Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Farmaceutyczny
Ośrodek Szkolenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego

Antybiotyki beta-laktamowe – podaż w formie wlewów ciągłych i przedłużonych jako metoda walki z opornością bakterii oraz poprawa skuteczności antybiotykoterapii na oddziałach szpitalnych

Mgr farm. Marta Hryniewicz

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej
Kierownik specjalizacji: mgr farm. Paulina Bocian

Gdańsk 2024

SPIS TREŚCI

1. Stosowane skróty.....3
2. Wstęp.....4
3. Racjonalizacja antybiotykoterapii.....6
4. Zmiany w farmakokinetyce antybiotyków w stanach patologicznych.....8
5. Wpływ PK/PD na stężenie antybiotyku w miejscu zakażenia.....10
6. Podział antybiotyków w zależności od parametrów PK/PD.....12
7. Antybiotyki beta – laktamowe – charakterystyka grupy.....18
8. Antybiotyki beta – laktamowe rekomendowane do podaży w formie wlewów ciągłych i przedłużonych.....20
9. Podsumowanie.....34
10.Bibliografia.....36

1. STOSOWANE SKRÓTY

MIC – minimalne stężenie hamujące wzrost drobnoustroju (MIC - minimal inhibitory concentration) [mg/L].

Cmax – szczytowe stężenie leku uzyskane po podaniu pojedynczej dawki.

Vd – objętość dystrybucji [L/kg mc.] – hipotetyczna objętość płynów w organizmie, w których lek w stanie stacjonarnym miałby podobne stężenie jak we krwi. Parametr ten opisuje dystrybucję substancji leczniczej w organizmie, jest zmienny i zależy od rozpuszczalności, właściwości fizykochemicznych czy stopnia wiązania leku z białkami osocza. Im większa objętość dystrybucji, tym bardziej lek wiąże się z materiałem biologicznym.

Cl – klirens [ml/min] – miara objętości osocza całkowicie oczyszczonego z leku w jednostce czasu. Opisuje on wydajność procesu eliminacji leku i w znacznym stopniu zależy od lipofilności lub hydrofilności substancji leczniczej. Klirens całkowity jest sumą wszystkich rodzajów klirensu fizjologicznego m. in. nerek i wątroby.

AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku we krwi w czasie. Parametr ten informuje o dostępności biologicznej leku, czyli o ilości niezmienionego leku jaka trafia do krwioobiegu.

PAE – efekt poantybiotykowy, czyli hamowanie wzrostu bakteryjnego mimo spadku stężenia antybiotyku w surowicy krwi poniżej wartości MIC lub nawet przy całkowitym jego braku.

MRSA – Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (Methicyllin – resistant Staphylococcus aureus).

2. WSTĘP

Choroby zakaźne towarzyszyły ludzkości niemal od początku jej istnienia. Pojawiały się one regularnie jako epidemie i dziesiątkowały bezbronnych na ówczesne czasy ludzi. Dopiero w XIX i XX wieku zaczęto rozumieć i próbowano udowadniać rolę drobnoustrojów w patogenezie różnych chorób takich jak dżuma, cholera czy gruźlica. Istotnym przełomem w walce z infekcjami o podłożu bakteryjnym okazało się dopiero odkrycie substancji bakteriobójczych i bakteriostatycznych. Pierwsze antybiotyki beta – laktamowe, takie jak penicyliny i cefalosporyny, zostały wprowadzone do lecznictwa w latach dwudziestych, trzydziestych i czterdziestych ubiegłego wieku. Oczekiwania wobec nich były ogromne. Liczono, że dzięki nim, ludzkość uwolni się raz na zawsze od chorób zakaźnych. Dzięki swojemu korzystnemu profilowi bezpieczeństwa oraz szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, zyskały one ogromną popularność, a terapia chorób o podłożu zakaźnym wkroczyła w nową erę. Do dziś beta – laktamy uznawane są za najliczniejszą i najczęściej stosowaną grupę antybiotyków zarówno w lecznictwie otwartym, jak i zamkniętym. Z biegiem czasu, zużycie tej grupy antybiotyków gwałtownie wzrastało, a leki te, w szczególności cefalosporyny, stały się niezwykle atrakcyjną opcją terapeutyczną w lecznictwie zamkniętym, jak i otwartym . Szybko jednak okazało się, że bakterie potrafią wytwarzać mechanizmy obronne przeciwko antybiotykom beta – laktamowym, co w konsekwencji doprowadziło do wyselekcjonowania bakteryjnych szczepów wysoce opornych. [5,6,8,29]

Obecnie żyjemy w czasach gwałtownie narastającej oporności wśród rożnych szczepów bakterii na całym świecie. Zjawisko to prowadzi do sytuacji, w której niemalże całe grupy antybiotykow stają się w pewnych regionach świata mało skuteczne klinicznie. Pomijając fakt naturalnej oporności prezentowanej przez część szczepów bakterii (np. Acinetobacter baumani naturalnie oporny na większość leków przeciwdrobnoustrojowych), obserwowane są niepokojące mechanizmy oporności nabytej. Poza klasycznymi mechanizmami wytwarzania beta – laktamaz przez różnego rodzaju drobnoustroje, szczególnie niebezpieczna wydaje się oporność uzyskiwana przez bakterie Gram (-). Drobnoustroje te, nabyły zdolność wytwarzania karbapenemaz i metalobetalaktamaz (MBL) często zdolnych do rozkładania wszystkich ogolniedostępnych antybiotykow beta – laktamowych. Pojawienie się tego typu szczepów drobnoustrojów,

powoduje wywoływanie przez nie ciężkich, często wymagających hospitalizacji zakażeń ogólnoustrojowych,które zagrażają życiu pacjentów.

Proces nabywania przez drobnoustroje chorobotwórcze coraz bardziej wyrafinowanej oporności stanowi bardzo istotny problem terapeutyczny o charakterze globalnym. Przyczyn tego zjawiska jest bardzo wiele, niewątpliwie jednak nadmierne oraz nieprawidłowe wykorzystywanie antybiotyków stanowi jedną z kluczowych składowych tego problemu. Nieadekwatne użycia penicylin czy cefalosporyn w lecznictwie, przyczyniają się do powstawania w przewodzie pokarmowym człowieka szczepów opornych drobnoustrojów.

Te z kolei stanowią w późniejszym czasie źródło zakażeń endogennych u hospitalizowanych pacjentów. Mogą one również być przyczyną zakażeń egzogennych w sytuacjach przedostania się do środowiska szpitalnego lub na innego pacjenta, co następuje najczęściej przez kontakt z rękoma personelu czy sprzętami medycznymi.

W dalszym ciągu obserwowane są sytuacje ordynacji substancji przeciwdrobnoustrojowej bez uprzedniego pobrania materiału do badania mikrobiologicznego, brak oznaczania poziomu białka CRP czy prokalcytoniny, które są bardzo pomocnymi markerami różnicującymi etiologię zakażenia. Pomimo wielu dostępnych rekomendacji, wciąż wiele antybiotyków zlecanych jest w dawkach subterapeutycznych, które nie tylko nie prowadzą do uzyskania pożądanych efektów klinicznych, ale patrząc w szerszej perspektywie, powodują zjawisko tolerancji wśród drobnoustrojów. Innymi słowy, bakterie zaczynają przyzwyczajać do tego, że w ich środowisku obecny jest antybiotyk i wytwarzają kolejne mechanizmy oporności. [9,10,27]

Wprowadzenie do lecznictwa nowych substancji przeciwdrobnoustrojowych, które byłyby zdolne unicestwiać wielolekooporne bakterie napotyka na swej drodze wiele problemów oraz istotnie rozciąga się w czasie. Ostatnie lata przyniosły jedynie kilka preparatów tego rodzaju, nawet pomimo wielu inicjatyw, które wspierają badania nad potencjalnie nowymi antybiotykami. [28].

W związku z wyżej przedstawionymi faktami oraz udokumentowanymi niepowodzeniami leczenia ciężkich zakażeń istnieje duża potrzeba ponownej wnikliwej weryfikacji strategii dawkowania z wykorzystaniem dostępnych wskaźników farmakokinetyczno – farmakodynamicznych (PK/PD). Maksymalizacja skuteczności przeciwdrobnoustrojowej będzie możliwa jedynie przy prowadzeniu rozważnej, racjonalnej

i monitorowanej antybiotykoterapii. Musi być ona oparta na określeniu rodzaju zakażenia oraz jego ogniska, a także doboru odpowiedniego antybiotyku na podstawie badań mikrobiologicznych, koniecznie w zestawieniu z danymi na temat farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz farmakoekonomiki. [6,8,12,18,21,27,30]

3. RACJONALIZACJA ANTYBIOTYKOTERAPII

W obliczu niewielkiej perspektywy na wprowadzenie nowych, przełomowych leków przeciwdrobnoustrojowych jako próby hamowania procesu narastania oporności, w ostatnich latach zaczęto baczniej skupiać uwagę na optymalizacji i racjonalizacji terapii antybiotykami, które już od lat funkcjonują w lecznictwie. Wcześniejsza indywidualizacja antybiotykoterapii bazowała w głównym stopniu na wyborze odpowiednio aktywnej substancji przeciwbakteryjnej na postawie analizy wartości MIC, bez poszukiwania precyzyjnej dawki oraz formy podania dostosowanej od konkretnej sytuacji klinicznej i stanu pacjenta. I chociaż sam parametr MIC jest bardzo istotny, postępowanie takie było niewystarczające ze względu na to, że badanie mikrobiologiczne lekowrażliwości nie odwzorowuje warunków panujących w zakażonym ustroju, nie uwzględnia zmian farmakokinetycznych oraz specyfiki charakteryzującej miejsce infekcji. Innymi słowy, zakładano, że jedna, konkretna dawka substancji przeciwbakteryjnej jest dawką uniwersalną dla większości pacjentów. Pojawiające się wraz z upływem lat wyniki badań dowodziły natomiast, że przy takim podejściu bardzo często stężenie terapeutyczne antybiotyku nie jest osiągane lub nie utrzymuje się przez optymalny okres czasu. Zjawisko to było przede wszystkim zauważalne wśród populacji pacjentów z zakażeniami szczepami opornych bakterii (np. Pseudomonas aeruginosa, MRSA czy Acinetobacter baumanni), krytycznie chorych czy posiadających choroby współistniejące zmieniające kinetykę leków.

W takich przypadkach okazywało się, że nawet pomimo włączania odpowiedniej antybiotykoterapii na czas, w powszechnie stosowanej dawce i zgodnie z otrzymanym antybiogramem, wyniki leczenia były dalekie od satysfakcjonujących, a śmiertelność wciąż znaczna. Dowiedziono, że parametry farmakokinetyczne odnoszące się do ogółu populacji chorych, często nie są spójne ze stanem patofizjologicznym osób zmagających się z bardzo

ciężkim zakażeniem, a gwarancją sukcesu terapeutycznego w takich przypadkach jest utrzymanie wystarczającego stężenia środków przeciwdrobnoustrojowych w miejscu zakażenia przez odpowiedni czas. W związku z tym konieczna jest analiza stężenia leku w zainfekowanym miejscu oraz stopnia przenikania substancji przeciwdrobnoustrojowej do zakażonych tkanek. [5,6,7,11,12,15,17,21,30]

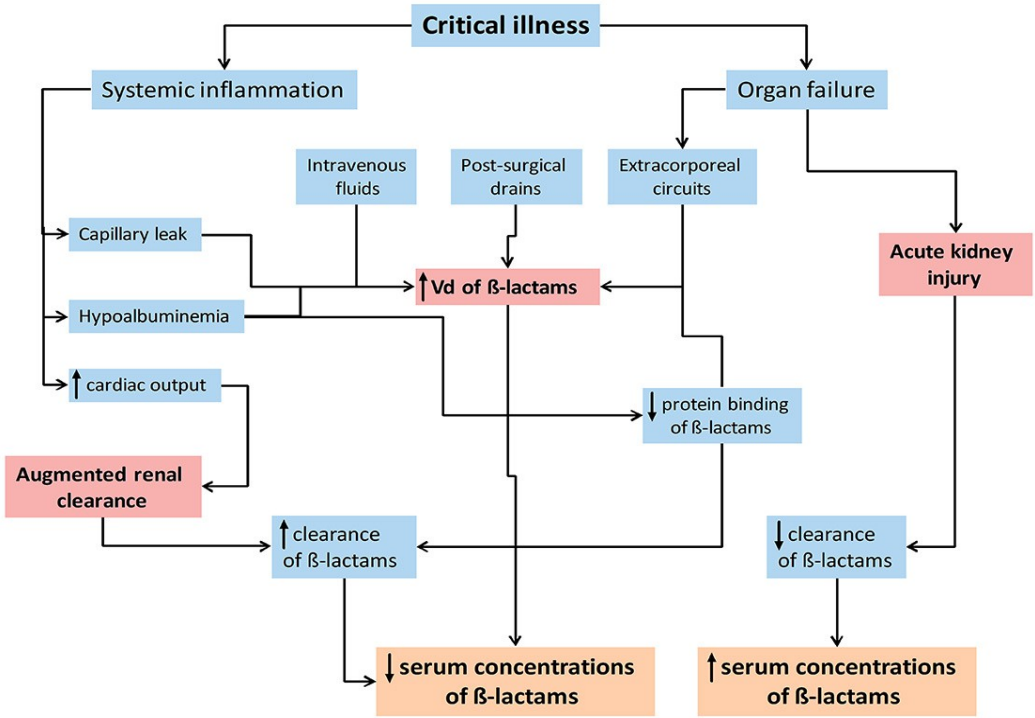
Aby prowadzić skuteczną, racjonalną antybiotykoterapię w dzisiejszych czasach niezbędne wydaje się być trafne zidentyfikowanie populacji pacjentów, u których istnieje duże ryzyko podania zbyt małej dawki oraz stosowanie zasad modelowania farmakokonetyczno-farmakodynamicznego (PK/PD). Takie postępowanie pozwala zdefiniować optymalne strategie dawkowania i sposobu podaży antybiotyków. W związku z tym, oprócz rekomendacji Międzynarodowych wytycznych postępowania w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym (SSC - Surviving Sepsis Campaign), które mówią o jak najwcześniejszym podaniu antybiotyku aktywnego wobec prawdopodobnych patogenów oraz o pobraniu prób do badań mikrobiologicznych celem ich dokładnej identyfikacji, należy wziąć pod uwagę pomocne wskaźniki, które stworzone zostały aby pomóc oceniać skuteczność terapii przeciwbakteryjnej. Przy rozpoczynaniu leczenia przeciwdrobnoustrojowego zawsze powinna zostać przeprowadzona analiza profilu farmakokinetycznego danej substancji leczniczej, która ma zostać zastosowana. Wykorzystując dodatkowo wartość MIC, możliwe staje się przewidzenie, jaki wywoła ona efekt farmakodynamiczny w organizmie. Takie podejście nie tylko poprawia skuteczność przeciwdrobnoustrojową, ale również służy ograniczeniu rozwoju dalszej oporności patogenów. Zestawienie parametrów PK/PD z wartością MIC przed zastosowaniem antybiotyku służy wyznaczaniu optymalnej strategii dawkowania i pozwala znacznie dokładniej przewidywać wyniki terapii przeciwdrobnoustrojowej, co jest szczególnie istotne w postępowaniu z osobami krytycznie chorymi, starszymi, otyłymi, posiadającymi niedobory odporności czy obciążonymi wieloma schorzeniami towarzyszącymi, zwiększającymi ryzyko zgonu. To właśnie te grupy chorych są najbardziej narażone na niepowodzenie farmakoterapii. [2,5,9,10,11,17,18,21,27, 30, 42]

4. ZMIANY W FARMAKOKINETYCE ANTYBIOTYKÓW W STANACH PATOLOGICZNYCH

Uzyskanie odpowiedniego stężenia antybiotyku w zainfekowanych tkankach jest jednym z najważniejszych czynników determinujących skuteczność leczenia. Okazuje się, że u pacjentów hospitalizowanych w krytycznym stanie, osiągnięcie, a następnie utrzymanie, odpowiednio długo takiego stężenia jest bardzo problematycznym zadaniem. Podawanie dawek zbyt niskich lub w nieodpowiednich przedziałach czasowych prowadzi do niepowodzenia terapeutycznego oraz zwiększonej śmiertelności w tej grupie pacjentów. [2,3,4,9,30]

Na trudność w oszacowaniu odpowiedniej dawki wpływa szereg procesów patofizjologicznych obserowanych u ciężko zakażonych pacjentów. Tocząca się poważna infekcja zmienia niemalże wszystkie procesy farmakokinetyczne takie jak dystrybucja, metabolizm czy wydalanie leku. Czynnikami warunkującymi zaburzenia w wyżej wymienionych procesach są m. in. spadek ciśnienia tętniczego, wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, niewydolność nerek i/lub wątroby czy hipoalbuminemia, która zwiększa ilość niezwiązanej części antybiotyku w osoczu. Upośledzony może również być transport przez błony biologiczne czy wychwyt substancji leczniczej przez tkanki organizmu. Pacjent we wstrząsie, niezależnie od etiologii, doświadcza centralizacji krążenia, która powoduje zmniejszone ukrwienie tkanek zarówno zdrowych, jak i tych objętych procesem chorobowym. Dodatkowy wpływ na zmiany w zachowaniu się leku u osób w stanie krytycznym mają inne substancje stosowane w leczeniu wstrząsu i związanego z nim niedociśnienia tętniczego. Obkurczone podczas stosowania katecholamin naczynia utrudniają penetrację leku do tkanek, a płynoterapia z kolei sprawia, że rozcieńczeniu ulega przestrzeń śródmiąższową oraz zwiększa się objętości dystrybucji (Vd), co skutkuje skróceniem okresu półtrwania leku. Ponadto, w fazie hiperdynamicznej wstrząsu septycznego rośnie rzut serca, co powoduje następnie wzrost klirensu nerkowego i szybsze usuwanie antybiotyku wraz z moczem. Z kolei w przypadku ostrego uszkodzenia nerek, które często ma miejsce u pacjentów w stanie krytycznym, mamy do czynienia ze zmniejszeniem wydalania antybiotyku, a co za tym idzie wzrostu jego koncentracji w osoczu. Jak już wspomniano, wyżej wymienione czynniki powodują, że u pacjentów w stanie zagrażającym życiu, istotnej zmianie

ulegają bardzo ważne parametry farmakokinetyczne. Zmiany te są znacznie gwałtowniejsze i wyraźniej zauważalne w porównaniu z populacją pacjentów w stabilniejszym stanie zdrowia, gdzie losy leku są bardziej przewidywalne i stosowanie ogólnie przyjętych schematów dawkowania nie niesie tak dużego ryzyka niepowodzenia terapeutycznego. Innymi słowy, pacjenci walczący z ciężkimi infekcjami, wymagają wysokiego stopnia indywidualizacji leczenia,włącznie z rozpatrywaniem determinant PK/PD, aby osiągnąć odpowiedni skutek w zaplanowanej antybiotykoterapii. [2,3,4,9,12,16,18,19,25,26,28,30,33]



Rysunek 1: Zmiany w farmakokinetyce leków u pacjentów w stanie krytycznym. [30]

5. WPŁYW PK/PD NA STĘŻENIE ANTYBIOTYKÓW W MIEJSCU ZAKAŻENIA

Jak już wspomniano, skuteczność leczenia zakażeń antybiotykami polega nie tylko na doborze odpowiedniego leku o aktywności wobec czynnika etiologicznego. Równie ważna jest też umiejętność przenikania tego leku do miejsca zakażenia oraz osiągnięcie optymalnego stężenia w patologicznie zmienionych tkankach, które zagwarantuje odpowiednio długi kontakt z drobnoustrojami, które wywołały zakażenie. Na trudność w oszacowaniu odpowiedniej dawki wpływa szereg procesów patofizjologicznych mających miejsce w ciężkiej infekcji bakteryjnej, stąd tak istotna jest w tych przypadkach analiza modeli farmakokinetyczno-farmakodynamicznych. Wskaźniki PK/PD ukazują m. in. zależność między stężeniem substancji leczniczej w płynach ustrojowych u konkretnego pacjenta, a możliwym do zmierzenia efektem działania tej substancji. Jeśli rozpatrywane są antybiotyki, możliwe jest oszacowanie efektu farmakodynamicznego, wykorzystując wartość MIC i podstawowe wskaźniki farmakokinetyczne. [1,2,10,21]

Farmakokinetyka – nauka, która w sposób matematyczny opisuje losy leków poszczególnymi kompartmentami w organizmie. Mówi ona o szybkości procesów wchłaniania, dystrybucji oraz eliminacji (biotransformacji i wydalania) substancji leczniczych. Pokazuje ona, w jaki sposób organizm wpływa na lek oraz daje odpowiedź na pytanie, jak zmienia się stężenie leku w czasie, podczas jego przemieszczania się pomiędzy kompartmentami organizmu.

Farmakodynamika – mówi o oddziaływaniu leku na czynność narządów i ich układów w żywym organizmie. Badania farmakodynamiki oceniają skuteczność leku oraz mają kluczowe znaczenie dla oceny jego bezpieczeństwa i toksyczności. Dzięki nim możliwe jest wskazanie działań niepożądanych leku i ustanowienie zakresu dawek, w którym obserwuje się pożądane działanie na organizm (zakres dawki terapeutycznej). [1,19, 20, 21,44]

Modele farmakokinetyczno – farmakodynamiczne (PK/PD) opisują zależności między stężeniem substancji leczniczej we krwi (lub innych płynach ustrojowych) u danego pacjenta, a zmierzonym efektem farmakologicznym jaki u niego został wywołany po podaniu.

Innymi słowy, modelowanie PK/PD łącznie rozpatruje zarówno dane farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne.

Uważna analiza zależności pomiędzy farmakokinetyką, a farmakodynamiką pozwala na dogłębniejsze zrozumienie działania danego leku na organizm oraz na wyjaśnienie związku pomiędzy stężeniem, a efektem działania substancji leczniczej. Badania oraz analizy porównawcze wykazują jednoznacznie, iż monitorowanie wskaźników PK/PD istotnie ułatwia precyzyjniejsze ustalenie optymalnych dawek, które mają zahamować wzrost lub spowodować śmierć komórek bakteryjnych. Przekłada się to na obniżenie śmiertelności, skrócenie czasu hospitalizacji oraz obniżenie ryzyka niepowodzenia terapeutycznego, a co za tym idzie – zwiększa skuteczność i bezpieczeństwo antybiotykoterapii, a także przyczynia się do obniżenia kosztów całej hospitalizacji związanej z zakażeniem drobnoustrojem. [20,24,30,41]

Zwiększenie stężenia leku w tkankach, a co za tym idzie, poprawa skuteczności antybiotykoterapii, możliwe jest oczywiście także dzięki podaniu większej dawki substancji leczniczej. Jednakże w przypadku bakterii o bardzo dużej wartości MIC, stężenia leku aby osiągnąć skuteczność kliniczną, musiałyby przyjmować wartości tak wysokie, że nie byłoby to już bezpiecznie i tolerowane przez organizm, ponieważ wiązałoby się z intensyfikacją działań niepożądanych. W przypadku antybiotyków beta – laktamowych może być to m. in. uszkodzenie wątroby czy drgawki. Dodatkowo warto zauważyć, że podaż większych dawek antybiotyku, niż te standardowo używane, naraża szpital na wyższe koszty hospitalizacji. [2,5,12]

6. PODZIAŁ ANTYBIOTYKÓW W ZALEŻNOŚCI OD PARAMETRÓW PK/PD

Różne grupy środków przeciwdrobnoustrojowych mają odmienne wzorce działania bakteriobójczego uwzględniające właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Wzorce te w znaczącym stopniu wpływają na skuteczność terapii przeciwdrobnoustrojowej. Wyróżnia się trzy grupy antybiotyków, dla których efekt terapeutyczny jest zależny od innych wskaźników PK/PD.

I grupa – przewidywany efekt kliniczny uzależniony jest od czasu, w którym stężenie leku pozostaje powyżej wartości MIC. Innymi słowy, antybiotyk musi być obecny na tyle długo w ognisku zakażenia, aby nie dopuścić do ponownego namnażania się bakterii. Leki z tej grupy nie wykazują efektu poantybiotykowego. Czas utrzymywania się stężenia powyżej MIC jest uzależniony od rodzaju zastosowanego leku, szczepu drobnoustroju wywołującego zakażenie oraz od stanu klinicznego pacjenta. Parametr oceniający skuteczność antybiotyków z tej grupy to **T>MIC.** Jest on wyrażany w procentach i powinien być jak najwyższy. Opisuje on czas w ciągu 24h, w którym stężenie substancji leczniczej w tkance utrzymuje się powyżej MIC.

II grupa – przewidywany efekt zależy od wartości stężenia maksymalnego antybiotyku w surowicy krwi w stosunku do wartości MIC. Parametrem, który ocenia skuteczność substancji przeciwbakteryjnych tej grupy to **Cmax/MIC**. Gwarancją uzyskania odpowiednio wysokiej wartości wskaźnika Cmax/MIC jest podaż maksymalnych dawek terapeutycznych. Leki, których aktywność zależna jest od Cmax, wykazują efekt poantybiotykowy (PAE), w związku z tym czas, w którym tak wysokie stężenie będzie się utrzymywać, nie ma większego znaczenia.

III grupa – efekt działania leku jest uzależniony od wielkości pola pod krzywą (AUC) w czasie 24 godzin w stosunku do wartości MIC (zależne od stężenia ze składową czasowo-zależną). Zaklasyfikowano tu antybiotyki, charakteryzujące się długim okresem biologicznego półtrwania oraz dużym stopniem wiązania się z białkami. Parametrami opisującymi skuteczność działania

substancji leczniczych z tej grupy są **AUC/MIC** oraz **AUC24/MIC.** Wartości te mogą być różne w zależności od rodzaju drobnoustroju, który spowodował zakażenie. [2, 3, 8, 9, 13, 20, 21, 22, 28, 30]

Działanie	**Grupa antybiotyków**	**Wartości PK/PD**	**Preferowany sposób podaży**
Zależne od czasu	Penicyliny, Cefalosporyny, Karbapenemy, Fosfomycyna, Linezolid	T > MIC (40-100%)	Wlew przedłużony lub ciągły
Zależne od stężenia	Aminoglikozydy, Fluorochinolony, Metronidazol, Daptomycyna	Cmax/ MIC (8-10mg/l)	Podaż raz na dobę w maksymalnej dawce
Zależne od wielkości pola pod krzywą w ciągu 24 godzin	Makrolidy, Tetracyliny, Glikopeptydy	AUC/MIC (400-900 [h-1])	Wysokie dawki leków z długim okresem biologicznego półtrwania lub częstsza podaż kolejnych dawek leku

Tabela 1: Podział antybiotyków ze względu na rodzaj ich aktywności oraz parametry farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. [5, 33]

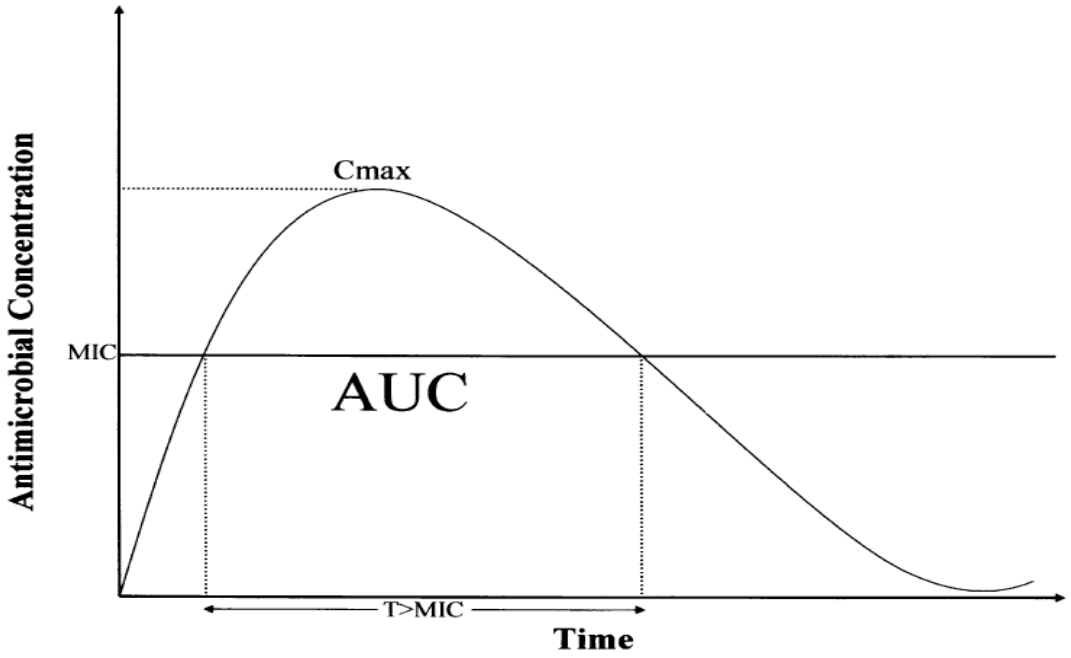


Fig. 1. Correlation between antimicrobial serum pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. Antimicrobial agents exhibit either time-dependent killing, in which efficacy correlates with duration of time the concentration exceeds the minimum inhibitory concentration (T > MIC), or concentration-dependent killing, in which efficacy correlates with C_{max}/AUC or AUC/MIC. AUC, area under the serum concentration-time curve; C_{max}, maximum plasma concentration.

Rysunek 2: Parametry PK/PD korelujące ze skutecznością działania dla poszczególnych grup antybiotyków. [21]

Wiele badań wykazało, że dla bakterii G(-) skuteczność antybiotyków z grupy beta – laktamowych jest największa, gdy stężenie ich frakcji wolnej w surowicy krwi znajduje się powyżej MIC przez cały czas pomiędzy dwoma kolejnymi dawkami (100% czasu), a dla bakterii G(+) przez minimum 40-60% tego czasu. Dowiedziono również, że maksymalizacja czasu, podczas którego stężenie antybiotyku utrzymuje się powyżej wartości MIC jest kluczowa dla infekcji wywołanych przez wielolekooporne bakterie G (-) oraz dla tych, które wykazują wysokie wartości MIC. W związku z tym oczywiste jest, że podaż w formie wlewów ciągłych lub przedłużonych stała się najbardziej preferowanym wyborem ordynacji antybiotyków beta – laktamowych, szczególnie jeśli infekcję wywołują wielooporne szczepy drobnoustrojów Gram(-) lub zainfekowany pacjent znajduje się w stanie zagrożenia życia. [2,3,12,25, 26, 28,33,41]

Wzrost stężenia antybiotyku w miejscu zakażenia oprócz, jak już wspomniano, oczywistej metody jaką jest zwiększanie dawki, jest osiągane poprzez podaż w formie wlewu przedłużonego bądź ciągłego. Termin wlew przedłużony (Extended infusion, EI) zgodnie z definicją rozpatruje się jako infuzję trwającą 3 – 4 godziny, natomiast wlew ciągły (Continuous infusion, CI) to infuzja trwająca 24 godziny ze stałą szybkością. Dla porównania, wlew przerywany lub przerywane dawkowanie oznacza podaż leku trwającą 30 – 60 minut kilka razy dziennie. [2,12,26]

Metoda ta ma swoje uzasadnienie farmakokinetyczne, warunkuje bardzo duże prawdopodobieństwo osiągnięcia korzystnego efektu klinicznego przy minimalizacji efektów toksycznych. Wykazano, że ze względu na słaby efekt poantybiotykowy większości beta – laktamów, przy stosowaniu klasycznych dawek podzielonych, stężenie substancji leczniczej przez dłuższy czas potrafi pozostać poniżej wartości MIC. Sytuacja taka stwarza niestety korzystne warunki do ponownego namnażania się drobnoustrojów. Generując krócej trwające okresy, gdzie stężenie substancji przeciwdrobnoustrojowej we krwi oraz tkankach spadnie poniżej wartości MIC, wlewy przedłużone w znacząco mniejszym stopniu pozwalają na przeżycie bakterii w czasie pomiędzy kolejnymi dawkami. Konsekwencją tego jest szybsza eradykacja drobnoustroju z organizmu pacjenta. [3]

Sposób ten jest również wysoce korzystny z tego względu, że hamuje narastanie nabytej oporności. Szybkie działanie bójcze wobec bakterii oraz znacząco krótszy czas przebywania drobnoustrojów z antybiotykiem w stężeniach poniżej MIC, powoduje, że patogeny mają większą trudność w nabywaniu nowych elementów genetycznych czy derepresji opornościowych genów. Zjawisko to przekłada się z kolei na fakt, iż powszechnie wykorzystywane antybiotyki będą dłużej skuteczne w praktyce klinicznej. [3,17]

Wśród przeprowadzanych analiz podaży wlewów przedłużonych, badacze zwracają uwagę m. in. na spadek śmiertelności, skrócony czas hospitalizacji i rekonwalescencji czy zmniejszony odsetek niepowodzeń terapeutycznych u pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem zgonu. [2,10,24] Dodatkowo, stosując wlew przedłużony zamiast strategii konwencjonalnej – wlewu krótkiego, mniejsza jest całkowita ekspozycja na lek przeciwdrobnoustrojowy (niższa jest całkowita dobowa dawka), przy równoczesnym braku zmniejszenia jego stężenia w surowicy. Zjawisko to zdaje się być ważnym aspektem

w przypadku terapii osób z zakażeniem krwi, gdzie znacznie wzrastające Vd leku powoduje przesuwanie antybiotyku do przestrzeni pozakomórkowych. [3,5]

Ze względów farmakoekonomicznych metoda ta również wydaje się być istotnie opłacalną. Okazuje się, iż osiąganie przez antybiotyki stężeń powyżej 4-5 krotności wartości MIC (a takie wartości uzyskuje się bezpośrednio po podaży w przypadku dawkowania standardowego), nie wiąże się z lepszym efektem terapeutycznym, a generuje on jedynie koszty, ponieważ zwiększa się odsetek działań niepożądanych. [2,28]

Podczas wykonywania wlewu przedłużonego bądź ciągłego, bardzo istotną kwestią jest odpowiednio długa stabilność przygotowanego roztworu. Antybiotyk musi wykazywać stabilność fizykochemiczną oraz mikrobiologiczną w warunkach temperatury pokojowej tj. do 25 °C przez cały czas trwania infuzji, a najlepiej jeszcze dłużej. Należy również pamiętać, że stabilności leków generycznych mogą znacząco różnić się między sobą oraz w zestawieniu z lekiem oryginalnym, stąd konieczność każdorazowej weryfikacji tych danych dostarczonych przez producenta lub z innych wiarygodnych źródeł. [26, 28]

Oprócz uwarunkowań farmakokinetyczno – farmakodynamicznych uzasadniających podawanie antybiotyków w formie wlewów przedłużonych, także wiele wyników randomizowanych badań klinicznych potwierdza przewagę takiej podaży nad wlewem krótkotrwałym. Większość badań opierało się na piperacylinie z tazobaktamem oraz na meropenemie, jednakże nowsze leki przeciwdrobnoustrojowe takie jak antybiotyk beta – laktamowy z inhibitorem beta – laktamazy III generacji (m.in. waborbaktam, awibaktam) już w momencie rejestracji zawierały zapis o rekomendowanym dawkowaniu w formie wlewów trwających 2-3 godziny. [26]

Antybiotyk	Wskazanie kliniczne	Czas trwania wlewu [h]
Meropenem	Szpitalne zapalenie płuc, respiratorowe zapalenie płuc, zakażenie łożyska krwi, zapalenie otrzewnej	3
Meropenem z waborbaktamem	Wszystkie zarejestrowane wskazania	3
Ceftazydym	Szpitalne zapalenie płuc, respiratorowe zapalenie płuc, mukowiscydoza	2- 3
Ceftazydym z awibaktamem	Szpitalne zapalenie płuc, respiratorowe zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenia wewnątrzbrzuszne, zakażenia łożyska naczyniowego	3
Aztreonam	Szpitalne zapalenie płuc, respiratorowe zapalenie płuc skojarzony z aminoglikozydem	1
Doripenem	Szpitalne zapalenie płuc	3

Tabela 2: Charakterystyka wybranych wlewów przedłużonych [26]

7. ANTYBIOTYKI BETA-LAKTAMOWE – CHARAKTERYSTYKA GRUPY

Antybiotyki beta – laktamowe są największą i najistotniejszą klinicznie grupą antybiotyków. Każdy lek z tej grupy w swojej cząsteczce zawiera pierścień beta – laktamowy i jemu zawdzięcza nazwę swojej grupy oraz, co najważniejsze, aktywność biologiczną.
Ze względu na różnice w budowie chemicznej oraz spektrum działania, dzielą się one na penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy oraz monobaktamy.

Mechanizm ich działania polega na hamowaniu reakcji transpeptydacji zachodzącej w komórce bakterii, a w konsekwencji na zatrzymaniu syntezy peptydoglikanu, który jest elementem bakteryjnej ściany komórkowej i stanowi swego rodzaju mocne rusztowanie pokrywające jej powierzchnię. Białka wiążące penicyliny (PBP) to określenie na wszystkie enzymy biorące udział w syntezowaniu peptydoglikanu, poprzez tworzenie w nim wiązań krzyżowych między peptydami. Tracą one swoją aktywność w wyniku związania się z antybiotykami beta – laktamowymi zamiast z substratowymi peptydami. Zahamowana zostaje wówczas synteza łańcucha peptydoglikanowego i powstawanie ściany komórkowej. Konsekwencją tych zdarzeń jest aktywacja autolizy oraz degradacja ściany komórkowej, a ostatecznie śmierć bakterii. [8,23,29]

Jeśli dana bakteria wytwarza enzym zwany beta – laktamazą, potrafi ona hydrolizować pierścień beta – laktamowy, a w konsekwencji unieczynnić antybiotyk i pozbawić go działania przeciwbakteryjnego. Bakterie mają również możliwość modyfikowania budowy białka wiążącego (PBP), przez co traci ono powinowactwo do antybiotyków beta – laktamowych. Dodatkowo, gatunki bakterii Gram (-) potrafią zaburzać penetrację leku do PBP znajdujących się w komórkach drobnoustroju. Posiadają one błonę zewnętrzną, którą musi pokonać antybiotyk, wykorzystując do tego białkowe kanały błonowe. Gdy bakteria zmieni budowę lub zmniejszy ilość odpowiednich kanałów, ilość leku dostającego się do jej wnętrza, znacząco spada. Drobnoustroje Gram (-) mają również możliwość tworzenia pomp aktywnie usuwających antybiotyk z powrotem przez błonę na zewnątrz komórki.

Wymienione wyżej właściwości bakterii warunkują główne mechanizmy coraz większej i wysoce specyficznej oporności na grupę antybiotyków beta – laktamowych.

Sposobem na zwiększenie odporności, a tym samym hamowanie działania beta – laktamaz bakteryjnych na antybiotyki beta – laktamowe jest kojarzenie ich w preparatach leczniczych z inhibitorami tego enzymu (np. kwasem klawulanowym, sulbaktamem, tazobaktamem). Sposób ich działania polega na związaniu się w sposób nieodwracalny z beta – laktamazami, co doprowadza do ich trwałego unieczynnienia. [6,14,15,23,29]

Wszystkie antybiotyki beta – laktamowe działają bakteriobójczo, a ich działanie uzależnione jest od czasu, w którym ich stężenie w miejscu zakażenia utrzymuje się powyżej wartości MIC dla bakterii szczepu, który to zakażenie spowodował. Innymi słowy, wykazują one działanie czasowo – zależne. Leki przeciwdrobnoustrojowe tej grupy cechuje wysoka aktywność, bezpieczeństwo stosowania oraz względnie mała toksyczność, przez co często są one nadużywane lub używane w sposób niewłaściwy.

Większość działań niepożądanych tej grupy antybiotyków jest wynikiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Mogą one wywoływać istotne klinicznie reakcje uczuleniowe, dysbakteriozy oraz zaburzenia żołądkowo – jelitowe. Rzadziej powodują depresję szpiku kostnego oraz związaną z nią granulocytopenią czy zaburzenia agregacji płytek krwi, owrzodzenia jamy ustnej czy zapalenie naczyń. [6,8,14,15,23,29]

8. ANTYBIOTYKI BETA - LAKTAMOWE REKOMENDOWANE DO PODAŻY W FORMIE WLEWÓW CIĄGŁYCH I PRZEDŁUŻONYCH

Poniżej przedstawione antybiotyki beta – laktamowe są w szczególności rekomendowane jako podanie we wlewach przedłużonych lub ciągłych u pacjentów z ciężkimi zakażeniami. W tym rozdziale wskazane zostały preparaty konkretnych producentów, którzy gwarantują odpowiednią trwałość i stabilność fizykochemiczną oraz mikrobiologiczną przez cały czas podawania przygotowanego leku w formie dłużej trwającej infuzji.

UWAGA – Dawkowanie produktów leczniczych zostało podane dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek (KK >50-60). Jeśli klirens kreatyniny pacjenta znajduje się poniżej normy, konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki np. według Przewodnika Sanforda.
UWAGA – Z mikrobiologicznego punktu widzenia, wszystkie podane powyżej gotowe roztwory antybiotyków należy zużyć natychmiast. Jeśli jednak rozpuszczanie oraz rozcieńczanie preparatu leczniczego przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, dopuszcza się odpowiednie wydłużenie czasu trwałości mikrobiologicznej.

Piperacylina z tazobaktamem

Piperacylina jest ureidopenicyliną o poszerzonym spektrum działania w porównaniu z klasycznymi penicylinami półsyntetycznymi. Swoim zakresem obejmuje bakterie Gram (+), Gram (-), tlenowe i beztlenowe. Jest skuteczna zwłaszcza na bakterie z rodziny Enterobacteriaceae oraz bardzo dobrze działa w zakażeniach wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa. [6,15,17]

Piperacylina stosowana jest domięśniowo lub dożylnie, głownie w ciężkich zakażeniach dróg oddechowych, moczowych oraz żółciowych. Znajduje również zastosowanie w zapaleniach opon mózgowo – rdzeniowych, zakażeniach kości i tkanek miękkich oraz posocznicach wywołanych bakteriami Gram (-) lub mieszaną florą bakteryjną.

Substancja ta dobrze penetruje do narządów oraz tkanek, płynów ustrojowych, w tym do błony śluzowej jelit, pęcherzyka żółciowego, płuc, żółci i kości, a słabiej do płynu mózgowo–rdzeniowego czy drzewa oskrzelowego. [37]

Piperacylina jest zwykle łączona w preparatach leczniczych z inhibitorem Beta – laktamaz – tazobaktamem. Tazobaktam rozszerza spektrum działania piperacyliny na wiele bakterii wytwarzających enzymy hamujące, które nabyły oporność na samą piperacylinę.Wzrost skuteczności tego antybiotyku można osiągnąć również poprzez terapię łączoną z cefalosporynami, aminoglikozydami lub fluorochinolonami gdyż grupy te wykazują synergizm działania. [6,15,17]

Nazwa antybiotyku	Dawka i sposób podania	Sposób przygotowania roztworu	Trwałość fizykochemiczna gotowego roztworu
Piperacillin+ Tazobactam AS Kalceks	4,5g co 8 godzin (infuzja 30 minut)	Rozpuścić w wodzie do iniekcji, 0,9% roztworze NaCl, 5% roztworze glukozy, po czym rozcieńczyć używając ww. roztwory	12 godzin w temperaturze 25°C i 48 godzin w temperaturze 2-8 °C
Piperacillin/ Tazobactam Sandoz Sandoz GmbH	4,5g co 8 godzin (infuzja 30 minut)	Rozpuścić w wodzie do iniekcji, 0,9% roztworze NaCl, 5% roztworze glukozy, po czym rozcieńczyć używając ww. roztwory	24 godziny w temperaturze 20-25ºC i 48 godzin w temperaturze 2-8ºC.
Piperacillin+ Tazobactam Eugia Eugia Pharma (Malta) Ltd.	4,5g co 8 godzin (infuzja 30 minut)	Rozpuścić w wodzie do iniekcji lub 0,9% roztworze NaCl, a następnie rozcieńczyć używając ww. roztwory	24 godzin w temperaturze 25°C i 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C
Piperacylina + tazobaktam wg Przewodnika Sanforda	Wstępna dawka 4,5g podawana przez 30 min., a 4 godziny później wlew 3,375g przez 4 godziny co 8 godzin*	Brak danych	24 godziny w temperaturze 25 °C

Tabela 3: Piperacylina + tazobactam – zalecenia producentów oraz Przewodnika Terapii Sanforda.[34,35,36,37]

*Pacjenci otyli (120 kg) wymagają korekty dawki do 6,75-9g co 8 godzin (4-godzinny wlew)

Ampicylina z sulbaktamem

Ampicylina wchodzi w skład podgrupy penicylin o szerokim spektrum działania, która obejmuje nie tylko bakterie Gram (+) , ale i Gram (-), dzięki większej zdolności przenikania przez ich błony zewnętrzne. Antybiotyk ten dobrze penetruje do płynu wysiękowego, plwociny, ropy czy żółci, natomiast w niewielkim procencie do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Stosowany jest w ciężkich, zagrażających życiu zakażeniach układu oddechowego, moczowego, skóry, kości czy tkanek miękkich oraz w rzeżączce. [6,15,23]

W ciężkich zakażeniach oraz z uwagi na szybko narastającą oporność wobec podawanej w monoterapii ampicyliny, stosowane jest głównie jej połączenie z inhibitorem beta – laktamaz – sulbaktamem, który również wiąże się z białkami wiążącymi penicyliny. Dowiedziono, że niektóre szczepy opornych drobnoustrojów są bardziej wrażliwe na takie połączenie, niż na podanie jedynie samej ampicyliny. Ampicylina z sulbaktamem stosowana jest jedynie dożylnie i wykazuje dużą aktywność m. in. wobec Acinetobacter spp. czy gronkowca złocistego wytwarzającego penicylinazę.

Wykazano również, że połączenie ampicyliny i sulbaktamu wykazuje synergizm działania z aminoglikozydami oraz cefalosporynami. [6,15,23,32]

Nazwa handlowa antybiotyku	Dawka i sposób podania	Sposób przygotowania roztworu	Trwałość fizykochemiczna gotowego roztworu
Ampicillin Sulbactam TZF Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.	1,5 – 12g na dobę w dawkach podzielonych	Rozpuścić w jałowej wodzie lub 0,9% roztworze NaCl, a następnie rozcieńczyć w 0,9% NaCl lub 5% glukozie	Dla 0,9% roztworu NaCl - 8 godzin w temperaturze pokojowej, Dla 5% roztworu glukozy – 4 godziny w temperaturze pokojowej (stężenie do 3mg/ml)
Ampicillin Sulbactam wg Przewodnika Sanforda	9g w 4-godzinnym wlewie co 8 godzin	Rozpuścić i rozcieńczyć w 0,9% NaCl	Dla 0,9% roztworu NaCl - 8 godzin w temperaturze pokojowej

Tabela 4: Ampicylina z sulbaktamem – zalecenia producenta oraz wg Sanforda. [32,34]

Ceftazydym, Ceftazydym z awibaktamem

Należy do grupy cefalosporyn trzeciej generacji. Spektrum jego działania obejmuje bakterie Gram (+) oraz Gram (-). Jest jedną z najaktywniejszych cefalosporyn wobec Pseudomonas aeruginosa, ale nie jest niestety przydatna w leczeniu zakażeń powodowanych przez Enterobacter spp. i nie powinien być stosowany w leczeniu stanów zapalnych o takiej etiologii.

Antybiotyk ten dobrze penetruje do tkanek, narządów, kości oraz większości płynów ustrojowych, w tym ropni wewnątrzbrzusznych, plwociny czy płynu otrzewnowego. W płynie mózgowo – rdzeniowym osiąga wystarczające stężenia do hamowania większości drobnoustrojów na niego wrażliwych. Z tego względu jest lekiem z wyboru w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii Pseudomonas aeruginosa. [6,23]

Wskazaniami do stosowania są w zasadzie wszystkie formy zakażeń pałeczką ropy błękitnej czyli m. in. zakażenia skóry, ran oparzeniowych, tkanek miękkich, stawów, kości, zapalenia płuc oraz opon mózgowych. [14,15,48]

Ceftazydym może być łączony w preparatach leczniczych z inhibitorem beta – laktamaz – awibaktamem. Inhibitor ten łączy się z enzymem bakteryjnym tworząc stabilny, kowalencyjny kompleks. Skutkiem takiego działania jest zahamowanie aktywności beta – laktamaz bakteryjnych, a tym samym zwiększenie skuteczności antybiotyku. Połączenie takie jest rekomendowane m. in. w zakażeniach jamy brzusznej opornymi formami Klebsiella spp. czy Escherichia coli. [26]

W przypadku bardzo ciężkich zakażeń możliwe jest skojarzenie ceftazydymu z aminoglikozydami lub fluorochinolonami. Natomiast w zakażeniach mieszanych przy udziale bakterii beztlenowych, zalecane jest łączenie leku z metronidazolem lub klindamycyną. [6]

Nazwa antybiotyku	Dawka i sposób podania	Sposób przygotowania roztworu	Trwałość fizykochemiczna gotowego roztworu
Ceftazidim MIP Pharma MIP Pharma GmbH	2g jako dawka wysycająca, a następnie 4-6g jako ciągła infuzja w ciągu każdych 24h	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w jałowym roztworze 0,9% NaCl , wodzie do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy	6 godzin w temperaturze 25°C i 12 godzin w temperaturze 2-8°C
Ceftazidime Kabi Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o.	Dawka nasycająca 2 g, a następnie ciągła infuzja 4 do 6 g co 24 godziny	Rozpuścić, a nastęnie rozcieńczyć w jałowym roztworze 0,9% NaCl	6 godzin w temperaturze pokojowej, 12 godzin w temperaturze 5 ºC
Zavicefta AstraZeneca AB	2,5g w 2-godzinnym wlewie co 8 godzin	Rozpuścić w jałowej wodzie, a następnie rozcieńczyć w 0,9% roztworze jałowego NaCl lub 5% roztworze glukozy	24 godziny w temperaturze 2-8 ºC oraz kolejne 12 godzin w temperaturze pokojowej
Ceftazydym wg Przewodnika Sanforda	15mg/kg m.c. przez 30 min. jako dawka wstępna, następnie 6g jako ciągła infuzja w ciągu 24 godzin	Rozpuścić i rozcieńczyć w jałowym roztworze 0,9% NaCl	24 godziny w temperaturze pokojowej

Tabela 5: Ceftazydym we wskazaniach producentów oraz wg Przewodnika Sanforda [34,48,49,50]

Cefepim, Cefepim z enmetazobaktamem

Cefepim jest jednym z przedstawicieli grupy cefalosporyn czwartej generacji. Przynależność do tej generacji wynika z faktu, że jest on bardziej skuteczny w leczeniu zakażeń szczepami wysokoopornymi, niż przedstawiciele wcześniejszych generacji. Cefepim jest między innymi odporny na beta – laktamazy bakterii z grupy Enterobacteriaceae, ale może być niestety hydrolizowany przez szerokospektralne betalaktamazy tzw. ESBL. Dzieje się to jednak zdecydowanie wolniej niż w przypadku innych cefalosporyn. [6,23]

Lek ten wykazuje bardzo szerokie spektrum działania i aktywność wobec Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus czy Enterebacteriaceae.

Cefepim charakteryzuje się bardzo dobrą farmakokinetyką, przenikaniem do wszystkich tkanek, narządów i płynów ustrojowych, w tym płynu mózgowo-rdzeniowego. Przeznaczony jest do podawania pozajelitowego. Ze względu na posiadane spektrum działania stosowany jest do leczenia ciężkich, powikłanych zakażeń dolnych dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego, skóry, tkanek miękkich, zakażeń ginekologicznych, wewnątrzbrzusznych czy w posocznicy. [6,14,15,23]

Lek ten może być stosowany w monoterapii, ale możliwe i bezpieczne jest również jego skojarzenie z innymi antybiotykami beta –laktamowymi, aminoglikozydami czy metronidazolem. [6,15]

Istnieje również połączenie cefepimu z inhibitorem beta – laktamaz – enmetazobaktamem, który wiąże się z enzymami wysokoopornych bakterii i zapobiega hydrolizie cefepimu. Wykazuje on aktywność m.in. przeciw ESBL klasy A. Wykazano, że takie połączenie jest skuteczne w walce z powikłanym zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) wywołanym przez drobnoustroje Gram (-) takie jak oporne szczepy Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae czy Proteus mirabilis. [45]

Nazwa antybiotyku	Dawka i sposób podania	Sposób przygotowania roztworu	Trwałość fizykochemiczna gotowego roztworu
Cefepime Kabi Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o.	2g co 8 lub 12 godzin (bolus lub 30 - minutowa infuzja)	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w odpowiedniej ilości wody do wstrzykiwań, 0,9% roztoru NaCl lub 5% roztoworu glukozy	2 godziny w temperaturze pokojowej
Cefepime MIP Pharma GmbH	2g co 8 lub 12 godzin (bolus lub 30 - minutowa infuzja)	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w odpowiedniej ilości wody do wstrzykiwań, 0,9% roztoru NaCl lub 5% roztoworu glukozy	2 godziny w temperaturze pokojowej oraz 24 godziny w temperaturze 2-8 °C
EXBLIFEP Advanz Pharma Limited	2,5g co 8 godzin we wlewie 2 - godzinnym	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w odpowiedniej ilości 0,9% NaCl do wstrzykiwań lub roztworze 5% glukozy do wstrzykiwań	6 godzin w temperaturze 2–8 ºC, a następnie 2 godziny w temperaturze 25°C
Cefepim wg Przewodnika Sanforda	15mg/kg mc. przez 30 min., a następnie wlew ciągły 6g przez 24 godziny	Brak danych	24 godziny w temperaturze pokojowej

Tabela 6: Cefepim we wskazaniach producentów oraz wg Przewodnika Sanforda. [34,45,46,47]

Meropenem, Meropenem z waborbaktamem

Meropenem jest przedstawicielem podgrupy penicylin o nazwie karbapenemy, które wykazują najszersze spektrum działania z wszystkich poznanych jak do tej pory antybiotyków. Ze względu na moc swojego działania, karbapenemy są uważane za grupę antybiotyków „ostatniej szansy" i podawane powinny być jedynie gdy inne leki nie są w stanie wywołać pozytywnego efektu klinicznego na odpowiednim poziomie.

Meropenem bardzo silnie działa na pałeczki Gram (-), ale też na inne bakterie Gram (-), Gram (+), tlenowe i beztlenowe. Jest on odporny na większość wytwarzanych przez oporne szczepy bakterii beta – laktamaz.

Podczas stosowania Meropenemu obserwowane są korzystne efekty terapeutyczne przy leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych m.in. przez bakterie z grupy Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa czy Acinetobacter spp. [6,15,17]

Lek dobrze penetruje do płynów ustrojowych i tkanek w tym do płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo – rdzeniowego, tkanek żeńskiego układu płciowego, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej. Główne jego zastosowania to ciężkie zapalenia płuc u pacjentów z OIT, sepsa, powikłania septyczne po operacjach jamy brzusznej, ostre zapalenie trzustki, zakażenia skóry, tkanek podskórnych, kości, stawów i ginekologiczne.

Połączenie w produkcie leczniczym z inhibitorem beta –laktamazy – waborbaktamem, pozwala na jeszcze większe poszerzenie spektrum działania i znajduje ono zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych opornymi tlenowymi drobnoustrojami Gram (-) u dorosłych pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia.

Meropenem może być kojarzony z aminoglikozydami, co zmniejsza ryzyko selekcji opornych szczepów bakterii. [6,8,15,17,38,39]

Nazwa antybiotyku	Dawka i sposób podania	Sposób przygotowania roztworu	Trwałość fizykochemiczna gotowego roztworu
Meronem Pfizer Europe MA EEIG	1-2g co 8 godzin (infuzja 30 – minutowa); dawkę 1g można podać w bolusie	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w 0,9% jałowym roztworze NaCl	3 godziny w temperaturze do 25°C lub 24 godziny w temperaturze 2-8°C
Meropenem Kabi Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o.	1-2g co 8 godzin w infuzji trwającej 15-30 minut; dawkę 1g można podać w bolusie	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w 0,9% jałowym roztworze NaCl	6 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godziny przy przechowywaniu w lodówce (2-8°C)
Vaborem Menarini International Operations Luxembourg S.A.	2g + 2g we wlewie 3 – godzinnym co 8 godzin	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w 0,9% jałowym roztworze NaCl	4 godziny w temperaturze 25°C lub 22 godziny w temperaturze 2 – 8°C
Meropenem wg Przewodnika Sanforda	2g w 3 – godzinnym wlewie co 8 godzin	Brak danych	4 godziny w temperaturze pokojowej oraz 24 godziny w 4 °C

Tabela 7: Meropenem – zalecenia producentów oraz Przewodnika Terapii Sanforda. [34, 38,39,40]

Doripenem

Należy do podgrupy antybiotyków beta – laktamowych jaką są karbapenemy. Charakteryzuje się szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego obejmujące zarówno bakterie Gram (+), jak i Gram (-). Dorypenem wykazuje stabilność wobec dużej ilości rożnych beta – laktamaz, także tych o poszerzonym spektrum, ale jest niestety rozkładany przez karbapenemazy. Lek ten jest najsilniejszym karbapenememem wobec Pseudomonas aeruginosa, nie jest on natomiast aktywny wobec MRSA. [31,51]

Korzystną cechą tego leku jest niemożność jego dezaktywacji przez dehydropeptydazy znajdujące się w kanalikach nerkowych, więc nie musi być on podawany z inhibitorem tego enzymu i osiąga znamienne stężenia w moczu. [23]

Doripenem dobrze penetruje do płynów (również mózgowo – rdzeniowego) oraz do tkanek miękkich. Jako jeden z leków „ostatniej szansy", podobnie jak wyżej wymieniony Meropenem, stosowany jest w ciężkich zakażeniach bakteriami wielolekoopornymi, przy braku działania innych dostępnych antybiotyków. Skuteczny jest także w leczeniu mieszanych zakażeń drobnoustrojami beztlenowymi oraz tlenowymi. Jest jednym z leków pierwszego wyboru w przypadku wyhodowania w badaniu mikrobiologicznym drobnoustrojów wytwarzających ESBL np. Enterobacter. [8, 23]

Antybiotyk ten znajduje zastosowanie w ciężkich, szpitalnych zapaleniach płuc, sepsie, powikłaniach septycznych po zabiegach w obrębie jamy brzusznej, zakażeniach kości, stawów, tkanek miękkich, skóry oraz powikłanych zakażeniach dróg moczowych. [6]

W praktyce klinicznej stosuje się połączenia Doripenemu z glikopeptydami, fluochinolonami, daptomycyną, linezolidem czy kotrimoksazolem. Działanie takie znacznie poszerza i tak duże spektrum przeciwbakteryjne tego leku. [6]

Nazwa antybiotyku	Dawka i sposób podania	Sposób przygotowania roztworu	Trwałość fizykochemiczna gotowego roztworu
Doribax, Janssen – Cilag International NV	4 – godzinny wlew 500 mg co 8 godzin	Rozpuścić w jałowej wodzie lub 0,9% roztworze NaCl, a następnie rozcieńczyć w 0,9% roztworze NaCl lub 5% roztworze glukozy	Infuzja w 0,9% roztworze NaCl – 12 godzin w temperaturze pokojowej; Infuzja w 5% roztworze glukozy – 4 godziny w temperaturze pokojowej
Doripenem wg Przewodnika Sanforda	4 – godzinny wlew 500 mg co 8 godzin	Rozpuścić i rozcieńczyć w 0,9% roztworze jałowego NaCl	24 godziny w temperaturze pokojowej

Tabela 8: Doripenem – zalecenia producenta, przewodnik Sanforda. [31,34]

Aztreonam

Antybiotyk z podgrupy nazwanej monobaktamami. Wykazuje on dość wąskie spektrum działania obejmujące przede wszystkim bakterie tlenowe Gram (-) takie jak Neisseria spp., Haemophilus spp., Pseudomonas spp. czy pałeczki Enterobacteriacae. Gram (+) bakterie charakteryzują się naturalnie występującą opornością na ten lek.

Stosowany jest on dożylnie lub domięśniowo. Wykazuje bardzo dobrą penetrację do żółci.

Aby poszerzyć spektrum jego działania kojarzony jest z metronidazolem, klindamycyną czy penicylinami. Co istotne, nie wykazano krzyżowej reakcji alergicznej między penicylinami, a monobaktamem jakim jest Aztreonam. [14,15,29]

Antybiotyk ten zastosowanie znajduje przede wszystkim w ciężkich zakażeniach układu oddechowego i moczowego, zapaleniu opon – mózgowych o etiologii Gram (-), ale także w zakażeniach skóry, stawów, kości czy dróg rodnych. [8,15]

Nazwa antybiotyku	Dawka i sposób podania	Sposób przygotowania roztworu	Trwałość fizykochemiczna po rozpuszczeniu
Aztinam Gland Pharma Limited (import docelowy)	1 – 2g co 6 – 10 godzin w bolusie lub wlewie 20 – 60 – minutowym	Rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w jałowej wodzie lub 0,9% roztworze NaCl	Roztwory nie przekraczające stężenia 2% - 48 godzin w temperaturze pokojowej lub 7 dni w temperaturze 2 – 8 °C
Aztreonam	1 – 2g co 8 godzin w 1 – godzinnym wlewie	Brak danych	Brak danych

Tabela 9: Aztreonam wg rekomendacji NPOA. [17,52]

9. PODSUMOWANIE

W praktyce klinicznej, na przestrzeni lat obserwowany jest ciągły wzrost parametru MIC dla drobnoustrojów. Zjawisko to jest szczególnie zauważalne dla takich grup antybiotyków jak cefalosporyny, karbapenemy czy glikopeptydy i sprawia, że dotychczas stosowane klasyczne schematy dawkowań stają się nieużyteczne. [28] Oporność na antybiotyki coraz większych grup patogenów bakteryjnych, stanowi obecnie jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Obszar terapii osób w stanach zagrażających utracie życia jest tutaj w szczególności problematyczny. Przy leczeniu pacjentów w bardzo ciężkim stanie ogólnym, gdzie klasyczne sposoby dawkowania przynoszą mierne efekty terapeutyczne, niezbędna wydaje się znajomość parametrów PK/PD leków drobnoustrojowych oraz ich umiejętne zestawienie m. in. z wartością MIC. Takie postępowanie ma przełożenie na skuteczność prowadzonej antybiotykoterapii, gdyż farmakokinetyka osób w stanie krytycznym ulega ogromnym zaburzeniom i jest trudna do przewidzenia, a także wpływa istotnie na efekty farmakodynamiczne. W dobie rosnącej antybiotykooporności oraz braku alternatyw w postaci nowych grup leków, konieczny jest nie tylko trafny dobór antybiotyku, ale też wybór i zastosowanie odpowiedniej strategii dawkowania i monitorowania pacjenta. [13,33]

Ze względu na słaby efekt poantybiotykowy penicylin, cefalosporyn i częściowo karbapenemów, zwłaszcza w stosunku do bakterii Gram (-), możliwe są sytuacje, że podczas przerywanego, klasycznego dawkowania stężenie antybiotyku spadnie na długi czas poniżej wartości MIC. Będzie to niewątpliwie niezaprzeczalny bodziec do namnażania się bakterii oraz do rozwoju ich oporności na antybiotyki. Pomocne w takich przypadkach jest modelowanie PK/PD, które w zestawieniu z oceną wartości MIC pomaga prowadzić bardziej racjonalną i optymalną terapię przeciwdrobnoustrojową.

Przedłużony lub ciągły wlew, jako alternatywny sposób podania antybiotyku zapewnia dłuższy czas utrzymywania stężenia powyżej wartości MIC (T>MIC), co czyni lek skuteczniejszym klinicznie. Wykazano ponadto, że taki sposób prowadzenia antybiotykoterapii jest bardziej efektywny wobec wielolekoopornych szczepów m.in. Pseudomonas aeruginosa.

Co więcej, zmniejsza on dalsze narastanie lekooporności wśród drobnoustrojów, co z kolei przekłada się na wydłużenie okresu przydatności i użyteczności antybiotyków

beta – laktamowych w praktyce klinicznej. Ponadto, podaż betalaktamów w formie wlewów przedłużonych przyczynia się do obniżenia kosztów antybiotykoterapii, ponieważ całkowite dawki dzienne są niższe niż te, które są wymagane przy podawaniu przerywanym. [2,3,12,33,43]

Kolejną determinantą, która przemawia za podawaniem antybiotyku we wlewie ciągłym lub przedłużonym jest fakt, że skuteczność antybiotyków beta – laktamowych powyżej 4–5-krotnego przekroczenia wartości MIC dalej nie wzrasta. Zatem wysokie stężenie leku, które przewyższa pięciokrotnie wartość MIC, obserwowane tuż po podaniu antybiotyku w bolusie, jest nieuzasadnione z punktu widzenia działania przeciwbakteryjnego, a może jedynie nasilić skutki uboczne. Jest to zjawisko szczególnie niepożądane w populacji pacjentów w stanie zagrożenia życia. [2,43]

Należy oczywiście zdawać sobie sprawę, że wprowadzenie do praktyki klinicznej stosunkowo nowej metody podaży antybiotyków, może wymagać znacznego wysiłku edukacyjnego i przełamania pewnych barier wynikających z wieloletnich praktyk klinicznych. Istnieje również możliwość interakcji z innymi lekami w związku z wydłużoną ekspozycją na antybiotyk. Ponadto, koniecznością jest przeprowadzenie każdorazowej analizy dostępnego w aptece szpitalnej preparatu handlowego pod kątem stabilności fizykochemicznej w temperaturze pokojowej przez czas, który pozwoli na bezpieczne wykonanie wlewu przedłużonego, bez obaw o degradację produktu leczniczego. Aby mieć pewność co do odpowiednio dobranej dawki antybiotyku oraz długości trwania wlewu, w trakcie leczenia powinno się rozważyć również monitorowanie terapii lekiem przeciwdrobnoustrojowym, aby w razie wystąpienia takiej potrzeby skorygować dawkę. [12]

Wobec powyższych, zrozumiałym jest, że ograniczona stabilność roztworów produktów leczniczych, ewentualne niezgodności fizykochemiczne czy konieczność utrzymywania stałego dostępu naczyniowego może stanowić wyzwanie dla pracowników ochrony zdrowia, jednakże korzyści ze stosowania antybiotyków beta – laktamowych w formie wlewów ciągłych bądź przedłużonych u osób w bardzo ciężkim stanie klinicznym sprawiają, że warto podjąć to wyzwane i wprowadzić infuzję stałą/przedłużoną jako stały element praktyki klinicznej na oddziałach szpitalnych. Takie postępowanie wydaje się być niezbędne aby zmaksymalizować działanie obecniedostępnych w lecznictwie antybiotyków przy jednoczesnym zminimalizowaniu ich toksyczności i możliwości rozwoju dalszej oporności wśród szczepów bakteryjnych. [17,34]

10. BIBLIOGRAFIA

1. Wanke - Rytt M. Zasady stosowania antybiotykoterapii u noworodkow i dzieci – farmakokinetyka i farmakodynamika. Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/pediatria/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/190765, zasady-stosowania-antybiotykoterapii-u-noworodkow-i-dzieci-farmakokinetyka-i farmakodynamika
2. Rybicki Z., Guzek A., Tomaszewski D. Wlew ciągły antybiotyków jako metoda leczenia zakażeń bakteryjnych. Forum Zakażeń 2012; 3: 139-143
3. Duszyńska W. Modyfikowanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne antybiotykoterapii w ciężkiej sepsie. Anestezjologia Intesywna Terapia 2012, tom 44, nr 3, 178 – 185
4. Castro D., Dresser L., Granton J., Fan E. Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness. Clinical Pharmacokinetics (2023) 62:209–220
5. Osthoff M., Siegemund M., Balestra G., Abdul – Aziz M., Roberts J. Prol; ged administration of betalactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal. Swiss Med Wkly. 2016; 146: w14368
6. Dzierżanowska D. - Zakażenia szpitalne. Alfa-Medica press. Bielsko – Biała 2008.
7. Bobela E., Nalewajek T. Przegląd wykrywanych mechanizmów oporności bakterii. Laboratorium Medyczne 2019. Tom 3; 20-27
8. Dzierżanowska D. - Antybiotykoterapia praktyczna. Alfa-medica press. Bielsko - Biała 2009
9. Jaehde U., Radziwiłł R., Kloft Ch. Farmacja kliniczna. MedPharm Polska. 2022
10. Szałek E., Tomczak H., Smuszkiewicz P., Kamińska A., Grześkowiak E, Skóra M. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. Anestezjologia i Ratownictwo 2009, 3: 88-93
11. Woroń J., Wordliczek J. Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny antybiotyków a skuteczność leczenia zakażeń w OIT. Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 346 - 352
12. Rizk N., Kanafani Z., Tabaja H., Kanj S. Extended infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. Expert Rewiev of Anti-Infective Therapy, 2017 VOL. 15, NO. 7, 645–652

13. MacGowan A. Role of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Does the Dose Matter? CID 2001:33 (Suppl 3); S239
14. Korbut R. Farmakologia. Repetytorium. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2015.
15. Janiec W. Kompendium farmakologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2015.
16. Woroń J., Kowalska – Krochmal B., Drygalski T., Zorska J., Wordliczek J. Zakażenia skóry, tkanek miękkich oraz kości u pacjenta hospitalizowanego w Oddziale Internsywnej Terapii – o czym należy pamiętać w praktyce. Rola lipopeptydów w terapii. Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 164-169.
17. Hryniewicz W., Żukowska A. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu - 2020, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
18. Nynke G. L. Jagera B., Reinier M. van Hestb, Lipman J., Roberts J., Cottaa O. Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration. Expert Review Of Clinical Pharmacology 2019. VOL. 12, NO. 7; 623–634
19. Legg A., Carmichael S., Chai M., Roberts J., Cotta M. Beta-Lactam Dose Optimisation in the Intensive Care Unit: Targets, Therapeutic Drug Monitoring and Toxicity. Antibiotics 2023, 12, 870. https://doi.org/10.3390/antibiotics12050870
20. Prost M. Podstawowe wskaźniki oceniające skuteczność antybiotykoterapii. Ophtotherapy. Vol. 4/Nr4 (16)/2017; 233-236
21. Andes D., Anon J., Jacobs M., Craig W. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. Clin Lab Med 24 (2004) 477–502
22. Mouton J., Dudley M., Cars O., Derendorf H., Drusano G. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. International Journal of Antimicrobial Agents 19 (2002); 355-358
23. Katzung B., Trevor A., Masters S. Farmakologia ogólna i kliniczna. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2012.
24. Loeuille G., D'Huart E.,Vigneron, J., Nisse Y., Beiler B., Polo C., Ayari G., Sacrez M., Demoré B., Charmillon A. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Antibiotics 2022, 1, 458.

25. Kollef M., Shorr A., Bassetti M., Timsit J., Micek S., Michelson A., Garnacho - Montero J. Timing of antibiotic therapy in the ICU. Critical Care 2021; 25:360
26. Hryniewicz W., Kuch A., Wanke-Rytt M., Żukowska A. Pałeczki Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (CPE). Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profikaktyka zakażeń. Warszawa 2022.
27. Nowak Ł. Wybrane zagadnienia antybiotykoterapii zakażeń bakteryjnych u chorych na nowotwory złośliwe. Journal of Oncology 2016, volume 66, number 3, 222–233
28. Januszek J., Liber-Stuwczyńska K.,Woroń J., Wordliczek J. Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych w oddziałach intensywnej terapii. Farmacja Współczesna 2013; 6: 185 - 190
29. Murray P., Rosenthal K., Pfaller M. - Mikrobiologia. Elsevier Urban & Partner , 2013
30. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice? International Journal of Antimicrobial Agents 19 (2002); 19(4): 349-353
31. Doribax Janssen – Cilag International NV – Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
32. Ampicillin Sulbactam TZF – Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
33. Varghese J., Robertsa J., Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. Current Opinion in Anaesthesiology 2010. 23:472–478
34. Gilbert DN., Chambers HF., Saag MS i wsp. Przewodnik Terapii Przeciwdrobnoustrojowej Sanforda 2023. Cbc. 2023
35. Piperacillin + Tazobactam Eugia Pharma (Malta) Ltd. – Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
36. Piperacillin/Tazobactam Sandoz GmbH - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
37. Piperacillin + Tazobactam AS Kalceks – Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
38. Meronem Pfizer Europe MA EEIG - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
39. Vaborem Menarini International Operations Luxembourg S.A. - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
40. Meropenem Kabi Meropenem Kabi Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o. - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
41. Woroń J., Serednicki W., Zorska J., Kędzierska J. Nowe możliwości antybiotykoterapii w Oddziale Intensywnej Terapii. Anestezjologia I Ratownictwo 2019. 13: 280-288

42. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012.
43. Craig W., Ebert S. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics. Antimicrobal Agents And Chemotherapy, Dec. 1992, Vol. 36;2577-2583
44. Orzechowska – Juzwenko K. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Wydawnictwo Medyczne Górnicki. Wrocław 2023.
45. Exblifep Advanz Pharma Limited - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
46. Cefepime Kabi Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o. - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
47. Cefepime MIP Pharma GmbH - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
48. Ceftazidim MIP Pharma GmbH - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
49. Ceftazidime Kabi Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o. - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
50. Zavicefta AstraZeneca AB - Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego
51. Hilas O., Ezzo D., Jodlowski T. Doripenem (Doribax), a New Carbapenem Antibacterial Agent. Drug Forecast. March 2008. Vol. 33. No. 3;134-136,180.
52. Aztinam Gland Pharma Limited – ulotka producenta.