



Palacký University
Olomouc

PK/PD antibiotik v intenzivní péči

MUDr. Jan Strojil, Ph.D.

Ústav farmakologie

Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci



Antiinfektiva v intenzivní péči

- Sepse a septický šok zůstávají významným zdrojem mortality a morbidit u kriticky nemocných
- Klíčem je včasná a účinná terapie
 - zlepšuje přežití a výsledek
- Snaha optimalizovat terapii
 - změny kinetiky
 - specifika dynamiky



4R správné terapie

- **Right drug**
 - citlivost
 - penetrace do místa infekce
 - vhodnost pro pacienta, toxicita
 - lékové interakce
- **Right time**
 - včas
- **Right dose**
 - zohlednění specifík stavu
- **Right duration**
 - de-eskalace, změna z empirické na cílenou léčbu



PK/PD

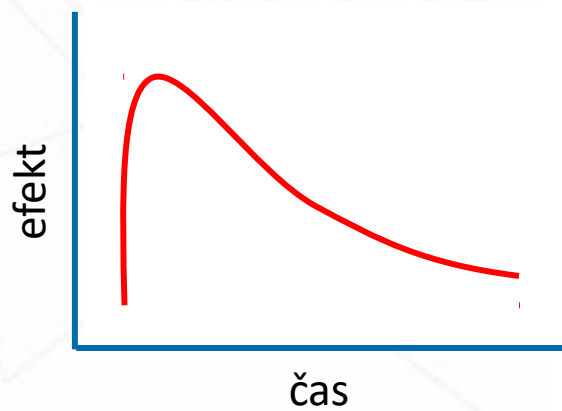
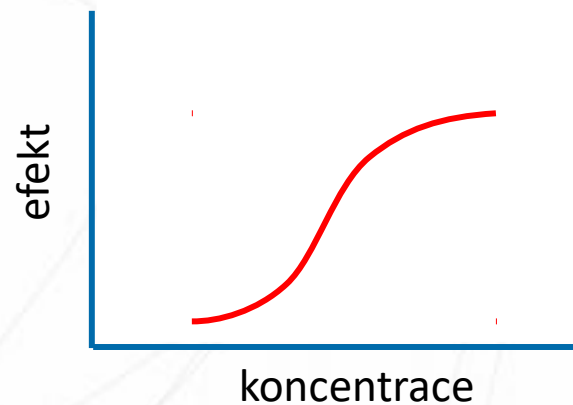
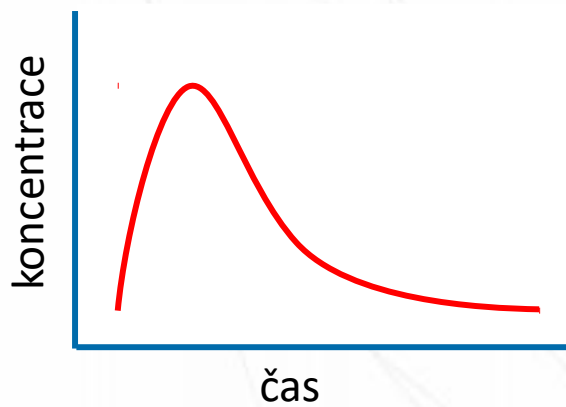
- Dávka → hladina
 - ADME
 - změny kinetiky v rámci akutního stavu
- Hladina → účinek
 - mechanismus
 - synergismus
 - MIC

PK

PD

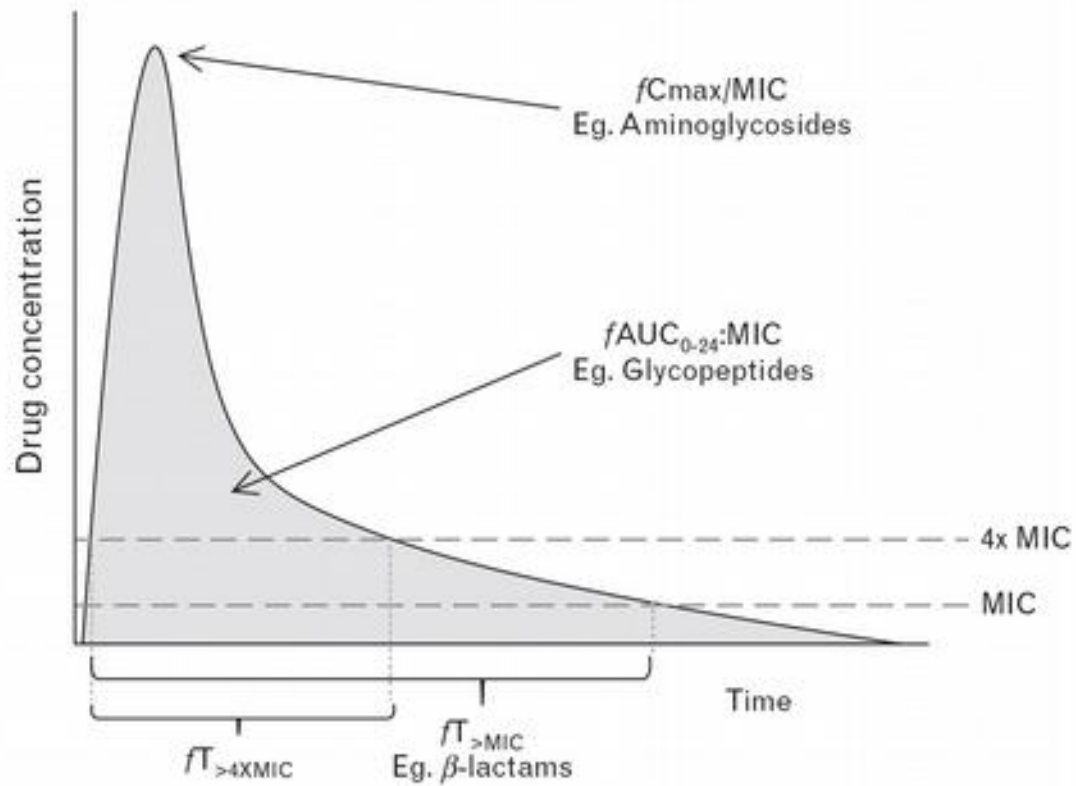


PK/PD





PK/PD charakteristika ATB





Dávkování

Antibiotic deployment



vankomycin

Antibiotic resistance observed



Dávkování dle SPC

- Často nedostatečné informace
- Dávkování pro „zdravé dobrovolníky“
 - málo informací pro kriticky nemocné
- Postupné zlepšování, nicméně
 - léčba striktně dle SPC by často vedla k selhání



Změny PK parametrů – A & D

- Absorpce
 - většinou není relevantní, IV podání
- Distribuce
 - zvětšení V_d
 - capillary leak
 - tekutinová resuscitace
 - koreluje s APACHE a SOFA skóre
 - hypoalbuminemie vliv na vysoce vázaná ATB
 - „rozlití“ hydrofilních ATB
 - menší změny pro lipofilní

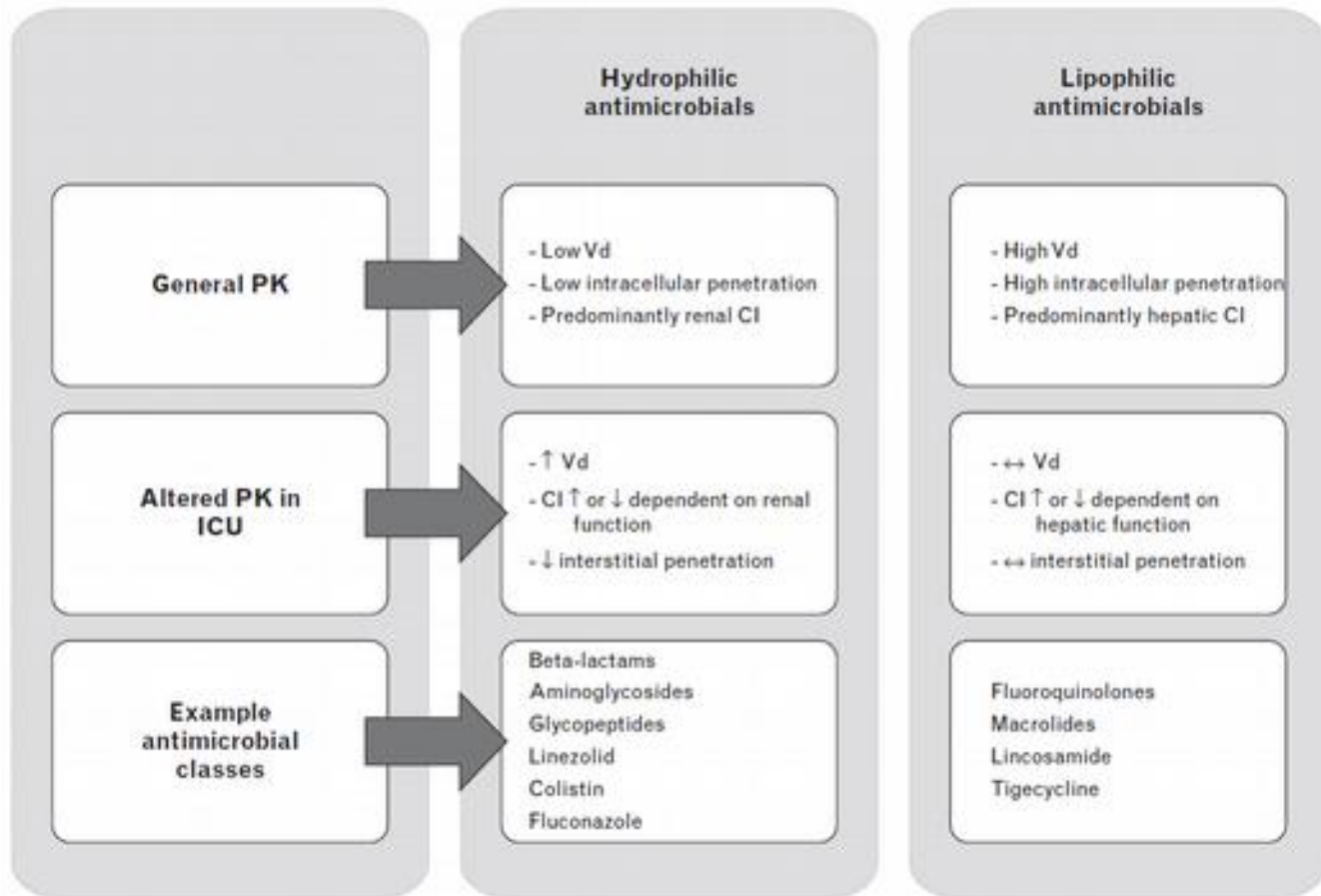


Změny PK parametrů – M & E

- **Eliminace a exkrece**
 - dle změny funkce jater/ledvin
 - renální insuficience
 - ale 65 % kriticky nemocných bez preexistující RI -> ARC
 - tekutiny, zvýšený CO, inotropní podpora, popáleniny...
 - zvýšené riziko selhání léčby, především u beta laktamů
 - RRT
 - hlavním prediktorem je effluent flow rate
 - ECMO
 - zvýšený V_d , snížená clearance



Chemické vlastnosti ATB a změny PK





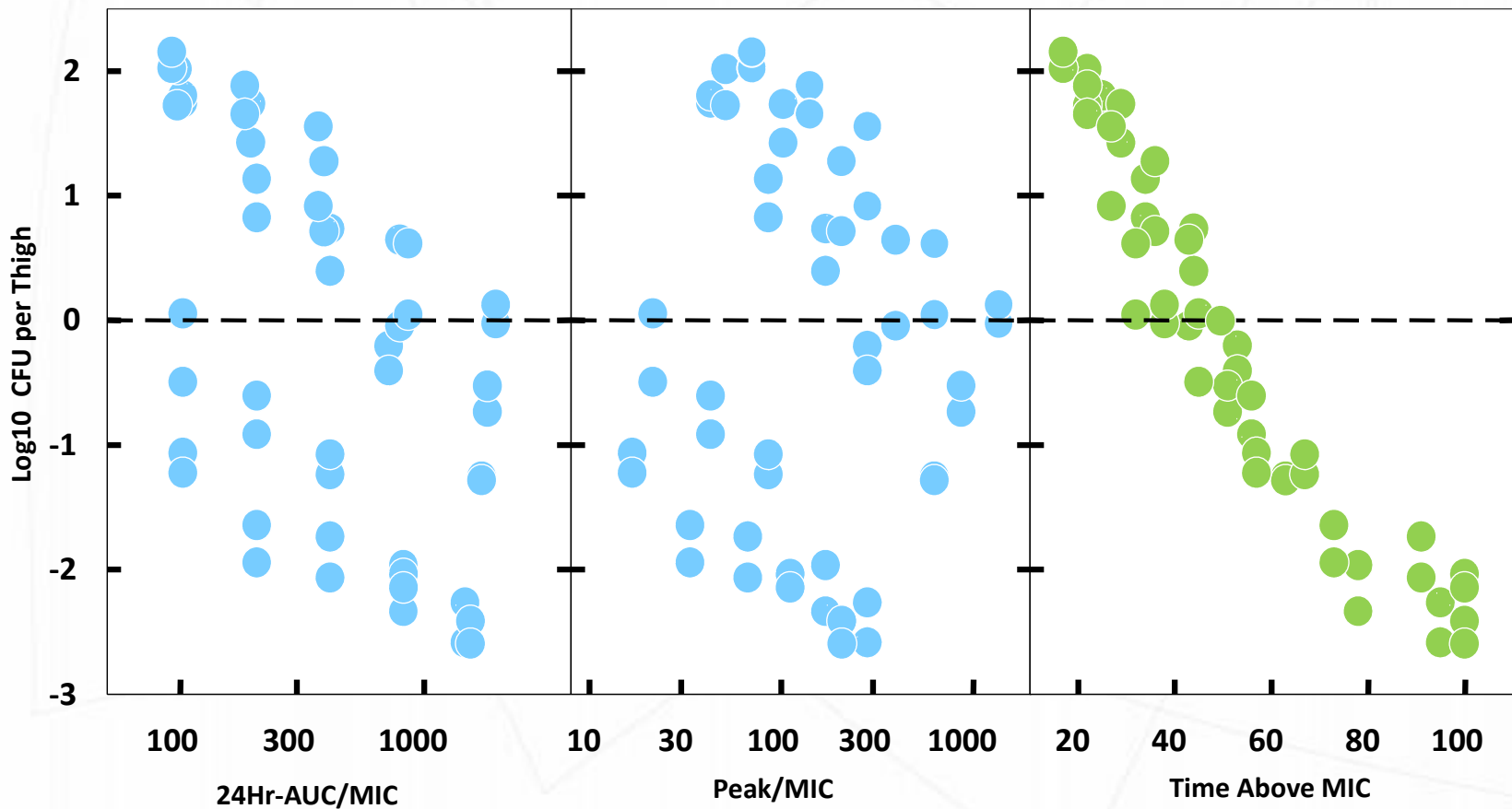
Vztah V_d , $T_{1/2}$ a Cl

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2) \cdot V_d}{Cl}$$

- Zjevné
- ~~Zjevné~~
 - snížení clearance → delší poločas
 - snížení clearance → delší poločas
- Méně zjevné
- ~~Méně zjevné~~
 - zvýšení V_d → delší poločas
 - zvýšení V_d → delší poločas



Correlation of PK/PD Parameters with Efficacy for Ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*





Tři kategorie

Typ	ATB	Cíl léčby	PK/PD
Typ I Na koncentraci závislé s PAE	Aminoglykosidy Daptomycin Flurochinolony	Maximalizovat C_{\max}	$C_{\max}:\text{MIC}$
Typ II Na čase závislé bez PAE	β -laktamy Erytromycin Linezolid	Maximalizovat dobu expozice	$\%fT_{>\text{MIC}}$
Typ III Na čase závislé s PAE	Azitromycin Vankomycin Tetracykliny Klindamycin	Maximalizovat expozici	$f\text{AUC}_{24\text{h}}:\text{MIC}$



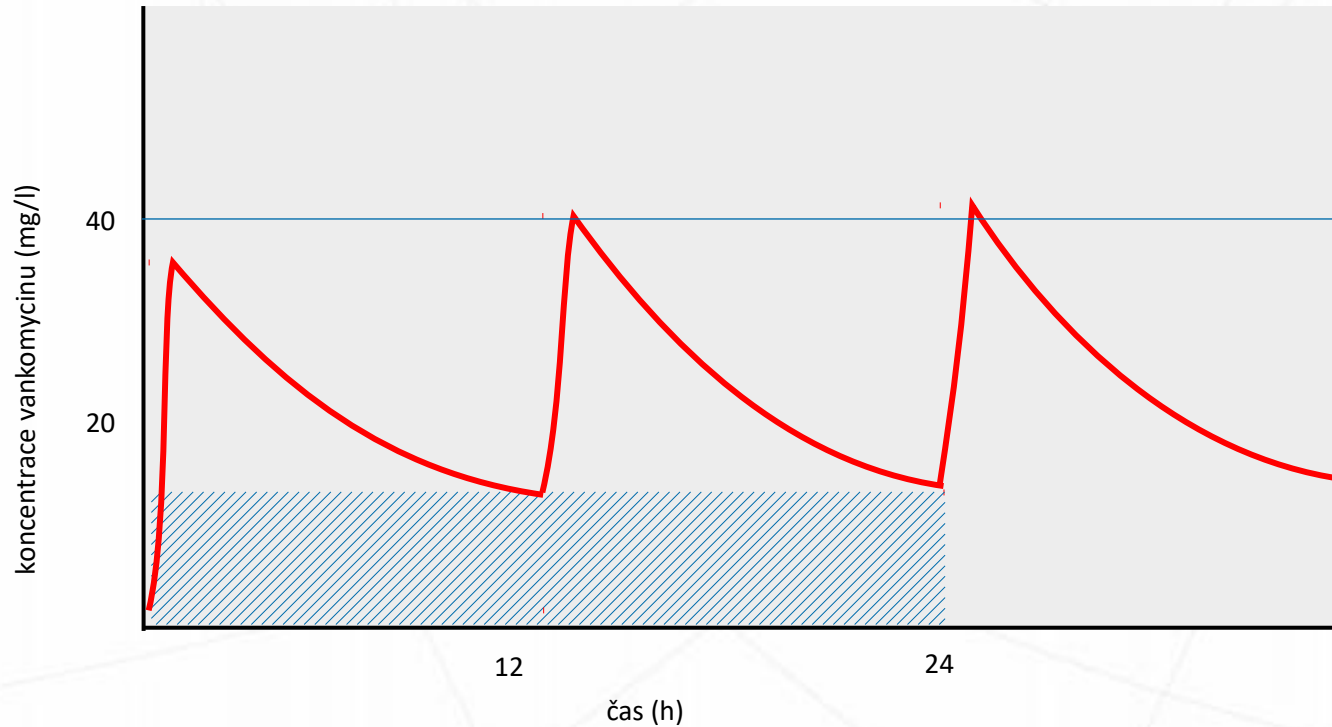
PK/PD vztah

Tři základní možnosti

1. $C_{\max}:\text{MIC}$ [bezrozměrné číslo]
2. $\%fT_{>(4x)\text{MIC}}$ [% času]
3. $f\text{AUC}_{0-24}:\text{MIC}$ [hodiny]
4. *Jiné???*



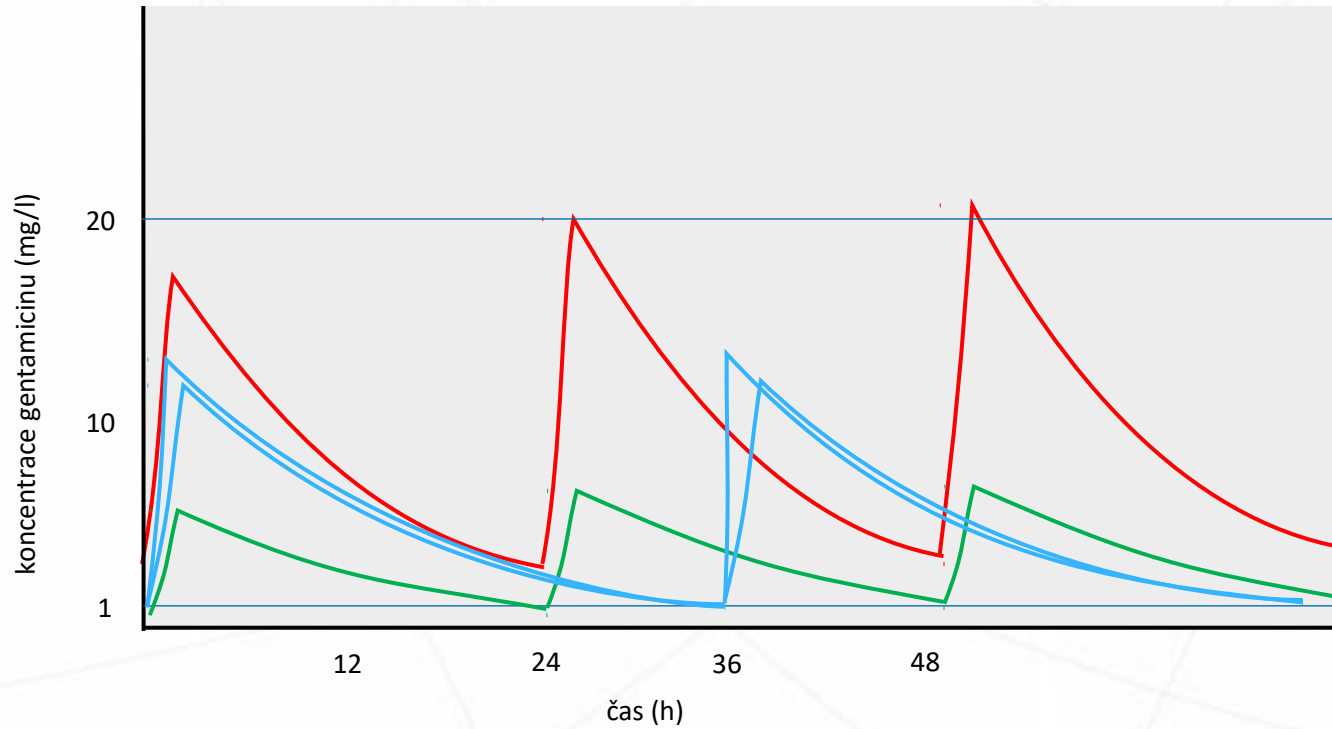
Nový PK/PD cíl? “Area Under Trough”





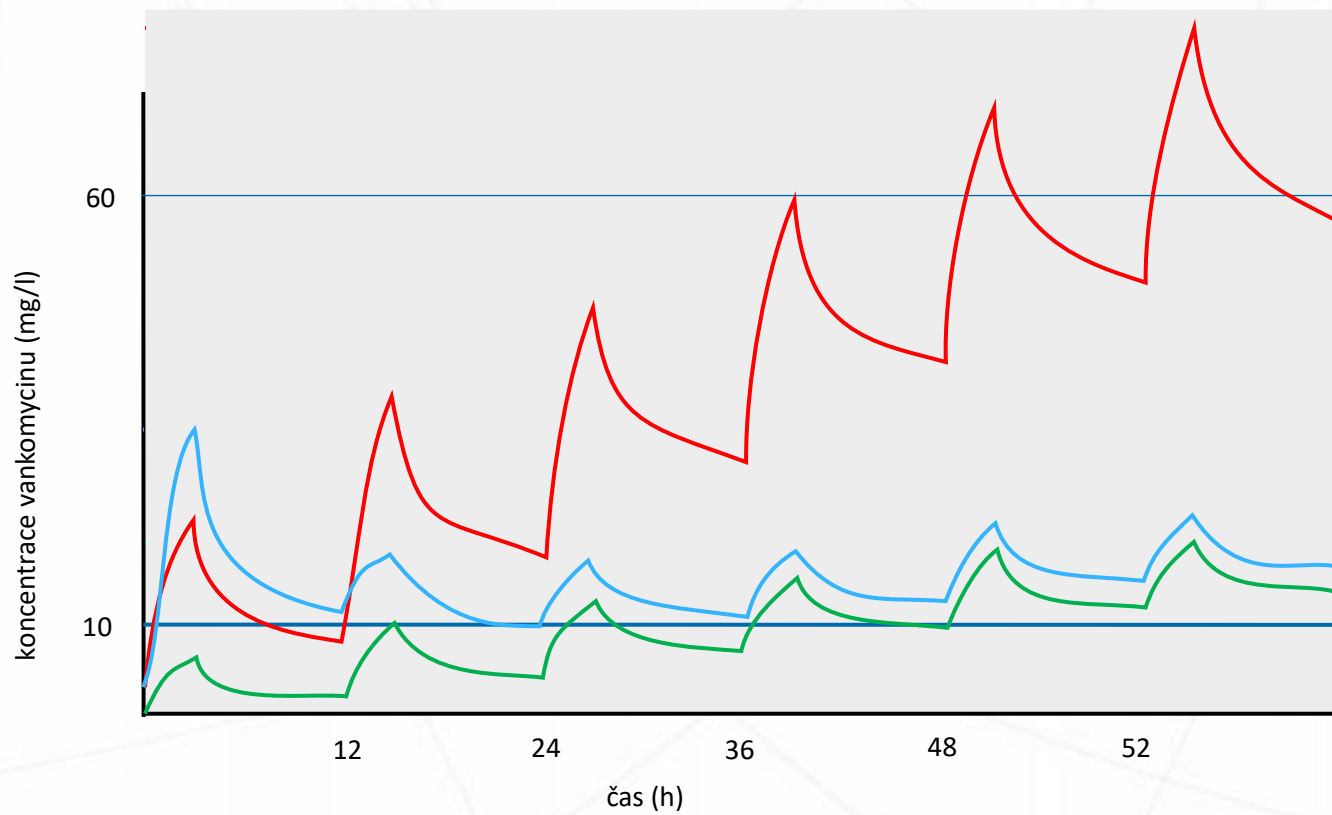
Aminoglykosidy

- 240 á 24 hod
- 80 á 24 hod
- 160 á 36 hod





Glykopeptidy



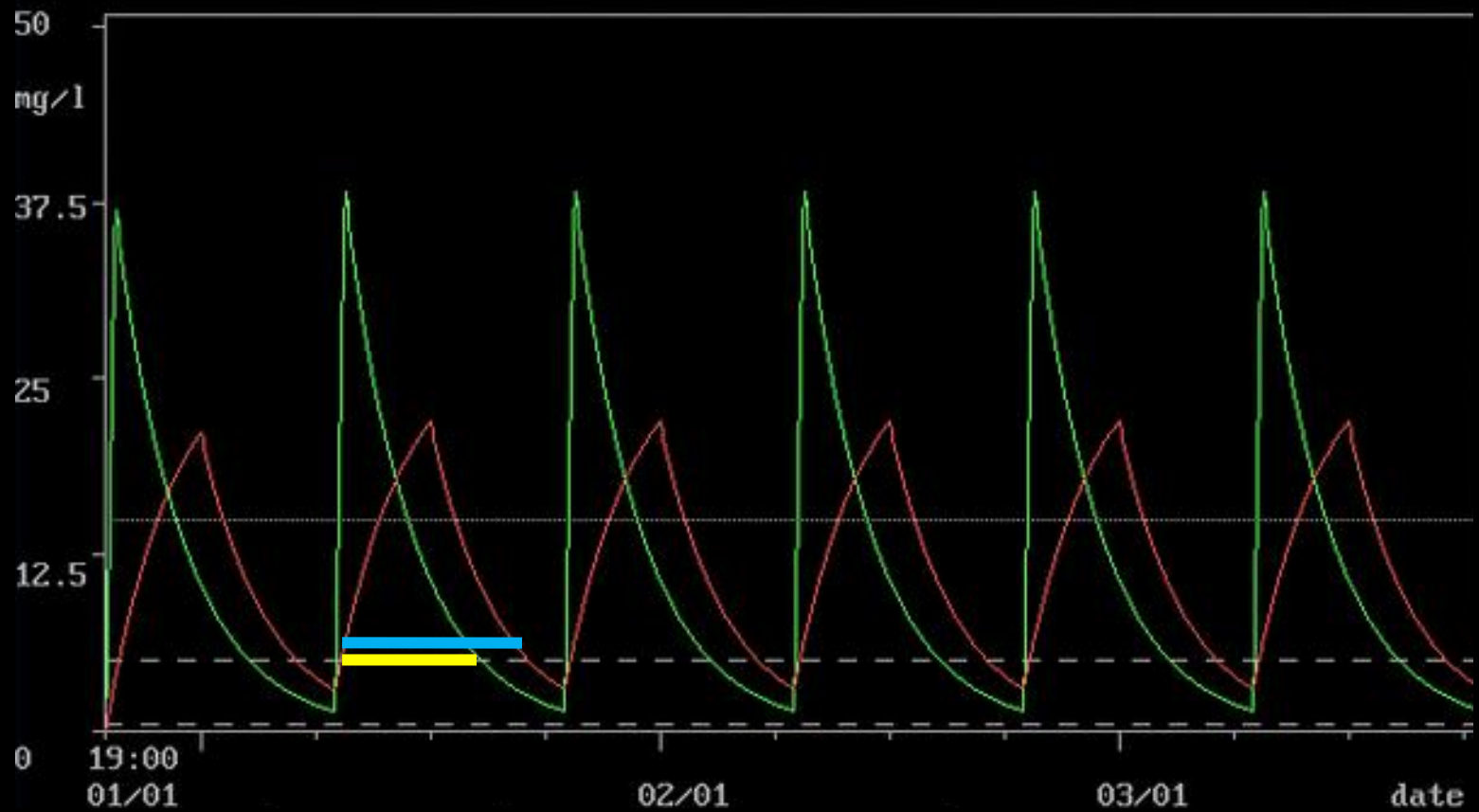


Glykopeptidy

- Nefrotoxicita vankomycinu je zřejmě nižší při kontinuálním podání
- Rychlejší dosažení PK/PD cíle
 - Vyžaduje nasycovací dávku
 - AUC:MIC 400, horní limit toxicity 750 mg/l*24hod
- Teikoplanin tři nasycovací dávky 11–15 mg/kg á 12 hodin
 - Komplikace u hypoalbuminemie
 - Vazba 71 and 97%



Betalaktamy





Betalaktamy

- Nasycovací dávky
 - Vliv zvětšeného V_d
- Prodloužení infuze jako nejlepší cesta ke zvýšení $fT_{>MIC}$
 - Snížení mortality - RR 0.66 (J Antimicrob Agents 2014; 43:403 – 411)
- Kontinuální infuze s otazníkem



Betalaktamy a prodloužená infuze

Is continuous infusion of imipenem always the best choice?

Hana Suchánková ^a, Michal Lipš ^b, Karel Urbánek ^a, Michael N. Neely ^c, Jan Strojil ^{a,*}



^a Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University in Olomouc, Hněvoňská 3, Olomouc 775 15, Czech Republic

^b Department of Anaesthesiology and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, Prague 2 128 08, Czech Republic

^c Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Southern California, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 August 2016

Accepted 3 December 2016

Keywords:

Pneumonia

Critically ill

Monte Carlo simulation

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Extended infusion

ABSTRACT

Monte Carlo simulations allow prediction and comparison of concentration–time profiles arising from different dosing regimens in a defined population, provided a population pharmacokinetic model has been established. The aims of this study were to evaluate the population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with hospital-acquired pneumonia (HAP) and to assess the probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) using EUCAST data. A two-compartment model based on a data set of 19 subjects was employed. Various dosage regimens at 0.5-h and 3-h infusion rates and as continuous infusion were evaluated against the pharmacodynamic targets of $20\%/T_{MIC}$, $40\%/T_{MIC}$ and $100\%/T_{MIC}$. For the target of $40\%/T_{MIC}$, all 0.5-h infusion regimens achieved optimal exposures (CFR $\geq 90\%$) against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, with nearly optimal exposure against *Klebsiella pneumoniae* (CFR $\geq 89.4\%$). The 3-h infusions and continuous infusion exceeded 97% CFR against all pathogens with the exception of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., where the maximum CFRs were 85.5% and 88.4%, respectively. For the $100\%/T_{MIC}$ target, only continuous infusion was associated with nearly optimal exposures. Higher PTAs for the targets of $40\%/T_{MIC}$ and $100\%/T_{MIC}$ were achieved with 3-h infusions and continuous infusion in comparison with 0.5-h infusions; however, continuous infusion carries a risk of not reaching the MIC of less susceptible pathogens in a higher proportion of patients. In critically ill patients with HAP with risk factors for Gram-negative non-fermenting bacteria, maximum doses administered as extended infusions may be necessary.



Aplikace v praxi bez TDM

- **Nasycovací dávky!**
 - Plná dávka bez ohledu na exkreci
 - Násobek nebo více dávek
- **Udržovací dávky**
 - Zlatý standard sběr moči 8 – 12 h
 - eGFR – CKD-EPI lepší než MDRD nebo C-G, všechny selhávají, CAVE u ARC
- **Způsob podání – znát ATB, znát pacienta**
 - Prodloužené infuze u time-dependent
 - Vysoké dávky u concentration dependent
- **Revize dávek dle stavu, MIC!**
 - Minimalizace toxicity





Aplikace v praxi s TDM

- **Nasycovací dávky!**
 - Plná dávka bez ohledu na exkreci
 - Násobná dávka nebo více dávek (vankomycin, teikoplanin)
- **Měřit včas**
 - Po první dávce zjistím V_d
 - Druhý den
- **Cílit na odpovídající PK/PD cíl**
- **Měřit opakovaně**
 - Volná frakce je účinná
 - Koncentrace ve tkáních nemusí být stejná



Souhrnem

- Rychlé dosažení účinných hladin
 - Nasycovací dávky
 - Vliv V_d
 - Využívat dávkovací rozmezí dle SPC (a víc)
- Znáť ATB
- Znáť pacienta a jeho chorobu
- Monitorovat a předvídat
 - Správná technika TDM, kde je k dispozici
 - Vliv změn eliminace
 - CRRT, IHD, ECMO



Palacký University
Olomouc

Děkuji za pozornost