

Dávkování vankomycinu při kontinuální náhradě funkce ledvin

Jana Zahálková^{1,2}, Jan Strojil³, Naděžda Petejová⁴, Karel Urbánek³, Milan Grundmann⁵, Ivana Kacířová⁵

¹III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

²Hemodialyzační oddělení nemocnice Šternberk, Středomoravská nemocniční a.s.

³Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

⁴Interní klinika FN a LF OU Ostrava

⁵Oddělení klinické farmakologie FN a LF OU Ostrava

Cíl studie: Posoudit vliv kontinuální venovenózní hemofiltrace na účinnost dávkování vankomycinu u kriticky nemocných v sepsi. Za použití farmakokinetického modelu jsme se pokusili najít individuální dávkovací režimy pro první den léčby a dosáhnout přitom požadované AUC/MIC₉₀. **Metoda:** Vyšetřili jsme 15 septických pacientů s akutním poškozením ledvin, u nichž probíhala CVVH a kteří byli léčeni vankomycinem v dávce 1,0 g každých 12 hodin (stadium I – poškození ledvin, n = 9) nebo 1,0 g jedenkrát za 24 hodin (stadium F – selhání ledvin, n = 9). Při CVVH jsme použili vysoce propustnou polysulfonovou membránu, rychlost filtrace 45 ml/kg t.h./hod. a pre-postdiluční substituci (50%/50%). Na základě sérových koncentrací vankomycinu měřených 1., 6. hodinu po podání a těsně před koncem dávkovacího intervalu jsme stanovili AUC/MIC₉₀ identifikovaných patogenů. Při farmakokinetické prediktivní analýze byly modelovány dva dávkovací režimy: zkrácení dávkovacího intervalu a zvýšení úvodní dávky. **Výsledky:** Jen u čtyř pacientů (27%) byla na konci prvního dne léčby údolní koncentrace VAN nad požadovanými 10 mg/l (1 pac. ve stadiu I, 3 ve stadiu F), ale přitom 12 z 15 nemocných (80%) dosáhlo adekvátní AUC/MIC₉₀ ≥ 400 pro jejich identifikovaný patogen. Pacienti ve stadiu F měli častěji jak požadovanou údolní koncentraci (50% vs. 11%), tak AUC/MIC₉₀ (100% vs. 67%). V případě simulovaného MIC₉₀ = 1 mg/l by byla během prvního dne léčby účinná hodnota AUC/MIC₉₀ jen u čtyř pacientů (27%), pro MIC₉₀ ≥ 2,0 mg/l u žádného nemocného. Zkrácením dávkovacího intervalu ze 12 na 8 hodin a z 24 na 12 hodin by se při MIC₉₀ = 1 mg/l zvýšila možnost dosáhnout správné AUC/MIC₉₀ ze 27% na 87%, stejně jako v případě navýšení úvodní dávky o 0,5 g. Žádná ze simulovaných úprav by nebyla dostatečná při MIC₉₀ ≥ 2 mg/l ani u jednoho pacienta. **Závěr:** Obvykle používané dávkování vankomycinu nevede u kriticky nemocných léčených CVVH během prvního dne k adekvátní údolní koncentraci. Výsledné AUC/MIC₉₀ je dostatečné jen u patogenů s nízkým MIC₉₀. Intenzifikované dávkování by zvýšilo účinnost léčby jen při MIC₉₀ = 1,0, ale nikoli ≥ 2,0 mg/l. Pacienti v sepsi vyžadují při CVVH podání výrazně vyšší úvodní dávky, aby byla v tomto kritickém období zajištěna správná účinnost léčby.

Klíčová slova: vankomycin, terapeutické monitorování léčiv, seps, akutní poškození ledvin, kontinuální náhrada renálních funkcí.

Dosage of vancomycin during continuous renal replacement therapy

The aim of the study: To analyze the influence of continuous venovenous hemofiltration (CVVH) on efficacy of vancomycin dosage in critically ill septic patients (pts). Using pharmacokinetic modelling we tried to find an individual dosing regimen for the first day and to optimize pts' chance of achieving sufficient AUC/MIC₉₀ values. **Method:** We investigated 15 septic pts with acute renal injury on CVVH, who were treated with vancomycin either 1.0 g every 12 hours (stage I – injury, n = 9) or 1.0 every 24 hours (stage F – failure, n = 6). CVVH was performed with high-flux polysulfone membrane, filtration rate 45 ml/kg b.w./h. and pre- postdilution mode of substitution (50%/50%). Using serum vancomycin concentration measurements at hour 1., 6. and at the end of dosing interval, we analyzed the achieved AUCs in relationship to MIC₉₀ of identified causative pathogens. Pharmacokinetic modelling in MW Pharm 4.0 was performed. Two boosted dosing regimens were modelled: shortening the dosing interval and increasing the first loading dose. **Results:** Only 4 pts (27%) maintained trough levels above the recommended minimum of 10 mg/l at the end of the first day (1 stage I, 3 stage F), however, 12 of 15 (80%) pts achieved sufficient AUC/MIC₉₀ ≥ 400 for their identified pathogen. Stage F pts were more likely to reach trough levels (50% vs. 11%) and AUC/MIC₉₀ (100% vs. 67%). When an MIC₉₀ of 1.0 mg/l was considered, only 4 pts (27%) would achieve effective AUC/MIC₉₀ on the first day. For MIC₉₀ of ≥ 2.0 mg/l, none of the pts would attain sufficient AUC/MIC₉₀. Shortening the dosing interval from 12 to 8 hours and from 24 to 12 hours increased chances of achieving sufficient AUC/MIC₉₀ from 27% to 87% for MIC₉₀ of 1.0 mg/l. Increasing the loading dose by an extra 0.5 g had the same effect. Neither boosted dosing was sufficient for MIC₉₀ ≥ 2.0 mg/l in any of the pts. **Conclusions:** Current vancomycin dosing recommendations for critically ill patients on CVVH fail to achieve target trough levels on Day 1. The resulting AUC/MIC₉₀ is sufficient only for pathogens with low MIC₉₀. Boosted loading dose can increase efficacy for MIC₉₀ = 1.0 but fails if it is ≥ 2.0 mg/l. More aggressive loading doses should be used in critically ill septic patients on CVVH to achieve adequate therapeutic exposure during this critical time period.

Key words: vancomycin, therapeutic drug monitoring, seps, acute kidney injury, continuous renal replacement therapy.

Úvod

Péče o kriticky nemocné v sepsi vyžaduje radikální a komplexní přístup, jehož významnou součástí je včasná a správně dávkovaná antibiotická léčba. Obvyklé terapeutické režimy podávaných antibiotik (ATB) bývají modifikovány s ohledem na změnu jejich farmakokinetiky u pacientů v kritickém stavu a při odchylkách jejich metabolismu a eliminace v důsledku různě vyjádřených orgánových dysfunkcí a v té souvislosti prováděných mimotělních náhrad funkce ledvin (1, 2). Dosavadní užívané postupy jsou rovněž ovlivněny současnou diskuzí na téma volby typu eliminační metody, jejího načasování a velikosti extrakorporální eliminační dávky, čímž se komplikuje terapeutické monitorování ATB a interpretace výsledků.

Antibiotikem často používaným u septicých pacientů je vankomycin (VAN), baktericidní glykopeptid inhibující syntézu buněčné stěny aerobních a anaerobních grampozitivních (G+) mikroorganismů. Je to hydrofilní látka, vázaná na proteiny krevní plazmy nejčastěji z padesáti procent, která se obtížně metabolizuje a jejíž celková tělesná clearance je dána momentální velikostí glomerulární filtrace v ledvinách (3).

K léčbě závažných G+ infekcí se VAN užívá více než padesát let a i když je v mnoha indikacích nahrazován novějšími antibiotiky, zůstává v široké klinické praxi stále lékem volby při infekcích způsobených meticilin rezistentním *Staphylococcus aureus* (MRSA) (4). Případy selhání VAN při léčbě MRSA a další studium heterogenní skupiny *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) s horší odpovědí na léčbu, které vedlo k rozpoznání tzv. *vancomycin-intermediate S. aureus* (VISA) a *vancomycin-rezistentního S. aureus* (VRSA), podnítily diskuzi o přínosu používaných farmakokinetiko/farmakodynamických (PK/PD) parametrů pro predikci účinnosti léčby VAN a rizika vzniku rezistence a toxicity (5, 6).

Souhrnný materiál skupiny expertů amerických odborných společností farmaceutů a infektologů (Infectious Diseases Society of America, American Society of Health-System Pharmacists, Society of Infectious Diseases Pharmacists), přinášející aktualizovaná data o tomto time-dependentním ATB, považuje poměr velikosti plochy pod křivkou a minimální inhibiční koncentrace (AUC/MIC) za nejdůležitější ukazatel korelující s klinickou účinností léčby, přičemž požadovanou cílovou hodnotou je $AUC/MIC \geq 400$. Údolní koncentrace $C_{min} > 10 \text{ mg/l}$, získaná měřením těsně před podáním následující dávky, představuje praktickou a efektivní metodu, která dobře predikuje dosažení tohoto cíle a umožňuje v praxi minimalizovat vznik rezistence (6).

Postoj k náhradě funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) u kriticky nemocných s akutním renálním poškozením se v posledním desetiletí výrazně změnil. Rozšiřují se indikace, léčba je zahajována dříve a proti minulosti se značně zvýšila velikost poskytované dávky RRT. Jednoznačnými indikacemi k provádění mimotělních očišťovacích metod zůstávají stále hyperkalemie, metabolická acidóza, anurie a klinická manifestace uremických příznaků, vznikající v důsledku závažné renální poruchy. Novější práce naznačují, že jedním z hlavních důvodů k zahájení RRT u pacientů v kritickém stavu by mělo být též převodnění, a to i v situaci, kdy není funkce ledvin ještě příliš alterována (7, 8). Mimotělní eliminace se potom provádí při výrazně nižších koncentracích dusíkatých látek, než vidíme u chronického selhání ledvin. Při dávkování léčiv musíme v takových případech počítat s kumulací účinku ještě vcelku dobře zachované renální clearance a efektivní extrakorporální eliminace.

Kromě načasování náhrady funkce ledvin je předmětem diskuze též otázka preferovaného způsobu RRT. Jednotlivé eliminační metody se liší použitým materiálem a s tím souvisejícími principy, na základě kterých k očišťování krve dochází. Tím se může měnit i výsledný vliv na eliminaci léčiv. U pacientů v kritickém stavu jsou užívány vysoce propustné membrány z různých syntetických materiálů, přičemž u některých se na eliminaci látek podílí nejen jejich transport přes membránu, ale významnou měrou se uplatňuje též adsorpce na membránový povrch. Jak je tomu kupř. u polymetylmetakrylátu, zkoušeného

u septicých pacientů v šoku s cílem modulovat hladiny cytokinů (9).

Nejen způsob RRT, ale též rozložení metody v čase má svůj význam. V průběhu intermitentních eliminací, prováděných většinou po dobu čtyř hodin každodenně nebo ob den, je při antibiotické léčbě dosahováno vyrovnanosti hladin obtížněji. Díky značné efektivitě metody se krátkodobě zvyšuje extrakorporální clearance antibiotika, čímž vzniká riziko poklesu jeho sérové koncentrace. Ten může být po skončení procedury vystředán tzv. rebound fenoménem, při němž naopak ATB koncentrace stoupá v důsledku redistribuce z tkáňového do intravaskulárního prostoru (10). Na kolísání hladin ATB jsou méně rizikové kontinuální eliminační metody (CRRT) prováděné zvolna 24 hodin denně po dobu několika dní. Jejich efektivita v čase se ale přesto může výrazně měnit podle toho, jak velký objem tekutiny je právě vyměňován, to je kolik tekutiny a v ní rozpuštěných látek se filtruje přes membránu a v jakém místě extrakorporálního systému se náhradní roztok (před filtr, resp. za filtr) vrací zpět. V posledních letech byla do akutní medicíny zavedena tzv. hybridní léčba, která se provádí jako intermitentní, každodenní, extendovaná mimotělní eliminace, kombinující výhody obou krajních forem – intermitentní, krátkodobé a kontinuální náhrady funkce ledvin.

Při vedení antibiotické terapie u pacientů v kritickém stavu podstupujících RRT nelze tedy automaticky přejímat doporučení vzetá ze starších studií, aniž by bylo zohledněno použití nových forem a modifikací léčby,

Tabulka 1. Základní klinické charakteristiky souboru nemocných

Pacient	Klinická diagnóza	CRP (mg/l)	Pravděpodobný patogen	MIC pravděpodobného patogenu (mg/l)
1	MODS, sepse	159	MRSA	0,25
2	MODS, sepse	110	<i>E. faecalis</i>	2,0
3	MODS, CABG	81	<i>E. faecalis</i>	2,0
4	MODS, stp. kardiochirurgické operaci	52	<i>E. faecalis</i>	1,0
5	MODS, polytrauma	96	<i>Staph. spp.</i>	0,5
6	MODS, sepse	230	<i>Ent. mundtii</i>	0,5
7	MODS, pneumonie bilat.	339	<i>Staph. spp.</i>	0,5
8	MODS, pneumonie	315	<i>Staph. spp.</i>	0,5
9	Disekce aorty, pneumonie	150	<i>Staph. spp.</i>	1,0
10	Akutní endokarditis	213	<i>E. faecalis</i>	1,0
11	Akutní endokarditis	169	<i>S. hemolyticus</i>	0,5
12	Pneumonie	61	MRSA	0,25
13	Mediastinitis	319	<i>S. anginosus</i>	0,25
14	Sepse, stp. kardiochirurgické operaci	195	<i>S. hominis</i>	0,5
15	Akutní endokarditis	223	<i>S. hemolyticus</i>	0,5

Tabulka 2. Změny hladin VAN během prvních šesti hodin CVVH, extrakorporální eliminace VAN – prvních 24 hodin léčby

	Stadium I/AKI n = 9 (průměr ± SD)	Stadium F/AKI n = 6 (průměr ± SD)
Úvodní dávka VAN (mg/kg)	12,49 ± 2,82	11,04 ± 1,58
s-VAN – 1. hod. (mg/l)	19,30 ± 5,57	25,53 ± 4,58
s-VAN – 6. hod. (mg/l)	9,77 ± 3,10	15,97 ± 3,35
s-VAN – pokles mezi 1. a 6. hod. (%)	46,45 ± 18,83	36,71 ± 11,28
Diuréza (ml/24 hod.)	109 ± 95	70 ± 49
Cl-VAN/CVVH (ml/min.)	42,59 ± 9,26	
CVVH – čistá ultrafiltrace (ml/24 hod.)	1833 ± 1078	

kteřou je vždy nezbytné uvést do náležitých časových souvislostí.

Cílem naší práce bylo rozšířit znalosti o vlivu efektivnější varianty kontinuální hemofiltrace na hladiny VAN, odhadnout jeho možnou účinnost u kriticky nemocných v sepsi s různým stupněm poškození ledvin a s využitím farmakokinetického modelu simulovat individuální dávkovací režimy pro první den léčby s cílem dosáhnout požadované C_{min} a AUC/MIC_{90} .

Soubor nemocných a použité metody

Do prospektivní otevřené studie jsme zařazovali pacienty, kteří byli hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče a anesteziologickém oddělení FN Ostrava se závažným septickým stavem a multiorgánovou dysfunkcí, při níž došlo k rozvoji akutního poškození ledvin (AKI). Na základě klinické diagnózy a výsledku bakteriologického vyšetření byla indikována léčba VAN, jehož úvodní dávko-

vání se řídilo klasifikací AKI podle RIFLE kritérií (11). Do studie byli zařazeni pacienti stadia I (Injury, poškození) a F (Failure, selhání). Stadium I/AKI je charakterizováno dvojnásobným až trojnásobným zvýšením sérového kreatininu proti jeho výchozí hodnotě, nebo poklesem diurézy pod 0,5 ml/kg tělesné hmotnosti/hod. v průběhu posledních 12 hodin. Ve stadiu F/AKI se sérový kreatinin zvyšuje více než třikrát, resp. stoupá nad 354 μmol/l, s akutním vzestupem o více než 44 μmol/l za posledních 24 hod., nebo dojde během 24 hod. k poklesu diurézy pod 0,3 ml/kg/hod., resp. je přítomna anurie po dobu 12 a více hodin.

Pacientům stadia I/AKI byl podáván 1,0 g VAN každých 12 hodin v 60minutové infuzi fyziologického roztoku intravenózně, ve stadiu F/AKI byl dávkovací interval 24hodinový. Na pracovišti zavedenou intermitentní aplikaci VAN jsme ponechali s ohledem na to, že nebyly nalezeny rozdíly v účinnosti léčby VAN při intermitentním, resp. kontinuálním podávání (3).

Tabulka 3. PK/PD parametry u jednotlivých pacientů při léčbě VAN – prvních 24 hodin léčby

Pacient	Vancomycin – úvodní dávka (g) (mg/kg)		$C_{VAN-1. \text{ hod.}}$ (mg/l)	$C_{VAN-6. \text{ hod.}}$ (mg/l)	$C_{VAN-min.}$ (mg/l)	AUC/MIC_{90}
1	1,0 à 12 hod.	15,38	31,06	14,80	11,70	1 728
2	1,0 à 12 hod.	14,29	22,39	10,63	9,96	195
3	1,0 à 12 hod.	9,8	15,21	5,42	4,18	130
4	1,0 à 12 hod.	8,33	13,32	10,40	8,22	338
5	1,0 à 12 hod.	13,33	19,95	10,03	9,20	774
6	1,0 à 12 hod.	10,00	14,74	9,74	5,05	660
7	1,0 à 12 hod.	17,24	22,81	4,02	3,18	470
8	1,0 à 12 hod.	10,31	12,88	10,33	6,37	630
9	1,0 à 12 hod.	13,70	21,30	12,56	9,52	429
10	1,0 à 24 hod.	11,11	32,22	19,68	11,46	410
11	1,0 à 24 hod.	13,33	24,18	19,11	12,22	830
12	1,0 à 24 hod.	11,11	16,86	11,83	10,56	1 432
13	1,0 à 24 hod.	9,09	26,55	18,10	8,71	1 304
14	1,0 à 24 hod.	9,09	26,18	11,23	8,44	542
15	1,0 à 24 hod.	12,50	27,20	15,91	9,81	768
Dosažení cílových hodnot je zvýrazněno						

Hemoeliminační léčbu jsme indikovali s cílem dosáhnout stabilizace metabolické homeostázy a jako adjuvantní terapii při sepsi. Výkony byly prováděny na přístrojích multiFiltrate FMC formou kontinuální venovenózní hemofiltrace s kombinovanou prediluční a postdiluční substitucí (pre-post CVVH, 50%:50%). Pracovali jsme s krevním průtokem (Q_b) 200 ml/min. a dávkou filtrace 45 ml/kg tělesné hmotnosti/hod (Q_f), používali jsme hemofiltrý s vysoce propustnou polysulfonovou membránou typu Utraflux AV600S, resp. Ultraflux AV1000S. Plocha membrány 1,4 m², resp. 1,8 m², se řídila hmotností pacienta a hodnotou trombocytů v krevním obraze (1,4 m² při trombocytopenii, 1,8 m² při hmotnosti pacienta nad 100 kg). Hemofiltr byl měněn vždy po 24 hodinách a jeho typ zůstal u každého pacienta stejný. Jako antikoagulační byl podáván nízkomolekulární heparin parenterálně.

Odběry krve a filtrátu ke stanovení koncentrace VAN byly prováděny jednu a šest hodin po jeho aplikaci a na konci dávkovacího intervalu. Vzorky byly zpracovány metodou fluorescenční polarizace imunoanalýzy na diagnostických soupravách AxSYM Vancomycin II Reagent Pack (Abbott).

K výpočtu prosívacího koeficientu VAN (sieving coefficient, S_c) a extrakorporální clearance VAN při CVVH s prediluční a postdiluční substitucí v poměru 50:50% ($Cl_{pre-post CVVH}$) jsme použili následující vzorec (12).

$S_c = \text{konc. VAN ve filtrátu} / \text{konc. VAN v séru}$
 $Cl_{pre-post CVVH} = (Cl_{preCVVH} + Cl_{postCVVH}) / 2$, kde $Cl_{preCVVH} = Q_f \times S_c \times C_p$ přičemž CF (korekční faktor) = $QB / (QB + QREP)$ a kde $Cl_{postCVVH} = Q_f \times Sc$. Rychlost podávání náhradního roztoku (QREP, replacement rate) je rozdílem mezi substituo-

Plocha pod křivkou (AUC) sérových koncentrací VAN byla vypočtena trapezoidální metodou pomocí programu pro farmakokinetické populační modelování NONMEM. Minimální inhibiční koncentrace MIC_{90} identifikovaných patogenů z odebraných hemokultur byla získána standardní mikrodiluční metodou. Z takto získaných hodnot byl vypočten poměr AUC/MIC_{90} (13).

Druhý den léčby byla s využitím programu MW/PHARM 4.0. provedena farmakokinetická prediktivní analýza. Byly simulovány individuální koncentrace VAN ve vztahu k uvažované kvantitativní citlivosti mikrobů: a) $MIC_{90} = 1,0 \text{ mg/l}$, b) $MIC_{90} \geq 2,0 \text{ mg/l}$, a modelovány dva dávkovací režimy:

- zkrácení dávkovacího intervalu ze 12 hod. na 8 hod. u pacientů stadia I/AKI, resp. z 24 hod. na 12 hod. u pacientů stadia F/AKI
- zvýšení úvodní dávky VAN o 0,5 g u všech pacientů

Tabulka 4. Simulace individuálních PK/PD parametrů pro MIC₉₀ = 1,0 mg/l a MIC₉₀ ≥ 2,0 mg/l při původním dávkování VAN a po navýšení úvodní dávky VAN o 0,5 g – prvních 24 hodin léčby

Pacient	Stadium AKI/RIFLE	Dávkovací interval VAN (g)	AUC/MIC ₉₀ (MIC = 1,0 mg/l)	AUC/MIC ₉₀ (MIC ≥ 2,0 mg/l)	AUC/MIC ₉₀ (MIC = 1,0 mg/l) VAN-extra 0,5 g	AUC/MIC ₉₀ (MIC ≥ 2,0 mg/l) VAN-extra 0,5 g
1	I	1,0 à 12 hod.	432	216	546,3	273,1
2	I	1,0 à 12 hod.	390	195	493,6	246,8
3	I	1,0 à 12 hod.	260	130	330,9	165,4
4	I	1,0 à 12 hod.	338	169	429,0	214,5
5	I	1,0 à 12 hod.	387	193,5	490,0	245,0
6	I	1,0 à 12 hod.	330	165	416,1	208,1
7	I	1,0 à 12 hod.	235	117,5	238,5	119,3
8	I	1,0 à 12 hod.	315	157,5	422,2	211,1
9	I	1,0 à 12 hod.	429	214,5	630,9	315,5
10	F	1,0 à 24 hod.	410	205	606,2	303,1
11	F	1,0 à 24 hod.	415	207,5	608,3	304,1
12	F	1,0 à 24 hod.	297	148,5	454,0	227,0
13	F	1,0 à 24 hod.	326	163	462,9	231,5
14	F	1,0 à 24 hod.	271	135,5	402,0	201,0
15	F	1,0 à 24 hod.	384	192	589,2	294,6

Dosažení cílových hodnot je zvýrazněno

Výzkumný projekt včetně informovaného souhlasu byl schválen etickými komisemi zúčastněných pracovišť. Souhlas k provedení studie byl zajištěn nezávislým lékařem a každý pacient byl po stabilizaci svého stavu o účasti v klinické studii informován, současně byl získán souhlas se zpracováním dat a jejich publikací při zachování osobní anonymity nemocného.

Výsledky

Po splnění vstupních kritérií jsme do studie zařadili postupně 18 pacientů, z nichž tři byli později z důvodu nedodržení vyšetřovacího algoritmu vyřazeni. Hodnotili jsme celkem 15 osob (10 mužů, 5 žen), s mediánem věku 59 roků (rozmezí 34 – 79 roků). Devět pacientů mělo akutní poškození ledvin stadia I/AKI: do studie vstupovali s průměrným sérovým kreatininem 120 ± 33 μmol/l a průměrnou glomerulární filtrací odhadovanou pomocí vzorce eGF/MDRD – Modification Diet Renal Disease (14) 0,878 ± 0,346 ml/s a průměrnou diurézou první den léčby VAN 109 ± 95 ml/hod. Šest nemocných bylo zařazeno do stadia F/AKI, jejichž vstupní renální parametry byly následující: průměrná hodnota sérového kreatininu 271 ± 63 μmol/l, průměrná eGF/MDRD 0,35 ± 0,086 ml/s, průměrná zbytková diuréza první den léčby VAN 70 ± 49 ml/hod.

Tabulka 1 ukazuje přehled klinických diagnóz jednotlivých pacientů, pravděpodobných patogenů vyvolávajících septický stav a koncentrace MIC₉₀ vankomycinu potřebné pro inhibici jejich růstu.

Během prvních šesti hodin po ukončení infuze VAN a při současně probíhající kontinu-

ální hemofiltraci poklesla sérová koncentrace VAN u pacientů stadia I/AKI téměř o polovinu, u pacientů F/AKI o více než třetinu (průměrná iniciační dávka VAN byla v přepočtu na kilogram tělesné hmotnosti u druhé skupiny nepatrně nižší, 11,04 ± 1,58 vs. 12,49 ± 2,82 mg/kg). Hodnota Sc VAN se v průběhu CVVH zásadně neměnila, 1., 6. hodinu a bezprostředně před podáním další dávky byl Sc 0,72; 0,75 a 0,71. Vypočtená Cl_{pre-post CVV} v celém souboru dosáhla 42,59 ± 9,26 ml/min (tabulka 2).

Jen u čtyř pacientů byla na konci prvního dne léčby C_{min} VAN nad požadovanými 10 mg/l (u jednoho pacienta stadia I/AKI, u tří stadia F/AKI), ale přitom dvanáct nemocných (80%) dosáhlo v prvních 24 hodinách léčby adekvátního AUC/MIC₉₀ pro jejich pravděpodobný patogen (100% stadium F/AKI vs. 67% stadium I/AKI), viz tabulka 3.

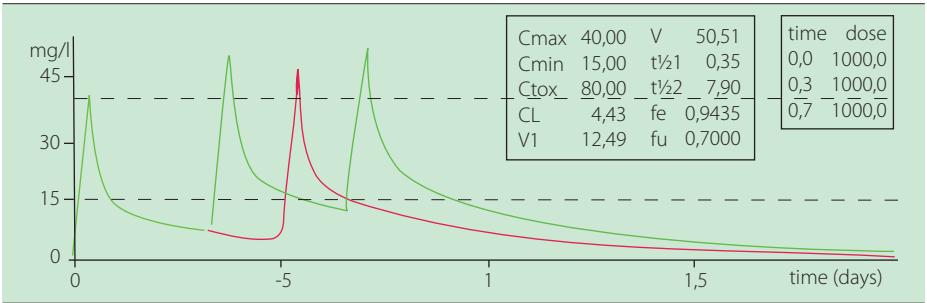
V případě simulovaného MIC₉₀ = 1 mg/l by měli při původním režimu léčby během prvního dne účinné hodnoty AUC/MIC₉₀ jen čtyři pacienti (dva stadia I/AKI, dva stadia F/AKI), pro MIC₉₀ ≥ 2,0 mg/l žádný nemocný. Po zkrácení dávko-

vacích intervalů by se při MIC₉₀ = 1 mg/l situace výrazně zlepšila (78% pacientů by dosáhlo AUC/MIC₉₀ ≥ 400), podobně jako v případě navýšení úvodní dávky VAN o 0,5 g (87% pacientů). Tyto simulované úpravy dávkovacího schématu by nebyly dostatečné při MIC₉₀ ≥ 2,0 mg/l (tabulky 4 a 5). Obrázek 1 ukazuje simulovaný průběh individuálních oscilací koncentrace VAN po zkrácení dávkovacího intervalu u vybraného pacienta stadia I/AKI.

Diskuze

Hemoeliminační léčba se stala u pacientů s AKI v septickém stavu běžnou součástí terapeutického postupu, nicméně jasná pravidla pro její užívání stále ještě chybí. Převládá názor, že časnější zahájení RRT může příznivě ovlivnit jak mortalitu, tak procento pacientů s následně přetrvávající renální dysfunkcí (15). Ať už se RRT provádí formou kontinuální léčby 24 hodin, nebo se srovnatelným klinickým výsledkem jako hybridní extendovaná léčba po dobu nejčastěji 8–10 hodin každý den (8). Při dřívějším zahájení

Obrázek 1. Simulovaný průběh individuálních oscilací koncentrace VAN po zkrácení dávkovacího intervalu



Tabulka 5. Simulace individuálních PK/PD parametrů pro MIC₉₀ = 1,0 mg/l a MIC₉₀ = 2,0 mg/l po zkrácení dávkovacího intervalu VAN – prvních 24 hodin léčby

Pacient	Stadium AKI/RIFLE	Dávkovací interval VAN (g)	AUC/MIC ₉₀ (MIC = 1,0 mg/l)	AUC/MIC ₉₀ (MIC ≥ 2,0 mg/l)
1	I	1,0 à 8 hod.	598,7	299,3
2	I	1,0 à 8 hod.	539,8	269,9
3	I	1,0 à 8 hod.	373,8	186,9
4	I	1,0 à 8 hod.	461,9	230,9
5	I	1,0 à 8 hod.	537,6	268,8
6	I	1,0 à 8 hod.	464,0	232,0
7	I	1,0 à 8 hod.	270,6	135,3
8	I	1,0 à 8 hod.	463,6	231,8
9	I	1,0 à 8 hod.	690,9	345,4
10	F	1,0 à 12 hod.	672,8	336,4
11	F	1,0 à 12 hod.	667,1	333,5
12	F	1,0 à 12 hod.	488,5	244,2
13	F	1,0 à 12 hod.	622,4	311,2
14	F	1,0 à 12 hod.	451,5	225,8
15	F	1,0 à 12 hod.	631,2	315,6

Dosažení cílových hodnot je zvýrazněno

náhrady funkce ledvin je potom nezbytné při dávkování VAN zohlednit stav, kdy se jeho ještě slušná renální clearance zvyšuje o mimotělní eliminaci.

Díky své molekulové hmotnosti 1450 D prochází volná filtrovatelná část VAN snadno přes všechny běžně používané syntetické high-fluxové membrány (16). Při CVVH ovlivňuje míru jeho eliminace jak rychlost krevního průtoku v systému, tak především velikost nastavené filtrace a místo, kam je podáván substituční roztok. Hodnota Cl_{CVVH} bude tím vyšší, čím větší bude zvolená filtrace a čím větší díl substituce bude podáván za filtr, to je postdilučně (17).

Otázka optimální dávky filtrace při CRRT u septických pacientů s AKI není ještě uzavřena. Metaanalýza randomizovaných, kontrolovaných studií prováděných v posledním desetiletí u pacientů s akutním selháním ledvin ukazuje, že zvýšená intenzita RRT nebyla provázena poklesem úmrtnosti či lepším zotavením ledvinových funkcí, nicméně sepse jako primární příčina AKI se vyskytla nejvýše v 60% případů (18). Parametr účinnosti léčby, a to nejen předepsané, ale především dosažené dávky, nelze u těchto nemocných v žádném případě podceňovat, protože i studované podskupiny s nízkou dávkou filtrace (25ml/kg/hod.) mívají ve svém výsledku efektivnější terapii, než je běžně dosahována v normální klinické praxi (19). Za dostatečně účinnou filtrační dávku při CVVH se pro septické pacienty považuje prozatím 35 ml/kg/hod. Po navýšení filtrace na 45 ml/kg/hod. pozoroval Tonelli trend k dalšímu zlepšení přežití

pacientů v sepsi (20), a proto jsme tuto dávku zvolili pro naše nemocné. Přínos vysokoobjemové hemofiltrace (70 ml/kg/hod. vs. 35 ml/kg/hod.) na prognózu pacientů se septickým šokem a různou tíží AKI je zkoumán v probíhající studii IVOIRE (high Volume in Intensive caRE), na jejíž výsledky čekáme.

Extrakorporální clearance Cl_{CVVH} dosáhla v případě našich nemocných $42,59 \pm 9,26$ ml/min, což by odpovídalo renální eliminaci VAN u pacientů s lehkým poškozením ledvin (21). Volba poměru prediluční a postdiluční substituce (50%: 50%) zajistila při CVVH stabilizovanou hodnotu Sc membrány hemofiltru, a tím i pravděpodobně vyrovnanou eliminační kapacitu pro VAN po celých 24 hod.

Vzhledem k popisované značné interindividuální variabilitě Sc a nedostatečné korelaci mezi predikovaným a skutečným množstvím VAN odstraněným při CRRT, je monitorování jeho hladin u kriticky nemocných nezbytné (22). Nejen stanovení C_{min} , ale i volba dalšího odběru by mohla být přínosná. Časový interval 6 hodin po podání úvodní dávky se nám jeví pro CRRT jako praktický s ohledem na možnost odhadu C_{min} v dostačeném předstihu, poskytujícím čas na úpravu následující dávky, resp. dávkovacího intervalu. Obavy z nefrotoxicity VAN v průběhu CRRT by neměly být, zvláště při monoterapii, přeceňovány, protože práce hodnotící souvislost mezi různými vrcholovými koncentracemi, léčebnými kombinacemi a dalšími rizikovými faktory a manifestací vankomycinové nefrotoxicity nepřinesly zatím jednoznačné výsledky (6).

Díky dobré kvantitativní citlivosti suspektních patogenů byl u našich nemocných předpoklad adekvátní účinnosti léčby VAN, když 80% všech pacientů, včetně dvou třetin s méně závažným poškozením ledvin, dosáhlo během prvních 24 hodin léčby cílové hodnoty $AUC/MIC_{90} \geq 400$. A to přestože C_{min} VAN byla adekvátní jen u 27% nemocných (průměrná C_{min} VAN $8,57 \pm 2,66$, medián 9,20 s rozmezím 3,18 až 11,70 mg/l).

V případech nižší citlivosti mikrobů by se klinické účinnosti léčby dalo pravděpodobně dosáhnout jen při MIC = 1 mg/l, a to až po zvýšení úvodní dávky VAN o 0,5 g nebo při zkrácení dávkovacího intervalu na 1,0 g po 8 hodinách u pacientů I/AKI, resp. 1,0 g po 12 hod. ve stadiu F/AKI. U pacientů s MIC ≥ 2 mg/l by VAN zřejmě neměl být vůbec podáván. K podobným závěrům dospěl Decker a kol. při hodnocení PK/PD ukazatelů u pacientů s nezvratným selháním ledvin, kteří byli dialyzováni formou krátkých denních hemodialýz (23).

Závěr

Pro úspěšnou léčbu sepse je rozhodující dosažení účinných sérových koncentrací správně zvoleného ATB během prvních několika hodin podávání. Výsledky naší studie dokazují, že léčbu VAN u pacientů v sepsi podstupujících CRRT je třeba zahajovat neredukovanými dávkami i při závažné poruše funkce ledvin, protože obvykle používané redukované dávkování nevede u těchto kriticky nemocných k adekvátní C_{min} během prvních 24 hodin léčby. Poddávkováním jsou ohroženi zejména pacienti ve stadiu I/AKI s částečně zachovanou diurézou. Současně ale naše výsledky naznačují, že spoléhání se pouze na hodnoty C_{min} nemusí ještě při neznalosti individuálních mikrobiálních parametrů zajistit účinnou léčbu. I intenzifikované dávkování VAN by bylo pravděpodobně efektivní jen při MIC₉₀ vyvolávajících patogenů ≤ 1 mg/l. Provádění terapeutického monitorování při léčbě VAN se jeví u kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin a probíhající CRRT jako nezbytné.

Podpořeno grantem IGA MZČR NS10309.

Literatura

1. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clinical Nephrology* 2007; 67 (5): 267–284.

2. Trotman RL, Willimson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clinical Practice* 2005; 41: 1159–1166.

3. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42 (Suppl 1): 35–39.

4. Moellering, RC Jr. Vancomycin: a 50-years reassessment. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 1): 3–4.
5. Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 193–200.
6. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of 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.
7. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422–427.
8. Murray PT, Liu KD. Acute kidney injury and critical care nephrology: management of renal replacement therapy in acute kidney injury. *NephSAP* 2011; 10 (3): 242–247.
9. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. In Suzuki H, Hirasawa H. *Acute blood purification. Contributions to nephrology*, vol. 166, Karger 2010: 73–82.
10. Matějovič M, Raděj J. Dávkování antibiotik u kriticky nemocných s potřebou náhrady funkce ledvin – složitá teorie, empirická praxe. *Postgraduální nefrologie* 2011; IX (3): 41–44.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. 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.
12. Choi G, Gomersall CH, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37 (7): 2268–2282.
13. Schentag JJ. Antimicrobial action and pharmacokinetics/pharmacodynamics: the use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J Chemother* 1999; 11 (6): 426–439.
14. Schück O, Teplan V, Marečková O, Skibová J, Stollová M. Estimation of glomerular filtration rate based on the modification of Diet in Renal Disease equation in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Pres Res* 2005; 28 (1): 63–67.
15. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 915–919.
16. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clinical Nephrology* 2007; 67: 267–284.
17. 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.
18. Jun M, Lambers Heerspink HJ, Ninomiya T, et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 956–963.
19. Kellum JA, Ronco C. Dialysis: results of RENAL-what is the optimal CRRT target dose? *Nature Reviews Nephrology* 2010; 6: 191–192.
20. 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: 875–885.
21. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1988; 32: 848–852.
22. Bouman CSC, van Kan HJM, 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: 2013–2019.
23. Decker BS, Kays MB, Chambers M, Kraus MA, Moe SM, Sowinski KM. Vancomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics during short daily hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1981–1987.

MUDr. Jana Zahálková, Ph.D.

*Středomoravská nemocniční a.s., Nemocnice Šternberk
Jívavská 20, 785 01 Šternberk
jana.zahalkova@nemstbk.cz*
