

Farmakokinetika antibiotik v perioperačním období

K. Urbánek

Ústav farmakologie

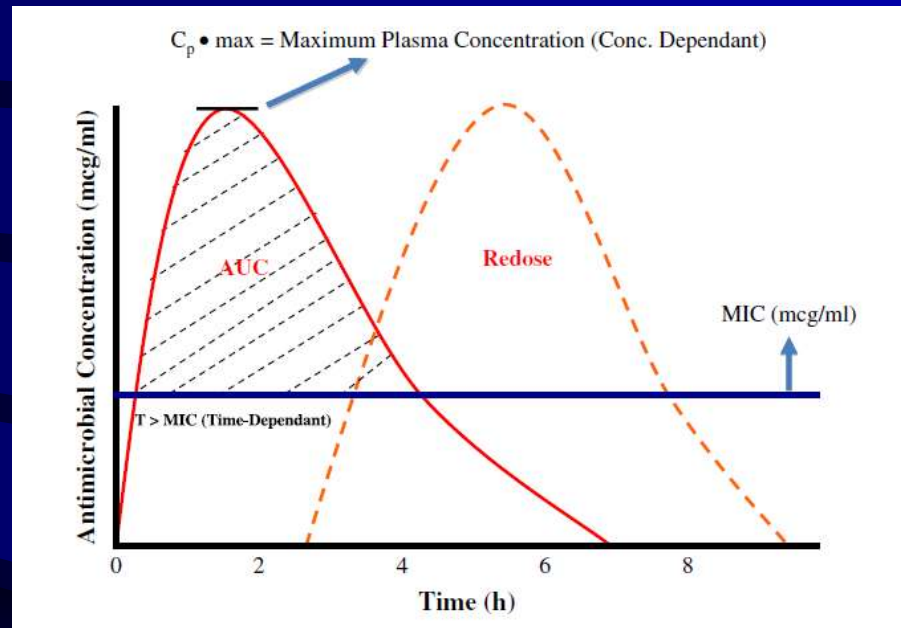
*Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice
Olomouc*

Antibiotická profylaxe

- Aplikace antibiotik s cílem snížit výskyt infekcí v místě operačního výkonu
 - Principem je dosažení a udržení účinné koncentrace zvoleného antibiotika v tkáních operačního pole po celou dobu výkonu a v období bezprostředně následujícím
- Volba antibiotika
 - účinnost antibiotika na bakterie vyskytující se v dané lokalizaci
 - vhodné **farmakokinetické** a farmakodynamické vlastnosti
 - nízká toxicita

Farmakokinetika antibiotika

➤ Jednorázové a opakované podání



➤ Klíčové parametry

- Čas dosažení maximální koncentrace
- Distribuční objem
- Biologický poločas eliminace

Farmakokinetické zásady profylaxe

- Baktericidní koncentrace v séru a tkáních by měly být dosaženy v době incize
 - Do 60 minut před zahájením výkonu
 - U FCH a VAN do 120 minut
- Účinné koncentrace by měly být udrženy do uzavření operační rány
 - Druhá dávka po 2 eliminačních poločasech ATB
 - U betalaktamů při významné krevní ztrátě
- Dávka ATB by měla být adjustována na hmotnost
- Profylaxe má být ukončena do 24 hodin
 - U kardiochirurgických výkonů do 48 hodin

Dávkování antibiotik v profylaxi

➤ Doporučení 1

- antibiotikum je aplikováno intravenózně 60-15 minut před výkonem, většinou v úvodu do anestezie
- při operačním výkonu delším než 2 hodiny je vhodné podat další dávku antibiotika 4-6 hodiny po první dávce a v případě potřeby aplikovat se stejným časovým odstupem ještě třetí dávku

➤ Doporučení 2

- První a často jednorázovou dávku je nejvhodnější podat cca 30 minut před incizí
- při operačním výkonu delším než 2 hodiny je vhodné podat další dávku antibiotika ve dvojnásobku biologického poločasu zvoleného antibiotika – tedy 3 - 4 hodiny po první dávce

Nejpoužívanější antibiotika

ATB	Dávka (g)	T _{max} (h)	V _d (l)	T _{1/2} (h)	Doporučený interval do 2. dávky
Cefazolin	1 – 2	0,2	9,8	1,8	4
Ampicilin/sulbaktam	1,5	0,1	23,8	1,0	3
Amoxicilin/klavulanát	1,2	0.1	28,0	1,0	3
Metronidazol	0,5 – 1	1,5	36	8	6

Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network

Katiuska Miliani¹, François L'Hériteau¹ and Pascal Astagneau^{1,2*} on behalf of the INCISO Network Study Group†

¹*Regional Coordinating Centre for Nosocomial Infection Control (C-CLIN Paris Nord), Paris, France;*

²*Department of Public Health, Pierre et Marie Curie University School of Medicine, Paris, France*

- 7-leté sledování, 8029 pacientů
- 91 % použita ATB profylaxe
 - 83 % správná volba ATB
 - 76 % optimální doba podání před výkonem
 - V 35 % správná, ve 45 % příliš dlouhá, 19 % příliš krátká doba trvání
- Mnohorozměrná analýza
- Závěr
 - Jediným rizikovým faktorem pro SSI příliš krátká ATB profylaxe
 - Nepodání druhé dávky



Pharmacodynamic modelling of intravenous antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery

P. Moine^{a,*}, D.N. Fish^b

^a University of Colorado Denver, School of Medicine, Department of Anesthesiology, Mail Stop B113, 12401 East 17th Avenue, Aurora, CO 80045, USA

^b Department of Clinical Pharmacy, University of Colorado School of Pharmacy, Mail Stop C238, 12850 East Montview Boulevard, Room V20-1127B, Aurora, CO 80045, USA

➤ Farmakokinetické modelování a PKPD analýza

- Monte Carlo simulace
- 5000 simulací pro každý profylaktický režim

➤ Výsledky

- Cefoxitin a klindamycin nedosahují stanovených PKPD cílů
- Cefazolin pouze v dávce 2 g i pro pacienty pod 80 kg

➤ Závěr

- Cefazolin dosahuje PKPD cílů při dávce 2 g u pacientů v hmotnostním rozmezí 60 – 120 kg
- Výsledky nezlepšuje zkrácení doby mezi 1. a 2. dávkou

Integrated pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling to evaluate antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery

S. A. Zelenitsky^{1,2*}, C. Lawson¹, D. Calic¹, R. E. Ariano^{1,2}, J. A. Roberts^{3–5}, J. Lipman^{3,5–7} and G. G. Zhanel⁸

¹College of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada; ²Department of Pharmacy, St. Boniface Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada; ³Burns Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia; ⁴School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia; ⁵Australia Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia; ⁶Faculty of Health, Queensland University of Technology, Brisbane, Queensland, Australia; ⁷The University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁸Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, College of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

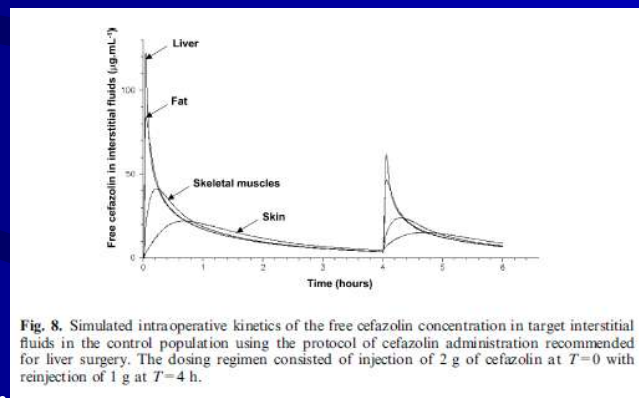
- Farmakokinetické modelování a PKPD analýza
 - Monte Carlo simulace
 - 5000 simulací pro každý profylaktický režim
 - PKPD cílem udržení koncentrace nad MIC po celý dávkový interval
- Výsledky
 - PKPD cílů dosahují
 - Cefuroxim 1,5 g, cefazolin 2 g a ertapenem 1 g
 - PKPD cílů pouze na dobře citlivé patogeny dosahují
 - AMS 3 g, Ceftriaxon 1 g, cefazolin 1 g
 - PKPD cílů nedosahují
 - AMS 1,5 g, cefoxitin 1 g a 2 g, cefotetan 1 g a 2 g

Physiological Modeling for Indirect Evaluation of Drug Tissue Pharmacokinetics under Non-Steady-State Conditions: An Example of Antimicrobial Prophylaxis During Liver Surgery

Franck Lagneau,^{1,2,*} Jean Marty,¹ Pascale Beyne,³ and Michel Tod^{2,4}

➤ Farmakokinetické modelování a PKPD analýza

- Cefazolin 2 g v úvodu a 1 g po 4 hodinách
- Model průniku do tkání



➤ Výsledky

- Dávkové schéma je dostatečné pro všechny pacienty včetně obezních
 - Pro patogeny s MIC do 2 mg/l
- U velkých krevních ztrát koncentrace klesá pod 2 mg/l u 15 % pacientů
 - Přesunutí dávky na 3. hodinu?

Čas podání první dávky

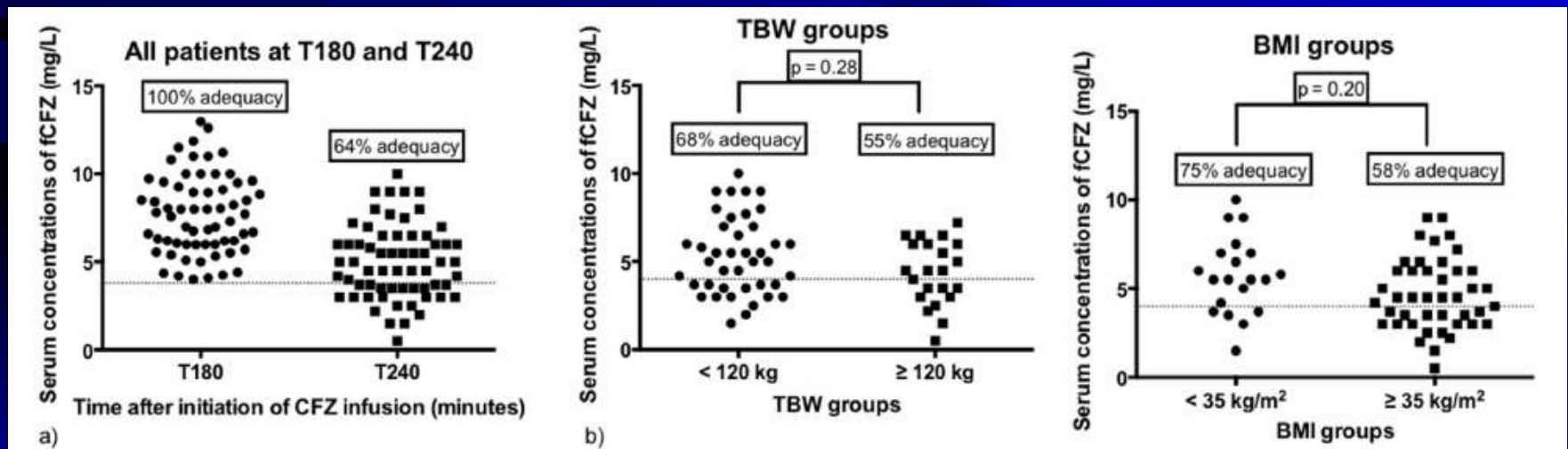
- Studie Ho VP et al. 2011
 - 605 pacientů s elektivními kolorektálními výkony
 - Cefazolin, Metronidazol, cefoxitin, levofloxacin
 - Podání dříve než 30 min před incizí spojeno s vyšším rizikem SSI
- Metaanalýza de Jonge SW et al., 2017
 - Zahrnuto 14 studií s 54 552 pacienty
 - Různé typy výkonů, různá antibiotika
 - Podání dříve než 120 min před incizí spojeno s vyšším rizikem SSI
 - Mezi intervaly 0 – 60 a 60 – 120 žádný rozdíl

Ho VP. et al. Antibiotic regimen and the timing of prophylaxis are important for reducing surgical site infection after elective abdominal colorectal surgery. Surg Infect (Larchmt). 2011 Aug;12(4):255-60.

deJonge SW et al. Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. Surg Infect (Larchmt). 2011 Aug;12(4):255-60.

Dávkování pro extrémně obézní

- Francouzská (SPILF a SFAR) doporučení 2010
 - Cefazolin 2 g pro BMI pod 35 kg/m² a 4 g nad 35 kg/m²
- USA (IDSA) doporučení 2013
 - Cefazolin 2 g do 120 kg a 3 g nad 120 kg



Závěry

- Současná doporučení pro ATB profylaxi odpovídají znalostem o farmakokinetice používaných antibiotik
 - Jako racionální se jeví podání první dávky 30 a méně minut před incizí
 - Jako racionální se jeví používání vyšších dávek uvedených v doporučených postupech
- Hlavní problém je správné podání druhé dávky
 - Hlavním rizikem pro SSI je neopakování dávky
- Problematická zůstává otázka dávkování u „morbidně obézních“ pacientů

Děkuji za pozornost



pf
2018

Ústav farmakologie
Lékařské fakulty Univerzity Palackého
a Fakultní nemocnice Olomouc
