu léčby v závislosti na reziduální renální funkci (124).

Další skupina autorů doporučuje při CVVH s dávkou filtrace 35 ml/kg/h u akutního poškození ledvin úvodní dávku ceftazidimu 2,0 g parenterálně s udržovací dávkou 2 g á 8 h (137). Pro vysokoobjemové filtrace dostupná data v literatuře chybí.

Běžně a často používaným ATB ze skupiny cefalosporinů 4. generace je cefepim s 16-19% vazbou na plazmatické bílkoviny, malým distribučním objemem a $t_{1/2}$ přibližně 2,3 h u pacientů s normálními renálními funkcemi (11). Cefepim je primárně vylučován ledvinami v nezměněné formě glomerulární filtrací. Požadovaný farmakodynamický ukazatel terapie je $T > MIC$ ve 100% dávkovacího intervalu u citlivého patogenu s $MIC \leq 8$ mg/l. Eliminační metody u tohoto ATB mohou zásadním způsobem ovlivnit žádoucí efekt léčby. In vitro studie popisují Sc cefepimu při použití akrylonitrilové a polysulfonové membrány při CVVH (0,95 versus 0,90) a CVVHDF (0,82 versus 0,92) zjištěné i ve studii u 4 kriticky nemocných septických pacientů. Autoři popisují nižší clearance ceftazidimu u CVVH než CVVHDF (15-40% versus 35-59%) resp. (121,3 ml/min a 108 ml/min) a doporučují aplikovat cefepim ve vysokých dávkách 2,0 g á 8 h při léčbě pacientů uvedenými eliminačními náhradami (94).

5.4.2. Meropenem

Meropenem je karbapenem s prokázaným širokým spektrem účinku na gramnegativní (např. *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Neisseria meningitidis*) i grampozitivní bakterie (např. *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* citlivý na methicillin, *Streptococcus pneumoniae*). Snadno penetruje dovnitř bakterií a inhibuje syntézu bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin. S účinností meropenemu nejlépe koreluje hodnota $T > MIC$. V predklinických modelech prokázal meropenem baktericidní aktivitu, pokud plazmatické koncentrace překročily MIC patogenu po dobu asi 40% dávkovacího intervalu (82) resp. $T > 4 \times MIC$. Prahová hodnota senzitivity pro *Pseudomonas aeruginosa* je podle doporučení EUCAST 2 μ g/ml (33). Data z humánních studií navrhuji udržující koncentraci meropenemu v delším časovém intervalu nad MIC resp. 100% $T > 5 \times MIC$ (6). Zejména u kriticky nemocných pacientů v těžkém septickém stavu.

V průběhu léčby grampozitivních bakterií vykazují karbapenemy i malý postantibiotický efekt, který se neprokázal u gramnegativních kmenů (31). I když je v léčbě septického pacienta požadované častější dávkování nebo podávání v kontinuální infuzi s ohledem na in

vitro data, lze se úpravou dávkování vyhnout koncentračně závislé toxicitě (36). MIC meropenemu pro citlivé bakterie je ≤ 4 mg/l. Tato hodnota reprezentuje požadovanou údolní koncentraci u kriticky nemocných pacientů, zejména pokud není znám patogen a MIC (62). Průměrný plazmatický poločas u zdravých jedinců je přibližně 1 h, distribuční objem je 0,25 l/kg a průměrná clearance je 287 ml/min. U septických pacientů dochází běžně ke zvýšení Vd až na hodnotu 27 l. Průměrná vazba na plazmatické bílkoviny je ve 2% a není závislá na koncentraci léku. Po parenterálním podání 1,0 g meropenemu ve 30 minutové infuzi je průměrná hodnota $C_{\max} = 49$ μ /ml a $AUC = 62,3$ μ g.h/ml. Meropenem je eliminován v 70% renálně v nezměněné formě glomerulární filtrací a tubulární sekrecí v průběhu 12 hodin od aplikace. Stolicí se vyloučí asi 2% podané dávky (82). Studie s meropenemem demonstrují vysoký Sc (0,95-1,1) a klinicky významnou eliminaci v průběhu léčby eliminačními náhradami funkce ledvin. (0, 174)

Renální insuficience vede při léčbě meropenemem ke zvýšení plazmatické AUC a prodloužení $t_{1/2}$. U pacientů se zhoršením renálních funkcí při poklesu glomerulární filtrace pod 30 ml/min dochází ke zvýšení non-renální (převážně hepatální) clearance z 20% na >50% (89).

Kielstein et al popisuje farmakokinetiku meropenemu u 10 kriticky nemocných pacientů léčených EDD s polysulfonovou high-fluxovou membránou F60S (1,3 m²). Úvodní dávka meropenemu byla 1,0 g parenterálně 6 hodin před zahájením EDD léčby. V této studii byl $t_{1/2}$ meropenemu kratší než bývá u anurických pacientů resp. 8,7 h. Distribuční objem se pohyboval v hodnotách přibližně 0,72 l/kg, a množství celkově odstraněného meropenemu bylo 51%. Obdobné výsledky byly zjištěny i při CRRT léčbě. Autoři doporučovali terapeutický monitoring léčiva a dávkování 0,5 - 1,0 g meropenemu á 8 h (0).

Změny farmakokinetiky meropenemu u 10 kriticky nemocných pacientů s AKI i chronickou renální insuficiencí léčených 8 hodinovou SLEDD popisuje recentní práce autorů Desphande et al. Všichni sledovaní pacienti byli oligoanurictí, ke každé proceduře byla použita polysulfonová mebrána AV 400 (0,7 m²). Krevní a dialyzační průtok byl řízen podle individuálních potřeb pacienta a pohyboval se kolem 150 ml/min. Průměrná eliminace meropenemu byla $79 \pm 7,3\%$ a zjištěný eliminační poločas $3,6 \pm 0,8$ h. Signifikantně větší množství meropenemu bylo odstraněno v prvních 4 hodinách SLEDD. Údolní plazmatická koncentrace (C_{\min}) byla $4 \pm 1,6$ μ g/ml. Autoři doporučovali u tohoto typu terapie na základě zjištěných farmakokinetických parametrů dávkování meropenemu 1,0 g á 12 h (46).

Valtonen et al. doporučují ve své studii u 6 kriticky nemocných pacientů s akutním renálním poškozením léčených CVVH nebo CVVHDF s polysulfonovou membránou AV 400S (0,7m²) a dávkou filtrace nebo dialýzy 1000 a 2000 ml/h upravit dávku meropenemu při CVVHDF režimu na 1,0 g á 12 hodin a při CVVH na 500 mg á 8 h (187).

Další skupina autorů doporučuje při CVVH s dávkou filtrace 35 ml/kg/h podávat meropenem v úvodní dávce 1-2 g intravenózně s udržovací dávkou 1,0 g á 8-12 h (137).

Ve studii autorů Bilgrami et al. u 10 kriticky nemocných septických (medián APACHE II byl 25) oligonanurických pacientů léčených vysokoobjemovou kontinuální veno-venozní hemofiltrací (HVCVVH) s dávkou filtrace nad 4 l/h byla sledována farmakokinetika meropenemu při léčbě sepse vyvolanou bakteriálním kmenem *Burkholderia pseudomalei*. Autoři použili k provedení vysokoobjemové hemofiltrace membránu AN 69 (2,15 m²). Úvodní dávka meropenemu byla 1,0 g á 8 h intravenózně, kterou autoři považovali za postačující pro bakterie s podobnou citlivostí jako *Burkholderia pseudomalei* u tohoto typu eliminační léčby při zjištěné střední hodnotě celkové clearance meropenemu 6,0 (5,2-6,2) l/h (20).

5.4.3. Piperacilin-tazobactam

Piperacilin je širokospektrální semisyntetický penicilin s malou molekulovou hmotností 539 kDa, jehož baktericidní účinek je zprostředkován inhibicí syntézy septa a buněčné stěny bakterie. Tazobactam je β -laktám strukturálně podobný penicilinům, jenž je inhibitorem mnoha β -laktamázy, které často způsobují rezistenci na peniciliny a cefalosporiny bez prokázaného inhibičního účinku na metalo- β -laktamázy. Tazobactam rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu, které tím zahrnuje mnoho bakterií produkujících β -laktamázu, jež získaly rezistenci k samotnému piperacilinu (84). Hlavní farmakodynamický ukazatel účinnosti piperacilinu je čas nad MIC citlivého patogenu (T>MIC). Prahová hodnota MIC pro maximální účinnost piperacilinu-tazobactamu při léčbě gramnegativních infekcí je T>4xMIC v 50% doby dávkovacího intervalu. Prahová hodnota citlivosti pro MIC *Pseudomonas aeruginosa* je definována podle EUCAST $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ (33).

Piperacilin – tazobactam má prokázanou účinnost na grampozitivní (např. *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* citlivý k methicillinu, *Streptococcus pyogenes*) i gramnegativní (např. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter coseri*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakterie.

Vazba piperacilinu – tazobactamu na plazmatické bílkoviny je nízká resp. 16% a distribuční objem je přibližně 0,3 l/kg. Eliminován je predominantně renálně v 65-70% glomerulární filtrací a tubulární sekrecí (64). Poločas eliminace z plazmy po podání jedné nebo více dávek piperacilinu/tazobactamu zdravým osobám se pohyboval od 0,7 do 1,2 h, přičemž nebyl ovlivněn dávkou nebo délkou trvání infuze. Poločas eliminace léku se prodlužuje se snižující se clearance kreatininu. Při Cl kreatininu nižší než 20 ml/min je prodloužení dvojnásobné u piperacilinu a čtyřnásobné u tazobactamu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (84). Cl piperacilinu-tazobactamu je podle populační průměrné hodnoty 0,34 ml/min/kg (84).

Farmakokinetika piperacilinu u chronicky hemodialyzovaných pacientů a u pacientů se stabilními renálními funkcemi je popsána ve více studiích (63, 58). U tohoto typu pacientů dochází ke 40-80% eliminaci piperacilinu eliminační metodou s 10% rebound koncentrace léku po hemodialýze. Autoři doporučují dávkování samotného piperacilinu 1-2 g á 6 h k prevenci možného nežádoucího poddávkování.

Recentní studie autorů Connor et al. popisuje farmakokinetiku piperacilinu-tazobactamu u 19 kriticky nemocných pacientů léčených CVVHD s dávkou dialýzy 25-30 ml/kg/h s použitím polyacrylonitrilové a polysulfonové membrány. Úvodní dávka ATB byla 3,0 g piperacilinu a 375 mg tazobactamu á 8-12 h. Autoři zjistili měřením koncentrací ATB v dialyzátu významnou korelaci ($r^2 = 0,91$ u piperacilinu a $r^2 = 0,92$ u tazobactamu) mezi volnou plazmatickou frakcí léku a koncentrací v dialyzátu. Koncentrace ATB v dialyzátu tím může napomoci k odhadu volné nevázané plazmatické frakce léku s možností adekvátní úpravy dávkování (35).

Valtonen et al. srovnává farmakokinetiku piperacilinu-tazobactamu u 6 kriticky nemocných pacientů s AKI léčených CVVH nebo CVVHDF v dávce filtrace resp. dialýzy 1 a 2 l/h v průběhu 12 hodinové léčby. Autoři použili k provedení procedury polysulfonovou membránu AV 400S (0,7 m²) a jednotlivá dávka léku byla 4 g piperacilinu a 500 mg tazobactamu intravenózně. Celková clearance piperacilinu v průběhu CVVH (3,89±1,23 l/h) byla signifikantně nižší oproti Cl v průběhu CVVHDF 1 l/h (5,06±1,68 l/h) nebo 2 l/h (5,48±2,11 l/h) (P<0,05). Korespondující Cl tazobactamu byly 2,42±0,75, 3,13±0,66 a 3,75±1,43 l/h. Eliminace piperacilinu a tazobactamu v průběhu 12 h byla ve 29% a 37% při CVVH a 42% a 57% při CVVHDF s dávkou filtrace/dialýzy 1 l/h a 46% a 69% při CVVHDF s dávkou filtrace/dialýzy 2 l/h. Autoři doporučují dávkování piperacilinu – tazobactamu 4,5 g á 8 h na základě zjištěných farmakokinetických údajů při léčbě uvedenými CRRT modalitami (0).

Novák et al. doporučují dávkování piperacilinu-tazobactamu při CVVH s dávkou filtrace 35 ml/kg/h 4,5 g á 8 h parenterálně (137).

5.4.4. Chinolony (ciprofloxacin)

Ciprofloxacin je fluorovaný derivát kyseliny cholinkarbonové s piperazilynovou a cyklopropylovou skupinou. Ciprofloxacin má baktericidní aktivitu, která je způsobená inhibicí bakteriální DNA gyrázy, výsledkem čehož je interference s funkcí bakteriální DNA (80). Je účinný v léčbě gramnegativních (např. *Aeromonas species*, *Branhamella catarhalis*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter species*, *Edwarsiella tardis*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Haemophilus species*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella species*, *Legionella species*, *Listeria monocytogenes*) i gram pozitivních (např. *Corynebacterium species*, *Staphylococcus species*) bakterií, s prokázanou vyšší účinností na gramnegativní bakterie (80, 168). Po perorální aplikaci je vstřebáván ze 70%. Eliminační poločas je po intravenózním podání 3-4 h s 30% vazbou na plazmatické bílkoviny. Ciprofloxacin je v těle zčásti metabolizován v játrech a po intravenózním podání je vylučován v 55% aplikované dávky především renálně glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Renální clearance se pohybuje v rozmezí 180-300 ml/kg/h (80). Část z podaného ATB se vylučuje žlučí, významný podíl je secernován střevní sliznicí a eliminován stolicí (168). Distribuční objem ciprofloxacinu je velký, přibližně 2-3 l/kg z důvodu široké distribuce léku v tělesných tkáních (80).

Ciprofloxacinová baktericidní aktivita je koncentračně dependentní s požadovaným poměrem C_{max}/MIC 1:10 (148), ale recentní doporučení pro adekvátní farmakoterapii gramnegativních infekcí je dosažení požadovaného poměru $AUC_{24}/MIC > 125$ (57). Pro optimalizaci léčby fluorochinolony je vhodné sledovat oba farmakodynamické parametry. Úprava dávkování ciprofloxacinu by měla být provedena u pacientů se zhoršením renálních funkcí a i když velký distribuční objem nemá u kriticky nemocných pacientů tak velký vliv na jeho farmakokinetiku, k dosažení požadovaných farmakodynamických ukazatelů je nutné dávkování 400 mg á 8 h parenterálně. Autoři Malone et al ve studii s ciprofloxacinem v jednorázovém podání 400 mg/den u kriticky nemocných pacientů léčených CVVH s dávkou filtrace 540-1250 ml/h hodnotí podíl Cl_{CRRT} k celkové Cl léku v rozmezí 6-37% a $t_{1/2}$ v rozmezí 9-38 h. Autoři doporučují dávku ciprofloxacinu 400 mg/den při léčbě infekce způsobenou *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů léčených uvedeným typem eliminační metody (118).

Wallis et al. popisuje farmakokinetiku ciprofloxacinu při dávce 200 mg á 8 h parenterálně u 6 kriticky nemocných pacientů s AKI léčených CVVHDF s dávkou filtrace 2 l/h a dialýzy 1 l/h s použitím hemofiltru AN69 HF. Podíl CVVHDF na celkové CI byl $21 \pm 10\%$. Celková CI ciprofloxacinu v této studii byla $12,2 \pm 4,3$ l/h. Údolní koncentrace se pohybovala v průměru $0,7 \pm 0,3$ mg/l a AUC_{24} v rozmezí od 21 do 55 mg.h/l. Autoři této studie považovali 600 mg ciprofloxacinu/den za postačující dávku u kriticky nemocných pacientů s AKI u tohoto typu eliminační léčby (194).

Novák et al. doporučuje u kriticky nemocných septických pacientů léčených CVVH s dávkou filtrace 35 ml/kg/h úvodní dávku ciprofloxacinu 400 mg intravenózně s udržující dávkou 200-400 mg á 12 h (137).

U kriticky nemocných septických pacientů při léčbě ciprofloxacinem Conil et al. doporučuje vysoko dávkovanou léčbu resp. 800 mg á 8 h intravenózně k dosažení obou požadovaných farmakodynamických parametrů a terapeutický monitoring hladin (34).

5.4.5. Metronidazol

Metronidazol je baktericidní antibiotikum s mechanismem účinku na inhibici syntézy nukleových kyselin anaerobních bakterií (např. *Bacteroides species*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium species*, *Eubacterium species*, *Peptococcus species* a *Peptostreptococcus species*) a prvoků (*Entamoeba histolytica*). Po krátkodobé intravenózní infuzi dosahuje sérových hladin 13-15 mg/l, biologický poločas je 7 h a vazba na plazmatické bílkoviny 15%. Distribuční objem metronidazolu je 0,8 l/kg. Dobře penetruje do tkání s dosažením vysokých koncentrací v likvoru, slinách, peritoneální dutině, vaginálním sekretu a mateřském mléce. Metronidazol je intenzivně metabolizován v játrech a eliminován ledvinami během 5 dní, kde se nachází 30% podané dávky (83,168). Patří mezi koncentračně dependentní antibiotika, u nichž je MIC patogenu in vitro prakticky totožná s minimální baktericidní koncentrací s MIC_{90} 0,125-6,25 µg/ml (83).

Farmakokinetickou analýzu metronidazolu v průběhu intermitentní hemodialýzy u 9 chronicky hemodialyzovaných pacientů prezentuje Lau et al. s použitím cuprophanové a celulosové membrány ($0,7-1,8$ m²) s dialyzačním průtokem 575 ml/min a krevním průtokem v rozmezí 150-250 ml/min. Zjištěná CI metronidazolu při použití celulosové membrány byla $106,9 \pm 16,3$ ml/min a $72,1 \pm 17,3$ ml/min při použití membrány cuprophanové. Metronidazol a jeho metabolity patří k látkám vysoce dialyzovatelným zejména v závislosti

na typu použité membrány a autoři doporučovali dávku 500 mg parenterálně á 6 h s eventuální úpravou dávky u pacientů v závažném septickém stavu (108).

Další studie s metronidazolem byla provedena u 29 pacientů se zhoršenými renálními funkcemi (z toho 10 chronicky hemodialyzovaných). Eliminační poločas metronidazolu a jeho metabolitů byl u renální insuficience signifikantně prodloužený až na 34 h. Ve skupině nedialyzovaných pacientů s poklesem glomerulární filtrace <10 ml/min docházelo k nežádoucí akumulaci léku a jeho metabolitů, přičemž metabolity metronidazolu byly aktivně odstraňovány v průběhu hemodialýzy (75).

Data o vlivu kontinuálních náhrad na eliminaci metronidazolu nejsou dostatečná a dávka není doposud přesně stanovená.

Novák et al. při CVVH s dávkou filtrace 35 ml/kg/h u kriticky nemocných septických pacientů s AKI doporučují metronidazol v úvodní dávce 7,5 mg/kg s udržovací dávkou 7,5 mg/kg á 8 h parenterálně (137).

Pro další antibiotika např. makrolidy (clarithromycin, azithromycin), tetracykliny, clindamycin, linezolid nejsou v literatuře dostatečná data k popisu nutnosti úpravy dávkování v průběhu eliminačních náhrad renálních funkcí.

6.0. Teoretická východiska práce

6.1. Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti vankomycinu

Vankomycin je glykopeptidové baktericidní antibiotikum s dominujícím účinkem na *Stafylokoky* včetně methicillin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptokoky* a eventuálně *Enterokoky*. Aplikuje se pouze parenterálně pro perorální nevstřebatelnost (30). Jedinou výjimkou je clostridiová pseudomembranózní enterokolitida, kdy je doporučováno perorální podání s účinkem pouze na střevní sliznici. Parenterální aplikace by měla trvat minimálně 60 minut k prevenci vzniku tzv. red man syndromu, jenž vzniká uvolněním endogenních mediátorů a způsobuje zčervenání kůže. Někdy bývá nesprávně hodnocen jako alergická reakce po podání léku. Rychlé intravenózní podání vankomycinu může vyvolat pokles krevního tlaku a kardiální zástavu s oběhovým selháním (168). Vankomycin se řadí 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 $AUC/MIC \geq 400$ a údolní koncentrace $C_{min} > 10$ mg/l těsně před aplikací další dávky. U MRSA kmenů citlivých na vankomycin jsou požadovány vyšší hodnoty údolní koncentrace resp. $C_{min} > 15$ mg/l (160). Výskyt VRSA (vankomycin rezistentních *Staphylococcus aureus*) kmenů je spekulativně dáván do souvislosti se subterapeutickým dávkováním vankomycinu (132, 170). Přítomnost těchto kmenů je popisována u pacientů v dlouhodobém dialyzačním režimu (32). Po intravenózní 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, pohybující se mezi 0,5 až 1,0 l/kg (30). Na rozdíl od aminoglykozidů má 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. $Sc = 0,5-0,9$ a jen v nepatrném množství podléhá metabolismu. Po parenterálním podání se vylučuje téměř kompletně jako mikrobiologicky aktivní látka (přibližně 75-90% během 24 hodin) renální glomerulární filtrací. Biliární exkrece je nevýznamná (méně než 5% aplikované dávky). Pacienti s poruchou renálních funkcí vylučují látku pomaleji, čímž se prodlužuje její

biologický poločas. Ale rozdíly v eliminaci léku jsou i mezi pacienty s akutním a chronickým renálním postižením. U pacientů s AKI se na vylučování vankomycinu významnou měrou podílí také non-renální clearance tj. přibližně 16 ml/min, rozsah od 3,8 – 23,3 ml/min (30). Při přetrvávání renální insuficience se podíl non-renální clearance snižuje a clearance vankomycinu dosahuje hodnot přibližně stejných, jež jsou popisovány u 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 minimalizaci možnosti vzniku nefrotoxicity (160). Nefrotoxicita vankomycinu je potenciálně reverzibilní s úpravou stavu po ukončení antibiotické terapie. Vyšší riziko nefrotoxicity je obecně při konkomitantní terapii s aminoglykozidy, nebo s amphotericinem B. Může se častěji vyskytovat při patologických stavech, zejména při peritonitidě, neutropenii a její riziko se zvyšuje s věkem pacienta (30). Podle posledních dat se nefrotoxicita vankomycinu vyskytuje u 10-20% a 30-40% pacientů léčených konvenční nebo vysokodávkovanou terapií. Nejpravděpodobnějším mechanismem vzniku vankomycinem indukované nefrotoxicity je zvýšená produkce kyslíkových radikálů a oxydativní stres. Vznik těchto faktorů je dáván do souvislosti s udržováním vysoké údolní koncentrace vankomycinu $C_{\min} > 20 \text{ mg/l}$ (51). V jiné práci je podrobněji popsán účinek vankomycinu na mitochondrie s produkcí superoxidu a aktivizací kaspázy. Terminálně vede celý tento komplikovaný enzymatický proces k renální tubulární apoptóze. Mitochondriálnímu komplexu je tedy přisuzován klíčový aspekt ve vzniku vankomycinem indukované nefrotoxicity (7). Méně častá je ototoxicita vankomycinu, obzvláště se vyskytující při intratekálním podávání léku a související s vysokými maximálními koncentracemi ATB v séru resp. $C_{\max} > 80 \text{ mg/l}$ (30).

6.2. Dávkování vankomycinu u pacientů léčených eliminačními náhradami renálních funkcí

Úvodní dávka a interval podávání jsou určeny s ohledem na klinický stav pacienta podle renálních funkcí, 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 beta-laktámová ATB u nemocných na JIP spojené se srovnatelným klinickým a mikrobiologickým účinkem (96). 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. Membrány polyakrylonitrilové a polysulfonové odstraňují vankomycin ve značném množství (149). U high-fluxové IHD při použití polysulfonové membrány je popisována clearance vankomycinu 20-50% podané dávky, u low - fluxové IHD je clearance menší než 20% (181). Ale naproti tomu najdeme práce, které upozorňují na neznámou redistribuci vankomycinu po ukončení hemodialýzy s možností menšího odstranění vankomycinu i při high-fluxové hemodialýze s možností rebound fenoménu (109). Vankomycin je zpravidla aplikován poslední hodinu hemodialýzy a udržovací dávka je stanovena podle prehemodialyzační koncentrace vankomycinu v séru (1). Porovnáním 3 typů dávkovacího režimu vankomycinu u hemodialyzovaných pacientů se zabývala studie autorů Mason et al se zjištěním, že dávkování v posledních 2 hodinách dialýzy v dávce 30 mg/kg je adekvátní k dávkování 15 mg/kg po dialýze (121). Farmakokinetiku vankomycinu u 70 chronických hemodialyzovaných pacientů při léčbě high-fluxovou polysulphonovou a polyacrylonitrilovou membránou popisuje ve své studii Barth et al. Autoři doporučují nasycovací dávku vankomycinu 20 mg/kg následovanou aplikací 500 mg/kg vankomycinu po každé hemodialýze. Pacienti byli v této studii hemodialyzováni 2-3x týdně (13).

Clearance vancomycinu v průběhu SLEDD u pacientů s AKI hodnotily dvě farmakokinetické studie. První studie popisovala farmakokinetiku vankomycinu při SLEDD trávající 24 hodin s low-fluxovou mebránou o velikosti účinné 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 hodin po aplikaci. Dávka 15 mg/kg byla znovu aplikována pokud hladina vankomycinu poklesla pod 20 µg/ml při odběru za 24 hod. Pro velkou interindividuální variabilitu pacientů se počas léku pohyboval v rozmezí 18-96 hodin (průměr 43 hodin). Autoři studie doporučovali kontrolu hladiny po 24 hodinách od aplikace vankomycinu (1). Druhá studie se SLEDD, která trvala 8 hodin 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 (1,0g) byla zahájena 12 hodin 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 hodinách od aplikace (0). Pro CRRT jsou v literatuře uváděná 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 hodin a u CVVH a CVVHD 10-15 mg/kg každých 24-48 hodin (44, 0). 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 hodin. Údolní koncentrace vankomycinu by měly být udržovány na hodnotách 15-20 mmol/l (137).

Problematika dávkování vankomycinu u pacientů s akutním poškozením ledvin léčených eliminačními technikami je obtížná a z uvedeného vyplývá, že každá studie vychází s víceméně jiným závěrem, který nelze zcela přesně aplikovat v běžné klinické praxi.

6.3. Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti gentamicinu

Gentamicin je aminoglykozidové baktericidní antibiotikum, jehož hlavní účinek je na G-negativní (např. *Escherichia coli*, *Proteus species*, *Pseudomonas species*, *Serratia species*, *Enterobacter species*, *Klebsiella species*) aerobní bakterie se závislostí na sérové koncentraci. U gentamicinu byla potvrzená účinnost v léčbě grampozitivních bakterií typu *Staphylococcus aureus* a *epidermidis* (30). Při léčbě G-negativních infekcí mají aminoglykozidy významný postantibiotický efekt, jenž působí bakteriostaticky na růst bakterií i po poklesu koncentrace pod MIC patogenu a umožňuje jejich dávkování v režimu 1x denně (30). Při perorální aplikaci se téměř nevstřebávají a používají se zejména pro parenterální terapii. Limitujícím, nezanedbatelným účinkem aminoglykozidů je jejich nefro- a ototoxicita. Rozsah mezi efektivními a toxickými hladinami je u tohoto typu antibiotik velmi úzký (40). Aminoglykozidy jsou primárně eliminovány glomerulární filtrací, přičemž část podaného množství je zpětně resorbována v proximálním tubulu. Polykationický gentamicin se váže na fosfolipidový anion buněčné membrány a pinocytosou je transportován intracelulárně. Kumulace léku v buněčných lyzozomech vede k jejich lýze, uvolnění lyzozomálních enzymů, buněčné smrti a akutní tubulární nekróze (134). Gentamicin je lék, jenž se podle posledních dat váže na calreticulin, nezbytný pro tvorbu glykozylovaných proteinů se vznikem komplexů, čímž přispívá ke vzniku nefrotoxicity (71).

Antibiotikum se kumuluje zejména v korové oblasti ledvin a jeho nefrotoxicita je prokázána snížením glomerulární filtrace, cylindriurií, proteinurií eventuálně zvýšením hladiny kreatininu a urey v krvi (168). 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.

Jiným faktorem podílejícím se na nefrotoxicitě gentamicinu je akumulace a redistribuce ve tkáních tzv. terminální fáze eliminace (165).

Dalším nežádoucím účinkem gentamicinu je jeho ototoxicita. Poškozením Na-K pumpy a změnou složení endolymfy mohou vést aminoglykozidy k trvalému poškození kochley a hluchotě. Poškození vestibulokochleárního nervu se může projevit i za 4-6 týdnů po ukončení terapie (55).

Distribuční objem gentamicinu je 0,2-0,3 l/kg tělesné hmotnosti a bývá zvýšený u pacienta v kritickém stavu eventuálně při pozitivní vodní bilanci (30). Zvýšení distribučního objemu koreluje se závažností klinického stavu, jenž se může velmi rychle měnit, čemuž se musí dávkování gentamicinu adekvátně přizpůsobit. Vazba gentamicinu na plazmatické bílkoviny je nízká, méně než 10% a $Sc = 0,9$. Z toho vyplývá, že toto antibiotikum je přístupné pro odstranění eliminačními metodami a ty mohou významně snížit hladinu gentamicinu s nutností úpravy dávkování podle terapeutického monitoringu hladin (87, 137).

Vztah mezi toxicitou aminoglykosidů a výší nejnižších koncentrací těchto léčiv, zjišťovanou před podáním další dávky, není v počátečních fázích léčby jednoznačný, i když se předpokládá, že tyto koncentrace výstižněji odrážejí koncentrace v tkáních než je tomu u koncentrací vrcholových. Významnější korelace je však nalézána k hodnotám, které jsou součinem průměrných nejnižších koncentrací a celkové doby podávání (97). Porucha ledvinných funkcí se vyvíjí obvykle až po 5-7 dnech podávání těchto antibiotik. Je třeba upozornit, že projevy poškození ledvinných funkcí mohou být při podávání aminoglykosidových antibiotik podmíněny i nemocí samotnou, zejména dehydratací, hypotenzí, hyponatrémií a hypoxií a eventuálně i současným podáváním jiných potenciálně nefrotoických léčiv, např. furosemidu, amfotericinu B či cefalosporinových antibiotik (97).

6.4. Dávkování gentamicinu u pacientů léčených eliminačními náhradami renálních funkcí

Úvodní dávka gentamicinu je doporučována 3-5 mg/kg za 24 hodin, s monitorováním hladin před a po podání antibiotika. Optimální antibakteriální účinek je dosažen při $C_{max}/MIC > 8-10$ a $AUC_{0-24} = 70-120$ mg.h/l. Požadována vrcholová plazmatická koncentrace gentamicinu je 8-12 mg/l s poklesem na hodnoty 1-2 mg/l před aplikací další dávky. Populační farmakokinetikou byla navržena úprava dávkovacího režimu na základě použití 2-kompartmentového modelu (166).

U kriticky nemocných pacientů při léčbě infekcí způsobených nozokomiálními kmeny je možné podat vyšší dávky gentamicinu s tolerancí $C_{\max} > 20$ mg/l a iniciální dávkou 7 mg/kg. Změna distribučního objemu a vazby na plazmatické bílkoviny u septických pacientů může často vést k selhání terapie (65).

Clearance gentamicinu v průběhu IHD závisí podle provedených studií u chronicky hemodialyzovaných nemocných zejména na typu membrány a lék je účinně odstraňován v průběhu hemodialýzy průměrně ze 46% (69, 70). Někteří autoři doporučují parenterální vstupní dávku gentamicinu u sepse s AKI při IHD 2-3 mg/kg (72, 87, 182).

Distribuční objem se pohybuje u kriticky nemocných v rozmezí 0,36–0,66 l/kg (155) a vzhledem k obavám o dostatečný klinický efekt se další autoři kloní k podávání vyšších dávek gentamicinu resp. 5-7 mg/kg intravenózně (120, 153). Na základě znalosti farmakokinetických parametrů je vhodnější predialyzační aplikace gentamicinu, přičemž hemodialýza umožňuje žádoucí pokles hladiny léku po jeho podání s dosažením postantibiotického efektu a poklesem na údolní koncentraci. Přesto se doporučení pro dávkování gentamicinu v dostupné literatuře různí. Antibiotikum lze dávkovat pre- i postdialyzačně (3, 1, 39, 171). Dávkování v režimu 1x denně je podle recentních studií adekvátní násobné aplikaci v rozdělené dávce á 8 hodin (30).

V práci Danga et al z r. 2006 byla provedena simulace dávky gentamicinu u 15 chronicky nemocných pacientů léčených high-fluxovou hemodialýzou s polysulfonovou membránou F80 s predialyzační aplikací gentamicinu. Účinnost léčby byla hodnocena podle $C_{\max} \geq 8$ mg/l a $AUC \geq 70$ mg.h/l a ≤ 120 mg.h/l za 24 hodin. Optimální dávka gentamicinu, při které bylo 65% pacientů v požadovaném rozmezí AUC (96% dosáhlo C_{\max} a 63 % splňovalo oba požadovaná kritéria léčby gentamicinem) byla 230 mg (42). U 8 chronicky dialyzovaných pacientů léčených gentamicinem a high-fluxovou hemodialýzou s polysulfonovou membránou F80 s aplikací gentamicinu po hemodialýze 3x týdně v dávce 80-140 mg sledovala změny farmakokinetiky další skupina autorů (4). Tento způsob podání antibiotika však vedl k nežádoucímu předávkování a kumulaci léku.

Efekt na farmakokinetiku gentamicinu u kriticky nemocných s AKI byl sledován u 14 pacientů léčených 10 hodinovou SLEDD. 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 3,3-7,0 mg/kg. Podle farmakokinetického monitoringu byl poločas gentamicinu v rozmezí 13,8 – 153,4 h. Dávka 6 mg/kg aplikována 1 hodinu před SLEDD vedla k požadovanému AUC_{0-24}/MIC ve 100% případech. Interval aplikace k dosažení údolní koncentrace byl v uvedené studii 48 hodin (155).

CRRT metody mají obecně velký efekt na eliminaci gentamicinu pro jeho farmakokinetické vlastnosti (72). Vstupní dávka u gentamicinu pro CRRT je v některých studiích navrhována v množství 2-3 mg/kg s následnou udržovací dávkou 2 mg /kg á 24-48 hodin (182).

Recentní navrhované dávkování gentamicinu pro dospělého v průběhu CRRT v režimu CVVH s obratem 35 ml/kg/min je v úvodu 3-4 mg/kg i.v. a udržovací dávka 1 mg/kg i.v. á 12-18 hod nebo 4 mg/kg i.v. á 72 hod, nebo 2 mg/kg i.v. á 24-48 hod s kontrolou plazmatické koncentrace (137). Pro vysokoobjemové eliminace data chybí, ale lze předpokládat navyšování dávky gentamicinu eventuálně zkrácení dávkovacího intervalu s vyšší dávkou kontinuální filtrace nebo dialýzy.

Problematika dávkování gentamicinu u pacientů s AKI léčených eliminačními technikami je nelehká a data v literatuře jsou nedostatečná. Rovněž nelze jednoznačně aplikovat postup při antibiotické léčbě zjištěné ve studii provedené u chronicky hemodialyzovaných pacientů eventuálně použít aplikaci antibiotik při jiném režimu eliminační náhrady.

7.0. Vlastní studie

7.1. Farmakokinetika vankomycinu při denní extendované hemodialýze

Úvod

Recentně publikované studie demonstrují zvýšenou eliminaci vankomycinu v průběhu hemodialýzy s high-fluxovou membránou včetně membrány polysulfonové (56, 181). Low-fluxové polysulfonové membrány mají menší póry, což vede k nižší clearanci solutů se střední molekulovou hmotností (172). Vhodné dávkování vankomycinu u high-fluxové hemodialýzy je popisováno v několika studiích, z nichž byla většina provedena u pacientů v chronickém hemodialyzačním programu (5, 13, 99, 198).

Kriticky nemocní pacienti jsou oproti chronickým velmi často hemodynamicky nestabilní a dochází u nich ke změnám ve farmakokinetice léků z důvodů multiorgánové dysfunkce a akutních změn v tekutinovém objemu (0). Značné množství hemodialyzovaných pacientů má zachované reziduální renální funkce, což může mít vliv i na clearance převážně renálně eliminovaného glykopeptidového antibiotika vankomycinu. Tuto clearance může dále ovlivňovat krevní a dialyzační průtok, typ membrány a vlastnosti dialýzy: zejména účinná plocha, propustnost a adsorpce léku na povrch membrány (106). Vankomycin není stejnou měrou odstraňován ani při konvenční low-fluxové hemodialýze s cuprophanovou nebo celulozoacetátovou membránou (37, 112, 133). Všechny tyto okolnosti mohou vést k variabilitě v dávkování vankomycinu v průběhu akutní hemodialyzační léčby u kriticky nemocných. Cílem v této části práce bylo srovnání eliminace a změn farmakokinetiky vankomycinu u kriticky nemocných pacientů s AKI v průběhu low a high-fluxové polysulfonové hemodialýzy s možností určení optimálního dávkovacího režimu u tohoto typu pacientů.

Soubor nemocných a metodika práce

Analyzována byla sestava 9 kriticky nemocných septických pacientů, kteří splňovali kritéria AKI podle RIFLE a byli léčeni denní extendovanou 6-hodinovou hemodialýzou a vankomycinem. Všichni pacienti byli ve stadiu F – failure podle RIFLE a sledování v průběhu 2 dnů léčby na jednotkách intenzivní péče v r. 2010-2011. Souběžně na léčbu septického stavu byly parenterálně aplikovány všem pacientům i další antibiotika: fluorochinolon a metronidazol. Extendovaná 6-hodinová denní hemodialýza (EDD) byla standardně provedena na hemodialyzačním monitoru (AK 200 S, GAMBRO, Švédsko). 5 pacientů bylo léčeno hemodialýzou s low-flux polysulfonovou membránou PES-150 DL (1,5 m², NIPRO Corporation, Osaka, Japan) a 4 pacienti s high-flux polysulfonovou membránou

F60S (1,3 m², Fresenius Medical Care, Germany). Dialyzační průtok byl u všech pacientů nastavený na 500 ml/min a krevní průtok na 200 ml/min. Pro každou proceduru byla použita nová hemodialyzační membrána a antikoagulace byla provedena s nízkomolekulovým heparinem – nadroparinem. Pro dialyzační cévní přístup měli pacienti zavedený dočasný hemodialyzační 2-lumenový 14 F katétr ve vena femoralis nebo vena jugularis interna. Poslední hodinu hemodialýzy byl všem pacientům intravenózně aplikován vankomycin (Edicin, Sandoz, Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Slovenia). Antibiotikum bylo naředěno ve 100 ml fyziologického roztoku 0,9% NaCl a podáváno periferní žilní linkou za pomoci infuzní pumpy v 60 minutové infuzi. Dávka vankomycinu byla stanovena na základě simulace hladin za použití farmakokinetického programu MWPharmm verze 3,60 (MEDIWARE, Groningen, the Netherlands). Cílová prehemodialyzační hladina vankomycinu byla stanovena na 10-20 mg/l. Krevní vzorky pro analýzu hladiny vankomycinu byly odebírány ve přesně stanovených časových intervalech: před aplikací vankomycinu, ihned po aplikaci, 1 a 2 hodiny po vykapání infuze a před každou hemodialýzou. Krev byla odebírána do zkumavek s objemem 4,9 ml (Sarstedt-Monovette) a následně centrifugována. Sérové hladiny vankomycinu byly stanovovány fluorescenčním polarizačním imunologickým testem (AbbotT AxSYMTM, Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Abbott Park, IL 60064 USA). Koncentrace vankomycinu byly analyzovány farmakokinetickým programem KINFIT (MWPharm, MEDIWARE version 3,60, Groningen, the Netherlands). U každého pacienta byly stanoveny následující farmakokinetické parametry: distribuční objem (V_d), eliminační poločas (t_{1/2}), intradialyzační a mezidialyzační celková clearance léku (Cl_{HD} a Cl_{mimoHD}). Údaje jsou vyjádřeny jako medián a rozsah. Statistická data jsou vyjádřena jako medián a rozsah. Pro popis korelace byl použitý Spearmanův korelační koeficient a rozhodováno bylo na hladině významnosti 5%. Pro statistické zhodnocení byl použitý statistický program GraphPad pro Windows verze 5,0 (GraphPad Prism Software, Inc). Eliminace vankomycinu v průběhu extendované hemodialýzy byla vypočtena podle vzorce:

% redukce vanomycinu = $[(C_{\text{preHD}} - C_{5\text{HD}}) / C_{\text{preHD}}] \times 100$, kde C_{preHD} = koncentrace vankomycinu před hemodialýzou, C_{5HD} = koncentrace vankomycinu před aplikací v poslední hodině hemodialýzy.

Výsledky

Klinická data pacientů jsou sumarizována v tabulce č. 5.

Všichni sledovaní pacienti byli v těžkém septickém stavu vyvolaném grampozitivním bakteriálním agens: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus species*, Methicillin

rezistentním *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* a *Enterococcus faecalis*. Klinické stadium sepse bylo hodnoceno podle Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skórovacího systému se střední hodnotou v úvodu léčby 15 (10-16).

Tabulka č. 5 Klinická a demografická data sledovaných pacientů při léčbě vankomycinem a denní extendovanou hemodialýzou

Pacient	Pohlaví	Věk (roky)	Hmotnost (kg)	SOFA skóre	Patogen/MIC	Diagnóza
Low-flux membrána						
1	M	71	88	11	<i>Ent. faecium</i> /0,5	Peritonitída, MODS
2	M	56	80	16	<i>Staph. species</i> /1,0	Pneumonie
3	M	71	77	15	<i>Staph. species</i> /1,0	Endokarditída
4	M	63	94	10	<i>Ent. faecalis</i> 1,0	Urosepse, Enterocolitida
5	M	38	80	12	<i>Staf. haemolyticus</i> /0,25	Meningitida
High-flux membrána						
6	M	72	97	13	<i>Staf. species</i> /1,0	Endokarditída
7	M	69	91	15	<i>Ent. faecalis</i> /1,0	Peritonitída
8	M	70	67	15	MRSA/0,5	Meningitida
9	M	64	65	15	<i>Ent. faecalis</i> /2,0	Mediastinitida
Medián		69	80	15		
Rozsah		38-72	65-97	10-16		

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, M = muž, MRSA = methicillin-resistantní *Staphylococcus aureus*, MIC – minimální inhibiční koncentrace

Pacienti měli akutní poškození ledvin ve stadiu F podle RIFLE se střední hodnotou eGFR podle Cockrofta a Gaulta 0,4 ml/s/1,73 m² (0,18-0,5ml/s), 4 sledování pacienti byli anuričtí.

U 5 pacientů byla zachována diuréza v rozmezí 19-167 ml/h v 1. den a 28–214 ml/h ve 2. den podporována diuretickou léčbou kličkovým diuretikem (furosemid) v dávce 500–1000 mg/den (Tabulka 6).

Tabulka č.6 Diuréza a izolovaná ultrafiltrace u sledovaných pacientů

Pacient	Diuréza (ml/h)		Ultrafiltrace (ml/6 h)	
	Den 1	Den 2	Den 1	Den 2
1	anurie	anurie	2000	-
2	anurie	anurie	2000	2000
3	81	98	1000	2200
4	19	28	2000	2500
5	110	91	1500	2500
6	167	214	2500	-
7	anurie	anurie	4000	4000
8	54	anurie	2500	2500
9	25	35	3500	2000
Medián	25	28	2000	2500
Rozsah	0-167	0-214	1000-4000	0-4000

Diuretika byla aplikována podle zvyklostí dané jednotky intenzivní péče pro hyperhydrataci, jež představovala v úvodu více než 10% tělesné hmotnosti pacientů. Medián procenta eliminace vankomycinu low-fluxovou membránou byl 17% (8-33%) v 1. den sledování a 19% (9-68%) ve 2.den sledování. U jednoho pacienta v průběhu druhého dne studie byl vankomycin eliminován ze 68% při low-fluxové hemodialýze a intradialyzační clearance byla 5,86 ml/kg/min. Tyto odlehlé výsledky připisujeme špatnému měření koncentrace vankomycinu v 5. hodině hemodialýzy. Medián procenta eliminace vankomycinu v průběhu high-fluxové hemodialýzy byl 31% (13-43%). Ve srovnání s low-fluxovou membránou byla clearance vankomycinu v první den sledování pouze mírně vyšší u high-fluxové dialýzy a skoro dvakrát vyšší ve 2. dni studie (Tabulka 7). Požadovaná hodnota $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ byla dosažena jen u 33% (3 z 9) pacientů v obou dnech studie. U prvního pacienta nebyla zjištěna hodnota AUC_{0-24}/MIC ve druhém dni sledování pro chybné měření údolní koncentrace vankomycinu (Tabulka 8).

Tabulka č. 7 Farmakokinetické (PK) parametry vankomycinu při EDD

Pacient	Cl _{HD} (ml/min/kg)	Cl _{mimoHD} (ml/min/kg)	t _{1/2HD} (h)	t _{1/2mimoHD} (h)	Vd (l/kg)
Low-flux hemodialýza - Den 1					
1	1,08	0,49	8,49	22,66	0,97
2	0,49	0,08	11,22	51,01	0,37
3	0,54	0,37	25,59	17,03	0,54
4	0,50	0,27	18,08	16,24	0,38
5	0,11	0,13	42,55	18,82	0,21
Medián	0,50	0,27	18,08	18,82	0,38
Rozsah	0,11-1,08	0,08-0,49	8,49-42,55	16,24-51,01	0,21-0,97
High-flux hemodialýza -Den 1					
6	-	1,06	-	9,19	0,81
7	0,55	0,14	12,49	31,70	0,39
8	0,87	0,21	9,39	25,11	0,46
9	0,60	0,14	11,18	32,04	0,38
Medián	0,60	0,18	11,18	28,41	0,43
Rozsah	0,55-0,87	0,14-1,06	9,39-12,49	9,19-32,04	0,38-0,81
Pacient	Cl _{HD} (ml/min/kg)	Cl _{mimoHD} (ml/min/kg)	t _{1/2HD} (h)	t _{1/2mimoHD} (h)	Vd (l/kg)
Low-flux hemodialýza - Den 2					
1	5,86	-	3,07	-	-
2	0,36	0,09	16,59	49,70	0,41
3	1,77	0,42	7,26	14,92	0,55
4	0,13	0,10	38,08	33,70	0,29
5	0,21	0,09	21,04	37,00	0,28
Medián	0,36	0,10	16,59	35,35	0,35
Rozsah	0,13-5,86	0,09-0,42	3,07-38,08	14,92-49,70	0,28-0,55
High-flux hemodialýza -Den 2					
6	0,57	0,28	8,26	22,87	0,56
7	0,25	0,06	24,03	40,18	0,19
8	1,26	0,16	6,19	37,98	0,52
9	1,00	0,09	6,68	59,35	0,48
Medián	0,80	0,13	7,47	39,08	0,50
Rozsah	0,25-1,26	0,06-0,28	6,19-24,03	22,87-59,35	0,19-0,56

Vd – distribuční objem, Cl_{mimoHD} –mezidialyzační clearance vankomycinu, Cl_{HD} – intradialyzační clearance vankomycinu, t_{1/2} – mezidialyzační eliminační poločas vankomycinu, t_{1/2HD} – intradialyzační eliminační poločas vankomycinu

Tabulka č.8 PK/PD parametry vankomycinu při EDD u jednotlivých pacientů

Pacient	C_{vanpreHD}	C_{van5hHD}	% eliminace	C_{vanpreHD}	C_{van5hHD}	% eliminace	AUC₀₋₂₄	AUC_{0-24/MIC}	AUC₀₋₂₄	AUC_{0-24/MIC}
	1. HD	1. HD	1. HD	2. HD	2. HD	2. HD	Den 1	Den 1	Den 2	Den 2
Low-flux hemodialýza										
1	7,19	4,78	33	7,29	2,36	68	181,9	363,8	-	-
2	13,28	9,75	27	11,99	9,73	19	338,4	338,4	305,2	305,2
3	8,21	7,17	13	11,69	7,25	38	338,8	338,8	345,1	345,1
4	13,70	11,31	17	12,07	11,02	9	387,9	387,9	343,1	343,1
5	7,67	7,07	8	8,10	6,87	15	242,9	969,8	208,5	834,0
Medián	8,21	7,17	17	11,69	7,25	19				
Rozsah	7,19- 13,70	4,78- 11,31	8-33	7,29- 12,07	2,36- 11,02	9-68				
High-flux hemodialýza										
6	0	0	-	12,58	8,27	34	258,6	258,6	318,1	318,1
7	18,35	13,98	24	21,00	18,18	13	589,2	589,2	596,4	596,4
8	15,81	10,93	31	22,11	12,63	43	406,3	812,6	514,9	1029,8
9	26,52	19,45	27	26,64	15,85	41	746,9	373,5	623,7	311,9
Medián	18,35	13,98	27	21,56	14,24	38				
Rozsah	15,81- 26,52	10,93- 9,45	24-31	12,58- 26,64	8,27- 18,18	13-43				

PK – farmakokinetika, PD- farmakodynamika, C_{vanpreHD} – sérová koncentrace vankomycinu před dialýzou v mg/l, C_{van5HD} – sérová koncentrace vankomycinu v 5. hodině dialýzy (před aplikací vankomycinu) v mg/l

Tabulka č. 9 Dávka/kg vankomycinu v průběhu léčby

Pacient	dávka vankomycinu (mg/kg) Den 1	dávka vankomycinu (mg/kg) Den 2
Low-flux hemodialýza		
1	11,36	6,25
2	12,50	12,99
3	12,99	5,32
4	10,64	3,13
5	3,13	6,10
Medián	11,36	6,10
Rozsah	3,13-12,99	3,13-12,99
High-flux hemodialýza		
6	15,46	10,31
7	32,96	10,99
8	14,93	14,93
9	15,38	15,38
Medián	15,42	12,96
Rozsah	14,93-32,96	10,31-15,38

Sérová koncentrace vankomycinu nad požadovanou hranicí 10 mg/l před druhou hemodialýzou byla dosažena u 78% (7 z 9) pacientů. Medián dávky vankomycinu byl 11,36 mg/kg u low-fluxové hemodialýzy a 15,42 mg/kg u high-fluxové hemodialýzy v první den studie. Ve druhý den byly dávky nižší resp. 6,10 mg/kg u low-fluxové a 12,96 mg/kg u high-fluxové hemodialýzy (Tabulka 9). U 8 z 9 pacientů byl vankomycin podáván již před zařazením do klinického sledování. Statistickým zhodnocením dat nezjišťujeme významnou korelaci resp. ($P > 0,05$) mezi dávkou/kg a zachovanou diurézou a mezi dávkou/kg a clearancí vankomycinu. Mezidialyzační poločas eliminace vankomycinu nekoreluje s mezidialyzační clearancí, či zachovanou diurézou. Výsledky nejsou signifikantní pro malý počet dat.

Diskuse

Farmakokinetickou analýzou jsme zjistili, že eliminace vankomycinu v průběhu léčby high-fluxovou polysulfonovou dialyzační membránou byla téměř dvakrát vyšší než u low-fluxové membrány. K dosažení požadované údolní hladiny vankomycinu bylo nutné podávání denní dávky vankomycinu u obou podskupin pacientů high i low- fluxové hemodialýzy.

Hemodialyzační membrány, jež jsou typicky klasifikovány jako low nebo high-fluxové, se liší ve složení, velikosti účinné plochy, permeability a v účinnosti, s níž odstraňují ureu a vysokomolekulární látky. Low-fluxové membrány mají menší póry a nižší ultrafiltrační koeficient oproti high-fluxovým membránám (172). Eliminace vankomycinu byla v naší studii o polovinu nižší při low-fluxové hemodialýze ve srovnání s high-fluxovou. Celková eliminace vankomycinu při high-fluxové hemodialýze se střední hodnotou 27 a 38% u naší skupiny pacientů, je srovnatelná s eliminací vankomycinu ve 25-50% popisovanou v jiných studiích (56, 121). Rovněž na variabilitu v odstraňování vankomycinu u obou typů membrán upozorňují další studie (0). I přes rozdílnou eliminaci vankomycinu v průběhu obou typů hemodialýzy bylo nutné denní podávání vankomycinu k dosažení optimálních údolních terapeutických hladin. Pro malý soubor pacientů ale není možné dostatečně diferencovat požadavky na úpravu dávkování zvláště pro každý typ hemodialýzy.

Podle dostupné literatury odstraňují high-fluxové membrány vankomycin s odhadovatelnou clearancí 43,3-120 ml/min (191). Intradialytická clearance vankomycinu u našich pacientů v průběhu obou dnů léčby varíruje. V průběhu druhého dne byla intradialytická clearance přibližně dvakrát vyšší při high-fluxové dialýze resp. 0,8 (0,25-1,26) ml/min/kg versus 0,36 (0,13-5,86) ml/min/kg, přičemž v 1.den byl mezi oběma typy dialýz jen nevýznamný rozdíl resp. 0,6 (0,55-0,87) ml/min/kg versus 0,5 (0,11-1,08) ml/min/kg.

Zvolená aplikace vankomycinu u našich pacientů byla v poslední hodině hemodialýzy. I když aplikace tímto způsobem může vést k určité ztrátě léku, je z klinického pohledu více praktická a eliminace léku může být kompenzována úpravou dávky podle terapeutického monitoringu. Porovnání 3 způsobů aplikace vankomycinu u chronicky hemodialyzovaných pacientů léčených high-fluxovou hemodialýzou se zabýval Mason et al. Autoři doporučovali možnost podání vankomycinu v poslední 1 nebo 2 hodinách hemodialýzy s následnou úpravou dialyzačního intervalu (121).

Po ukončení hemodialýzy s vysokopropustnou membránou je známý rebound fenomén koncentrace vankomycinu. V průběhu 3-6 hodinové high-fluxové hemodialýzy dochází v 16-36% k reboundu koncentrace vankomycinu v závislosti na redistribuční fázi. V průběhu high-fluxové dialýzy eliminace vankomycinu z centrálního kompartmentu překračuje míru redistribuce z tkáně a vede k poklesu hladin léku. Po ukončení hemodialýzy zpětně narůstají hladiny vankomycinu v krvi uvolněním antibiotika z periferních tkání. V důsledku toho jsou nadhodnoceny odhady clearance vankomycinu podle postdialyzačních sérových hladin. Hladinu vankomycinu je vhodné vzhledem k této skutečnosti monitorovat za 6-12 hodin po

hemodialýze (109, 146). Post-redistribuční fáze vankomycinu se běžně pohybuje v rozmezí 1 až 12 hodin s průměrnou dobou trvání 6 hodin (191). Absolutní eliminace vankomycinu může být díky tomu přeceněná a dávka antibiotika by měla být stanovená podle hladiny před následující hemodialýzou. Pro značnou farmakokinetickou variabilitu vankomycinu u septických pacientů s AKI, je vhodný denní monitoring koncentrace vankomycinu vždy před následující dialýzou.

Medián dávky vankomycinu byl 11,36 mg/kg u low-fluxové hemodialýzy a 15,42 mg/kg u high-fluxové hemodialýzy v první den studie. Ve druhý den byly dávky nižší resp. 6,10 mg/kg u low-fluxové a 12,96 mg/kg u high-fluxové hemodialýzy. Vzhledem k těžkému septickému stavu byly predialyzační sérové koncentrace vankomycinu u sledované skupiny pacientů udržovány ve vyšších hodnotách.

Aktuálně doporučené dávkování pro pacienty s chronickým renálním selháním nelze obecně aplikovat u pacientů s AKI léčených EDD (5, 140). Septičtí pacienti jsou zpravidla v těžkém katabolickém stavu a mnohdy potřebují vyšší dávku RRT léčby (140). Ukazuje se, že pacienti s AKI eliminují vankomycin rozdílně oproti pacientům s chronickou renální insuficiencí.

Podle dostupných dat dochází u pacientů s oligoanurickou formou AKI iniciálně k značné non-renální clearanci vankomycinu (117). Část dialyzovaných pacientů má i zachovanou reziduální diurézu, což může mít další vliv na clearance vankomycinu. Koncentrace vankomycinu u pacientů s AKI mohou být díky tomu nižší při použití dávkovacího schématu pro chronické pacienty a jinou clearancí. U pacientů se zachovanou reziduální renální funkcí je nutné zachovávat opatrnost při léčbě glykopeptidy a adekvátně přizpůsobit dávkování vankomycinu aktuálnímu stavu. Obzvláště to platí pro kriticky nemocné pacienty s AKI a variabilními renálními funkcemi. U našich pacientů ale vztah mezi zachovanou diurézou a clearancí vankomycinu neprokazujeme. Tedy na celkové clearanci vankomycinu bude mít kromě dialyzační zřejmě vliv i non-renální clearance již zmíněná výše.

Distribuční objem hydrofilních léků u kriticky nemocných s AKI může být značně rozdílný oproti popisovaným farmakokinetickým studiím u zdravých dobrovolníků (127). Nicméně, v naší a jiných studiích byl pozorován podobný distribuční objem vankomycinu v porovnání se zdravými dobrovolníky se střední hodnotou 0,38 l/kg v 1.den a 0,5 l/kg ve 2.den sledování (0, 0). Podle údajů SPC vankomycinu je popisován u pacientů s normálními renálními funkcemi distribuční objem 0,3-0,43 l/kg. Podle jiných literárních dat varíruje distribuční objem uvedeného antibiotika u zdravých neobězních lidí v rozmezí 0,5-1,0 l/kg (30, 85).

Zjištěný mezidialyzační poločas eliminace vankomycinu se u low-fluxové hemodialýzy pohyboval v rozmezí 16,24 – 51,01 h v 1. den a 14,92 – 49,70 h ve 2. den sledování. U high-fluxové hemodialýzy byl mezidialyzační eliminační poločas v rozmezí 9,19-32,04 h v 1.den a 22,87-59,35 h ve 2.den sledování. Průměrný eliminační poločas vankomycinu v délce trvání 144 h u pacientů s chronickým renálním selháním léčených high-fluxovou hemodialýzou s membránou F80B popisuje ve studii s 5 pacienty E.F. Foote (56). Touchette et al. u 8 kriticky nemocných s AKI léčených high-fluxovou hemodialýzou s polysulfonou membránou F80 a F60 popisuje průměrný mezidialyzační poločas vankomycinu $162,3 \pm 69,8$ h u F 80 a $211 \pm 166,8$ h u F60 (181). Oproti zmíněným studiím byl u našich pacientů pozorován kratší eliminační poločas u obou typů hemodialýz. U pacientů s normálními renálními funkcemi je eliminační poločas vankomycinu 6-10 h, naproti tomu u pacientů s terminálním renálním selháním může být až 7 dní (30).

Pro dosažení klinického efektu terapie vankomycinem je zastáván jako cílový poměr $AUC/MIC \geq 400$ (160). Protože v klinice může být obtížné získat více opakovaných odběrů na sérové hladiny vankomycinu ke stanovení AUC a následně kalkulace AUC/MIC , je vhodnější monitoring údolní hladiny sérové koncentrace vankomycinu. Tato koncentrace může být použita jako náhradní marker za AUC a pro terapeutický monitoring léčiva je praktičtější. Doporučována údolní koncentrace vankomycinu je 10 mg/l (160). I když 78% našich pacientů (7 z 9) mělo sérovou predialyzační koncentraci vankomycinu kolem 10 mg/l, jen 33% pacientů (3 z 9) dosáhlo $AUC/MIC \geq 400$ na rozdíl od dříve publikované studie (146). Požadovaný poměr $AUC/MIC \geq 400$ byl dosažen pouze u pacientů s $MIC < 1,0$ mg/l. U pacientů s $MIC \geq 1,0$ mg/l bylo nutné podávat vyšší dávky vankomycinu, ale je nutno vzít v úvahu, že vankomycinem indukovaná nefrotoxicita závisí na jeho plazmatické koncentraci (160). Nefrotoxicita je nežádoucím faktorem pro pacienty s reziduální renální funkcí a zejména tak pro pacienty s AKI. Požadovaný poměr $AUC/MIC \geq 400$ nelze dosáhnout konvenčními dávkovacími režimy pokud je MIC patogenu pro vankomycin ≥ 2 mg/l a snaha o dosažení tohoto poměru může vést k nežádoucí toxicitě vankomycinu.

7.2. Farmakokinetika vankomycinu při kontinuální veno-venozní hemofiltraci

Úvod

Kriticky nemocní pacienti na jednotkách intenzivní péče mají vysoké riziko vzniku bakteriální superinfekce zejména nozokomiálními kmeny. Může se jednat o grampozitivní kmeny typu *Staphylococcus aureus* nevyjímaje MRSA, nebo *Enterococcus* (0). Podle zjištěné citlivosti bakteriálního agens často vyžadují léčbu glykopeptidovým antibiotikem vankomycinem. Na vzniku infekce se dále může podílet klinický stav pacienta i prostředí (68). Septičtí hemodynamicky nestabilní pacienti s AKI vyžadující vysokou vazopresorickou podporu mohou být léčeni pomocí některé z CRRT modalit. Nedílnou součástí léčby je i parenterální antibiotická terapie s možností podávání glykopeptidů u výše zmíněných těžkých septických stavů. Farmakokinetiku glykopeptidových antibiotik a tedy i vankomycinu mohou v průběhu této léčby ovlivňovat fyzikální vlastnosti eliminace, dávka filtrace, nebo dialýzy, vlastnosti membrány a z velké části i vlastního antibiotika (167).

Cílem této části práce bylo analyzovat vliv CVVH s filtrační dávkou 45 ml/kg/h na farmakokinetiku vankomycinu u kriticky nemocných pacientů s AKI. Použitím farmakokinetického modelování jsme se usilovali najít optimální dávkovací schéma k optimalizaci dosažení údolní sérové koncentrace vankomycinu C_{\min} v rozmezí 10-15mg/l a $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$.

Soubor nemocných a metodika práce

Do této části práce bylo zahrnuto 17 kriticky nemocných dospělých septických pacientů (6 žen), kteří splňovali klinická kritéria AKI podle RIFLE, léčených CRRT v režimu CVVH a vankomycinem. Klasifikace AKI byla provedena podle skórovacích kritérií RIFLE. Jedenáct pacientů bylo ve stadiu F – failure a šest pacientů ve stadiu I - injury podle RIFLE. Pacienti byli sledováni 2 dny v době léčby vankomycinem a CRRT. U 16 pacientů byl vankomycin nasazen v den zahájení CRRT léčby, 1 pacient byl na CRRT napojen již v průběhu léčby vankomycinem. Určená výchozí dávka vankomycinu v první den léčby byla 1,0 g/12 h. Antibiotikum vankomycin (Edicin, Sandoz, Lek Pharmaceuticals d.d, Lek, Ljubljana, Slovenia) bylo naředěno ve 100 ml 0,9% NaCl a aplikováno 60 minut za pomoci infuzní pumpy. Krev a filtrát byly odebírány v přesně stanovených intervalech před aplikací, 1, 6 a 12 hodin po aplikaci do 4,9 ml zkumavky (Sarstedt-Monovette) a následně centrifugovány. Sérové hladiny vankomycinu byly stanoveny metodou enzymové analýzy na přístroji Abbot AxSYM™ (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Abbott Park, IL 60064

USA). Již v průběhu prvního dne byla provedena farmakokinetická simulace hladin za použití farmakokinetického programu MWPharm verze 3,60 (MEDIWARE, Groningen, the Netherlands). Dávka vankomycinu byla následně podle potřeby upravována s cílem udržení údolní sérové koncentrace vankomycinu nad 10 mg/l v rozmezí 10-15 mg/l. U každého pacienta byly stanoveny následující farmakokinetické parametry: celková clearance (Cl_{tot}), distribuční objem (V_d), eliminační poločas ($t_{1/2}$) a AUC (plocha pod křivkou). Farmakokinetické parametry byly vypočteny použitím 1-kompartmentového modelu ve farmakokinetickém programu KINFIT (MWPharm, MEDIWARE version 3,60, Groningen, the Netherlands).

CVVH bylo provedeno u všech pacientů s high-fluxovou polysulfonovou membránou o velikosti účinné plochy 1,4 m² AV 600 (5 pacientů s tělesnou hmotností méně než 80 kg) a 1,8 m² AV 1000 (Fresenius Medical Care, Germany), krevní průtok (Q_b) byl 200 ml/min, dávka ultrafiltrace (Q_f) 45 ml/kg/h v pre-postdilučním zapojení (50/50). Metoda byla provedena na přístroji Multifiltrate (Fresenius Medical Care, Germany) s výměnou hemofiltru každých 24 hodin. Substituční roztok byl bikarbonátový (Multibic K0-4) od firmy Fresenius Medical Care, Germany. Pro kontinuální antikoagulaci byl u všech pacientů použit nízkomolekulový heparin (nadroparine) a udržující dávka byla stanovena podle hladin antiXa v rozmezí 0,3-0,5. Pacienti měli zavedený 14 F, 2 – lumenový katétr ve vnitřní jugulární nebo femorální žíle k cévnímu centrálnímu přístupu pro CVVH.

CRRT clearance byla vypočítána podle následující rovnice:

$$Cl_{CRRT} = Cl_{CRRT}(post) + Cl_{CRRT}(pre)$$

$$Cl_{CRRT}(post) = Q_f \times Sc \quad Cl_{CRRT}(pre) = Q_f \times Sc \times CF$$

$$CF = Q_b / (Q_b + Q_{rep})$$

$Cl_{CRRT}(post)$ = CRRT clearance za hemofiltrem; Q_f = rychlost ultrafiltrace; $Cl_{CRRT}(pre)$ = CRRT clearance před hemofiltrem; Q_b = rychlost krevního průtoku; Q_{rep} = rychlost predilučního substitučního roztoku, CF = korekční faktor

Sieving koeficient byl stanovený podle vzorce C_f/C_{pl} , kde C_f byla koncentrace vankomycinu ve filtrátu a C_{pl} koncentrace v plazmě. Statistická data jsou vyjádřena jako medián a rozsah. Pro popis korelace byl použitý Spearmanův korelační koeficient a rozhodováno bylo na hladině významnosti 5%. Pro statistické zhodnocení byl použitý statistický program GraphPad pro Windows verze 5,0 (GraphPad Prism Software, Inc).

Výsledky

Klinická data sledovaných pacientů jsou sumarizována v tabulce č.10 (příloha). Všichni pacienti byli v těžkém septickém šoku a napojeni na umělou plicní ventilaci. Etiologicky byla sepse u sledovaných pacientů vyvolána grampozitivní infekcí, jejímž původcem byly bakterie: *Staphylococcus species koaguláza negativní*, Methicillin rezistentní *Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, a *Enterococcus faecium*. U 1 pacienta (č.8) s infekční endokarditidou byl vankomycin podáván empiricky. Medián Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skóre bylo 17 (14-21) a medián Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II byl 32 (22-35). Diuréza byla zachována u 11 pacientů v první den studie (30-315 ml/h) a u 9 pacientů druhý den studie (37-267 ml/h). Diuréza byla podporována kličkovým diuretikem furosemidem 1g/24 h parenterálně (Tabulka č.11). Medián glomerulární filtrace eGFR/MDRD byl 0,4 (0,1-0,6) ml/s během obou dnů studie.

Tabulka č.11 Hodinová diuréza a izolovaná denní ultrafiltrace u sledovaných pacientů při léčbě vankomycinem a CRRT

Pacient	Diuréza (ml/h)		Ultrafiltrace (ml/24h)	
	Den 1	Den 2	Den 1	Den 2
1	160	-	3400	-
2	anurie	anurie	1700	2300
3	30	37	2800	4500
4	210	133	0	0
5	anurie	anurie	5570	6850
6	204	-	0	-
7	anurie	anurie	6000	6000
8	66	anurie	0	1700
9	36	anurie	4670	4540
10	315	-	1900	-
11	100	267	1700	2000
12	80	75	1900	5100
13	anurie	anurie	1400	2300
14	139	113	1700	4200
15	anurie	anurie	3065	4740
16	anurie	anurie	750	3250
17	81	-	800	-
Medián	73	0	1700	4200
Rozsah	0-315	0-267	0-6000	0-6850

16 pacientů mělo určený dávkovací interval vankomycinu 1,0 g á 12 hodin intravenózně. Jeden pacient byl sledován již v průběhu terapie po zařazení do sledování a dostával úvodní dávku 750 mg á 12 hodin. U 3 pacientů byl vankomycin v průběhu 1. dne sledování aplikován v dávce 1,0 g za 24 hodin z důvodu přerušení dávkovacího intervalu pro chirurgickou intervenci. Dávka vankomycinu byla následně upravena podle farmakokinetického modelování tak, aby koncentrace vankomycinu v séru před aplikací další dávky neklesla pod 10 mg/l a pohybovala se v rozmezí 10-15 mg/l. U 10 (59%) pacientů byla hladina vankomycinu pod požadovanou údolní koncentrací 10 mg/l již za 6 hodin po aplikaci první dávky vankomycinu. U 8 pacientů jsme na základě farmakokinetické predikce podle stanovených koncentrací vankomycinu v séru po prvním dni léčby změnili dávkovací interval nebo dávku vankomycinu (tabulka č.14 a 15). U pacienta č.6 byla dávka vankomycinu upravena hned po 1. dávce vankomycinu během 1. dne léčby. Požadovaná hodnota $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ nebyla dosažena v obou sledovaných dnech u 5 pacientů, u 2 pacientů nebylo možné tento poměr stanovit z důvodu neudané MIC daného patogenu. U 5 pacientů byla CRRT léčba v průběhu druhého dne sledování ukončena. Sieving koeficient se pohyboval v rozmezí 0,64-0,80 v 1. den a 0,63-0,76 ve 2.den sledování. CRRT clearance se pohybovala mezi 0,4-0,8 ml/min/kg v 1. den se střední hodnotou 0,6 ml/min/kg, ve 2. den se hodnoty CRRT clearance pohybovaly mezi 0,5-0,6 ml/min/kg. Medián celkové clearance byl 0,89 ml/min/kg (0,31-2,16) v 1. den a 0,55 ml/min/kg (0,30-1,07) ve 2. den léčby.

V první den léčby se celková clearance vankomycinu přibližovala průměrné hodnotě celkové clearance u pacientů bez renálního selhání u 7 našich sledovaných pacientů, u 4 pacientů byla celková clearance vankomycinu dokonce vyšší. Druhý den sledování dosahovala celková clearance vankomycinu této hodnoty pouze u 4 našich pacientů. Medián distribučního objemu byl 0,55 l/kg (0,32-1,06) v 1.den a 0,41 l/kg (0,34-0,78) l/kg ve 2. den léčby. Poločas eliminace vankomycinu se pohyboval v rozmezí 4,14-13,22 hodin (medián 8,88 hodin) v 1. den a 4,71-14,15 hodin (medián 9,24 hodin) ve 2. den sledování (tabulka č.12 a 13). Významnou korelaci jsme pozorovali mezi celkovou clearance a dávkou vankomycinu vztaženou na hmotnost ($r_s = 0,8289$, $P=0,0009$) pouze ve 2. den léčby (graf 1).

Vztah mezi celkovou clearance vankomycinu a reziduální renální funkcí nebyl prokázán $P>0,05$. Významná korelace byla zaznamenána mezi eliminačním poločasem a zachovanou diurézou po oba dva dny studie ($r_s = -0,6313$, $P=0,0066$ a $r_s = -0,6004$, $P=0,0390$) (graf 2 a 3) a mezi eliminačním poločasem a celkovou clearancí vankomycinu rovněž v průběhu obou dnů sledování ($r_s = -0,7843$, $P=0,0002$ a $r_s = -0,7040$, $P=0,0106$) (graf 4 a 5). Dále jsme sledovali

závislost sérové koncentrace vankomycinu v 6.hodině odběru a maximální sérové koncentrace stanovované ihned po dokapání infuze (C_{van} 1h). V 1. den léčby byla korelace významná po každé dávce vankomycinu resp. $P < 0,05$ (graf 6 a 7). Ve druhý den léčby byla tato závislost potvrzena pouze po 1.dávce vankomycinu $P < 0,05$ (graf 8).

Tabulka č.12 PK/PD parametry vankomycinu v průběhu CRRT (45 ml/kg/h) v 1.den léčby

Den 1							
Pacient	Cl_{tot} (ml/min/kg)	Vd (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24}	AUC_{0-24}/MIC	Cl_{CRRT} (ml/min/kg)	Sc
1	0,89	0,43	5,80	245,9	491,8	0,5	0,64
2	0,45	0,38	9,88	559,7	559,7	0,5	0,72
3	0,38	0,34	11,06	515,0	1030,0	0,4	0,65
4	1,24	0,46	4,32	184,8	184,8	0,5	0,68
5	0,97	0,71	8,34	233,8	1870,1	0,6	0,78
6	1,04	0,49	5,49	396,1	792,2	0,6	0,73
7	1,07	1,06	11,48	170,4	170,4	0,6	0,73
8	1,32	0,57	4,99	256,8	-	0,6	0,80
9	0,68	0,56	9,83	280,2	560,4	0,6	0,73
10	2,16	0,77	4,14	246,8	-	0,8	0,77
11	0,96	0,74	8,95	205,7	205,7	0,6	0,73
12	0,31	0,35	13,22	329,9	1319,6	0,6	0,73
13	0,49	0,51	11,68	375,0	750,0	0,5	0,73
14	0,73	0,55	8,88	410,9	1640,0	0,6	0,73
15	0,86	0,69	9,31	142,0	568,0	0,6	0,78
16	0,59	0,32	6,33	192,4	192,4	0,6	0,77
17	1,38	0,61	5,25	181,9	90,9	0,6	0,73
Medián	0,89	0,55	8,88			0,6	0,73
Rozsah	0,31-2,16	0,32-1,06	4,14-13,22			0,4-0,8	0,64-0,80

Cl_{tot} - celková clearance léku, Vd – distribuční objem, $t_{1/2}$ - eliminační poločas, Cl_{CRRT} – CRRT léková clearance, Sc – sieving coefficient, AUC_{0-24}/MIC – poměr plochy pod křivkou za 24 hodin ku minimální inhibiční koncentraci.

Tabulka č.13 PK/PD parametry vankomycinu v průběhu CRRT (45 ml/kg/h) ve 2 .den léčby

Den 2							
Pacient	Cl _{tot} (ml/min/kg)	Vd (l/kg)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₂₄ /MIC	Cl _{CRRT} (ml/min/kg)	Sc
1	-	-	-	-	-	-	-
2	0,30	0,34	12,85	351,2	351,2	0,6	0,75
3	0,30	0,37	14,15	342,7	685,4	0,5	0,69
4	0,70	0,34	5,61	366,2	366,2	0,5	0,63
5	0,43	0,35	9,41	360,0	2880	0,6	0,74
6	-	-	-	-	-	-	-
7	1,06	0,77	8,41	278,1	278,1	0,5	0,67
8	0,54	0,53	11,77	384,5	-	0,5	0,63
9	0,50	0,38	8,67	395,1	790,2	0,6	0,76
10	-	-	-	-	-	-	-
11	1,07	0,43	4,71	343,6	343,6	0,5	0,68
12	0,46	0,36	9,06	287,3	1149,2	0,5	0,65
13	-	-	-	-	-	-	-
14	0,73	0,43	6,81	485,5	1942	0,5	0,63
15	0,89	0,78	10,85	230,3	921,2	0,6	0,73
16	0,55	0,54	11,66	270,5	270,5	0,5	0,63
17	-	-	-	-	-	-	-
Medián	0,55	0,41	9,24			0,5	0,68
Rozsah	0,30-1,07	0,34-0,78	4,71-14,15			0,5-0,6	0,63-0,76

Cl_{tot}- celková clearance léku, Vd – distribuční objem, t_{1/2}- eliminační poločas, Cl_{CRRT} – CRRT léková clearance, Sc – sieving coefficient, AUC₀₋₂₄/MIC – poměr plochy pod křivkou za 24 hodin ku minimální inhibiční koncentraci.

Tabulka č.14 Individuální sérové koncentrace vankomycinu v průběhu 1. dne léčby

Den 1								
Pacient	Vankomycin dávka (g)	Dávka (mg/kg)	C _{van} 1 h (mg/l)	C _{van} 6 h (mg/l)	C _{van} 12 h (mg/l)	C _{van} 1 h (mg/l)	C _{van} 6 h (mg/l)	C _{van} 12 h (mg/l)
1	1,0/12 h	17,7	15,42	7,08	3,50	14,34	9,40	5,90
2	1,0/12 h	27,4	32,50	21,10	18,38	27,28	19,49	15,66
3	1,0/12 h	22,2	30,17	20,02	-	25,35	-	13,41
4	1,0/12 h	18,2	16,58	5,37	4,00	13,70	6,83	-
5	1,0/12 h	22,2	12,02	6,65	5,53	18,69	11,02	7,65
6	1-1,25-1,25	43,8	24,99	10,96	-	29,49	13,74	-
7	1,0/24 h	14,3	15,01	8,37	6,60	-	-	-
8	1,0/12 h	25,0	14,63	6,53	3,53	27,20	9,81	7,00
9	1,0/12 h	20,0	12,88	10,33	6,37	21,61	13,83	10,46
10	1,0/12 h	34,0	22,81	4,02	3,18	20,60	8,43	5,00
11	1,0/12 h	20,0	14,74	9,74	5,05	10,14	7,04	5,53
12	1,0/24 h	9,10	26,55	18,10	11,25	-	-	-
13	0,75 g/12 h	20,0	24,18	-	12,78	19,34	-	12,22
14	1,0/12 h	30,8	31,06	14,80	11,00	20,55	18,15	11,00
15	1,0/12 h	22,2	10,84	7,33	5,33	16,86	11,83	9,83
16	1,0/24 h	8,3	26,54	8,40	-	-	-	-
17	1,0/12 h	19,6	15,21	5,42	3,19	17,37	6,39	3,99
Medián		20,0	16,60	8,38	5,43	19,95	9,81	8,74
Rozsah		8.3-43,8	10,80- 32,50	7,10- 21,10	3,18- 18,38	10,14- 29,49	6,39- 19,49	3,99- 15,66

C_{van} – koncentrace vankomycinu v séru

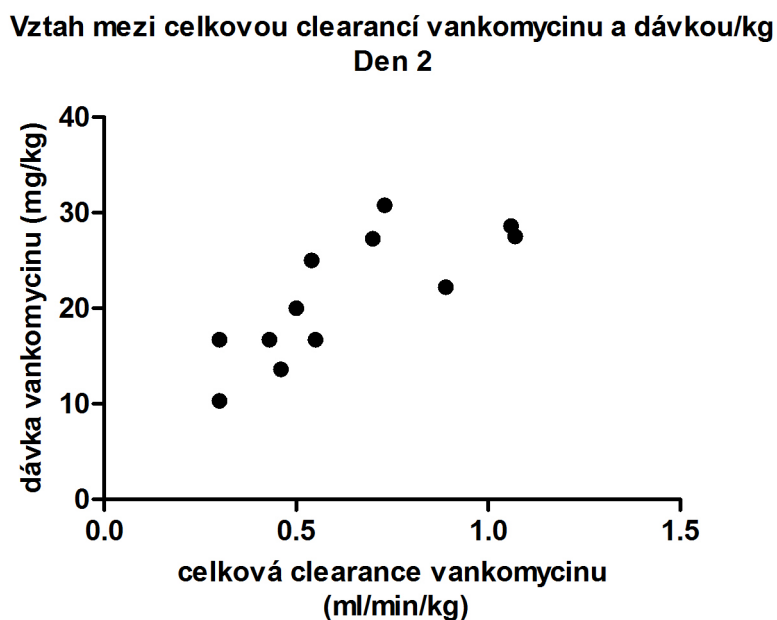
Tabulka č.15 Individuální sérové koncentrace vankomycinu v průběhu 2. dne léčby

Den 2								
Pacient	Vankomycin dávka (g)	Dávka (mg/kg)	C _{van} 1 h (mg/l)	C _{van} 6 h (mg/l)	C _{van} 12 h (mg/l)	C _{van} 1 h (mg/l)	C _{van} 6 h (mg/l)	C _{van} 12 h (mg/l)
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	1,0 /24 h	10,3	25,68	18,82	16,63	-	-	-
3	1,0-0-0,5	16,7	21,22	22,57	15,51	18,58	18,29	12,55
4	1,0 /8 h	27,3	17,79	10,25	-	17,82	12,27	-
5	0,75/12 h	16,7	21,38	13,60	10,75	22,79	13,39	10,31
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	1,0/12 h	28,6	14,94	7,76	6,43	21,30	12,56	9,52
8	1,0/12 h	25,0	22,12	13,91	10,69	22,62	16,01	13,79
9	1,0/12 h	20,0	22,39	13,00	10,00	27,01	18,11	12,09
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	1,25-0-1,5	27,5	24,36	10,21	6,46	35,52	8,70	6,82
12	0,75/12 h	13,6	15,22	8,31	8,22	22,68	11,05	8,28
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	1,0/12 h	30,8	36,35	19,18	11,00	25,74	16,78	10,00
15	1,0/12 h	22,2	20,55	10,56	8,56	21,54	-	13,00
16	1,0/12 h	16,7	13,32	8,22	6,40	17,20	14,52	10,00
17	-	-	-	-	-	-	-	-
Medián		21,1	21,30	11,78	10,00	22,62	13,96	10,16
Rozsah		10,3-30,8	13,32- 36,35	7,76- 22,57	6,40- 15,51	17,20- 35,52	8,70- 18,29	6,82- 13,79

C_{van} – koncentrace vankomycinu v séru

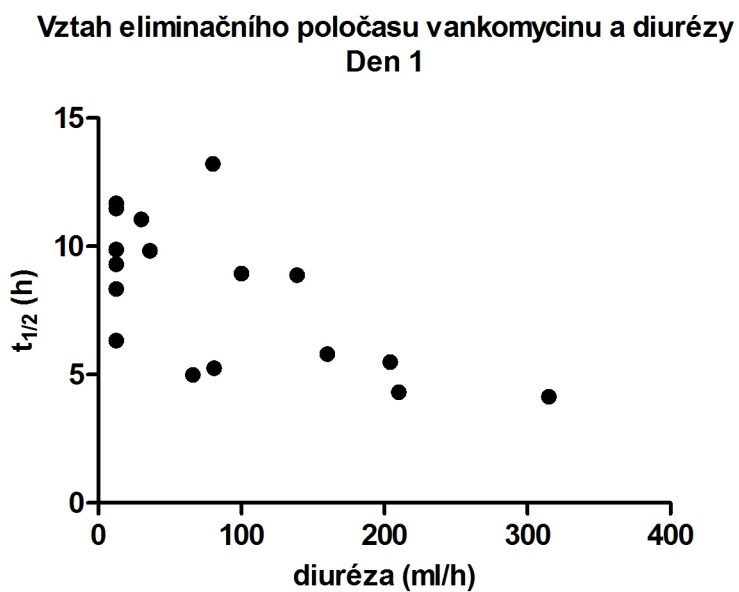
Vztah mezi dávkou/kg a sérovou koncentrací vankomycinu v 1. a 6. hodině C_{van1h} a C_{van6h} jsme po celou dobu léčby nezjistili resp. $P > 0,05$. Dále byla prokázána závislost mezi celkovou clearancí vankomycinu a sérovou koncentrací v 6.hodině odběru (C_{van6h}) po každé dávce léku v 1.den léčby ($r_s = -0,8441$ a $P < 0,0001$ po 1.dávce a $r_s = -0,6727$ a $P = 0,0233$ po 2. dávce) graf 9 a 10. Ve 2.den léčby již závislost pozorována nebyla $P > 0,05$, pravděpodobně z důvodu úpravy dávkování léku. Signifikantní vztah byl ještě potvrzen mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu $C_{max0,5h}$ a V_d po 1. dávce vankomycinu v 1. den léčby ($r_s = -0,6814$, $P = 0,0026$) (graf 11). Po aplikaci dalších dávek léku již tuto závislost nepozorujeme.

Graf 1. Vztah celkové clearance vankomycinu a dávky ve 2. den léčby CRRT ($r_s = 0,8289$ a $P = 0,0009$)



Graf 2. Vztah eliminačního poločasu vankomycinu a diurézy v 1.den léčby CRRT

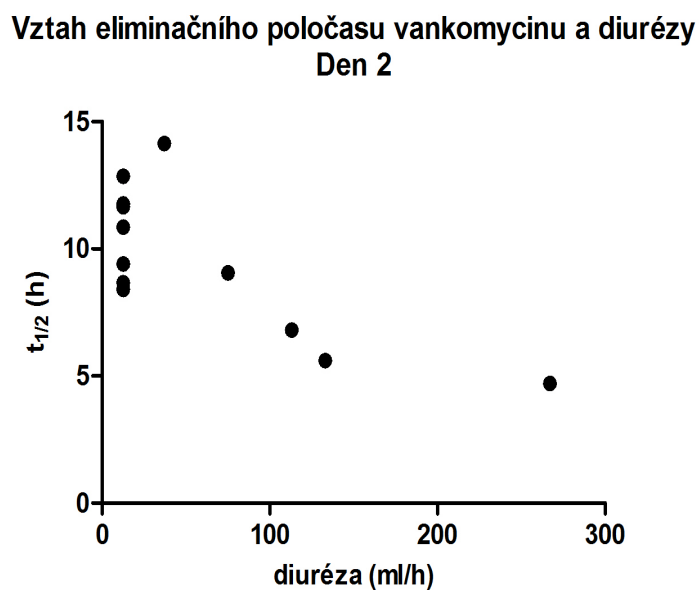
($r_s=-0,6313$, $P=0,0066$)



$t_{1/2}$ – eliminační poločas

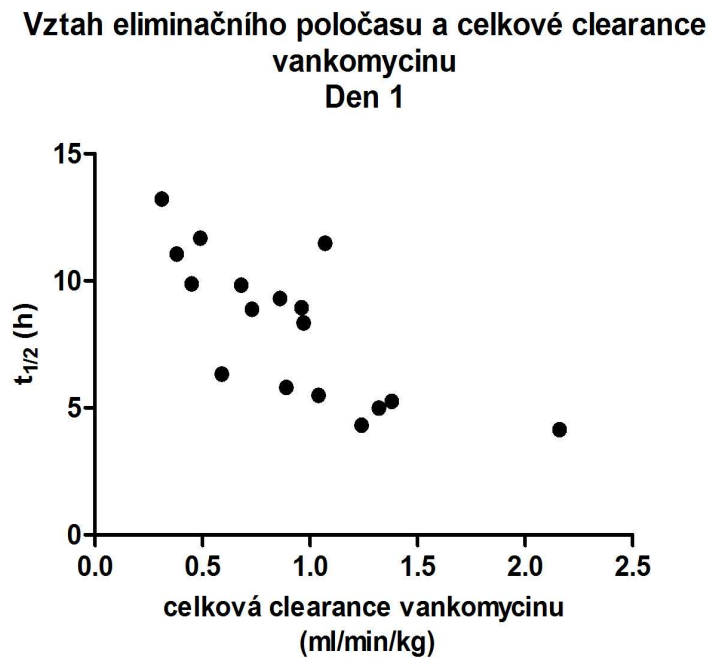
Graf 3. Vztah eliminačního poločasu vankomycinu a diurézy ve 2.den léčby CRRT

($r_s=-0,6004$, $P=0,0390$)



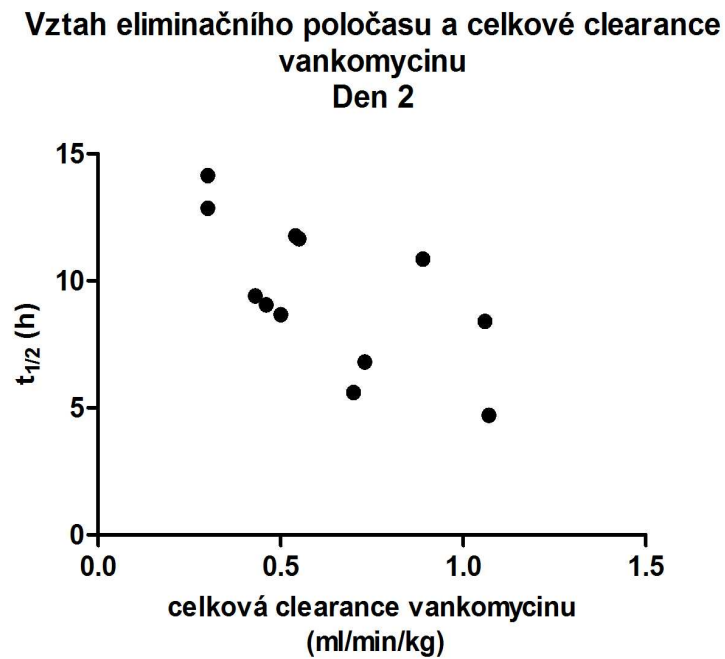
$t_{1/2}$ – eliminační poločas

Graf 4. Vztah eliminačního poločasu a celkové clearance vankomycinu v 1.den léčby CRRT ($r_s = -0,7843$, $P=0,0002$)



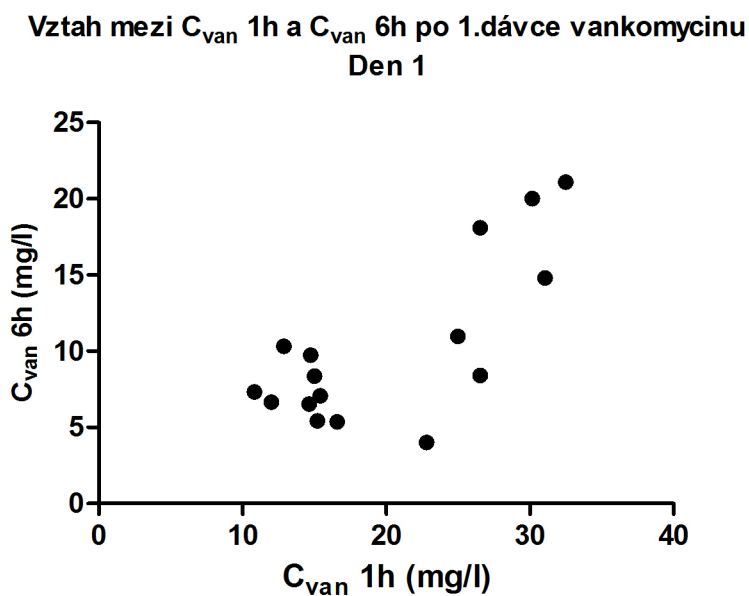
$t_{1/2}$ – eliminační poločas

Graf 5. Vztah eliminačního poločasu a celkové clearance vankomycinu ve 2.den léčby CRRT ($r_s = -0,7040$, $P=0,0106$)



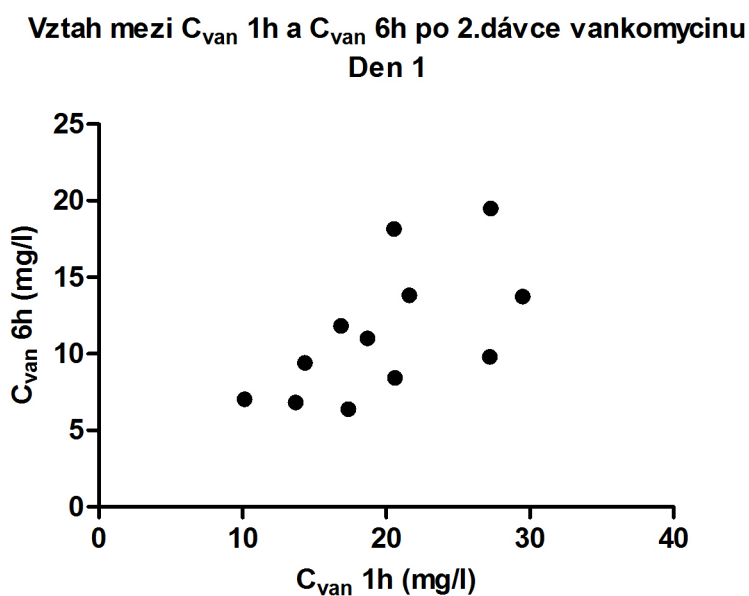
$t_{1/2}$ – eliminační poločas

Graf 6. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu ($C_{\text{van 1h}}$) a hladinou naměřenou v séru po 6 hodinách ($C_{\text{van 6h}}$) po 1.dávce vankomycinu v 1.den léčby CRRT ($r_s=0,5529$ a $P=0,0263$)



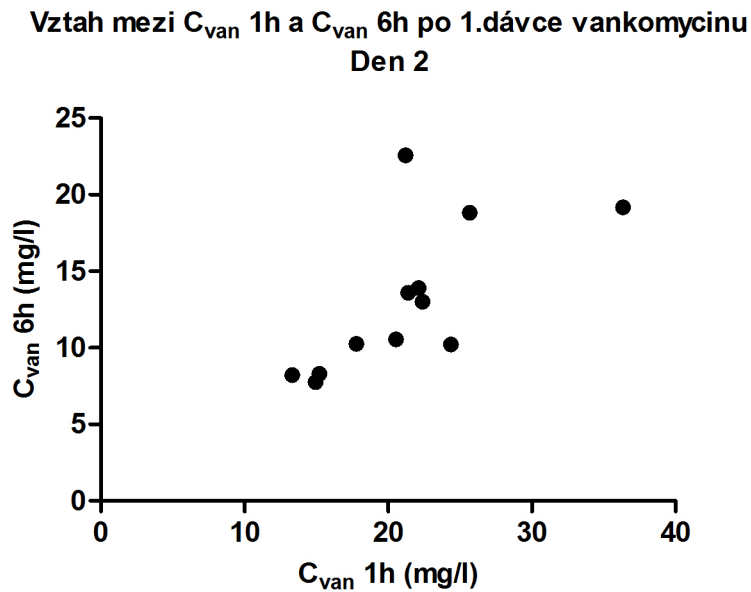
C_{van1h} – maximální sérová koncentrace vankomycinu, C_{van6h} – sérová koncentrace vankomycinu po 6 hodinách

Graf 7. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu (C_{van1h}) a hladinou v séru po 6 hodinách ($C_{\text{van 6h}}$) po 2.dávce vankomycinu v 1.den léčby ($r_s=0,6503$ a $P=0,0220$)



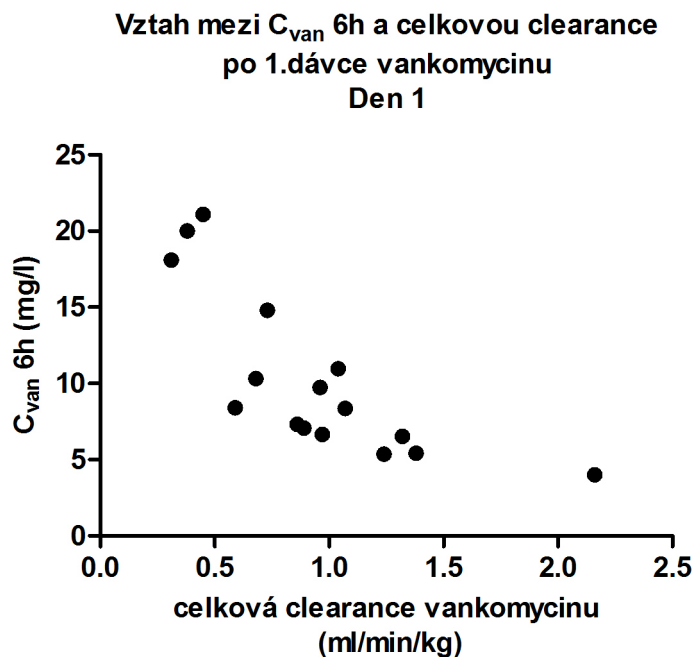
C_{van1h} – maximální sérová koncentrace vankomycinu, C_{van6h} – sérová koncentrace vankomycinu po 6 hodinách

Graf 8. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu ($C_{\text{van}} 1\text{h}$) a hladinou v séru po 6 hodinách ($C_{\text{van}} 6\text{h}$) po 1.dávce vankomycinu ve 2.den léčby ($r_s=0,7063$ a $P=0,0102$)



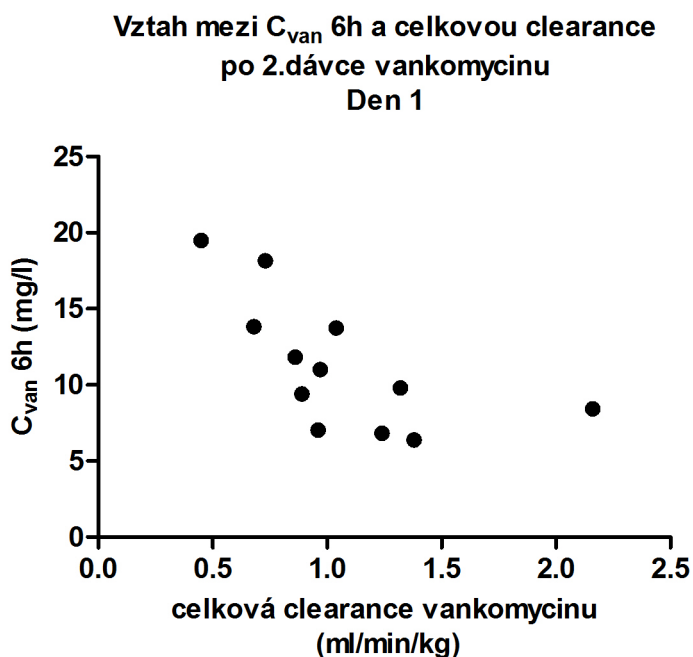
$C_{\text{van}}1\text{h}$ – maximální sérová koncentrace vankomycinu, $C_{\text{van}}6\text{h}$ – sérová koncentrace vankomycinu po 6 hodinách

Graf 9. Vztah mezi sérovou koncentrací vankomycinu ($C_{\text{van}}6\text{h}$) po 6 hodinách léčby a celkovou clearancí vankomycinu v 1.den po 1. dávce vankomycinu ($r_s=-0,8441$ a $P=<0,0001$)



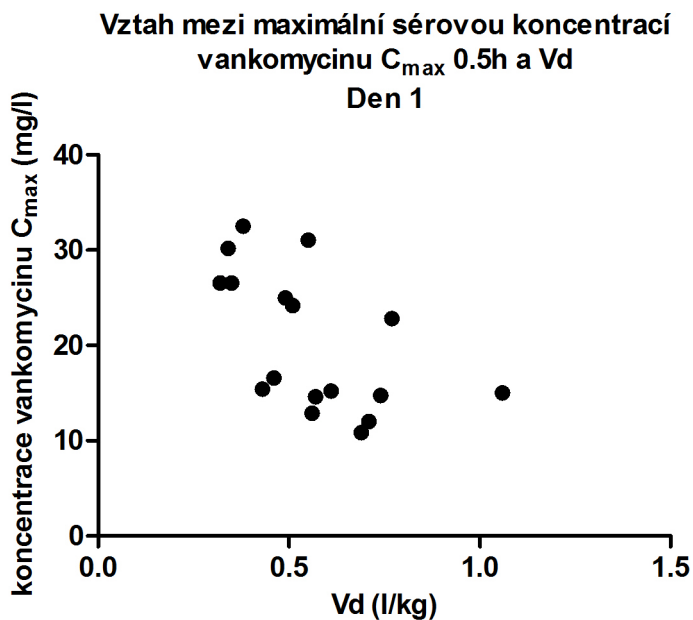
$C_{\text{van}} 6\text{h}$ – sérová koncentrace vankomycinu po 6 hodinách

Graf 10. Vztah mezi sérovou koncentrací vankomycinu ($C_{\text{van}6\text{h}}$) po 6 hodinách léčby CRRT a celkovou clearancí vankomycinu v 1.den po 2.dávce vankomycinu ($r_s=-0,6727$ a $P=0,0233$)



$C_{\text{van}6\text{h}}$ – sérová koncentrace vankomycinu po 6 hodinách

Graf 11. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací vankomycinu $C_{\text{max}0.5\text{h}}$ a V_d po 1.dávce vankomycinu v 1. den léčby ($r_s = -0,6814$, $P=0,0026$)



V_d – distribuční objem

Diskuse

V této části výzkumné práce jsme sledovali farmakokinetiku vankomycinu u kriticky nemocných septických pacientů s akutním poškozením ledvin léčených CRRT a podle farmakokinetické predikce jsme odvozovali praktické doporučení pro dávkování vankomycinu. CVVH s filtrační dávkou 45 ml/kg/h vede u kriticky nemocných pacientů k velké a rychlé extrakorporální eliminaci vankomycinu. CRRT clearance při dávce 45 ml/kg/h dosahuje hodnot přibližně o třetinu až polovinu nižších ve srovnání s průměrnou celkovou plazmatickou clearance vankomycinu u pacientů s normálními renálními funkcemi, tj. 0,97 ml/kg/min. Dat o eliminaci vankomycinu v průběhu CRRT je v literatuře málo. U kriticky nemocných pacientů může každá změna dávky ultrafiltrace vést k odlišné eliminaci antibiotik a způsobovat tak problematické dávkování léku. Vliv na eliminaci má i způsob zapojení hemofiltrace, kdy je větší účinnosti dosaženo při postdiluci. Dále má vliv typ eliminační metody, molekulová hmotnost vankomycinu (1450 Da) a jeho vazba na plazmatické bílkoviny (160).

Extrakorporální eliminace je klinicky významná, pokud dosahuje 25-30% celkové clearance léku (167). Deldot et al sledovala clearance vankomycinu u 10 kriticky nemocných pacientů léčených kontinuální venovenozní hemodiafiltrací v dávce 1000 ml/h dialýzy a 2000 ml/h filtrace. Celková clearance vankomycinu byla $2,5 \pm 0,7$ l/h, z níž $76 \pm 16,5\%$ připadalo na CVVHDF clearance (44). V další studii Uchino et al. sledovali clearance vankomycinu u 7 septických pacientů s multiorgánovým selháním a AKI léčených kontinuální venovenozní vysokoobjemovou hemofiltrací v dávce 6 l/h se změnou pre a postdilučního zapojení. Zjistili, že celková clearance vankomycinu se zvyšovala při snížení prediluce ze 4 l na 2 l v rozmezí 53,9 – 67,2 ml/min (187). Shah et al. popisuje 14-letou kriticky nemocnou pacientku s AKI a léčenou CVVH v dávce filtrace 1800 ml/h. Zjištěná CVVH clearance vankomycinu byla $26 \pm 0,8$ ml/min (164). CRRT clearance při námi studované dávce 45 ml/kg/h tvořila přibližně 50-60% celkové clearance vankomycinu pozorované u populace s normálními renálními funkcemi. Jde tedy o významnou část podílející se na vylučování vankomycinu u septických pacientů s AKI. Zajímavé je, že u některých anurických pacientů dosahovala celková clearance vankomycinu vyšší hodnoty než je hodnota CRRT clearance.

V první den léčby se celková clearance přibližovala plazmatické clearance vankomycinu v populaci bez renálního postižení (0,97 ml/min/kg) u 7 námi sledovaných pacientů, tři z těchto pacientů byli anuričtí. U čtyřech dalších pacientů byla celková clearance vankomycinu dokonce vyšší než u populace bez renálního postižení (1,24-2,16 ml/min/kg).

Celková clearance je součtem CRRT a non-CRRT clearance, což znamená, že se na vylučování ATB mohou podílet i další faktory. Jedním z významných faktorů jsou reziduální renální funkce. Pacienti s reziduální diurézou tak mohou vyžadovat navýšení dávky vankomycinu k udržení požadovaných sérových hladin. V naší práci jsme však nepozorovali významnou korelaci mezi celkovou clearance vankomycinu a diurézou. Existují tedy i další možné faktory ovlivňující clearance vankomycinu a na jeho eliminaci se může podílet i adsorpce léku na hemofiltr (154) a fakt, že u pacientů s oligoanurickou formou AKI dochází iniciálně k značné non-renální clearanci. Podíl non-renální clearance se může pohybovat mezi 3,8 až 23,3 ml/min u pacientů s AKI ve srovnání s 4 až 6 ml/min u pacientů s chronickým renálním selháním (30). Tyto dva zmíněné faktory by mohly vysvětlovat vyšší celkovou clearance vankomycinu než je CRRT clearance u našich anurických pacientů. Ve čtyřech případech jsme paradoxně zaznamenali nižší celkovou clearance vankomycinu než je CRRT clearance. Jediným vysvětlením tohoto nesouladu je, že tito pacienti byli v průběhu sledovaného období odpojeni na několik hodin z kontinuální eliminace z důvodu urgentního výkonu a přerušением terapie z důvodu opakovaného srážení, čímž se může celková clearance léku významně snížit.

Sepse může vést k endoteliálnímu poškození a zvýšené kapilární permeabilitě, následkem čehož dochází k přestupu tekutin do intersticia a ke změně distribučního prostoru. Změna distribučního objemu může mít velký význam zejména u hydrofilních látek. Zvýšený distribuční objem je například pozorován u septických pacientů léčených aminoglykosidy a pro dosažení terapeutických koncentrací těchto antibiotik může být nutné navýšení celkové denní dávky (182). Zdá se však, že změny v tekutinové bilanci mají u těchto pacientů menší vliv na distribuční objem než u aminoglykosidů. U našich pacientů jsme pozorovali přibližně stejný distribuční objem, jenž je popisován u zdravých dobrovolníků (30). Po první dávce vankomycinu pozorujeme významnou korelaci ($P < 0,05$) mezi maximální dosaženou hladinou vankomycinu v séru a distribučním objemem. Zřejmě změnou tekutinového objemu a ustálením stavu tento vztah po dalších dávkách léku neprokazujeme ($P > 0,05$).

Medián distribučního objemu byl u našich pacientů 0,55 l/kg (0,32-1,06) v 1. den a 0,41 (0,34-0,78) l/kg ve 2. den léčby. Distribuční objem vankomycinu varíruje v hodnotách od 0,5–1,0 l/kg u dospělých neobězních lidí. Podle údajů SPC vankomycinu je popisován u pacientů s normálními renálními funkcemi distribuční objem 0,3-0,43 l/kg. U septických pacientů s AKI dochází ke změnám distribučního objemu vankomycinu z důvodu kapilárního leaku tekutin do intersticia a zvýšené vaskulární permeability. U sledovaných pacientů byl

vyšší distribuční objem, než u non-septických pacientů. Choi et al popisuje Vd u septických pacientů léčených CRRT v režimu CVVH $0,55 \pm 0,12$ l/kg, čemuž odpovídají i naše závěry (87). Poločas eliminace vankomycinu se pohyboval v rozmezí 4,14-13,22 h v první den a 4,71-14,15 h ve druhý den sledování. Boereboom et al popisuje 2 pacienty s AKI léčené CVVH v postdilučním modu, u nichž byla zjištěná eliminace vankomycinu 286 mg za 15 hodin studie při podané první dávce vankomycinu 1000 mg a eliminační poločas se pohyboval v rozmezí 20,3 h (21).

Oproti non-septickým pacientům, kde je popisován přibližně 4-6 h (85), byl u některých našich pacientů delší. Očekávána byla korelace mezi eliminačním poločasem a zachovanou diurézou a eliminačním poločasem a celkovou clearancí vankomycinu ($P < 0,05$).

Medián denní dávky vankomycinu v přepočtu na kg tělesné hmotnosti u naší skupiny pacientů byl 20,0 (8,3-43,8) mg/kg v 1. den a 21,1 (10,3-30,8) mg/kg ve 2.den léčby, přičemž medián nasycovací dávky byl 11,11(8,33-17,24) mg/kg. Doporučené dávkování u pacientů s renálním selháním a anurií je 1,0 g každých 7-10 dní (85). U septických pacientů bez renálního postižení by měla být úvodní dávka 25-30 mg/kg a udržovací dávka by dále měla být stanovena na základě terapeutického monitorování hladin vankomycinu (161). Celkovou denní dávku vankomycinu $D > 2,0$ g se u pacientů nedoporučuje překračovat pro nefro a ototoxitu (85). Při nutnosti prolongovat terapii vankomycinem může dojít ke kumulaci léku ve tkáních a zmíněné toxicitě. Aktuálně doporučované dávkování pro pacienty s chronickým renálním selháním není možné aplikovat u pacientů s AKI léčených CRRT. Septičtí pacienti jsou zpravidla v těžkém katabolickém stavu a často potřebují různou dávku RRT s podílem již zmíněné extrarenální clearance vankomycinu. Významnou diskrepanci mezi predikovanou a observovanou clearancí vankomycinu s nutností úpravy dávkování a četnějších monitorací hladin u 45 pacientů s oligoanurií léčených CVVH popisuje ve své studii C.Boumann (27).

U 3 pacientů se zachovanou diurézou bylo nutné navýšit dávku vankomycinu, eventuálně zkrátit dávkovací interval na 8 hodin pro rychlý pokles koncentrace vankomycinu v séru pod 10 mg/l. Tito pacienti vyžadovali vyšší dávku než 2 g/den, což je maximální dávka doporučována podle SPC u pacientů bez renálního postižení (85). U 2 anurických pacientů jsme dávku vankomycinu na základě farmakokinetické analýzy v průběhu 2. dne léčby snížili. U ostatních pacientů, kteří byli dále léčení CVVH byl dávkovací režim zachován 1,0 g parenterálně á 12 hodin s terapeutickým monitorováním hladin. Po úpravě dávkování vankomycinu ve 2.den léčby pozorujeme významnou korelaci mezi celkovou clearancí vankomycinu a dávkou/kg, jež v první den zaznamenána nebyla, protože dávka vankomycinu

nebyla stanovena podle celkové clearance při zahájení léčby. Podle práce Trotmana et al. je u kriticky nemocných pacientů léčených CRRT doporučována iniciální dávka vancomycinu 15-20 mg/kg a udržovací dávka varíruje mezi 500 mg á 24 h a 1500 mg á 48 h. Pro CVVHD a CVVHDF doporučuje dávku 1-1,5 g á 24 h s udržováním údolní koncentrace C_{\min} v rozmezí 10-15 mg/l (182).

Recentní studie doporučují udržovat vyšší údolní koncentraci vankomycinu v rozmezí 15-20 mg/l zejména u léčby ventilační pneumonie pro suboptimální penetraci vankomycinu do plicního parenchymu (28). Další práce A.Veltriho doporučuje u sepse a CRRT ve všech režimech úvodní dávku 10-15 mg/kg i.v. a udržovací dávku podle terapeutického monitorování plazmatických koncentrací (192). U naší skupiny pacientů pozorujeme významnou korelaci mezi dosaženou maximální koncentrací vankomycinu a hladinou naměřenou po 6-i hodinách léčby CVVH s dávkou filtrace 45 ml/kg/h v 1.den léčby a mezi celkovou clearancí a $C_{\text{van}6h}$. Druhý den jsme tuto závislost nepotvrdili pravděpodobně z důvodu úpravy dávky vankomycinu. Pokles sérové hladiny vankomycinu je dán celkovou clearancí léku a tento vztah potvrzujeme prakticky v celém průběhu terapie. U 59% pacientů došlo k poklesu koncentrace vankomycinu pod údolní mez 10 mg/l již za 6 hodin po aplikaci úvodní dávky. I když byla ve sledované skupině pacientů zjištěna korelace mezi maximální dosaženou koncentrací v séru a hladinou vankomycinu po 6 hodinách v průběhu CVVH, pro úpravu dávkování a výpočet clearance je směrodatná koncentrace zjištěná v eliminační fázi vankomycinu tj. 6 hodin po aplikaci.

Vztah mezi podanou dávkou/kg a $C_{\text{van}6h}$ a $C_{\text{van}1h}$ u našich pacientů prokázán nebyl. Pro dávkování vankomycinu u oligoanurických pacientů s AKI léčených vysokoobjemovým CVVH v dávce filtrace 45 ml/kg/h nelze užít doporučené dávkování vankomycinu pro pacienty s chronickou renální insuficiencí. Účinnost léčby vankomycinem je obecně monitorována podle dosažení adekvátního poměru $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$. Požadovaný poměr $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ byl dosažen u 67% pacientů v 1.den a u 55% ve 2. den léčby. Jako nejlepší prediktor antibiotické aktivity byl tento poměr popisován v práci Rybaka et al pro MRSA a GISA (*Glycopeptide –intermediate Staphylococcus aureus*) (160). Avšak v běžné klinické praxi je obtížné a nepraktické získat požadované množství odběrů pro výpočet

AUC_{0-24} a stanovení uvedeného poměru. Jako výhodné a praktické se tedy jeví monitorování údolní (C_{\min}) plazmatické koncentrace a doporučováno je udržovat údolní koncentraci vankomycinu nad 10 mg/l (30).

7.3. Farmakokinetika gentamicinu při denní extendované hemodialýze

Úvod

Aminoglykozidy jsou léky důležité v léčbě zejména těžkých gramnegativních infekcí zahrnujících bakteriální kmeny např. *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Shigella*, *Acinetobacter*, s prokázaným synergickým účinkem na grampozitivní koky např. *Staphylococcus aureus* a *epidermidis* (98,136). Léčba aminoglykozidy a tedy i gentamicinem může představovat problém u hemodialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí pro jejich farmakokinetické vlastnosti s převážnou renální eliminací. U pacientů s renální insuficiencí tak vyvstává problém z rizika kumulace léku a vzniku toxicity (74, 115). Rozdíl mezi toxickou a terapeutickou dávkou je u aminoglykozidů velmi malý a tím vyvstává v klinické praxi problém s dávkou léku a zavedením dávkovacího režimu (48).

Prací, které by se zabývaly dávkováním gentamicinu u pacientů s akutním poškozením ledvin je málo a většina byla provedena u chronicky hemodialyzovaných pacientů.

Cílem této části práce bylo určit optimální dávku a dávkovací interval gentamicinu u pacientů s akutním poškozením ledvin s dosažením $C_{\max}=8-10$ mg/l, ale ne vyšší než 14 mg/l, údolní koncentrace nižší než 2 mg/l a poměr $C_{\max}/MIC=8-10:1$ a $AUC_{0-24}=70-120$ mg.h/l.

Soubor pacientů a metodika práce

V této části práce jsme sledovali 9 pacientů (4 ženy) s akutním poškozením ledvin při septickém stavu léčených denní 6-hodinovou extendovanou high-fluxovou hemodialýzou a gentamicinem v průběhu 2 dnů. Všichni pacienti byli v septickém stavu s AKI ve stadiu F dle RIFLE hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče v průběhu roku 2011.

Extendovaná 6-hodinová denní hemodialýza byla standardně provedena na hemodialyzačním monitoru (AK 200 S, GAMBRO, Švédsko). U všech pacientů byla procedura provedena s high-fluxovou polysulfonovou membránou F60S (1,3 m², Fresenius Medical Care, Germany). Dialyzační průtok byl nastavený na 500 ml/min a krevní průtok na 200 ml/min. Pro každou proceduru byla použita nová hemodialyzační membrána a k antikoagulaci byl použit nízkomolekulový heparin - nadroparine. Pro cévní dialyzační přístup měli pacienti zavedený dočasný hemodialyzační 2-lumenový 14 F katétr ve vena femoralis nebo vena jugularis interna. Jednu hodinu před hemodialýzou byl všem pacientům aplikován gentamicin (Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Slovenia) ve vstupní dávce 240 mg. Antibiotikum bylo

naředěno ve 100 ml fyziologického roztoku 0,9% NaCl a podáváno periferní žilní linkou za pomoci infuzní pumpy po dobu 30 minut. Hladiny gentamicinu měřené 30 minut po aplikaci byly považovány za vrcholové koncentrace léku C_{max} .

Optimální vrcholová koncentrace C_{max} byla 8-10 mg/l, ale ne vyšší než 14 mg/l, údolní koncentrace nižší než 2 mg/l (potenciální prahové hodnoty toxicity) a poměr $C_{max}/MIC=8-10:1$. Požadovaná hodnota AUC_{0-24} byla 70-120 mg.h/l.

Krevní vzorky pro analýzu hladiny gentamicinu byly odebírány v přesně stanovených časových intervalech: před aplikací, 30, 60, 120, 240, 420 a 600 minut po vykapání infuze. Krev byla odebírána do zkumavek s objemem 4,9 ml (Sarstedt-Monovette) a následně centrifugována. Sérové hladiny gentamicinu byly stanoveny metodou enzymové analýzy na přístroji AbbotT AxSYMTM (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Abbott Park, IL 60064 USA). Od prvního dne byla provedena farmakokinetická simulace hladin za použití farmakokinetického programu MWPharm verze 3,60 (MEDIWARE, Groningen, the Netherlands). Dávka gentamicinu byla podle výsledků následně upravována.

U všech pacientů byly stanoveny následující farmakokinetické parametry: distribuční objem (V_d), eliminační poločas ($t_{1/2}$), intradialyzační (Cl_{HD}) a mezidialyzační celková clearance léku (Cl_{off}) a plocha pod křivkou (AUC_{0-24}). Hodnota V_d a AUC_{0-24} byla vypočtena za použití 2-kompartimentového modelu, hodnoty Cl a $t_{1/2}$ byly spočítány v 1-kompartimentovém modelu.

Pro výpočet farmakokinetických parametrů byl použit farmakokinetický program KINFIT (MWPharm, MEDIWARE version 3,60, Groningen, the Netherlands). Data byla vyjádřena jako medián a rozsah. Rebound koncentrace gentamicinu po ukončení extendované hemodialýzy byl vypočítán podle vzorce:

$$\text{Rebound \%} = C_{\text{postHD}} - C_{\text{end}} / C_{\text{end}} \times 100\%$$

kde C_{postHD} je koncentrace gentamicinu v séru bezprostředně po ukončení EDD a C_{end} je koncentrace gentamicinu v séru za 3 hodiny po ukončení EDD.

Statistická data jsou vyjádřena jako medián a rozsah. Pro popis korelace byl použit Spearmanův korelační koeficient a rozhodováno bylo na hladině významnosti 5%. Pro statistické zhodnocení byl použit statistický program GraphPad pro Windows verze 5.0 (GraphPad Prism Software, Inc).

Výsledky

Klinická data sledovaných pacientů jsou uvedena v tabulce č.16. Všichni pacienti byli v septickém stavu v různém stadiu klinické závažnosti a měli akutní poškození ledvin ve stadiu F dle RIFLE. Původcem septického stavu u všech pacientů byly G-negativní a G-positivní bakterie: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* ESBL. Medián Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skóre byl 11 (5-21) a medián věku byl 69 (60-81) let. V 1. den sledování byla diuréza zachována u 4 pacientů a u 5 pacientů ve 2. den, přičemž v 1. den se pohybovala v rozmezí 41,7-199 ml/h a 35,4-338 ml/h ve 2. den (tabulka č.17). Medián glomerulární filtrace podle MDRD byl 0,14 ml/s (0,12-0,32) po oba dva dny studie. 8 pacientů bylo sledováno ihned po zahájení léčby gentamicinem, 1 pacient již průběhu zavedené antibiotické terapie.

Tabulka č.16 Klinická data sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a EDD

Pacient	Pohlaví	Věk (roky)	Hmotnost (kg)	SOFA skóre	Patogen/MIC	Diagnóza
1	M	72	70	21	<i>Staph.aureus</i> /0,25	uroseps
2	M	60	90	7	<i>Staph.aureus</i> /0,5	katéťrová seps
3	Ž	69	65	11	<i>E.coli</i> /1,0	pneumonie
4	M	81	62	10	<i>Klebsiella pn.</i> /0,25	uroseps
5	Ž	75	57	5	<i>E.coli</i> /0,25	katéťrová seps
6	Ž	76	76	9	<i>E.coli</i> /1,0	uroseps
7	M	62	87	14	<i>Enterobacter cloacae</i> /0.5	uroseps
8	Ž	61	66	13	<i>Enterobacter cloacae</i> /1,0	katéťrová seps
9	M	69	90	17	<i>E. coli ESBL</i> /2,0	pankreatitida
Medián		69	70	11		
Rozsah		60-81	57-90	5-21		

M – muž, Ž- žena, ESBL – produkující B-laktamázu širokého spektra, SOFA – sequential organ failure assessment – skóre, MIC – minimální inhibiční koncentrace

Požadovaný poměr C_{max}/MIC byl dosažen u 8 pacientů (90 %) v první den léčby a u 7 pacientů z 8 sledovaných (90%) ve druhý den léčby. Léčba extendovanou hemodialýzou byla u 1 pacienta druhý den sledování ukončena. Požadované AUC_{0-24} (70-120 mg.h/l) nebylo dosaženo u 2 pacientů z 9 v první den a u 1 pacienta z 8 ve druhý den. Při denní aplikaci gentamicinu poklesla hladina do požadovaného rozmezí pro odběr před aplikací další dávky (tj. C_{min}) pouze u 2 pacientů (22%) v první i druhý den léčby. Rebound efekt po ukončení dialýzy byl pozorován u 4 pacientů v první i druhý den léčby a pohyboval se od 0 do 13,2% .

Tabulka č. 17 Denní diuréza a izolovaná ultrafiltrace sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a EDD

Pacient	Diuréza (ml/h)	Diuréza (ml/h)	Ultrafiltrace (ml/6 h)	Ultrafiltrace (ml/6 h)
	Den 1	Den 2	Den 1	Den 2
1	anurie	35,4	600	500
2	anurie	anurie	2000	3000
3	anurie	anurie	1000	3000
4	41,7	200,0	1000	0
5	anurie	anurie	1000	1000
6	79,2	173,3	0	0
7	199,0	338	300	300
8	41,7	77,0	1200	1500
9	anurie	anurie	3500	3000
Medián	0	56,2	1000	1000
Rozsah	0 -199,0	0-338,0	0-3500	0-3000

Denní dávka gentamicinu se u pacientů pohybovala mezi 1,8 – 4,2 mg/kg během obou dnů léčby (tabulka č. 18). Farmakokinetické parametry gentamicinu během i mezi dialýzami jsou uvedeny v tabulce č.19. Ve sledované skupině nemocných nebyla pozorována významná korelace mezi clearance gentamicinu a zachovanou diurézou ($P=0,7873$ v 1.den a $P=0,3487$ ve 2.den). Rovněž nebyl potvrzen vztah mezi clearance gentamicinu a dávkou po oba dva dny léčby ($P=0,0620$ v 1.den a $P=0,1049$ ve 2.den léčby).

Tabulka č.18 PK/PD parametry a sérové hladiny gentamicinu v průběhu léčby EDD

Den 1								
Pacient	Dávka (mg)/24h	Dávka/kg (mg)	C _{max} (mg/l)	C _{poHD} (mg/l)	C _{min} (mg/l)	C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)	% rebound
1	240	3,4	13,20	2,40	2,20	52,8	79,3	7,7
2	240	2,7	10,00	2,50	2,10	20,0	74,2	0
3	240	3,7	13,40	2,30	2,50	13,4	77,5	11,5
4	240	3,9	14,00	1,60	1,10	56,0	54,9	0
5	240	4,2	20,00	3,20	2,70	80,0	104,2	8,6
6	240	3,2	19,40	1,40	1,10	19,4	66,2	6,7
7	240	2,8	13,33	3,18	2,15	26,7	82,3	0
8	240	3,6	14,17	2,48	2,39	14,2	74,2	-
9	160	1,8	13,07	3,71	2,46	6,5	74,1	0
Medián	240	3,4	13,07	2,48	2,20		74,2	3,4
Rozsah	160-240	1,8-4,2	13,07-20,00	1,40-3,71	1,10-2,70		54,9-104,2	0-11,5
Den 2								
Pacient	Dávka (mg)/24h	Dávka/kg (mg)	C _{max} (mg/l)	C _{poHD} (mg/l)	C _{min} (mg/l)	C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)	% rebound
1	240	3,4	18,70	2,20	2,10	74,8	79,6	4,3
2	240	2,7	13,40	4,20	3,50	26,8	121,8	4,5
3	240	3,7	16,10	3,30	3,50	16,1	107,9	13,2
4	240	3,9	18,20	2,10	5,10	72,8	80,4	0
5	240	4,2	20,00	2,90	2,80	80,0	108,3	0
6	240	3,2	13,90	1,50	1,00	23,9	60,0	6,3
7	160	1,8	6,98	1,97	1,77	14,0	83,5	0
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	160	1,8	8,89	2,30	2,26	4,5	68,5	-
Medián	240	3,3	13,90	2,25	2,53		82,0	4,3
Rozsah	160-240	1,8-4,2	6,98-20,00	1,50-4,20	1,00-5,10		60,0-121,8	0-13,2

C_{max} - vrcholová koncentrace gentamicinu v séru, C_{poHD}- koncentrace gentamicinu po hemodialýze, C_{min} – údolní koncentrace gentamicinu v séru, C_{max} /MIC – poměr vrcholové koncentrace gentamicinu k minimální inhibiční koncentraci, AUC₀₋₂₄- plocha pod křivkou v čase 0-24 h

Tabulka č.19 Farmakokinetika gentamicinu v průběhu a mezi hemodialýzami

Den 1					
Pacient	Cl_{HD} (ml/min/kg)	Cl_{mimoHD} (ml/min/kg)	t_{1/2HD} (h)	t_{1/2mimoHD} (h)	Vd (l/kg)
1	1,20	0,16	2,7	95,8	1,28
2	0,95	0,17	3,2	69,1	1,17
3	1,42	0,33	2,9	-	1,50
4	1,69	0,74	2,2	33,7	1,81
5	1,13	0,24	2,5	54,8	0,97
6	1,11	0,53	1,7	41,6	1,42
7	1,33	0,24	3,7	63,2	1,12
8	1,35	0,06	2,9	300,0	1,06
9	0,69	0,01	3,4	-	0,53
Medián	1,20	0,24	2,9	63,2	1,17
Rozsah	0,69-1,69	0,10-0,74	1,7-3,7	33,7-300,0	0,53-1,81
Den 2					
Pacient	Cl_{HD} (ml/min/kg)	Cl_{mimoHD} (ml/min/kg)	t_{1/2HD} (h)	t_{1/2mimoHD} (h)	Vd (l/kg)
1	1,18	0,10	2,3	177,3	1,24
2	0,59	0,12	4,0	55,6	0,48
3	1,07	-	3,3	-	0,76
4	1,29	0,25	2,2	80,7	1,32
5	1,02	0,30	2,3	50,4	0,87
6	1,36	0,74	2,1	25,8	0,80
7	0,83	0,29	3,3	28,6	0,60
8	-	-	-	-	-
9	0,72	0,01	3,6	671,6	0,81
Medián	1,04	0,25	2,8	55,6	0,81
Rozsah	0,59-1,36	0,01-0,74	2,1-4,0	25,8-671,6	0,48-1,32

Vd – distribuční objem, Cl_{mimoHD} –mezidialyzační clearance gentamicinu, Cl_{HD} –clearance gentamicinu v průběhu dialýzy, T_{1/2mimoHD} – mezidialyzační poločas gentamicinu, T_{1/2HD} – poločas gentamicinu v průběhu dialýzy

Diskuse

Aplikace dávky gentamicinu před denní dialýzou umožnila dosáhnout požadovaný cíl C_{\max}/MIC a AUC_{0-24} . Denní aplikace gentamicinu u sledovaných pacientů však nevedla k poklesu hladiny léku pod požadovanou koncentraci C_{\min} . Uvedený dávkovací režim gentamicinu s aplikací každých 24 hodin tedy nevede k dosažení obou požadovaných cílových parametrů.

Farmakokinetika gentamicinu v průběhu high-fluxové hemodialýzy je popisována ve více studiích. Dialyzační clearance gentamicinu se u našich pacientů pohybovala v rozmezí 0,59-1,69 ml/kg/min se střední hodnotou 1,13 ml/min/kg. Podle literárních zdrojů v práci Amina et al 1999 byla naměřená dialyzační clearance gentamicinu u chronických pacientů léčených high-fluxovou polysulfonovou hemodialýzou 116 ± 9 ml/min (4). Vercaigne et al ve studii s 13 pacienty v chronickém hemodialyzačním programu léčenými hemodialýzou s high-fluxovou membránou Fresenius F80 popisuje dialyzační clearance 91 ± 24 ml/min a mezidialyzační clearance gentamicinu $5,9 \pm 2,4$ ml/min (193). Tyto výsledky jsou podobné jako u našich sledovaných septických pacientů s AKI ve stadiu F podle RIFLE. Intradialytický poločas eliminace gentamicinu $2,24 \pm 0,83$ h u 8 sledovaných pacientů v chronickém hemodialyzačním programu léčených hemodialýzou s high-fluxovou polysulfonovou membránou Fresenius F80 popsal Amin et al v r. 1999 (4). Vercaigne et al uvádí ve své práci intradialytický poločas $3,0 \pm 1$ h (193). U našich pacientů jsme pozorovali obdobný intradialytický $t_{1/2}$ se střední hodnotou 2,9 h (1,7-3,7h).

Po ukončení hemodialýzy bývá v průběhu 1-3 hodin podle provedených studií popisován vzestup hladiny gentamicinu v séru tzv. rebound. Sowinski et al ve své práci udává střední zvýšení koncentrace gentamicinu o 37%, v jiných studiích je popisován rebound v rozmezí od 0-70% (172). U našich pacientů byly pozorovány nižší hodnoty rebound efektu v rozmezí od 0 do 13,2%. Nízké hodnoty rebound gentamicinu byly popsány i v práci Manley et al tj. $3,1 \pm 8,8\%$ měřené za 1 hod po ukončení EDD (119). Důvodem rozdílných výsledků může být doba sledování koncentrací po dialýze, od 1 hod až po 4 h od ukončení dialýzy. Také rozdílné podmínky dialýzy by mohly ovlivnit procento rebound efektu protože po dialýze je snaha o opětovné navození rovnovážného stavu gentamicinu mezi centrálním a periferním kompartmentem.

Většina prací, zabývajících se dávkováním a farmakokinetikou gentamicinu u hemodialyzovaných pacientů popisuje a doporučuje aplikaci gentamicinu po ukončení dialýzy (39). Sérové koncentrace gentamicinu při této aplikaci mají dlouhý eliminační

poločas, pacienti jsou tak po dlouhou dobu vystaveni vysokým koncentracím antibiotika a tím riziku toxicity. Gentamicin patří mezi koncentračně-dependentní antibiotika, jehož baktericidní účinek je závislý na dosažení maximální sérové koncentraci po aplikaci. U tradičního způsobu aplikace gentamicinu po dialýze, nemusí být možné dosažení tohoto cíle z důvodu obavy vzniku toxických koncentrací antibiotika a podáním nižší dávky léku. Proto byl navržen nový režim dávkování gentamicinu s aplikací před dialýzou, který by umožnil dosažení požadované maximální koncentrace a dialýza by pak následně usnadnila rychlejší eliminaci gentamicinu a snížila riziko kumulace. Matsuo et al 1997 popisuje ve studii 10 chronicky hemodialyzovaných pacientů aplikaci gentamicinu predialyzačně s dosažením vysokého C_{max} s využitím eliminačního efektu hemodialýzy se snížením koncentrace gentamicinu v séru a udržením údolní hladiny gentamicinu na nejnižší možné hodnotě (123). Zároveň bylo nutné udržet nižší hodnoty AUC k minimalizaci akumulace léku v organismu a vzniku toxicity.

Dávkováním gentamicinu 1 hod před dialýzou jsme dosáhli požadované koncentrace po aplikaci u téměř všech sledovaných pacientů při střední dávce gentamicinu 3,4 mg/kg. Požadovaná hodnota $C_{max}=8-10$ mg/l byla dosažena u 90% pacientů již v průběhu aplikace první dávky. Obdobný režim dávkování byl také navržen i v práci Sowinski et al (172). Goncalves-Pereira et al v r. 2010 dokonce doporučuje v retrospektivní studii u 32 septických pacientů v septickém šoku aplikovat první dávku gentamicinu 7 mg/kg parenterálně k dosažení $C_{max}>16$ mg/l tak rychle, jak je to možné bez ohledu na přítomnost orgánové dysfunkce nebo selhání (65).

Denní aplikace gentamicinu před dialýzou však nevedla u většiny našich pacientů k poklesu hladiny pod požadovanou hranici 2 mg/l a pod tuto hranici poklesly hladiny gentamicinu především u pacientů se zachovanou diurézou. Což ukazuje, že tento režim dávkování není dostatečný pro eliminaci gentamicinu a snížení rizika kumulace. Řešením by mohlo být prodloužení dávkovacího intervalu. Roberts et al ve své práci navrhuje prodloužení dávkovacího intervalu na 48 hod s aplikací dávky 6 mg/kg 30 min před extendovanou denní hemodiafiltrací s dosažením požadované maximální i minimální koncentrace gentamicinu (155). Obavy z nefrotoxicity nebo ototoxicity aminoglykozidů můžou bránit mnoha klinikům v podání vyšších dávek těchto antibiotik. Nicméně ve studiích, které popisovaly dávkování gentamicinu byla toxicita stejná nebo dokonce nižší ve skupině pacientů, kteří dostávali vyšší dávky v prodlouženém intervalu (30, 136).

Mnohé dosud publikované práce s gentamicinem a dialýzou sledovaly pacienty v chronické dialýze (3, 123). Doporučené dávkování z těchto studií není možné bez výjimky aplikovat u septických pacientů s akutním renálním poškozením. Jedním z důležitých parametrů ovlivňujících farmakokinetiku hydrofilních antibiotik u kriticky nemocných pacientů je distribuční objem. Vlivem porušené cévní permeability dochází k úniku tekutin do instersticia, vzniku akutního poškození ledvin porušením intrarenální hemodynamiky a dalšími mechanismy typu apoptózy a nekrózy buněk. Septičtí pacienti vykazují významné změny v hmotnosti a tekutinové bilanci, vedoucí ke změně distribučního objemu. Sepsa je spojena se zvýšením distribučního objemu aminoglykozidových antibiotik (53). Roberts et al popisuje farmakokinetiku gentamicinu u 14 kriticky nemocných pacientů s AKI, u nichž je změřený průměrný $V_d=0,55$ l/kg vyšší ve srovnání s 0,25 l/kg u neseptických pacientů (156). V porovnání s uvedenými studiemi jsme zaznamenali u sledované skupiny septických pacientů na denní dialýze výrazně zvýšené hodnoty distribučního objemu pohybující se od 0,48–1,81 l/kg se střední hodnotou 1,06 l/kg. Velký distribuční objem může být pravděpodobně způsobený větším hmotnostním přírůstkem v důsledku retence tekutin a hyperhydratace v rámci sepsy a AKI. Druhým vysvětlením tohoto jevu mohou být nadhodnocené výsledky při použití 2-kompartimentového modelu k výpočtu farmakokinetických dat. K použití tohoto modelu je nutné předpokládat dostatečnou eliminaci léčiva. To by mohlo vysvětlovat, proč v některých případech, zejména když se léčivo v periferním kompartmentu silně váže, dostáváme někdy až nerealisticky vysoké odhady objemu periferního kompartmentu (97).

Průměrný mezidialyzační eliminační poločas gentamicinu u pacientů v chronické hemodialýze se v publikovaných pracích pohyboval kolem 50 hodin (193). Dager et al ve své práci pozoroval dokonce kratší eliminační poločas u pacientů s akutním renálním selháním ($31,9\pm 20,8$ h) ve srovnání s pacienty s chronickým onemocněním ledvin v 5. stadiu nemoci ($45,7\pm 24,2$ h). Autoři přičítali tento rozdíl zachovaným reziduálním renálním funkcím u pacientů s akutním renálním selháním (39). V porovnání s uvedenými výsledky se u našich pacientů pohyboval eliminační poločas mezi 25,8 h až 671,6 h. Velmi dlouhý eliminační poločas u některých našich pacientů může poukazovat na významnou akumulaci gentamicinu ve tkáních a může být spojen s vyšším rizikem toxicity. Zejména u pacientů se zhoršenými renálními funkcemi bývá popisována třetí fáze eliminace (gama fáze), která je spojována s uvolňováním aminoglykozidů z tkání a terminální renální poločas se pohybuje mezi 30 až 700 hodin (30). Gama fáze začíná za 16 hodin po podání infuze, kdy dochází k uvolňování léku navázaného ve tkáních.

Medián AUC_{0-24} byl u sledované skupiny pacientů 74,2 a 84,0 v průběhu léčby což odpovídá požadovanému rozmezí 70-120 mg.h/l. Některé práce uvádějí nižší hodnoty pro adekvátní AUC_{0-24} . Kirkpatrick et al v souboru 957 hemodialyzovaných pacientů s variabilními renálními funkcemi doporučuje udržovat AUC_{0-24} v rozmezí 70-100 mg.h/l (103).

Podáním gentamicinu 1 hod před dialýzou je umožněno dosažení optimální koncentrace po aplikaci léku. Denní podávání však nevede k poklesu hladiny gentamicinu pod požadované rozmezí a tím zvyšuje riziko toxicity. Optimálnější je tedy prodloužit dávkovací interval nad 24 hodin. U septických pacientů s akutním poškozením ledvin nelze navíc predikovat ani pevný režim dialýzy. U těchto pacientů se indikace dialýzy odvíjí od aktuálního stavu daného zejména změnami v tekutinovém volumu, poruchami metabolismu a vnitřního prostředí.

7.4. Farmakokinetika gentamicinu při kontinuální veno-venozní hemofiltraci

Úvod

Akutní poškození ledvin je jednou ze závažných komplikací u kriticky nemocných pacientů v sepsi (93). Včasná a účinná antibiotická léčba může vést ke zlepšení prognózy těchto pacientů (110). Dávkování antibiotik bývá v tomto stavu ztížené pro změněnou farmakokinetiku jednak při renálním postižení i kritické nemoci (156).

Podle literárních dat až 50-70% pacientů se septickým AKI na jednotkách intenzivní péče potřebuje léčbu náhradami funkcí ledvin, buď intermitentní hemodialýzou anebo kontinuální hemofiltrací (8). Mortalita pacientů na RRT pro AKI na jednotkách intenzivní péče (50-60%) je přibližně dvakrát vyšší než mortalita septických pacientů bez renálního postižení (176). Kontinuální eliminační náhrada funkcí ledvin získává stále větší význam v terapeutickém postupu u kritických pacientů na JIP (159). CRRT léčba není nastavena u všech nemocných homogénně, ale v různých variantách, což činí antibiotickou léčbu více komplikovanou (176). Publikace, které se týkají antibiotické léčby u těchto pacientů přinášejí pro klinickou praxi pouze hrubé odhady dávkování (0).

Sepse je obecně asociována se zvýšením distribučního objemu pro aminoglykozidy a nutností použití variabilního dávkování (49). Vazba na bílkoviny krevní plazmy je u aminoglykozidů nízká, obvykle méně než 10% (135). Eliminace gentamicinu, jenž je odstraňován převážně renálně, může být při léčbě kontinuálními náhradami ledvinných funkcí značná a vést ke snížení sérových hladin léků. Standardní antimikrobiální léčba může vést u tohoto typu pacientů k poddávkování a rezistenci na antibiotika. Cílem této práce bylo analyzovat vliv CVVH s filtrační dávkou 45 ml/kg/h na farmakokinetiku gentamicinu u kriticky nemocných pacientů s AKI. Užitím farmakokinetického modelování jsme se pokoušeli najít optimální dávkovací schéma k optimalizaci dosažení žádaného poměru $C_{\max}/MIC=8-10:1$ v průběhu kritického stavu a $AUC_{0-24} = 70-120$ mg.h/l.

Soubor nemocných a metodika práce

V této části práce jsme sledovali 7 kriticky nemocných dospělých pacientů (z toho 2 ženy) v těžkém septickém stavu s AKI léčených CRRT v režimu CVVH a gentamicinem. Klasifikace akutního poškození ledvin byla provedena podle RIFLE skórovacího systému. Tři pacienti byli ve stadiu RIFLE I – Injury a čtyři pacienti ve stadiu F – failure. Po zahájení léčby gentamicinem byli pacienti sledováni během 3 dnů. Všichni dostávali gentamicin (Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Slovenia) intravenózně v úvodní dávce 240 mg na den

s udržovací dávkou každých 24 hodin. Udržovací dávka gentamicinu byla stanovena podle poměru C_{\max}/MIC a sérových hladin za užití farmakokinetického programu MWPharm, verze 3.60 (MEDIWARE, Groningen, the Netherlands). Hladiny gentamicinu měřené 30 minut po aplikaci byly považovány za vrcholové koncentrace léku. Optimální poměr C_{\max}/MIC byl 8-10 s C_{\max} ne vyšší než 14 mg/l, a údolní koncentrací $C_{\min} < 2$ mg/l (potenciální prahové hodnoty toxicity) a optimální hodnota $AUC_{0-24} = 70-120$ mg.h/l.

CVVH bylo provedeno u všech pacientů s high-fluxovou polysulfonovou membránou o velikosti účinné plochy 1,4 m² AV 600 (1 pacient s tělesnou hmotností méně než 80 kg) a 1,8 m² AV 1000 (Fresenius Medical Care, Germany), krevní průtok (QB) byl 200 ml/min, dávka ultrafiltrace (Qf) 45 ml/kg/h v pre - postdilučním zapojení (50/50). Metoda byla realizována na přístroji Multifiltrate (Fresenius Medical Care, Germany) s výměnou hemofiltru každých 24 hodin. K substituci ultrafiltrace byl použitý bikarbonátový roztok (Multibic K0-4 od firmy Fresenius Medical Care, Germany). Ke kontinuální antikoagulaci byl u všech pacientů aplikován nízkomolekulový heparin (nadroparine) a udržující dávka byla stanovena podle hladin antiXa v rozmezí 0,3-0,5. Pro cévní přístup k CRRT byl u všech pacientů zaveden 2 – lumenový 14 F katétr v jugulární nebo femorální žíle. CRRT clearance byla vypočítána podle následující rovnice:

$$Cl_{CRRT} = Cl_{CRRT}(\text{post}) + Cl_{CRRT}(\text{pre})$$

$$Cl_{CRRT}(\text{post}) = Q_f \times Sc \quad Cl_{CRRT}(\text{pre}) = Q_f \times Sc \times CF$$

$$CF = Q_b / (Q_b + Q_{rep})$$

$Cl_{CRRT}(\text{post})$ = CRRT clearance za hemofiltrem; Q_f = rychlost ultrafiltrace; $Cl_{CRRT}(\text{pre})$ = CRRT clearance před hemofiltrem; Q_b = rychlost krevního průtoku; Q_{rep} = rychlost predilučního substitučního roztoku, CF = korekční faktor.

Gentamicin byl aplikován ve 100 ml fyziologického roztoku infuzní pumpou po dobu 30 minut. Všichni pacienti souběžně dostávali širokospektrální beta-laktámové antibiotikum Meropenem a Metronidazol. Krevní a ultrafiltrační vzorky byly odebírány standardně před podáním léku, ihned po aplikaci a 0,5, 1, 3, 6 a 12 hodin po aplikaci. Krev a filtrát byly odebírány do 4,9 ml zkumavek (Sarstedt-Monovette) a krevní vzorky byly centrifugovány. Hladiny gentamicinu v séru a filtrátu byly stanoveny za použití fluorescenčního polarizačního imunologického testu (ABBoTT AxSYMTM, Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL 60064 USA).

Koncentrace gentamicinu v séru byly analyzovány za použití farmakokinetického programu KINFIT (MWPharm, MEDIVARE version 3,60, Groningen, the Netherlands). Vybraný byl 2

– kompartmentový model. U všech pacientů byly stanoveny následující farmakokinetické parametry: distribuční objem v centrálním (Vd_1) a v periferním kompartmentu (Vd_2), distribuční objem v ustáleném stavu (Vd_{ss}), celková clearance (Cl), eliminační poločas ($t_{1/2}$) ve fázi 1 (distribuce) a ve fázi 2 (eliminace). Statistická data jsou vyjádřena jako medián a rozsah. Pro popis korelace byl použitý Spearmanův korelační koeficient. Rozhodováno bylo na hladině významnosti 5%. Pro statistické zhodnocení byl použitý statistický program GraphPad pro Windows verze 5.0 (GraphPad Prism Software, Inc).

Výsledky

Klinická data pacientů jsou sumarizována v Tabulce č.20.

Všichni pacienti byli v těžkém septickém šoku na umělé plicní ventilaci. Etiologicky byla sepsa u všech pacientů vyvolána abdominální infekcí - těžkou peritonitidou chirurgické nebo urologické etiologie. Původcem byly gramnegativní bakterie: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* a *Pseudomonas aeruginosa*. Medián Acute physiology and Chronic Health evaluation (APACHE) II skóre byl při zařazení 30 (25-42) a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skóre 17 (13-18). Čtyři pacienti byli anuričtí v 1.den, tři pacienti ve 2. a 3. den studie. U ostatních pacientů byla zachována diuréza 110-500 ml/hod během 3 dnů léčby. Diuréza byla podporována kličkovým diuretikem furosemidem 1g/24 h (Tabulka č. 21).

Všem pacientům byla aplikována první dávka gentamicinu 240 mg/den intravenózně podle protokolu (2,4-3,3 mg/kg). Cílovou maximální koncentraci gentamicinu po aplikaci zvolené nasycovací dávky dosahujeme u 85% pacientů (6 ze 7) během prvních dvou dnů léčby, třetího dne je C_{max} v požadovaném rozmezí 8-14 mg/l u 100% pacientů. Požadovaná vrcholová koncentrace nad MIC po první dávce byla dosažena u 3 pacientů, u 2 pacientů bylo C_{max}/MIC hraniční. U jednoho pacienta nebylo dosaženo požadované hodnoty C_{max}/MIC (MIC bylo 2,0) a zvýšení denní dávky by vedlo k hladinám nad požadovanou minimální koncentraci ($C_{min} < 2\text{mg/l}$). U posledního pacienta nebylo dosaženo žádoucí C_{max}/MIC pro polyurii. Tři ze 7 pacientů pokračovali v denní dávce 240 mg. U 2 pacientů s hraniční hodnotou C_{max}/MIC dále u pacienta č.5 pro rychlý pokles koncentrace gentamicinu v séru a u pacienta č.7 pro polyurii byla denní dávka gentamicinu navýšena na 320 mg. U 3 pacientů byla CRRT léčba ukončena v průběhu 3.dne studie.

Tabulka č.20 Klinická data sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a CRRT

Pacient	Věk (roky)	Pohlaví	Hmotnost (kg)	RIFLE stadium	Apache II	SOFA skóre	IL-6 (ng/l)	Patogen/MIC
1	79	M	80	F	42	18	>1000	<i>Escherichia coli/1.0</i>
2	68	M	94	F	28	13	>1000	<i>Klebsiella pneumoniae /1.0</i>
3	71	Ž	72	I	30	15	>1000	<i>Proteus mirabilis/ 1.0</i>
4	69	Ž	90	F	36	17	19,6	<i>Escherichia coli/1,0</i>
5	42	M	90	I	25	17	>1000	<i>Escherichia coli /1.0</i>
6	69	M	90	F	40	17	>1000	<i>Escherichia coli/2.0</i>
7	51	M	102	I	25	14	>1000	<i>Pseudomonas aeruginosa/1.0</i>
Medián	69		90		30	17		
Rozsah	42-79		72-102		25-42	13-18		

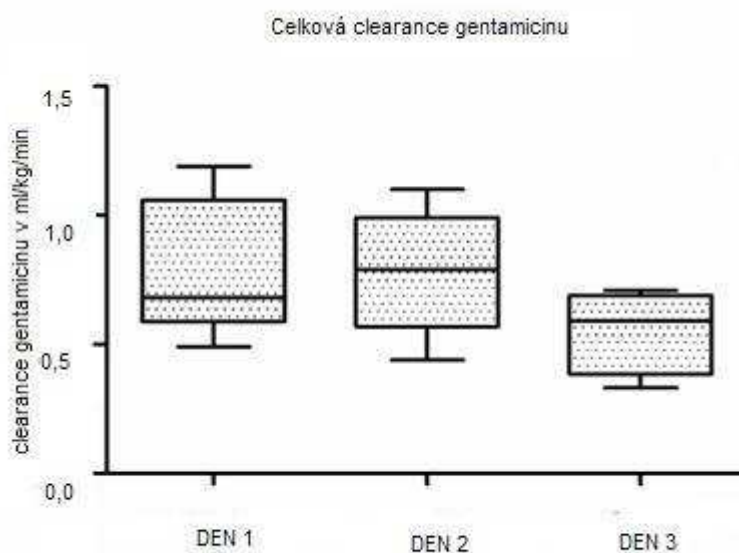
APACHE – acute physiology and chronic health evaluation - skóre, SOFA – sequential organ failure assessment -skóre, IL – interleukin, MIC – minimální inhibiční koncentrace, RIFLE – klasifikace AKI – F-failure, I-injury, M – muž, Ž - žena

Sieving koeficient se pohyboval v rozmezí 0,70-0,91 a CRRT clearance v rozmezí 0,29-0,38 ml/min/kg. Medián celkové clearance byl 0,68 ml/min/kg (0,49-1,19) v 1.den, 0,79 ml/min/kg (0,44-1,10) ve 2.den a 0,59 ml/min/kg (0,33-0,71) ve 3. den studie (obrázek č.1) . Celková clearance byla vyšší u pacientů se zachovanou diurézou v porovnání s anurickými pacienty. Sérové koncentrace gentamicinu jsou vyobrazeny v Tabulce č.22-24.

Tabulka č.21 Diuréza a denní čistá ultrafiltrace sledovaných pacientů při léčbě gentamicinem a CRRT

Pacient	Diuréza (ml/h)			Čistá ultrafiltrace (ml/h)		
	Den 1	Den 2	Den 3	Den 1	Den 2	Den 3
1	anurie	anurie	anurie	118,7	143,7	137,5
2	anurie	300	400	18,7	14,6	-
3	380	200	295	41,7	62,5	-
4	anurie	anurie	anurie	166,7	229,2	300,0
5	148	110	228	114,6	256,3	91,7
6	anurie	anurie	anurie	110,4	143,8	150,0
7	500	458	375	54,2	-	-
Medián	0	110	228	110,4	143,8	143,8
Rozsah	0-500	0-458	0-400	18,7-166,7	14,6-256,3	91,7-300,0

Obrázek č.1 Celková clearance gentamicinu



Tabulka č.22 Individuální sérové koncentrace gentamicinu v průběhu CRRT - 1.den

Den 1								
Pacient	Gentamicin dávka (mg)	Dávka (mg/kg)	$C_{gen0,5h}$ (max) (mg/l)	$C_{gen6 h}$ (mg/l)	$C_{gen 12 h}$ (mg/l)	$C_{gen 24 h}$ (údolní) (mg/l)	C_{max}/MIC	AUC_{0-24} (mg.h/l)
1	240	3,0	12,49	3,71	2,30	1,26	12,49	75,31
2	240	2,6	8,33	-	1,82	0,81	8,33	52,14
3	240	3,3	8,20	3,17	1,22	0,41	8,20	48,83
4	240	2,7	8,79	3,32	1,40	0,59	8,79	56,82
5	240	2,7	9,29	2,34	1,05	0,35	9,29	21,56
6	240	2,7	9,03	3,36	1,77	0,84	4,50	62,17
7	240	2,4	5,55	1,58	0,73	-	5,55	68,20
Medián		2,7	8,79	3,25	1,40	0,70		56,82
Rozsah		2,4-3,3	5,55-12,49	1,58-3,71	0,73-2,30	0,35-1,26		21,56- 75,31

C_{gen} - sérová koncentrace gentamicinu, C_{max}/MIC – poměr maximální sérové koncentrace gentamicinu ku minimální inhibiční koncentraci, MIC – minimální inhibiční koncentrace, AUC_{0-24} – plocha pod křivkou v čase 0-24 h

Tabulka č.23 Individuální sérové koncentrace gentamicinu v průběhu CRRT - 2.den

Den 2								
Pacient	Gentamicin dávka (mg)	Dávka (mg/kg)	C _{gen} 0,5h (max) (mg/l)	C _{gen} 6 h (mg/l)	C _{gen} 12 h (mg/l)	C _{gen} 24h (údolní) (mg/l)	C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)
1	240	3,0	11,07	4,12	2,59	1,50	11,07	81,05
2	320	3,4	12,22	3,67	2,17	-	12,22	76,48
3	320	4,4	9,78	2,58	1,18	0,77	9,78	52,86
4	240	2,7	9,89	3,25	1,82	0,54	9,89	61,11
5	320	3,6	14,22	2,92	1,06	0,50	14,22	45,37
6	240	2,7	8,55	4,22	2,36	-	4,30	78,36
7	320	3,1	6,35	3,10	0,98	-	6,35	112,90
Medián		3,1	9,89	3,25	1,82	0,66		76,48
Rozsah		2,7-4,4	6,35-14,22	2,58-4,22	0,98-2,59	0,50-1,50		45,37- 112,90

C_{gen} - sérová koncentrace gentamicinu, C_{max}/MIC – poměr maximální sérové koncentrace gentamicinu ku minimální inhibiční koncentraci, MIC – minimální inhibiční koncentrace, AUC₀₋₂₄ – plocha pod křivkou v čase 0-24 h

Tabulka č.24 Individuální sérové koncentrace gentamicinu v průběhu CRRT - 3.den

Den 3								
Pacient	Gentamicin dávka (mg)	Dávka (mg/kg)	C _{gen} 0.5h (max)	C _{gen} 6h (mg/l)	C _{gen} 12h (mg/l)	C _{gen} 24h (údolní) (mg/l)	C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)
1	240	3,0	12,43	4,51	2,65	1,30	12,43	90,79
2	-	-	-	-	-	-	-	
3	-	-	-	-	-	-	-	
4	240	2,7	10,23	3,56	1,73	0,50	10,23	62,62
5	240	2,7	14,22	2,92	1,06	0,50	14,22	59,51
6	240	2,7	9,27	4,30	2,45	1,66	4,64	81,57
7	-	-	-	-	-	-	-	-
Medián		2,7	11,33	3,93	2,09	0,90		72,10
Rozsah		2,7-3,0	9,27-12,43	2,92- 4,51	1,06-2,65	0,50- 1,66		59,51- 90,79

C_{gen} - sérová koncentrace gentamicinu, C_{max}/MIC – poměr maximální sérové koncentrace gentamicinu ku minimální inhibiční koncentraci, MIC – minimální inhibiční koncentrace, AUC₀₋₂₄ – plocha pod křivkou v čase 0-24 h

Tabulka č.25 PK parametry gentamicinu v průběhu CRRT léčby - 1.den

Den 1								
Pacient	Cl _{tot} (ml/min/kg)	Vd ₁ (l/kg)	Vd ₂ (l/kg)	Vd _{ss} (l/kg)	t _{1/2} fáze 1 (h)	t _{1/2} fáze 2 (h)	Cl _{CRRT} (ml/min/kg)	Sc
1	0,49	0,24	0,26	0,50	1,51	13,82	0,32	0,77
2	0,66	0,29	0,26	0,55	0,65	10,27	0,34	0,82
3	1,06	0,37	0,17	0,54	0,78	6,28	0,34	0,83
4	0,68	0,32	0,12	0,45	2,74	9,63	0,32	0,78
5	0,90	0,26	0,18	0,44	1,51	7,57	0,33	0,80
6	0,59	0,28	0,18	0,47	1,99	11,16	0,32	0,78
7	1,19	0,39	0,07	0,46	3,12	6,23	0,31	0,75
Medián	0,68	0,29	0,18	0,47	1,51	9,63	0,32	0,78
Rozsah	0,49-1,19	0,24- 0,39	0,07- 0,26	0,44- 0,55	0,65- 3,12	6,23- 13,82	0,31-0,34	0,75-0,83

Cl_{tot}- celková clearance léku, Vd₁ – distribuční objem v centrálním kompartmentu, Vd₂ – distribuční objem v periférním kompartmentu, Vd_{ss} – distribuční objem v ustáleném stavu, t_{1/2} fáze 1 – eliminační poločas distribuční fáze, t_{1/2} fáze 2 – eliminační poločas eliminační fáze, Cl_{CRRT} – CRRT léková clearance, Sc – sieving koeficient

Tabulka č.26 PK parametry gentamicinu v průběhu CRRT léčby – 2. den

Den 2								
Patient	Cl _{tot} (ml/min/kg)	Vd ₁ (l/kg)	Vd ₂ (l/kg)	Vd _{ss} (l/kg)	t _{1/2} phase 1 (h)	t _{1/2} phase 2 (h)	Cl _{CRRT} (ml/min/kg)	Sc
1	0,44	0,27	0,23	0,50	1,75	15,23	0,30	0,72
2	0,79	0,29	0,22	0,52	0,36	7,92	0,34	0,82
3	0,99	0,42	0,76	1,19	1,92	19,49	0,38	0,91
4	0,67	0,24	0,12	0,36	1,06	6,94	0,30	0,73
5	0,88	0,25	0,26	0,51	1,83	11,07	0,31	0,76
6	0,57	0,30	0,05	0,34	0,99	7,16	0,31	0,75
7	1,10	0,43	-	0,43	4,52	15,84	0,30	0,79
Medián	0,79	0,29	0,23	0,50	1,75	11,07	0,31	0,76
Rozsah	0,44-1,10	0,24- 0,43	0,05- 0,76	0,34- 1,19	0,36- 4,52	6,94- 19,49	0,30-0,38	0,72-0,91

Cl_{tot}- celková clearance léku, Vd₁ – distribuční objem v centrálním kompartmentu, Vd₂ – distribuční objem v periférním kompartmentu, Vd_{ss} – distribuční objem v ustáleném stavu, T_{1/2} fáze 1 – eliminační poločas distribuční fáze, T_{1/2} fáze 2 – eliminační poločas eliminační fáze, CL_{CRRT} – CRRT léková clearance, Sc – sieving koeficient.

Tabulka č.27 PK parametry gentamicinu v průběhu CRRT léčby – 3. den

Den 3								
Patient	Cl _{tot} (ml/min/kg)	Vd ₁ (l/kg)	Vd ₂ (l/kg)	Vd _{ss} (l/kg)	t _{1/2} phase 1 (h)	t _{1/2} phase 2 (h)	Cl _{CRRT} (ml/min/kg)	Sc
1	0,55	0,22	0,13	0,35	0,68	7,82	0,31	0,74
2	-	-	-	-	-	-	-	
3	-	-	-	-	-	-	-	
4	0,71	0,23	0,12	0,35	0,57	5,99	0,29	0,70
5	0,63	0,26	0,31	0,57	2,17	15,20	0,35	0,85
6	0,33	0,29	0,24	0,53	2,72	21,37	0,31	0,75
7	-	-	-	-	-	-	-	
Medián	0,59	0,25	0,19	0,44	1,43	11,51	0,31	0,75
Rozsah	0,33-0,71	0,22- 0,29	0,12- 0,31	0,35- 0,57	0,57- 2,72	5,99- 21,37	0,29-0,35	0,70-0,85

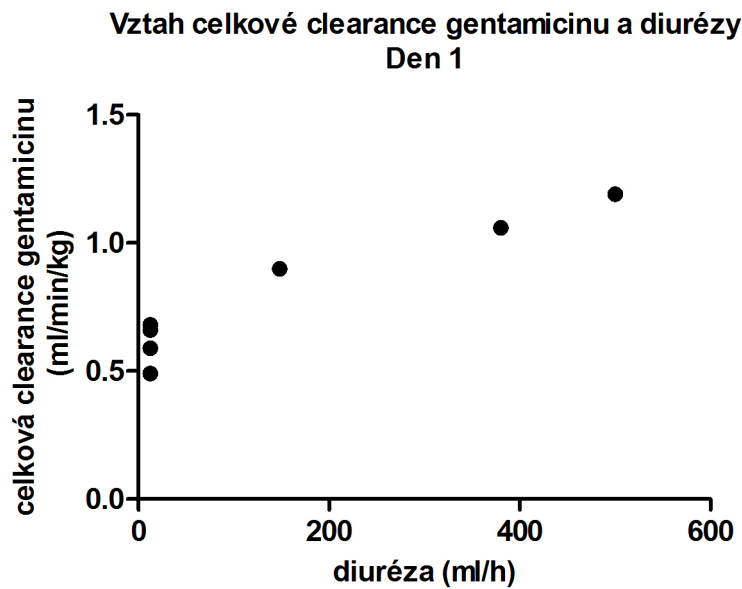
Cl_{tot} – celková clearance léku, Vd₁ – distribuční objem v centrálním kompartmentu, Vd₂ – distribuční objem v periférním kompartmentu, Vd_{ss} – distribuční objem v ustáleném stavu, t_{1/2} fáze 1 – eliminační poločas distribuční fáze, t_{1/2} fáze 2 – eliminační poločas eliminační fáze, Cl_{CRRT} – CRRT léková clearance, Sc – sieving koeficient

V prvních dvou dnech léčby jsme zaznamenali významnou korelaci mezi celkovou clearancí gentamicinu a zachovanou diurézou ($r_s=0,9063$, $P=0,0049$ v 1.den a $r_s=0,8524$, $P=0,0238$) ve 2.den, Graf 12 a 13.), již ve 3.den neprokazujeme $P>0,5$.

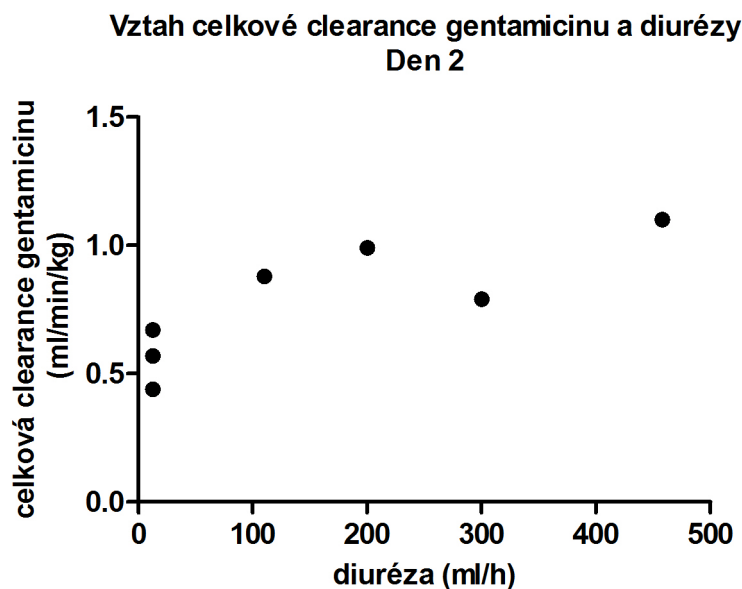
Všech 7 sledovaných pacientů dosáhlo požadovanou hladinu $C_{min}<2$ mg/l, která v průběhu 1. dne studie významně koreluje s celkovou clearancí gentamicinu resp. $P<0,05$ (graf 14). V první den byl rovněž prokázán vztah mezi maximální sérovou koncentrací gentamicinu resp. C_{gen} 0,5h a Vd₁ v centrálním kompartmentu resp. $P=0,0005$ (graf 15).

Cílovou hodnotu AUC₀₋₂₄ 70-120 (mg.h/l) dosáhlo v 1. den léčby 14% (1 ze 7), ve 2. den 57% (4 ze 7) a v poslední den 50% (2 ze 4) sledovaných pacientů.

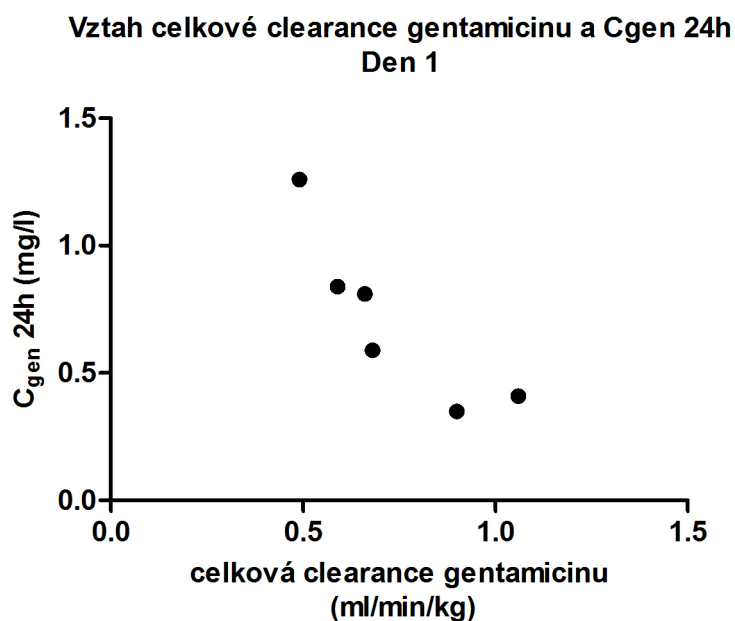
Graf 12. Vztah mezi celkovou clearancí gentamicinu a diurézou v 1.den CRRT léčby ($r_s=0,9063$, $P=0,0049$)



Graf 13. Vztah mezi celkovou clearancí gentamicinu a diurézou ve 2.den CRRT léčby ($r_s=0,8524$, $P=0,0238$)

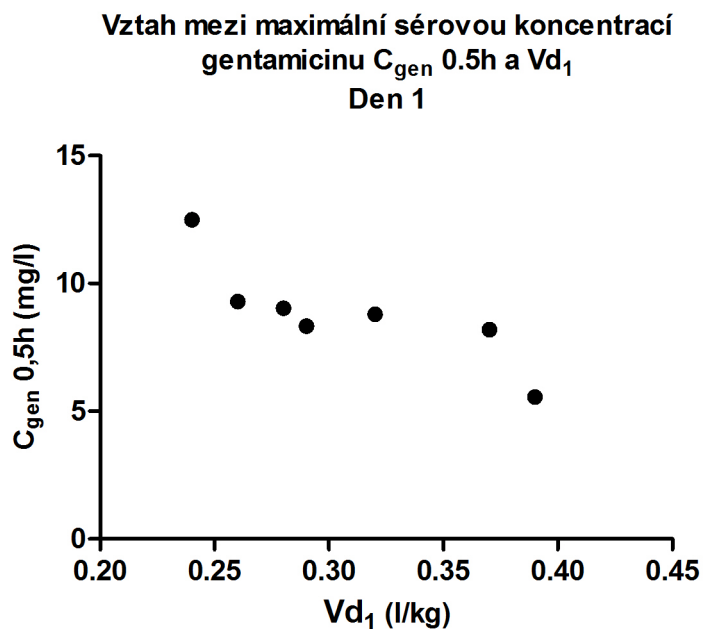


Graf 14. Vztah mezi celkovou clearancí gentamicinu a údolní sérovou koncentrací $C_{gen\ 24h}$ v 1.den léčby ($r_s = -0,9429$ a $P = 0,0048$)



$C_{gen\ 24h}$ – údolní sérová koncentrace gentamicinu

Graf 15. Vztah mezi maximální sérovou koncentrací gentamicinu $C_{gen\ 0,5h}$ a Vd_1 v 1.den CRRT léčby ($r_s = -0,9643$, $P = 0,0005$)



Vd_1 – distribuční objem v centrálním kompartmentu, $C_{gen\ 0,5h}$ – maximální sérová koncentrace gentamicinu - měřená 30 minut po aplikaci

V průběhu léčby nebyla zaznamenána korelace mezi celkovou clearancí a dávkou gentamicinu resp. $P > 0,05$.

Diskuse

V této části výzkumné práce jsme sledovali farmakokinetiku gentamicinu u kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin léčených CRRT a odvozovali praktické doporučení pro dávkování aminoglykozidového antibiotika gentamicinu. CVVH s filtrační dávkou 45 ml/kg/h vede u kriticky nemocných pacientů k velké a rychlé extrakorporální eliminaci léku s celkovou clearancí přibližnou normálním renálním funkcím. Podaná nasycovací vstupní dávka gentamicinu v našem souboru byla 240 mg intravenózně.

Dat o eliminaci gentamicinu v průběhu CRRT léčby je málo. U kriticky nemocných pacientů může vést změna dávky ultrafiltrace k odlišné eliminaci antibiotik a způsobovat problematické dávkování léku (197). Ernest et al sledoval dávkování gentamicinu v průběhu arteriovenózní hemodiafiltrace s dávkou filtrace $7,0 \pm 2,4$ ml/min. Clearance gentamicinu byla v této studii malá a představovala přibližně 25% celkové clearance antibiotika (52).

U anurických pacientů s chronickým renálním selháním by měla být aplikována menší dávka aminoglykozidu, aby se zabránilo jeho toxickým nežádoucím účinkům. Tyto nízké dávky ale hrozí nebezpečím z nedosažení C_{max} a rizikem, že nebudou efektivní v zabíjení bakterií. Po zahájení CRRT je doporučováno zvýšení samostatné denní dávky k dosažení vyšších vrcholových hladin. Léčba CRRT napomáhá ke snížení hladiny léku a nižší údolní koncentraci a tím může redukovat riziko nežádoucích účinků (23). V naší studii byl medián celkové clearance u pacientů v těžké sepsi 0,68 ml/min/kg v 1.den, 0,79 ml/min/kg ve 2.den a 0,59 ml/min/kg ve 3. den léčby, což jsou hodnoty podobné observovaným u pacientů s normální renální funkcí tj. 0,73 ml/min/kg (81). Tedy stejná dávka gentamicinu jako u pacienta s normální renální funkcí je nezbytná i u kriticky nemocného léčeného CRRT. CRRT clearance s dávkou filtrace 45 ml/kg/h v se v naší studii pohybovala mezi 0,29-0,38 ml/min/kg. U anurických pacientů byla celková clearance vyšší než CRRT clearance a tato diskrepance může být vysvětlena potenciální adsorpcí aminoglykozidů na hemofiltr (103,178). Trotman et al. doporučuje nasycovací dávku gentamicinu 3 mg/kg u kriticky nemocných dospělých pacientů léčených CRRT což je v souladu s naším dávkovacím režimem 2,4 – 3,3 mg/kg (182). Nicméně doporučována udržovací dávka 2 mg/kg každých 24 až 48 hodin by mohla vést k poddávkování kriticky nemocného pacienta. U našich pacientů byl pozorován optimální dávkovací interval 24 hodin v nezměněné nebo navýšené dávce.

Kromě CRRT clearance i jiné faktory můžou změnit dispozice aminoglykozidových antibiotik a mít vliv na sérové koncentrace a dávkovací schéma. Celková clearance je součtem CRRT a non – CRRT clearance (0). Na clearanci aminoglykozidů se tedy dále mohou podílet reziduální renální funkce. Pacienti se zachovanou diurézou častěji vyžadují navýšení dávky gentamicinu k dosažení požadovaného poměru vrcholové koncentrace ku MIC zatímco optimální poměr C_{max}/MIC byl dosažen u anurických pacientů již po iniciální dávce. U jednoho anurického pacienta bylo dosažení C_{max}/MIC limitováno možností vzniku toxických koncentrací pro MIC patogenu=2,0 mg/l. Významná korelace mezi celkovou clearancí gentamicinu a dosažením požadované hodnoty C_{min} byla prokázána pouze v 1.den léčby.

V naší studii jsme v průběhu prvních 2 dnů prokázali signifikantní korelaci mezi celkovou clearancí gentamicinu a zachovanou diurézou, ve třetí den pro méně dat již tento vztah prokázán nebyl. Korelace mezi celkovou clearancí a dávkou gentamicinu nebyla prokázána po celou dobu léčby.

Jedním ze závažných parametrů, které ovlivňují farmakokinetiku antibiotik u kriticky nemocných pacientů je distribuční objem. Sepse spouští kaskádu inflamačních cytokinů a mediátorů s vasoaktivními vlastnostmi, které vedou k dysregulaci vazomotorického tonu rezultujícího do distribučního šoku s poruchou mikrocirkulace a zvýšením vaskulární permeability (41). Septičtí pacienti vykazují signifikantní změny v tělesné hmotnosti a změny v tekutinové rovnováze vedoucí k změně distribučního objemu. Sepse je obecně asociována se zvýšeným distribučním objemem pro aminoglykozidová antibiotika. Vztah mezi V_d a maximální sérovou koncentrací gentamicinu ($P < 0,05$) byl prokázán u našich pacientů pouze v 1.den studie. V observační studii Dorman et al popisuje zvýšení distribučního objemu pro gentamicin u 34% septických pacientů což vedlo k dosažení vrcholové 1-hodinové hladiny nad 8 mg/l po iniciální dávce 3 mg/kg jen u 50% pacientů (49). Medián distribučního objemu u našich pacientů byl kolem 0,5 l/kg, tedy vyšší než popisovaný u non-septických pacientů 0,25 l/kg (81). Prvního dne sledování byl prokázán významný vztah mezi maximální sérovou koncentrací gentamicinu resp. $C_{gen0,5h}$ a V_{d1} v centrálním kompartmentu.

Konečný poločas eliminace byl u našich pacientů omnoho delší (medián se pohyboval od 9,63 do 11,51 h) než popisovaný u pacientů s normálními renálními funkcemi (2-3 h) (81).

Medián AUC_{0-24} byl v průběhu léčby u sledované skupiny pacientů 56,82, 76,48 a 72,10 mg.h/l což nepřekračuje požadované rozmezí 70-120 mg.h/l. Některé práce uvádějí nižší hodnoty AUC_{0-24} pro adekvátní monitoring terapie gentamicinem. Kirkpatrick et al. v r. 1999

v souboru 957 hemodialyzovaných pacientů s variabilními renálními funkcemi doporučuje udržovat AUC_{0-24} v rozmezí 70-100 mg.h/l (103).

Delší konečná fáze eliminace u pacientů se zhoršením renálních funkcí pravděpodobně vychází z tkáňové akumulace a redistribuce aminoglykozidů (165, 166). Tato fáze může naznačovat významnou akumulaci léku v ledvinách a může být asociována s rizikem vzniku toxicity (18). Sérové hladiny by měli být opakovaně odebrané v návaznosti na změnu klinického stavu pacienta a zlepšení nebo zhoršení renálních funkcí. CRRT režim nebo dávka u kriticky nemocných pacientů může změnit ve vztahu ke klinickému stavu pacienta i změnu v dávkování aminoglykozidových antibiotik. Znalost podílu CRRT na clearanci antibiotik může zlepšit dosažení správné antibiotické léčby s redukcí potenciální toxicity (155). Je nutné si uvědomit, že ukončení CRRT léčby vede ke snížení celkové clearance s možností akumulace léku. Dávka gentamicinu a/nebo dávkovací interval by měly být adekvátně upraveny k minimalizaci vzniku toxicity. Terapeutický monitoring plazmatické koncentrace antibiotik je žádoucí k nastavení dávkování léku.

8.0. Závěry disertační práce

Použití glykopeptidů a aminoglykozidů při akutním poškození ledvin u septického pacienta léčeného různými typy eliminační náhrady renálních funkcí vzbuzuje v intenzivistické a nefrologické praxi obavu pro možnou toxicitu. K chybám a toxickým účinkům u výše zmíněných typů antibiotik dochází v praxi zejména při změně typu metody např. přechod na IHD z CRRT a nezměněné dávce, dávkovacího intervalu nebo z důvodu opomenutí terapeutického monitoringu léčiva. U kriticky nemocného septického pacienta je nežádoucí poddávkování antibiotické terapie, které může vést k nedostatečnému efektu léků a eventuálně ke 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 mimo jiné s vazbou ATB na bílkoviny krevní plazmy nebo další užívanou medikací, jednak je účinek 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.

8.1 Farmakokinetika vankomycinu při denní extendované hemodialýze

U sledované skupiny 9 kriticky nemocných pacientů léčených extendovanou denní hemodialýzou s nízkou nebo vysokopropustnou (low nebo high-flux) membránou jsme zjistili změny ve farmakokinetice vankomycinu při léčbě oběma typy hemodialýzy.

Intradialytická clearance vankomycinu u sledované skupiny pacientů během obou dnů léčby významně varíovala. Při high-fluxové dialýze byla clearance v průběhu druhého dne přibližně dvakrát vyšší, přičemž v první den léčby byl mezi oběma typy dialýz jen nesignifikantní rozdíl. V porovnání se zdravými dobrovolníky byl zjištěn podobný distribuční objem vankomycinu se střední hodnotou 0,38 l/kg v 1. den a 0,5 l/kg ve 2. den sledování. Oproti předchozím studiím provedeným u septických pacientů s AKI byl u naší skupiny pacientů pozorován kratší mezidialyzační eliminační poločas vankomycinu při léčbě oběma typy hemodialýz. U low-fluxové hemodialýzy se mezidialyzační eliminační poločas pohyboval v rozmezí 16,24 – 51,01 h v 1. den a 14,92–49,70 h ve 2. den sledování. U high-fluxové hemodialýzy byl mezidialyzační eliminační poločas v rozmezí 9,19–32,04 h v 1. den a 22,87–59,35 h ve 2. den sledování. Pro srovnání: u pacientů s normálními renálními funkcemi

je eliminační poločas vankomycinu v rozmezí 6-10 resp. 4-11 h, naproti tomu u pacientů s terminálním renálním selháním může být až 7 dní. Doporučovanou údolní predialyzační koncentraci vankomycinu $C_{\min} > 10$ mg/l mělo 78% našich pacientů (7 z 9) ale jen 33% pacientů (3 z 9) dosáhlo $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$. Požadovaný poměr $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ byl dosažen pouze u pacientů s $MIC < 1,0$ mg/l, u pacientů s $MIC > 1,0$ mg/l bylo nutné podávat vyšší dávky vankomycinu k dosažení adekvátní predialyzační koncentrace antibiotika v séru. U našich pacientů neprokazujeme vztah mezi zachovanou diurézou a clearancí vankomycinu, jenž je zmiňovaný u chronické renální insuficience. Tedy na celkové clearanci vankomycinu bude mít kromě dialyzační zřejmě vliv i non-renální clearance popisovaná právě u pacientů s AKI.

Míra eliminace celkového množství vankomycinu varíruje u obou typů dialýz. I přes tuto rozdílnost je nutná aplikace vankomycinu po každé hemodialýze k dosažení optimálních lékových koncentrací a požadovaných farmakodynamických parametrů terapie. Pro adekvátní léčbu vankomycinem u tohoto typu eliminační léčby je vhodné denní monitorování hladin před každou hemodialýzou a před aplikací další dávky.

8.2 Farmakokinetika vankomycinu při kontinuální veno-venozní hemofiltraci

V této části práce jsme sledovali farmakokinetiku vankomycinu u 17 kriticky nemocných pacientů s AKI léčených CVVH s dávkou filtrace 45 ml/kg/h. CRRT clearance při námi studované dávce 45 ml/kg/h tvořila přibližně 50-60% celkové clearance vankomycinu pozorované u populace s normálními renálními funkcemi, tj. 0,97 ml/min/kg. Jde tedy o významnou část podílející se na vylučování vankomycinu u septických pacientů s AKI. Předpokládanou významnou korelaci mezi celkovou clearancí vankomycinu a zachovanou diurézou u kriticky nemocných pacientů s AKI jsme v naší práci nepozorovali. Existují tedy i další možné faktory ovlivňující clearance vankomycinu a na jeho eliminaci se dále může podílet i adsorpce léku na hemofiltr a fakt, že u pacientů s oligoanurickou formou AKI dochází iniciálně k značné non-renální clearanci léku. Podíl non-renální clearance se může pohybovat mezi 3,8 až 23,3 ml/min u pacientů s AKI ve srovnání s 4 až 6 ml/min u pacientů s chronickým renálním selháním. Tyto dva zmíněné faktory by mohly vysvětlovat vyšší celkovou clearance vankomycinu než je CRRT clearance u našich anurických pacientů. Medián distribučního objemu byl u sledované skupiny nemocných podobný jako u zdravých dobrovolníků. Významnou korelaci ($P < 0,05$) pozorujeme mezi dosaženou maximální koncentrací vankomycinu a hladinou naměřenou po 6-i hodinách ($C_{\text{van}6h}$) od aplikace

v průběhu CVVH v 1.den léčby a po 1.dávce ve 2.den, a mezi celkovou clearancí a C_{van6h} v 1. den léčby. Druhého dne jsme tuto závislost nepotvrdili pravděpodobně z důvodu úpravy dávky vankomycinu. Pokles sérové hladiny vankomycinu je dán celkovou clearancí léku. Maximální koncentrace vankomycinu v séru po první dávce léku u našich kriticky nemocných významně koreluje s distribučním objemem. Medián denní dávky vankomycinu v přepočtu na kg tělesné hmotnosti u naší skupiny pacientů byl 20,0 (8,3-43,8) mg/kg v 1. den a 21,1 (10,3-30,8) mg/kg ve 2.den léčby, přičemž medián úvodní dávky byl 11,11 (8,33-17,24) mg/kg. Doporučené dávkování u pacientů s renálním selháním a anurií podle SPC léku je 1,0 g každých 7-10 dní. Podle našich i literárních dat by úvodní dávka neměla být fixní tedy 1,0 g intravenózně ale propočítána na hmotnost pacienta s akutní poruchou renálních funkcí a udržovací dávka by měla být stanovena podle kontroly údolní hladiny (C_{min}) v séru. Dosažení adekvátní koncentrace antibiotik již v první den léčby je u septických pacientů klinickou prioritou. Vzhledem k faktu, že u 59% pacientů klesla sérová koncentrace vankomycinu pod požadovanou údolní mez tj. 10 mg/l již za 6 hodin po aplikaci úvodní dávky, se jeví jako neoptimálnější provedení prvního odběru již za 6 hodin po nasazení vankomycinu k případné včasné úpravě dávky. I když byla ve sledované skupině pacientů zjištěna korelace mezi maximální dosaženou koncentrací v séru a hladinou vankomycinu po 6 hodinách v průběhu CVVH, pro úpravu dávkování a výpočet clearance je směrodatná koncentrace zjištěná v eliminační fázi vankomycinu tj. 6 hodin po aplikaci. S ohledem na nestabilitu klinického stavu pacienta a možným měnícím se podmínkám eliminace je nevyhnutné každodenní monitorování hladin vankomycinu alespoň první dny po nasazení antibiotika a napojení na eliminační léčbu. Udržovací dávka vankomycinu by měla být stanovena na základě monitorace údolní koncentrace vankomycinu s provedením odběru před aplikací následné plánované dávky.

8.3 Farmakokinetika gentamicinu při denní extendované hemodialýze

V této části práce jsme sledovali změny farmakokinetiky gentamicinu u skupiny 9 kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin léčených denní extendovanou high-fluxovou hemodialýzou. Dialyzační clearance gentamicinu se u našich pacientů pohybovala v rozmezí 0,59-1,69 ml/min/kg se střední hodnotou 1,13 ml/min/kg a intradialytický poločas eliminace byl v rozmezí 1,7-3,7 h se střední hodnotou 2,9 h. Výsledky studií provedených u chronicky hemodialyzovaných pacientů léčených high-fluxovou hemodialýzou jsou podobné jako u našich sledovaných septických pacientů s AKI ve stadiu F podle RIFLE.

U sledované skupiny septických pacientů při léčbě denní dialýzou ve srovnání s jinými studiemi u kriticky nemocných pacientů jsme zaznamenali výrazně zvýšené hodnoty distribučního objemu, jež mohou být pravděpodobně způsobeny větším hmotnostním přírůstkem v důsledku retence tekutin a hyperhydratace v rámci sepse a AKI.

U aminoglykozidů se na zmíněném faktu může podílet i tzv. gama fáze eliminace s ukládáním a pomalým vylučováním antibiotika z tkání. Dalším vysvětlením tohoto jevu mohou být nadhodnocené výsledky při použití 2-kompartimentového modelu k výpočtu farmakokinetických dat. K dosažení ustálených koncentrací léku je totiž nutno udržet eliminaci léčiva. Aplikace gentamicinu 1 hod před denní dialýzou umožnila dosáhnout požadovaný cíl $C_{max}/MIC = 8-10:1$ a $AUC_{0-24} = 70-120 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ u 90% pacientů během obou dnů léčby při střední dávce gentamicinu 3,4 mg/kg. Denní aplikace gentamicinu před dialýzou nevedla u většiny našich pacientů k poklesu hladiny pod požadovanou hranici 2 mg/l a pod tuto mez poklesly hladiny gentamicinu především u pacientů se zachovanou diurézou. Což prokazuje, že tento režim dávkování není dostatečný pro eliminaci gentamicinu a snížení rizika kumulace. Uvedený dávkovací režim gentamicinu s aplikací každých 24 hodin predialyzačně tedy nevede k dosažení obou požadovaných cílových parametrů. Přesné načasování aplikace gentamicinu před každou dialýzou eventuálně exaktní režim hemodialýzy nemusí být vždy v praxi realizovatelné. Nelze proto navrhnout přesné schéma pro dávkování gentamicinu u tohoto typu pacientů. Vzhledem k těmto okolnostem a variabilnímu stavu kriticky nemocných je nezbytné pro nastavení optimální dávky terapeutické monitorování hladin gentamicinu. Řešením by mohlo být prodloužení dávkovacího intervalu. Zvažované prodloužení denní hemodialýzy na 8 a více hodin jako nastavení fixního hemodialyzačního režimu u septických pacientů je v praxi těžko realizovatelné. Hladinu gentamicinu v séru je nejvhodnější měřit za 30-60 minut po aplikaci léku a nejdříve za 4 hodiny po ukončení hemodialýzy z důvodu rebound fenoménu antibiotika.

8.4 Farmakokinetika gentamicinu při kontinuální veno-venozní hemofiltraci

V této části práce jsme sledovali farmakokinetiku gentamicinu u 7 kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin léčených CVVH s dávkou filtrace 45 ml/kg/h a odvozovali praktické doporučení pro dávkování gentamicinu. CVVH vede u kriticky nemocných pacientů k velké a rychlé extrakorporální eliminaci léku s celkovou clearancí přibližnou normálním renálním funkcím. Medián celkové clearance u našich septických pacientů byl podobný, jaký je popsán u pacientů s normální renální funkcí t.j. 0,73 ml/min/

kg. Tedy stejná dávka gentamicinu jako u pacienta s normální renální funkcí je pravděpodobně nezbytná i u kriticky nemocného v sepsi léčeného CVVH s dávkou filtrace 45 ml/kg/h. Cílovou maximální koncentrací gentamicinu po aplikaci zvolené nasycovací dávky jsme dosáhli u 85% pacientů během prvních dvou dnů léčby, třetího dne bylo C_{max} v požadovaném rozmezí 8-14 mg/l u 100% pacientů. Požadovaná vrcholová koncentrace nad MIC po první dávce byla dosažena u 3 pacientů, u 2 pacientů bylo C_{max}/MIC hraniční. Požadovaná hodnota údolní koncentrace gentamicinu $C_{min} < 2$ mg/l byla u našich pacientů dosažena a během prvního dne studie významně korelovala s celkovou clearancí gentamicinu ($P < 0,05$).

Významnou korelaci jsme dále prokázali v průběhu prvních 2 dnů léčby mezi celkovou clearancí gentamicinu a zachovanou diurézou. CRRT clearance gentamicinu s dávkou filtrace 45 ml/kg/h v pre-postdilučním zapojení (50/50) se pohybovala v rozmezí 0,29-0,38 ml/min/kg. U anurických pacientů byla celková clearance vyšší než CRRT clearance a tato diskrepance by mohla být vysvětlena potenciální adsorpcí aminoglykosidů na hemofiltr. Současné doporučené úvodní dávkování gentamicinu při CRRT léčbě je v souladu s naším dávkovacím režimem 2,4–3,3 mg/kg. Nicméně doposud doporučována udržovací dávka 2 mg/kg každých 24 až 48 hodin by pravděpodobně při zjištěné celkové clearanci gentamicinu mohla vést k poddávkování kriticky nemocného pacienta. Úvodní dávka gentamicinu 240 mg k dosažení C_{max} a zvolený 24 hodinový dávkovací interval v nezměněné nebo navýšené dávce léku byly u uvedené skupiny pacientů vyhovující. Medián distribučního objemu u našich pacientů byl přibližně 0,5 l/kg, tedy 2x vyšší než je popsán u non-septických pacientů. Rovněž terminální eliminační poločas byl u našich pacientů delší (medián se pohyboval od 9,63 do 11,51 h), než je známý u pacientů s normálními renálními funkcemi tj. (2-3 h).

Na základě uvedených farmakokinetických dat lze tedy doporučit u tohto typu pacientů při uvedené eliminační terapii, vstupní neredukovanou dávku gentamicinu 240 mg i.v. s terapeutickým monitorováním hladin antibiotika. Udržovací dávka by měla být upravená na základě monitorování sérových koncentrací gentamicinu. Hladiny gentamicinu je vhodné měřit za 30-60 minut po aplikaci a za 24 hodin resp. před aplikací další dávky při uvedeném režimu terapie.

9.0. Literatura

1. Agarwal R, Toto RD. Gentamicin clearance during hemodialysis: a comparison of high-efficiency cuprammonium rayon and conventional cellulose ester hemodialyzers. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(2):296-299.
2. Ahern JW, Lai C, Rebuck JA, Possidente CJ, Weidner M. Experience with Vancomycin in patients receiving slow low-efficiency dialysis. *Hosp Pharm.* 2004;39:138-143.
3. Al-Homrany MA, Irshaid YM, El Sherif AK, Omar HA. Pharmacokinetics of gentamicin in hemodialysis patients: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):663-669.
4. Amin NB, Padhi ID, Touchette MA, Patel RV, Dunfee TP, Anandan JV. Characterization of gentamicin pharmacokinetics in patients hemodialyzed with high-flux polysulfone membranes. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(2):222-227.
5. Ariano RE, Fine A, Sitar DS, Rexrode S, Zelenitsky SA. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 681-687.
6. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother.* 2005;39(1):32-38.
7. Arimura Y, Yano T, Hirano M, Sakamoto Y, Egashira N, Oishi R. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(9):1865-1873.
8. Arzuaga A, Isla A, Gascón AR, Maynar J, Corral E, Pedraz JL. Elimination of piperacillin and tazobactam by renal replacement therapies with AN69 and polysulfone hemofilters: evaluation of the sieving coefficient. *Blood Purif.* 2006; 24 (4): 347-354.
9. Bagshaw SM, Bellomo R. Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol.* 2010;165:274-283.
10. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(5):695-705.
11. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:431-439.
12. Barbhaiya RH, Forgue ST, Gleason CR, Knupp CA, Pittman KA, Weidler DJ,

- Movahhed H, Tenney J, Martin RR. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administrations in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(3):552-557.
13. Barth RH, DeVincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int.* 1996;50:929-936.
 14. Bell M; SWING, Granath F, Schön S, Ekblom A, Martling CR.. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2007;33(5):773-780.
 15. Bellomo R, Giantomasso DD. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care.* 2001;5(6):294-298.
 16. Bellomo R, Palevsky PM, Bagshaw SM, Gibney N, McAlister FA, Honore PM, Joannes-Boyau O, Prowle J, Haase M, Cruz DN, Ronco C. Recent trials in critical care nephrology. *Contrib Nephrol.* 2010;165:299-309.
 17. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; 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;8:204-212.
 18. Bergeron MG, Trottier S. Influence of single or multiple doses of gentamicin and netilmicin on their cortical, medullary, and papillary distribution. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15(5):635-641.
 19. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. *N Engl J Med.* 2001;344: 699-709.
 20. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, Thomas J, Davis J, Fowler S, Goldrick PB, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(7):2974-2978.
 21. Boereboom FT, Ververs FF, Blankestijn PJ, Savelkoul TJ, van Dijk A. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999;25(10):1100-1104.
 22. Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, Erwin MW, Fuller PD, Olsen KM. Antibiotic

- dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39:560-570.
23. Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl.* 1999;72:S24-28.
 24. Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contrib Nephrol.* 2007;156:213-219.
 25. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 2006; 22:255-271.
 26. 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(6):654-659.
 27. Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2013-2019.
 28. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P, Polderman KH; ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ERS /ESICM /SCCM /SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(10):1128-1155.
 29. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:929-934.
 30. Burton ME, Shaw LM, Scheritag JJ, Evans WE. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring.* 4.vyd. Philadelphia PA: Lippincote Williams & Wilkins 2006:285-353.
 31. Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, Standiford HC. Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(5):678-682.
 32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(26):565-567.

33. Clinical breakpoints – bacteria
([http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk test documents/EUCAST breakpoints v1.0 20091221.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.0_20091221.pdf))
34. Conil JM, Georges B, de Lussy A, Khachman D, Seguin T, Ruiz S, Cougot P, Fourcade O, Houin G, Saivin S. Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(6):505-510.
35. Connor MJ Jr, Salem C, Bauer SR, Hofmann CL, Groszek J, Butler R, Rehm SJ, Fissell WH. Therapeutic drug monitoring of piperacillin-tazobactam using spent dialysate effluent in patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):557-560.
36. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1-10.
37. Cunha BA, Quintiliani R, Deglin JM, Izard MW, Nightingale CH. Pharmacokinetics of vancomycin in anuria. *Rev Infect Dis* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> 1981;3 suppl:S269-272.
38. Černý V, Kula R, Novák I, Cvachovec K a kol. *Sepse v intenzivní péči. Vybraná doporučení v diagnostice a terapii*. 2. vyd. Praha:Maxdorf 2005;49-58.
39. Dager WE, King JH. Aminoglycosides in intermittent hemodialysis: pharmacokinetics with individual dosing. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):9-14.
40. Dahlgren JG, Anderson ET, Hewitt WL. Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1975;8(1):58-62.
41. Dan M, Rossi S, Callegarin L, Ronco C. How to manage vasopressors in acute renal failure and septic shock. *Contrib Nephrol*. 2004;144:182-190.
42. Dang L, Duffull S. Development of a semimechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(6):662-673.
43. Davenport A. Management of acute kidney injury in neurotrauma, *Hemodial Int*. 2010;14 Suppl 1:S27-31.
44. DeLDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:259-268.
45. Dellinger RP, Vincent JL, Marshall J, Reinhart K. Important issues in the design and reporting of clinical trials in severe sepsis and acute lung injury. *J Crit Care*.

- 2008;23:493-499.
46. Deshpande P, Chen J, Gofran A, Murea M, Golestaneh L. Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2632-2636.
 47. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2007;156:203-212.
 48. Dijkmans BA, Mattie H. Predictability of serum concentrations of aminoglycosides after haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;33(2):179-183.
 49. Dorman T, Swoboda S, Zarfeshenfard F, Trentler B, Lipsett PA. Impact of altered aminoglycoside volume of distribution on the adequacy of a three milligram per kilogram loading dose. *Critical Care Research Group Surgery* 1998;124(1):73-78.
 50. Dostálek M a kol. *Farmakokinetika*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, a.s.2006:43-44.
 51. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Mar 13. [Epub ahead of print]
 52. Ernest D, Cutler DJ. Gentamicin clearance during continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med*. 1992;20(5):586-589.
 53. Elyer RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Medscape. Nat Rev Nephrol*. 2011;7:226-235.
 54. Farese S, Jakob SM, Kalicki R, Frey FJ, Uehlinger DE. Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2009;33(8):634-640.
 55. Federspil P, Schätzle W, Tiesler E. Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin, and amikacin. *J Infect Dis*. 1976;134 Suppl:S200-205.
 56. Foote EF, Dreitlein WB, Steward CA, Kapoian T, Walker JA, Sherman RA. Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. *Clin Nephrol* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> 1998;50:51-55.
 57. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(5):1073-1081.
 58. Francke EL, Appel GB, Neu HC. Pharmacokinetics of intravenous piperacillin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;16(6):788-791.
 59. Freeman BD, Yatsiv I, Natanson C, Solomon MA, Quezado ZM, Danner RL, Banks

- SM, Hoffman WD. Continuous arteriovenous hemofiltration does not improve survival in a canine model of septic shock. *J Am Coll Surg.* 1995;180(3):286-292.
60. Fülöp T, Pathak MB, Schmidt DW, Lengvárszky Z, Juncos JP, Lebrun CJ, Brar H, Juncos LA. Volume-related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy. *ASAIO J* 2010;56:333-337.
61. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(5):674-680.
62. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med.* 2000;28(3):632-637.
63. Giron JA, Meyers BR, Hirschman SZ, Srulevitch E. Pharmacokinetics of piperacillin in patients with moderate renal failure and in patients undergoing hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;19(2):279-283.
64. Glossop A, Seidel J. Dosing regimes for antimicrobials during continuous veno-venous haemofiltration (CVVH). journal.ics.ac.uk/pdf/0902160.pdf
65. Gonçalves-Pereira J, Martins A, Póvoa P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1258-1263.
66. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care.* 2011;15(5):R206.
67. Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, van Leengoed LA, van Osta AL. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med.* 1992;18(4):235-240.
68. Grüneberg RN, Wilson AP. Anti-infective treatment in intensive care: the role of glycopeptides. *Intensive Care Med.* 1994;20 Suppl 4:S17-22.
69. Gyselynck AM, Forrey A, Cutler R. Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance. *J Infect Dis.* 1971;124 Suppl:S70-76.
70. Halpren BA, Axline SG, Coplon NS, Brown DM. Clearance of gentamicin during hemodialysis: comparison of four artificial kidneys. *J Infect Dis.* 1976;133:627-636.
71. Hariprasad G, Kumar M, Rani K, Kaur P, Srinivasan A. Aminoglycoside induced nephrotoxicity: molecular modeling studies of calreticulin-gentamicin complex. *J Mol Model.* 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]

72. 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.
73. Henrich Wl. *Principles and Practice of Dialysis*. 4.vyd. Philadelphia, PA USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business 2009:151-152.
74. Hock R, Anderson RJ. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care*. 1995;10(1):33-43.
75. 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.
76. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, Collin V, Spapen HD. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):32.
77. Hosohata K, Ando H, Fujimura A. Urinary vanin-1 as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Mar 7. [Epub ahead of print]
78. Houghton GW, Dennis MJ, Gabriel R. Pharmacokinetics of metronidazole in patients with varying degrees of renal failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(2):203-209.
79. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC899.doc> (ceftazidim product information)
80. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC10630.doc> (ciprofloxacin product information).
81. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC92474.doc> (gentamicin product information).
82. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC19386.doc> (meropenem product information).
83. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC68857.doc> (metronidazol product information).
84. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC22638.doc> (tazocin product information).
85. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC108984.doc> (vancomycin product information).
86. Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT, Yang CW. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock*. 2010;33(3):247-252.
87. Choi G, Gomersall ChD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Critical Care Medicine*. 2009;7:2268-2282.
88. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Li AM, Lipman J. Principles of antibacterial

- dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2010;30(3):195-212.
89. Chow AW, Azar RM. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med.* 1994;20 Suppl 4:S23-29.
90. Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Oqvist B, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(7):1532-1537.
91. Churchwell MD, Muellert BA. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Seminars in Dialysis.* 2009;2:185-188.
92. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(3):F552-563.
93. Ishikawa K, May CN, Gobe G, Langenberg C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury. *Contrib Nephrol.* 2010;165:18-27.
94. Isla A, Gascón AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther.* 2005;27(5):599-608.
95. Jacka MJ, Ivancinova X, Gibney RT. Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. *Can J Anaesth.* 2005;52(3):327-332.
96. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ. 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.
97. Janků I a spol. *Farmakokinetické základy dávkování léků.* 1.vyd. Praha: Avicenum 1986: 58-60 a 174-175.
98. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(3):623-629.
99. Keller F, Hörstensmeyer C, Looby M, Borner K, Pommer W, Erdmann K, Giehl M. Vancomycin dosing in haemodialysis patients and Bayesian estimate of individual pharmacokinetic parameters. *Int J Artif Organs.* 1994;17:19-26.
100. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol.* 2007;156:10-16.
101. Kielstein JT, Czock D, Schöpke T, Hafer C, Bode-Böger SM, Kuse E, Keller F, Fliser D. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive

- care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006;34:51-56.
102. Kinowski JM, de la Coussaye JE, Bressolle F, Fabre D, Saissi G, Bouvet O, Galtier M, Eledjam JJ. Multiple-dose pharmacokinetics of amikacin and ceftazidime in critically ill patients with septic multiple-organ failure during intermittent hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(3):464-473.
 103. Kirkpatrick CM, Duffull SB, Begg EJ. Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(6):637-643.
 104. K N Lam P, Tian Q, Ip M, Gomersall CD. In vitro adsorption of gentamicin and netilmicin by polyacrylonitrile and polyamide hemofiltration filters. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):963-965.
 105. Kuang D, Verbine AR, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clinical Nephrol*. 2007;5:267-284.
 106. Lanese DM, Alfrey PS, Molitoris BA. Markedly increased clearance of vancomycin during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int*. 1989;35:1409-1412.
 107. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care*. 2005;9:R363-374.
 108. Lau AH, Chang CW, Sabatini S. Hemodialysis clearance of metronidazole and its metabolites. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29(2):235-238.
 109. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care*. 2002;6:313-316.
 110. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, Hill G. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*. 2010;36:471-478.
 111. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):222-231.
 112. Lindholm DD, Murray JS. Persistence of vancomycin in the blood during renal failure and its treatment by hemodialysis. *N Engl J Med*. 1966;274:1047-1051.
 113. Li WX, Chen HD, Wang XW, Zhao S, Chen XK, Zheng Y, Song Y. Predictive value of RIFLE classification on prognosis of critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(9):1020-1025.

114. Lonnemann G, Floege J, Kliem V, Brunkhorst R, Koch KM. Extended daily venovenous high-flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path batch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8):1189-1193.
115. Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am*. 1995;79(4):761-787.
116. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valença RV, Machado JE, Rocha E. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):597-605.
117. Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50:688-694.
118. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(10):2949-2954.
119. Manley HJ, Bailie GR, McClaran ML, Bender WL. Gentamicin pharmacokinetics during slow daily home hemodialysis. *Kidney Int*. 2003;63(3):1072-1078.
120. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21:172-173.
121. Mason NA, Neudeck BL, Welage LS, Patel JA, Swartz RD. Comparison of 3 vancomycin dosage regimens during hemodialysis with cellulose triacetate dialyzers: post-dialysis versus intradialytic administration. *Clin Nephrol*. 2003;60:96-104.
122. Matějovič M. Ledviny v sepsi. *Postgraduální medicína*. 2010;9:1042-1047.
123. Matsuo H, Hayashi J, Ono K, Andoh K, Andoh Y, Sano Y, Saruki K, Tanaka J, Yamashita M, Nakamura K, Kubo K. Administration of aminoglycosides to hemodialysis patients immediately before dialysis: a new dosing modality. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(12):2597-2601.
124. Mattson DL. Importance of the renal medullary circulation in the control of sodium excretion and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(1):R13-27.
125. Matzke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM. Determinants of ceftazidime clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(6):1639-1644.
126. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of

- vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25:433-437.
127. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 2:ii25-31.
128. Melnikov VY, Ecdet T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, Schrier RW, Edelstein CL. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 2001;107(9):1145-1152.
129. Mink SN, Jha P, Wang R, Yang J, Bose D, Jacobs H, Light RB. Effect of continuous arteriovenous hemofiltration combined with systemic vasopressor therapy on depressed left ventricular contractility and tissue oxygen delivery in canine *Escherichia coli* sepsis. *Anesthesiology.* 1995;83(1):178-190.
130. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 2004;24(3):307-315.
131. Miyazaki H, Sekine T, Endou H. The multispecific organic anion transporter family: properties and pharmacological significance. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(12):654-662.
132. Moellering RC Jr. Editorial response: Staphylococci vs. glycopeptides--how much are the battle lines changing? *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):768-770.
133. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med.* 1981;94:343-346.
134. Mondorf AW, Zegelman M, Klose J, Hendus J, Breier J. Comparative studies on the action of aminoglycosides and cephalosporins on the proximal tubule of the human kidney. *J Antimicrob Chemother.* 1978;4 Suppl A:53-57.
135. Myers DR, DeFehr J, Bennet WM, Porter GA, Olsen GD. Gentamicin binding to serum and plasma proteins. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23(3):356-360.
136. Nayak-Rao S. Aminoglycoside use in renal failure. *Indian J Nephrol.* 2010 Jul;20(3):121-124.
137. Novák I, Matějovič M, Černý V a kol. Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2008: 107-122.
138. Opatrný K jr. Kontinuální mimotělní metody nahrazující funkci ledvin. *Vnitřní lékařství.* 1996;12:818-824.
139. Oudemans-van Straaten HM. Primum non nocere, safety of continuous renal

- replacement therapy . *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(6):635-637.
140. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial*. 2008;21:63-70.
141. Panais R, Hirsch DJ, Dipchand C, Storsley L, Finkle SN. A protocolized approach to vancomycin dosing in conventional hemodialysis. *J Nephrol*. 2010;23:569-574.
142. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1471-1477.
143. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(3):803-810.
144. Peng Z, Singbartl K, Simon P, Rimmelé T, Bishop J, Clermont G, Kellum JA. Blood purification in sepsis: a new paradigm. *Contrib Nephrol*. 2010;165:322-328.
145. Perazella MA, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh CR. Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1615-1619.
146. Pollard TA, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks MA, Mullins RE, Maroni BJ. Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 1994;45:232-237.
147. Prowle JR, Schneider A, Bellomo R. Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit care*. 2011;15(2):207.
148. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Corrado M. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA*. 1998;279(2):125-129.
149. Quale JM, O'Halloran JJ, DeVincenzo N, Barth RH. Removal of vancomycin by high-flux hemodialysis membranes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(7):1424-1426.
150. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD003773.
151. Rana A, Sathyanarayana P, Lieberthal W. Role of apoptosis of renal tubular cells in acute renal failure: therapeutic implications. *Apoptosis*. 2001;6:83-102.
152. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117-123.

153. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit.* 2008;30:674-681.
154. Reetze-Bonorden P, Böhler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24(5):362-379.
155. Roberts JA, Field J, Visser A, Whitbread R, Tallot M, Lipman J, Kirkpatrick CM. 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.
156. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):755-773.
157. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-851.
158. Ronco C, Cruz D, Bellomo R. Continuous renal replacement in critical illness. *Contrib Nephrol.* 2007;156:309-319.
159. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003;27(9):792-801.
160. Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Inf Dis.* 2006;42:S35-39.
161. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from 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.
162. Sato T, Okamoto K, Kitaura M, Kukita I, Kikuta K, Hamaguchi M. The pharmacokinetics of ceftazidime during hemodiafiltration in critically ill patients. *Artif Organs.* 1999;23(2):143-145.
163. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin PY. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;70(7):1312-1317.
164. Shah M, Quigley R. Rapid removal of vancomycin by continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(10-11):912-915.

165. Schentag JJ, Jusko WJ. Gentamicin persistence in the body. *Lancet* 1977; 1: 486.
166. Schentag JJ, Jusko WJ, Vance JW, Cumbo TJ, Abrutyn E, DeLattre M, Gerbracht LM. Gentamicin disposition and tissue accumulation on multiple dosing. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977;5(6):559-577.
167. Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 1995;21(7):612-620.
168. Simon C, Stille W. Antibiotika v současné lékařské praxi. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, spol. s r.o. 1998: 181-182, 231-232.
169. Sims AJ, Hussein HK, Prabhu M, Kanagasundaram NS. Are surrogate assumptions and use of diuretics associated with diagnosis and staging of acute kidney injury after cardiac surgery? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):15-23.
170. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis WR. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med.* 1999;340(7):493-501.
171. Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiri A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):355-361.
172. Stamatakis MK, Schreiber JM, Slain D, Gunel E. Vancomycin administration during dialysis with low-flux polysulfone membranes: traditional versus a supplemental dosage regimen. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1564-1568.
173. Sulková S a kol. Hemodialýza. 1.vyd. Praha: Maxdorf 2000:630-631.
174. Tegeder I, Neumann F, Bremer F, Brune K, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(1):50-57.
175. Teplan V a kol. Akutní poškození a selhání ledvin v klinické medicíně. I.vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2010:382.
176. Tetta C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z, Pohlmeiere R, Passlick-Deetjen J et al. High volume hemofiltration in critically ill patients: why, when and how? *Contrib Nephrol.* 2004; 144:362-375.
177. Thalhammer F, Hörl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.*

2000;39(4):271-279.

178. Tian Q, Gomersall CD, Ip M, Tan PE, Joynt GM, Choi GY. Adsorption of amikacin, a significant mechanism of elimination by hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(3):1009-1013.
179. Tonelli M, Astephen P, Andreou P, Beed S, Lundrigan P, Jindal K. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62(3):1075-1080.
180. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):875-885.
181. Touchette MA, Patel RV, Anandan JV, Dumler F, Zarowitz BJ. 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.
182. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1159-1166.
183. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, Mohaupt MG, Vogt B, Rothen HU, Regli B, Takala J, Frey FJ. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1630-1637.
184. Uchino S. Choice of therapy and renal recovery. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S238-242.
185. Uchino S. What is 'BEST' RRT practice? *Contrib Nephrol.* 2010;165:244-250.
186. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* 2007;33:1563-1570.
187. Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution. *Intensive Care Med.* 2002;28:1664-1667.
188. Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during

- continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(5):701-704.
189. Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(6):881-885.
190. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R. Intermittent hemodialysis for renal replacement therapy in intensive care: new evidence for old truths. *Contrib Nephrol.* 2007;156:304-308.
191. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* 2010;77:760-764.
192. Veltri MA, Neu AM, Fivush BA, Parekh RS, Furth SL. Drug dosing during intermittent hemodialysis and continuous renal replacement therapy : special considerations in pediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2004;6:45-65.
193. Vercaigne LM, Ariano RE, Zacharias JM. Bayesian pharmacokinetics of gentamicin in a haemodialysis population. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(3):205-210.
194. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006;105(3):485-491.
195. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 2001;27(4):665-672.
196. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med.* 2008; 36: S198-203.
197. Zarowitz BJ, Anandan JV, Dumler F, Jayashankar J, Levin N. Continuous arteriovenous hemofiltration of aminoglycoside antibiotics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol.* 1986;26(8):686-689.
198. Zoer J, Schrandt-van der Meer AM, van Dorp WT. Dosage recommendation of vancomycin during haemodialysis with highly permeable membranes. *Pharm World Sci.* 1997;19:191-196.

10.0. Publikované práce

Práce související s disertační prací

I. Původní vědecké publikace in extenso v časopisech s IF

1. N.Petejova, A. Martinek, J. Zahalkova, J. Duricova, H. Brozmanova, K. Urbanek, M. Grundmann, I. Kacirova. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. Biomed Pap. DOI: 10.5507/bp.2012.002; Article first published online: 30 JAN 2012.
2. N.Petejova, J.Zahalkova, J.Duricova, I. Kacirova, H. Brozmanova, K. Urbanek, M. Grundmann, A. Martinek. Gentamicin pharmacokinetics during continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. Journal of Chemotherapy. 2012; 24(2):107-112.

II.Původní vědecké publikace in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech

1. Zahálková J, Strojil J, Petejová N, Urbánek K, Grundmann M, Kacířová I. Dávkování vankomycinu při kontinuální náhradě funkce ledvin. Klin Farmakol Farm. 2011; 25: 116-21.

III. Přehledné práce v recenzovaných vědeckých časopisech

1. Petejová N, Martínek A, Zahálková J, Ďuricová J, Plášek J, Valkovský I, Grundmann M, Kacířová I. Vliv kontinuální a intermitentní náhrady na antibiotickou léčbu u kriticky nemocných v sepsi – praktický pohled na léčbu vankomycinem a gentamicinem. Vnitřní lékařství. 2012 – přijato k tisku.

IV.Publikovaná abstrakta

1. N.Petejová, J.Zahálková, K.Urbánek, M.Grundmann, A.Martínek, I.Kacířová, J.Dědochová, T.Schichel. Změny farmakokinetiky vankomycinu vlivem vysokoobjemových kontinuálních náhrad funkce ledvin užitých při sepsi a akutní renální poruše.MED00011138 Aktuality v nefrologii. Roč. 16, suppl. 1 (2010), s. 54-55.
2. V.Vojtová, J.Strojil, J. Zahálková, N. Petejová, K. Urbánek. Vancomycin dosage in patients with sepsis undergoing continual renal replacement therapy. Int J Clin Pharm. 2011, 33:322.

V.Přednášky/ postery přednesené na odborných veřejných fórech

1. Petejová N. Metody nahrazující funkce ledvin v intenzivní péči XVI. Dny mladých internistů v Olomouci 31.5.-1.6.2007.
2. Petejová N. Změny farmakokinetiky vybraných antibiotik vlivem kontinuálních a intermitentních eliminačních metod užitých při sepsi a akutní renální poruše, simulační farmakokinetický model jeho využití pro dávkování hodnocených antibiotik Celoborový nefrologický seminář IKEM v Praze dne 12.12.2008.
3. Petejová N. Úprava antibiotické terapie u pacientů s akutním selháním ledvin při užití kontinuálních a intermitentních náhrad funkce ledvin-na odborné konferenci: Eliminační metody náhrady funkce ledvin v Ostravě dne 7.10.2010.
4. Petejová N, Zahálková J, Urbánek K, Grundmann M, Martínek A, Kacířová I, Dědochová J, Schichel T. Změny farmakokinetiky vankomycinu vlivem vysokoobjemových náhrad funkce ledvin užitých při sepsi a akutní renální poruše – poster- na 33. Kongresu České nefrologické společnosti v Praze dne 10.6.2010.
5. Petejová N. Akutní poškození ledvin. Odborný seminář: Novinky v Internej medicíne ve Svidníku SR dne 8.4.2011.
6. Petejová N. Diferenciálně diagnostická rozvaha o užití eliminačních metod u kriticky nemocného pacienta s AKI z pohledu nefrologa Odborné sympozium 2. Eliminační den v Ostravě dne 5.4.2011.
7. Petejová N. Co všechno lze vyčíst z diurézy? 14. Postgraduální kurz Sepse a MODS Ostrava, 24-27.1.2012.
8. Ďuricová J, Petejová N, Brozmannová H, Grundmann M, Kacířová I. Opodstatnenie využitia TDM při dávkovaní antibiotik. XIII. Sympozium klinické farmacie René Macha v Mikulově 25-26.11.2011.
9. Zahálková J, Petejová N, Strojil J, Urbánek K. Vancomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics during continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients 48. Kongres Evropské renální asociace a Evropské dialyzační a transplantační asociace, Praha, ČR 23-26.6.2011.
10. Zahálková J, Táborský P, Petejová N, Urbánek K. Vancomycin dose adjustment using pharmacokinetic analysis in critically ill patients receiving high volume continuous renal replacement therapy. 28. meeting Mezinárodní společnosti pro očišťování krve (ISBP), Los Angeles, California, 24-26.9.2010.

11. Vojtová V, Strojil J, Zahálková J, Petejová N, Urbánek K. Vancomycin dosage in patients with sepsis undergoing continual renal replacement therapy. 39. symposium Evropské klinické farmacie a 13. kongres Francouzské společnosti pro klinickou farmacii, Lyon, Francie, 21-23.10.2010.
12. Petejová N. Recentní studie v akutní intenzivní nefrologii – výstup pro praxi. Odborná konference 3. Eliminační den v Ostravě dne 3.5.2012.
13. Petejová N. Léčba aminoglykozidy – gentamicinem u pacientů s AKI a RRT. Odborná konference 3. Eliminační den v Ostravě dne 3.5.2012.
14. Petejová N, Martínek A, Zahálková J, Ďuricová J, Brozmanová H, Urbánek K, Grundmann M, Kacířová I. Změny farmakokinetiky gentamicinu při kontinuální venovenozní hemofiltraci u kriticky nemocných septických pacientů s akutním poškozením ledvin. 34. Kongres České nefrologické společnosti s mezinárodní účastí, v Brně 14-16.6.2012.
15. Zahálková J, Metelka R, Ďuricová J, Strojil J, Petejová N, Urbánek K, Kosatíková Z. Predialyzační podávání Gentamicinu (GEN) při extendované denní hemodialýze (EDHD) u septických pacientů se selháním ledvin. 34. Kongres České nefrologické společnosti s mezinárodní účastí v Brně 14-16.6.2012.

Ostatní práce

I. Původní vědecké publikace in extenso v časopisech s IF

1. J. Plasek, V. Doupal, J. Furstova, T. Furst, K. Safarcik, A. Krnacova, N. Petejova, Z. Hrabovska, A. Martinek, M. Taborsky. The role of adrenomedullin and galanin in recurrent vasovagal syncope: a case control study. DOI: 10.5507/bp.2011.061, Article first published online: 20 DEC 2011.

II. Přehledné práce v recenzovaných vědeckých časopisech

1. J. Zahálková, R. Metelka, N. Petejová, J. Zadražil. Hodnocení cévních změn u pacientů s chronickým selháním ledvin (v tabulkách pro praxi), Aktuality v nefrologii. 2008;14:100-107.

2. J.Plášek, M.Vybíralová, J.Dvořáčková, A Petrušková, J. Sagan, M. Golián, V. Hrabovský, N. Petejová, A.Martínek: Primární jaterní karcinoid. Vnitř Lék. 2011;6:590-594.
3. J.Plášek, V. Doupal, J.Václavík, N. Petejová, A.Martínek, M. Táborský. Diagnostický algoritmus synkop: integrativní přístup. Vnitř Lék. 2011;57(10):826-833.
4. I.Valkovský, A. Martínek, R. Olšanská, J. Skibová, J. Dědochová, N. Petejová, M. Pernicová, Z.Švagera. Kostní denzita u hemodialyzovaných pacientů během ročního sledování a její souvislost s hladinami vitamínu D a dalšími parametry. Aktuality v nefrologii. 2011;17(3):105-112.

III.Publikovaná abstrakta

1. N.Petejová, J. Zahálková. VitaminD, paricalcitol /vitamin D analog/ and metabolism disturbances of patients on pre-dialysis. Zouny Investigator University 2008. Bone and Minerál Metabolism in CKD – Frankfurt, 14-16. February 2008.
2. N.Petejová, J. Zahálková, T.Šuláková. Familiární hypomagnezémie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou – kazuistika. Aktuality v nefrologii.2008;2:61.
3. N.Petejová, J.Zahálková. Goopastureova nemoc - kazuistika. Vnitř Lék. 2008;54(5):571-572.
4. N.Petejová, J. Zahálková, T.Šuláková. Familiární hypomagnezémie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou – kazuistika. Vnitř Lék. 2008;54(5).571-572.

IV.Přednášky/ postery přednesené na odborných veřejných fórech

1. Petejová N. Klinické projevy nádorů ledvin a močových cest z pohledu internisty (diferenciální diagnostika hematurie) XII. Ostravský Internistický den. V Ostravě dne 27.11.2009.
2. Petejová N. Otoky dolních končetin z pohledu internisty – nefrologa. Odborný seminář Kožního oddělení FN. V Ostravě dne 20.1.2011.
3. Petejová N. Terapie hypertenze u onemocnění ledvin. XIV. Ostravský internistický den. V Ostravě dne 24.11.2011.
4. Petejová N. Epidemická nefropatie – soubor, prognóza. Pracovní seminář Kliniky infekčního lékařství FN Ostrava – Hantavirové infekce. V Ostravě dne 8.11.2011.

11.0. Therapeutic monitoring and changes of pharmacokinetics of selected antibiotics during continuous and intermittent renal replacement therapy in critically ill septic patients with acute kidney injury

Key words: acute kidney injury – clearance – continuous renal replacement therapy – elimination half-life – pharmacodynamics — pharmacokinetics – gentamicin – hemodialysis – hemofiltration - intermittent renal replacement therapy – sepsis - therapeutic monitoring – vancomycin - volume of distribution

This thesis deals with the possibility of drug monitoring and changes in pharmacokinetics of vancomycin and gentamicin in critically ill patients with acute kidney injury during continuous and intermittent renal replacement therapy.

The theoretical part is focused on recent knowledge of pathophysiology of septic acute kidney injury, possibilities of laboratory and clinical diagnosis and of performance of renal replacement therapy. The introduction gives a brief comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy with regard to mortality and renal recovery outcome after treatment cessation. The next part deals with basic pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of commonly used antibiotics in the treatment of severe infections in intensive care units. Further, basic pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of vancomycin and gentamicin are described with review of recent national and foreign studies.

The experimental part of this dissertation consists of four separate chapters.

The first part deals with changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment of septic patients with low-flux and high-flux extended daily dialysis. We found out, that high-flux membrane leads to greater removal of vancomycin than low-flux membrane (median 31% versus 17%). Intradialytic clearance of vancomycin varies during the two days of study and in the second day was approximately twice as high in the group treated with high-flux hemodialysis. Vancomycin volume of distribution was approximately equal compared with healthy volunteers and elimination half-life off dialysis was shorter compared with previous studies in patients with septic AKI. Although 78% of our patients had predialysis vancomycin serum concentrations >10 mg/l, only 33% achieved the desired ratio of $AUC/MIC \geq 400$ at $MIC < 1$ mg/l. Higher value of MIC required an increase of vancomycin dose, however, with a risk of nephrotoxicity.

Both high-flux and low-flux membrane dialysis remove considerable amounts of vancomycin in critically ill septic patients with AKI, application of vancomycin after each dialysis was required based on therapeutic drug monitoring.

The second part of this work deals with changes of vancomycin pharmacokinetics during high volume continuous renal replacement therapy in critically ill septic patients. CVVH at a filtration rate of 45 ml/kg/h leads to a significant elimination of vancomycin with the same or greater total vancomycin clearance when compared with patients with normal renal functions, i.e. 0.97 ml/min/kg. CRRT clearance, which involved 50-60% of total vancomycin clearance, represented a significant proportion of vancomycin elimination observed in septic patients with AKI. A non-significant correlation was observed between vancomycin total clearance and diuresis, the possible explanation of this phenomenon might be a role of non-renal clearance together with vancomycin adsorption to the filtration membrane observed especially in patients with oligoanuric form of AKI. The dosage regimen recommended for patients with chronic renal failure is not applicable for critically ill patients with septic AKI. Due to the fact that in 59% of patients vancomycin serum concentration decreased below 10 mg/l as early as 6 hours after initial dose, implementation of the first sampling at 6 hours after vancomycin application seems optimal for possible early dosage adjustment. Knowledge of this serum concentration is crucial for early vancomycin dosage adjustment and thus prevention of vancomycin underdosing in critically ill patients.

The third part of this work deals with changes of gentamicin pharmacokinetics in critically ill septic patients with AKI treated with extended high-flux daily dialysis. Compared to results of previous studies we observed significantly higher gentamicin volume of distribution in our group of patients, which is most likely explained by changes of fluids in septic patients. With application of gentamicin 1 hour before hemodialysis we achieved the required C_{max} in almost all of our patients with a median gentamicin dose of 3.4 mg/kg. However, daily application of gentamicin has not led to gentamicin levels drop below the required threshold of < 2mg/l in most patients. This target was only achieved in patients with preserved diuresis. This dosage regimen is not sufficient to eliminate and reduce risk of gentamicin accumulation and extension of dosing interval over 24 hours might be required. Alternatively, extension of duration of daily dialysis might be theoretically another option, however, further studies are required.

The fourth part of this work is focused on gentamicin pharmacokinetics during high-volume continuous venovenous hemofiltration at a filtration rate of 45 ml/kg/h. We found, that this

type of elimination method leads to a rapid high and consistent extracorporeal removal of gentamicin in critically ill patients with total clearance similar to patients with normal renal function, i.e. 0.73 ml/min/kg. The same gentamicin dose as in patients with normal renal function might be required in patients with AKI. The gentamicin dose of 240 mg intravenously proved to be adequate especially in anuric patients. The selected gentamicin loading dose of 240 mg, i.e. 2.4 to 3.3 mg/kg, has proved to be adequate especially in the group of anuric patients. However, the recommended maintenance dose of 2 mg/kg would very likely lead to underdosing of septic patients treated with high-volume hemofiltration. In our study we demonstrated a significant correlation ($P < 0,05$) between the total gentamicin clearance and preserved diuresis, also between the total clearance and trough gentamicin concentration during the first day of treatment. Patients with preserved diuresis or residual renal function required an increase of gentamicin dose to reach the target peak concentration to MIC ratio whereas an optimal C_{\max}/MIC ratio was obtained after initial gentamicin dose in anuric patients.

We conclude that both types of elimination methods, used in septic patients with acute kidney injury, lead to significant changes in pharmacokinetics of selected antibiotics requiring dosage adjustment. Recommended dosage regimens for patients with chronic renal failure are not applicable for patients with septic AKI due to high risk of underdosing. Monitoring of antibiotic serum concentrations with dosage adjustment depending on changing pharmacokinetic parameters is necessary for optimal treatment of septic patients.