

Modyfikowanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne antybiotykoterapii w ciężkiej sepsie

Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antibiotic therapy in severe sepsis

Wiesława Duszyńska

Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ABSTRACT

The antibiotic treatment of severe sepsis poses an increasing challenge in ICU. The multidrug resistance and diverse pharmacokinetics of antibiotics requires a different approach on antibiotic therapy because of the inadequate serum antibiotic levels found in ICU patients. The current guidelines or recommendations of antibiotic treatment take into account the pharmacokinetic parameters in determining the proper dosage. The recommended antibiotic treatment of severe sepsis requires daily assessment and dosage adjustment based on measurements of antibiotic concentrations in order to optimize the treatment.

Key words: severe sepsis, antibiotic treatment, PK/PD modelling

Słowa kluczowe: ciężka sepsa, antybiotykoterapia, modyfikowanie PK/PD

Anestezjologia Intensywna Terapia 2012, tom XLIV, nr 3, 178–185

Aktualne wytyczne i zalecenia organizacji międzynarodowych dotyczące leczenia ciężkich zakażeń, szczególnie u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii, wskazują na użyteczność, potrzebę lub konieczność prowadzenia terapii monitorowanej i modyfikowanej na podstawie parametrów farmakokinetycznych antybiotyków, pomiarów ich stężeń w surowicy i wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC, *minimal inhibitory concentration*) [1, 2, 3, 4, 5]. Antybiotykoterapia monitorowana i modyfikowana, nazywana także modelowaniem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym (PK/PD modeling) lub terapeutycznym monitorowaniem leku (TDM, *therapeutic drug monitoring*) [6, 7, 8], jest zaawansowaną metodą racjonalnej antybiotykoterapii. Uwzględnia ona takie elementy jak skuteczność, bezpieczeństwo, obniżenie kosztów leczenia oraz minimalizację ryzyka narastania oporności w celu jak najdłuższego utrzymania skuteczności stosowanych antybiotyków.

W praktyce klinicznej ten sposób antybiotykoterapii wymaga współpracy doświadczonego klinicysty z mikrobiologiem (oznaczanie wartości MIC) i farmakologiem klinicznym (ozna-

czanie stężeń antybiotyku i obliczanie wybranych parametrów farmakokinetycznych, na przykład pola pod krzywą [AUC, *area under the curve*] zmieniającego się stężenia leku w czasie 24 godzin — AUC_{24} , ustalanie kolejnej dawki i odstępów między dawkami, także za pomocą nomogramów lub programów farmakokinetycznych w przypadku gdy standardowe dawki są zawyżone lub zaniżone). Na skuteczność antybiotykoterapii składa się efekt kliniczny, mikrobiologiczny i farmakologiczny. Kliniczny efekt antybiotykoterapii jest określany wyleczeniem, poprawą kliniczną lub brakiem poprawy (utrzymywanie się objawów klinicznych lub progresja) i zależy od wielu czynników, między innymi cech samego antybiotyku, parametrów fizjologicznych i biochemicznych chorego, wrażliwości patogenu, sposobu podania leku. Mikrobiologiczny efekt antybiotykoterapii określa wpływ leku na patogen powodujący eradykację, kolonizację lub nową kolonizację/zakażenie. Farmakologiczny efekt antybiotykoterapii jest określany przez losy antybiotyku w organizmie (wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub biotransformację i wydalanie), a także interakcje i działania niepożądane.

Zmiany parametrów fizjologicznych i biochemicznych, do których zachodzi u chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, takie jak: spadek ciśnienia tętniczego, rzutu minutowego serca, wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, zastój żylny, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, hipo- lub hiperwoleミア, obniżenie stężenia białek (w tym albumin) we krwi, podwyższenie stężenia bilirubiny, niewydolność nerek i/lub wątroby zmieniają parametry farmakokinetyczne antybiotyków. Dodatkowo stosowanie amin katecholowych, leków moczopędnych, urządzeń wspomagających czynność niewydolnych narządów, poprzez wpływ na wyżej wymienione parametry nie pozwala przewidzieć stężenia antybiotyków w ustroju [9].

Wśród parametrów farmakokinetycznych (PK, *pharmacokinetics*) w praktyce klinicznej znaczenie mają: objętość dystrybucji (V_d), czas półtrwania ($T_{1/2}$), procent wiązania z białkami (PB), rodzaj metabolizmu i aktywność metabolitów, droga wydalania, penetracja do miejsca zakażenia, powinowactwo do wody lub tłuszczu [9, 10, 11, 12]. Największy wpływ zaburzeń fizjologicznych obecnych u krytycznie chorych na parametry farmakokinetyczne obserwuje się w odniesieniu do antybiotyków hydrofilnych (aminoglikozydów, beta-laktamów, glikopeptydów, kolistyny). Zmiany PK wynikają ze wzrostu objętości dystrybucji i klirensu leku, co przekłada się na niższe stężenia leku w surowicy. W przypadku antybiotyków lipofilnych, zmiany objętości dystrybucji są mniej zaznaczone, lecz wpływ na klirens leku może być podobny [12]. Antybiotykoterapia monitorowana i modyfikowana uwzględnia parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne antybiotyku warunkujące największe prawdopodobieństwo wystąpienia korzystnego efektu kli-

nicznego przy minimalizacji działań toksycznych. Polega ona również na stosowaniu odpowiednio krótkiej terapii, dając dodatkowo korzystne skutki farmakoekonomiczne. Bierze pod uwagę czynniki wpływające na narastanie oporności szczepów w trakcie leczenia (uzyskanie odpowiedniego stężenia leku w miejscu zakażenia, unikanie wahań jego stężeń oraz występowania stężeń subterapeutycznych). Zasady modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego, opierając się na współczynnikach przypisanych różnym antybiotynom (PD [*pharmacodynamics*], indeksach farmakodynamicznych) lub ich grupom, pozwalają uzyskać najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania spodziewanego efektu klinicznego [6, 7, 8, 13, 14, 15]. Biorąc pod uwagę rodzaj aktywności i uwzględniając parametry PK/PD podzielono antybiotyki na trzy grupy. W grupie pierwszej przewidywany efekt kliniczny antybiotyku jest uwarunkowany wartością stężenia maksymalnego, w grupie drugiej — czasem, w którym stężenie antybiotyku utrzymuje się powyżej wartości MIC, zaś w grupie trzeciej dodatkowo czasem, w którym stężenie utrzymuje się powyżej wartości MIC ale zależy od wartości pola pod krzywą zmieniającego się stężenia antybiotyku w czasie. W tabeli 1 przedstawiono antybiotyki/chemioterapeutyki i przypisane im współczynniki farmakodynamiczne [11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Wartości indeksów farmakodynamicznych nie są jednoznacznie ustalone. Niektóre antybiotyki wymagają uwzględnienia dwóch współczynników, dla niektórych proponowane jest także uwzględnienie stężenia minimalnego lub stacjonarnego (C_{ss}) [11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Największa przewidywana skuteczność kliniczna antybiotyku (odsetek czasu, jaki stężenie frakcji

Tabela 1. Podział antybiotyków/chemioterapeutyków uwzględniający parametry farmakokinetyczne i indeksy farmakodynamiczne

Grupa	Leki	Indeks PD
I	Aminoglikozydy Fluorochinolony Kolistyna Ketolidy Metronidazol Echinokandyny Polieny	C_{peak}/MIC
II	Penicyliny Cefalosporyny Karbapenemy Aztreonam Linkozamidy Trimetoprim/sulfametoksazol Flucytozyna	%T > MIC
III	Fluorochinolony Azytromycyna Glikopeptydy Tetracyklina Tygocyklina Triazole	AUC_{24}/MIC

wolnej antybiotyku pozostaje na poziomie powyżej MIC) ustalona dla efektu bakteriostatycznego/bakteriobójczego wynosi dla penicylin > 30/50%, cefalosporyn i monobaktamów > 40/70%, karbapenemów > 20/40% [6, 15, 20]. Na podstawie dotychczasowych badań przedklinicznych i klinicznych wiadomo, że stosowanie antybiotyków beta-laktamowych daje najwyższe prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego wtedy, gdy stężenie ich frakcji wolnej w surowicy przewyższa MIC przez 100% czasu między dawkami w przypadku zakażeń pałkami Gram-ujemnymi i przez co najmniej 40–60% czasu w przypadku zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi, a wartość C_{ss}/MIC wynosi 4–5 [6]. Biorąc pod uwagę teoretyczne podstawy monitorowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego, antybiotyki beta-laktamowe powinny uzyskać lepszą skuteczność kliniczną gdy podawane będą we wlewach przedłużonych lub ciągłych (CI, *continuous infusion*). Zapewniają one lepszą stabilność stężenia stacjonarnego przez dłuższy czas. W retrospektywnym badaniu porównano skuteczność piperacyliny w połączeniu z tazobaktamem stosowanej we wlewie 4-godzinny (3,375 g trzy razy na dobę) lub we wlewie 30-minutowym (3,375 g co 4 lub 6 godzin) w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*. Jedynie w grupie krytycznie chorych (punktacja w skali APACHE II [*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*] ≥ 17 pkt.) stwierdzono, że śmiertelność w 14. dobie była znacznie niższa u chorych, u których stosowano wlew przedłużony (12,2% v. 31,6%; $p = 0,04$) [25]. W licznych badaniach klinicznych u chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym obserwowano większą skuteczność kliniczną, częstszą eradykację patogenów, lepszą aktywność wobec szczepów wieloopornych (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), zredukowanie narastania oporności oraz zmniejszenie kosztów przy stosowaniu ciągłych wlewów dożylnych antybiotyków [25, 26, 27, 28, 29, 30]. W trzech badaniach porównujących wlew ciągły i przerywany (II, *intermittent infusion*) antybiotyków beta-laktamowych stosowanych w leczeniu zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP, *ventilator-associated pneumonia*) wykazano większą skuteczność kliniczną w przypadku wlewów ciągłych. Skuteczność kliniczna CI v. II w przypadku meropenemu wynosiła 90,47% v. 59,57% [29], w przypadku ceftazydymu 89,3% v. 52,3% [30], a w przypadku piperacyliny/tazobaktamu 88,9% v. 40% (gdy MIC wynosiło $8 \mu\text{g mL}^{-1}$) i 87,5% v. 16,7% (gdy MIC wynosiło $16 \mu\text{g mL}^{-1}$) [28]. W innym badaniu, na podstawie symulacji Monte Carlo na populacyjnym modelu farmakokinetycznym 2000 krytycznie chorych, wykazano większe prawdopodobieństwo przewidywanej skuteczności klinicznej piperacyliny/tazobaktamu podawanej we wlewie ciągłym w dawce dobowej (DD, *daily dose*) 16,0/2,0 g w porównaniu z podażą metodą wlewów przerywanych (4,0/0,5 g co 6 godzin), które wynosiło odpowiednio 93% i 53% [31]. W metaanalizie

9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją nie stwierdzono, by wlewy ciągłe zwiększały przeżycie w porównaniu z wlewami przerywanymi, krótkotrwałymi [26]. Standardowe dawkowanie antybiotyków we wczesnej fazie wstrząsu septycznego nie zapewnia jednak ich odpowiedniego stężenia [32, 33], dlatego wlew ciągły, poprzedzony odpowiednią dawką nasycającą, może skutkować poprawą efektu klinicznego i mikrobiologicznego [28, 29].

Jedynym antybiotykiem beta-laktamowym zarejestrowanym w Polsce do podawania we wlewie przedłużonym (do leczenia VAP) jest doripenem. Światowe Towarzystwo Chirurgii Stanów Nagłych (WSES, *World Society of Emergency Surgery*) w leczeniu zakażeń wewnątrzbrzusnych zaleca stosowanie piperacyliny, piperacyliny z tazobaktamem, imipenemu, meropenemu, teikoplaniny, amoksycyliny z kwasem klawulanowym w przedłużonym wlewie dożylnym lub wlewie ciągłym, poprzedzonym dawką nasycającą (CI dotyczy piperacyliny z tazobaktamem, teikoplaniny) [34]. Biorąc pod uwagę czas stabilności roztworów antybiotyków w temperaturze pokojowej, wiele beta-laktamów można teoretycznie podawać we wlewie przedłużonym lub ciągłym, uwzględniając zasady terapii *off label*. Praktycznym przełożeniem podstaw teoretycznych poprawy skuteczności klinicznej antybiotyków beta-laktamowych jest stosowanie ich zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), przy jednoczesnym wyborze jak najkrótszych odstępów między dawkami i wlewu dożylnego (możliwie najdłuższego zgodnego z ChPL i stabilnością antybiotyku w temperaturze pokojowej), a nie iniekcji dożylnych. Oznaczanie stężeń antybiotyków beta-laktamowych metodą HPLC (*high pressure liquid chromatography*) jest trudne i kosztowne. Modyfikacja dawkowania antybiotyków z tej grupy pozostaje raczej przedmiotem badań klinicznych, mających na celu wypracowanie optymalnego dawkowania, szczególnie u chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, leczonych na OIT.

Antybiotyki aminoglikozydowe, chinolony, makrolidy, tetracykliny, glikopeptydy, glicylocykliny, echinokandyny posiadają odmienne indeksy farmakodynamiczne, a przewidywany sukces terapeutyczny zależy od stosunku stężenia szczytowego do MIC (C_{peak}/MIC) i/lub AUC_{24}/MIC [9, 11, 17, 24]. Z powodu dużej toksyczności, nieprzewidywalnych wartości stężeń, czasem także niedoszacowania dawek, monitorowanie stężeń podczas leczenia wankomycyną i aminoglikozydami jest silnie uzasadnione. Metody oznaczania stężeń: immunoenzymatyczna FPIA (*fluorescence-polarization immunoassay*) oraz immunokinetyczna EMIT (*enzyme multiplied immunoassay technique*) są szybkie, łatwe, dostępne i mało kosztowne. Zgodnie z zaleceniami *Infectious Disease Society of America* (IDSA), *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) i *American Society of Infectious Diseases Pharmacists* (ASIDP) monitorowanie i modyfikowanie terapii wankomycyną opiera się na uzyskaniu wartości indeksu far-

makodynamicznego $AUC_{24}/MIC > 400$ i stężenia progowego (C_{trough}) przed podaniem kolejnej dawki równego $15\text{--}20\ \mu\text{g mL}^{-1}$, gdy wartość MIC dla gronkowca złocistego wynosi $\leq 1\ \mu\text{g mL}^{-1}$ [17]. W jednym z badań retrospektywnych, przeprowadzonym na grupie 102 osób nie stwierdzono, by wartość C_{trough} i AUC dla patogenów wywołujących zakażenia miało wpływ na śmiertelność szpitalną. Średnia wartość C_{trough} i AUC_{24} w grupie chorych, którzy przeżyli i nie przeżyli, wynosiła odpowiednio $13,6$ v. $13,9\ \mu\text{g mL}^{-1}$ i 351 v. $354\ \mu\text{g godz. mL}^{-1}$ [35]. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedniego celu terapeutycznego $AUC_{24}/MIC > 400$ i $C_{trough} > 15\ \mu\text{g mL}^{-1}$ wynosiło odpowiednio 100%, 60% i 0% dla patogenów o wartości MIC 0,5, 1,0 i $2,0\ \mu\text{g mL}^{-1}$ [35, 36]. Na podstawie dowodów naukowych stężenie wankomycyny C_{trough} mniejsze niż $10\ \mu\text{g mL}^{-1}$ przyczynia się do wzrostu oporności typu VISA (*vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*). Monitorowanie stężenia wankomycyny jest wskazane, gdy terapia trwa dłużej niż 3–5 dni, istnieje ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek, a celem terapii jest uzyskanie C_{trough} $15\text{--}20\ \mu\text{g mL}^{-1}$ [22]. W nielicznych badaniach wykazywano podobną lub lepszą skuteczność kliniczną dożylnego wlewu ciągłego wankomycyny w porównaniu z krótkotrwałymi wlewami dożylnymi [37, 38] i zmniejszenie kosztów w przypadku stosowania CI [37]. W zaleceniach IDSA i ASIDP stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, by wlew ciągły wankomycyny znacząco poprawiał wyniki leczenia [17]. Brytyjskie wytyczne leczenia przedszpitalnego zapalenia opon mózgowych zalecają stosowanie ciągłego wlewu dożylnego wankomycyny, w dawce $60\ \text{mg kg mc.}^{-1}\ \text{doba}^{-1}$, poprzedzonego dawką nasycającą $15\ \text{mg kg}^{-1}\ \text{TBW}$ (*total body weight*, całkowitej masy ciała) w leczeniu empirycznym, skojarzonym (połączenie z ceftriaksonem lub cefotaksymem), gdy istnieje podejrzenie zakażenia szczepem *Streptococcus pneumoniae* opornym na penicyliny i cefalosporyny oraz w leczeniu celowanym alternatywnym, wraz z ryfampicyną [3]. Stosowanie wankomycyny w leczeniu VAP wywołanego zakażeniem MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) w dawce dobowej $3,0\ \text{g}$ (grupa I: $1,0\ \text{g}$ co 8 godzin) i $2,0\ \text{g}$ (grupa II: $1\ \text{g}$ co 12 godzin) pozwoliło na uzyskanie C_{trough} $15\text{--}20\ \mu\text{g mL}^{-1}$ jedynie u 23,5% leczonych w grupie I i u żadnego w grupie II [39]. W innym badaniu oceniano zastosowanie wankomycyny we wlewie ciągłym, poprzedzonym dawką nasycającą u 206 krytycznie chorych z sepsą, z zastosowaniem symulacji Monte Carlo. Wykazano, że dawka nasycająca wankomycyny $35\ \text{mg kg}^{-1}\ \text{TBW}$ jest niezbędna do szybkiego osiągnięcia stężenia w surowicy $> 20\ \mu\text{g mL}^{-1}$. Standardowa dawka nasycająca $15\ \text{mg kg}^{-1}$ i CI ($35\ \text{mg kg}^{-1}\ \text{TBW}$) u chorych z klirensiem kreatyniny (CL_{Cr}) $> 100\ \text{mL min}^{-1}\ 1,73\ \text{m}^{-2}$ nie zapewniała optymalnego stężenia w surowicy w ciągu pierwszej doby stosowania, a stężenie $< 15\ \mu\text{g mL}^{-1}$ utrzymywało się do 15 godzin. W badaniu wykazano, że dawka dobową $\geq 35\ \text{mg kg}^{-1}$ jest

niezbędna do osiągnięcia celu terapeutycznego u osób z $CL_{Cr} > 100\ \text{mL min}^{-1}\ 1,73\ \text{m}^{-2}$. Przy CL_{Cr} mniejszym niż $50\ \text{mL min}^{-1}\ 1,73\ \text{m}^{-2}$ zastosowanie wyżej wymienionej dawki może powodować wzrost stężenia wankomycyny $> 30\ \mu\text{g mL}^{-1}$, dlatego proponowane jest używanie mniejszych dawek. U chorych z CL_{Cr} 150 i $200\ \text{mL min}^{-1}\ 1,73\ \text{m}^{-2}$ stosowanie wyżej wymienionego sposobu dawkowania nie pozwalało na osiągnięcie odpowiednich wartości AUC_{0-24} , które wynosiło odpowiednio 387 i $293\ \text{mg h L}^{-1}$ [40]. W badaniu oceniającym wpływ małych ($< 1\ \mu\text{g mL}^{-1}$) i dużych ($> 1,5\ \mu\text{g mL}^{-1}$) wartości MIC na skuteczność kliniczną wankomycyny w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc, wykazano lepszą wczesną odpowiedź kliniczną w grupie z małą wartością ($63,9\%$ v. $35,3\%$) lecz ostateczna odpowiedź kliniczna była podobna w obu grupach ($72,2\%$ v. $64,7\%$). Częstość nawrotów zakażenia była znacząco większa w grupie z większą wartością MIC, wynosząc odpowiednio $29,6\%$ v. $6,9\%$ [24]. W innym badaniu stwierdzono, że odsetek niepowodzeń klinicznych po zastosowaniu wankomycyny był różny w zależności od wartości MIC 0,5, 1,0, $2,0\ \mu\text{g mL}^{-1}$ i wynosił odpowiednio 22%, 27% i 51% [41].

W przypadku zakażenia o etiologii MRSA z wartością MIC dla wankomycyny $\geq 2\ \mu\text{g mL}^{-1}$, standardowe dawkowanie wankomycyny nie zapewnia uzyskania optymalnych stężeń i odpowiednich wartości indeksów farmakodynamicznych (u chorych z prawidłową czynnością nerek), wobec czego należy rozważyć alternatywne metody leczenia [17]. W publikacjach podkreślany jest korzystny profil bezpieczeństwa linezolidu, brak konieczności monitorowania stężeń i modyfikowania dawkowania w niewydolności nerek czy wątroby. Badanie farmakokinetyki linezolidu z udziałem 16 krytycznie chorych z zapaleniem płuc związanym z VAP wykazało niemal 100-procentową penetrację linezolidu do płynu pokrywającego nabłonek pęcherzyków płucnych (ELF, *epithelial lining fluid*). Stwierdzono jednocześnie, że linezolid uzyskiwał optymalne stężenie w surowicy i płucach (mierzone w ELF) na poziomie $> 4\ \mu\text{g mL}^{-1}$ przez 70–100% czasu między kolejnymi dawkami [42]. W innym badaniu penetracja wankomycyny do płuc (określana stężeniem leku w ELF) wynosiła 18% stężenia w surowicy [43] i 24–41% (mierzona w homogenatach całej tkanki płuc) [44].

W ostatnich latach coraz bardziej podkreślana jest konieczność monitorowania leczenia teikoplaniną. Generalnie akceptowane jest stężenie $C_{trough} > 10\ \text{mg L}^{-1}$ dla ciężkich zakażeń, lecz powinno być podwyższone do $20\ \text{mg L}^{-1}$ w przypadku zapalenia wsierdza, zakażeń kości i protez [18, 45].

Miarą skuteczności klinicznej aminoglikozydów jest uzyskanie wartości współczynnika C_{peak}/MIC na poziomie 8–10/12. Biorąc pod uwagę teoretyczne przesłanki skuteczności klinicznej, aminoglikozydy podawane są zwykle w jednorazowej dawce dobowej, także ze względu na posiadany efekt poantybiotykowy. W praktycznym zastosowaniu

ważne jest monitorowanie stężenia C_{trough} , gdyż uznano, że ma ono związek z toksycznością tej grupy leków (w przypadku amikacyny nie powinno być wyższe niż 5 mg L^{-1}) [33, 46]. W wielośrodkowym badaniu pochodzącym z Brukseli, oceniającym skuteczność ponadstandardowej dawki nasycającej amikacyny ($25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ TBW}$) u 78 osób z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym, na podstawie stężeń w surowicy wykazano, że cel terapeutyczny ($C_{peak}/\text{MIC} > 8$) dla patogenów o wartości MIC $8 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ osiągnięto u 70% leczonych [33]. W przeprowadzonym w naszym ośrodku wstępnym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania amikacyny i netylmycyny u chorych z sepsą wykazano, że standardowa dawka amikacyny zapewniała osiągnięcie celu terapeutycznego u wszystkich chorych jedynie dla patogenów z wartością MIC $2 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ i u 73% chorych dla patogenów o wartości MIC $4 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$. Jedynie u 9% chorych leczonych amikacyną w dawce $25\text{--}28 \text{ mg kg}^{-1}$ skorygowanej masy ciała na dobę, C_{peak} było większe niż $64 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, czyli zapewniało optymalny indeks farmakodynamiczny dla patogenów o wartości MIC $8 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$. Standardowe dawki netylmycyny zapewniały optymalny indeks farmakodynamiczny u 89% chorych zakażonych patogenami o wartości MIC $1 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ i u 11% chorych z zakażeniem patogenami o wartości MIC $2 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ [47].

Aktualne badania kliniczne oceniające prawdopodobieństwo skuteczności klinicznej kolistyny wobec wieloopornych pałeczek Gram-ujemnych, po zastosowaniu dawki standardowej ($6 \text{ mln jm. doba}^{-1}$) wskazują na niedoszacowanie dawek kolistyny u ciężko chorych z VAP. Oceny dokonywano na podstawie stężeń w surowicy C_{ss} ($1,03\text{--}2,21 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) i BAL (*bronchoalveolar lavage*) (stężenie niewykrywalne) oraz zbyt małych wartości parametrów PD (C_{peak}/MIC oraz $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$) [48].

Mimo że w przypadku leków przeciwwgrzybiczych próbuje się znaleźć odpowiednie indeksy farmakodynamiczne, w celu poprawy skuteczności klinicznej, modyfikacji dawki na podstawie pomiarów stężeń i MIC, to obecnie jedynie modyfikowanie dawek worikonazolu na podstawie pomiarów stężeń znajduje uzasadnienie kliniczne [22, 23]. Skuteczność kliniczną trójazoli określa wartość $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC} > 25$ (gdy interpretuje się MIC na podstawie kryteriów CLSI [*Clinical and Laboratory Standards Institute*]) lub $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC} > 100$ (gdy interpretacja MIC opiera się o kryteria EUCAST [*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*]) [21, 22, 23].

Monitorowanie stężenia antybiotyków w miejscu zakażenia, ze względu na duże koszty techniki badawczej (mikrodializa) i trudności w wykonywaniu badań pozostają jedynie przedmiotem badań klinicznych i służą ustaleniu stopnia (odsetka) penetracji do danej przestrzeni organizmu [49, 50]. Wśród licznych prac dotyczących penetracji antybiotyków do różnych przestrzeni organizmu u krytycznie chorych na uwagę zasługują badania obejmujące cho-

rych z VAP. Stężenie stacjonarne frakcji wolnej ertapenemu w surowicy i ELF po 2 dniach leczenia dawką dobową $1,0 \text{ g}$ przewyższało wartość MIC_{90} dla wszystkich potencjalnych patogenów wczesnych postaci VAP przez 50–100% czasu między kolejnymi dawkami, a współczynnik penetracji (C_{sur}/C_{ELF}) wynosił $0,30\text{--}0,4$ [51]. W innych badaniach współczynnik penetracji do płuc (C_{sur}/C_{ELF}) piperacyliny wynosił $0,4\text{--}0,5$; tazobaktamu $0,65\text{--}0,85$ (oceniano CI piperacyliny z tazobactamem w DD $12,0/1,5 \text{ g}$ i $16,0/2,0 \text{ g}$ poprzedzone dawką nasycającą $4/0,5 \text{ g}$) [52]; cefepimu $1,0$ (oceniano CI w DD $4,0 \text{ g}$ poprzedzony dawką nasycającą $2,0 \text{ g}$) [53]; lewofloksacyny $> 1,0$ (zarówno przy DD $0,5 \text{ g}$ podawanej raz na dobę, jak i przy dawkowaniu $0,5 \text{ g}$ co 12 godzin) [54].

Monitorowanie stężeń antybiotyków w miejscu zakażenia ma wiele ograniczeń metodologicznych, anatomicznych, a także fizjologicznych i nie znalazło do chwili obecnej zastosowania w codziennej praktyce klinicznej do modyfikowania dawkowania. Godny podkreślenia z punktu widzenia terapii monitorowanej i modyfikowanej jest fakt, że niektóre antybiotyki/chemioterapeutyki wymagają korekty dawkowania w niewydolności nerek, niewydolności wątroby, otyłości, przy stosowaniu terapii nerkozastępczej [10, 11, 12, 13, 55, 56]. Klirens kreatyniny koreluje z wydalaniem niektórych antybiotyków przez nerki, a korekta dawkowania na podstawie CL_{Cr} jest powszechnie uznawana. Ocena klirensu kreatyniny i filtracji kłębuszkowej (GRF, *glomerular filtration rate*) za pomocą wzorów Cockrofta-Gaulta czy MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) u krytycznie chorych z prawidłowym stężeniem kreatyniny powoduje zaniżanie wartości klirensu i nie identyfikuje osób z podwyższonym klirensiem nerkowym (ARC, *augmented renal clearance*) $> 130 \text{ ml min}^{-1} 1,75 \text{ m}^2$ [57]. Stosowanie standardowych dawek antybiotyków u chorych z podwyższonym ARC może być przyczyną osiągnięcia zbyt małych stężeń leków, selekcji szczepów opornych oraz niepowodzeń terapeutycznych [58]. U chorych z niewydolnością nerek, w celu uniknięcia toksyczności wymagane jest zmniejszenie dawek antybiotyków beta-laktamowych. Leczenie aminoglikozydami w niewydolności nerek wymaga podania maksymalnej dobowej dawki nasycającej (także przy stosowaniu ciągłej terapii nerkozastępczej) [59] i dawek podtrzymujących na podstawie TDM. Często także konieczne jest wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami do 36–48 godzin [16]. Leczenie wankomycyną przy współistniejącej niewydolności nerek wymaga monitorowania stężenia C_{trough} [16, 17]. Stosowanie dawki wankomycyny $0,75 \text{ g}$ podawanej co 12 godzin w czasie ciągłej żyłno-żyłnej hemodiafiltracji (CVVHDF) pozwalało na uzyskanie odpowiedniego dla chorych z sepsą stężenia, jednak obserwowano także kumulację leku, a średnia wartość C_{trough} wynosiła $19,2 \pm 5,2 \text{ mg L}^{-1}$ [60]. W przypadku antybiotyków lipofilnych z częściowym wydalaniem nerkowym, zmniejszenia dawki w niewydolności

nerek wymagają fluorochinolony oraz linkomycyna [16]. Do dawkowania leków wydalanych drogą nerek u osób wymagających ciągłego leczenia nerkozastępczego proponowane są różne metody oparte na wyliczeniach farmakokinetycznych, uwzględniające między innymi klirens nerkowy, pozanerkowy, pozaustrojowy leku, a czasem stężenie w surowicy [56] lub dawkowanie wyłącznie na podstawie TDM. Duży klirens nerkowy mają beta-laktamy (wyjątek stanowią ceftriakson, cefoperazon, oksacylina), aminoglikozydy, wankomycyna. Z kolei duży klirens pozanerkowy mają makrolidy, amfoterycyna B, linkozamidy. W przypadku stosowania terapii nerkozastępczej uwzględnia się także klirens pozaustrojowy leku (CL_{CRRT}). Modyfikacji dawki w tej sytuacji wymagają antybiotyki których frakcja pozaustrojowa klirensu leku (CL_{CRRT}/CL_{Total}) jest $\geq 0,25$ [61].

Zmian dawkowania mogą wymagać także antybiotyki, które w dużym stopniu wiążą się z białkami i leki z małą objętością dystrybucji w przypadku osób poddawanych zabiegom plazmaferezy [62]. Nieliczne dane na temat zmian parametrów farmakokinetycznych antybiotyków u otyłych wskazują na zwiększenie objętości dystrybucji aminoglikozydów, wankomycyny i całkowitego klirensu wankomycyny. Wzór Cockrofta-Gaulta z zastosowaniem TBW zawyża wartość CL_{Cr} , dlatego w celu dokładniejszej oceny CL_{Cr} u chorych otyłych proponowane jest używanie równania Salazar-Corcoran. W grupie osób z otyłością sugerowane jest dawkowanie aminoglikozydów, beta-laktamów, ciprofloksacyny na podstawie skorygowanej masy ciała (ABW, *adjusted body weight*); wankomycyny, daptomycyny, chinopristyny-dalfopristyny, konwencjonalnej amfoterycyny B na podstawie TBW; erytromycyny, lipidowej formy amfoterycyny B, acyklowiru na podstawie idealnej masy ciała (IBW, *ideal body weight*). Dla antybiotyków beta-laktamowych proponowany jest współczynnik korekcji 0,3, dla aminoglikozydów 0,4, dla ciprofloksacyny 0,45 [63]. Sugeruje się ponadto zwiększanie dawki cefazoliny w profilaktyce chirurgicznej do 2,0 g, zwiększanie dawki flukonazolu, zredukowanie o 25% dawki daptomycyny [63]. U otyłych ustalenie dawki na podstawie klirensu kreatyniny zalecane jest w przypadku imipenemu/cilastatyny, piperacyliny/tazobaktamu, tikarcyliny/kwasu klawulanowego, ceftazydymu, cefuroksymu, lewofloksacyny. Tygocyklina, linezolid, azytromycyna, aztreonam nie wymagają zmiany dawkowania w tej grupie chorych [63].

Ocenie klinicznej poddawane były także antybiotyki podawane drogą wziewną. W badaniach zakładano, że ta droga podaży leków może wiązać się z korzystnymi następstwami, takimi jak możliwość osiągnięcia dużego stężenia w miejscu zakażenia lub mniejsze ryzyko wystąpienia działań toksycznych. Badaniom poddawano chorych wentyloowanych mechanicznie, którym podawano aminoglikozydy i kolistynę, a także ceftazydym, wankomycynę, aztreonam,

amfoterycynę B [64, 65, 66]. Amikacyna podawana w trwającej 30–45 minut nebulizacji w grupie 28 wentyloowanych mechanicznie chorych z VAP osiągała w 3. dniu podawania duże stężenia w ELF (976,07 $\mu\text{g mL}^{-1}$), dziesięciokrotnie przekraczające wartość MIC_{90} dla szczepu *Pseudomonas aeruginosa* i małe stężenia w surowicy (0,85 $\mu\text{g mL}^{-1}$) [65]. Zastosowanie kolistyny w nebulizacji (DD 1,5–6 mln jm.) wraz z podawanymi dożylnie antybiotykami aktywnymi wobec wieloopornych szczepów *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* izolowanych od 8 chorych z zapaleniem płuc było zarówno dobrze tolerowane, jak i skuteczne, gdyż 7 z 8 leczonych przeżyło. Analiza sześciu badań klinicznych oceniających zastosowanie kolistyny jako leku wspomagającego antybiotykoterapię dożylną, podawanego w nebulizacji chorym wentyloowanym w leczeniu zapalenia płuc oceniona była jedynie pod kątem skuteczności klinicznej i/lub mikrobiologicznej, obserwowanej u ponad 80% leczonych [64]. Ceftazydym i amikacyna podawane w nebulizacji miały podobną skuteczność kliniczną i mikrobiologiczną do stwierdzanej przy podawaniu tych samych antybiotyków drogą dożylną. Ustalenie roli wziewnej antybiotykoterapii w monoterapii VAP wymaga jednak dalszych badań [64].

Piśmiennictwo:

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
2. Solomkin JS, Mazurski JE, Bradley JS, et al.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the SIS and IDSA 2010. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 134–164.
3. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, et al.: for the EFNS Task Force: EFNS guidelines on the management of community — acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649–659.
4. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, et al.: JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 42–47.
5. Otsuki M, Hirota M, Arata S, et al.: Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3314–3323.
6. Drusano GL: Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug". *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 289–300.
7. Nicolau DP: Pharmacodynamic optimization of β lactams in the patient care setting. *Crit Care* 2008; 12 (supl. 4): S2.
8. Tze-Peng Lim, Garey KW, Tam VH: Pharmacokinetic/pharmacodynamic antimicrobial individualization and optimization strategies. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10: 9–13.
9. Pea F, Viale P, Furlanut M: Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1009–1034.
10. Pai MP, Bearden DT: Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 1081–1091.
11. Pea F: Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 997–1023.
12. Roberts J, Lipmann J: Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 840–851.
13. Pea F, Viale P: Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care* 2009; 13: 214.
14. Pea F, Viale P: The antimicrobial therapy puzzle :could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of

- appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1764–1771.
15. *Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL*: Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1320–1332.
 16. *Varghese JM, Roberts JA, Lipman J*: Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe septic and septic shock. *Crit Care Clin* 2011; 27: 19–34.
 17. *Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al.*: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the IDSA, ASHSP, ASIDP. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325–327.
 18. *Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M*: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 971–975.
 19. *Rotschafer JC, Ullman MA, Sullivan CJ*: Optimal use of fluoroquinolones in intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2011; 27: 95–106.
 20. *Roberts JA, Lipman J*: Antimicrobial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 755–773.
 21. *Bellman R*: Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimicrobials. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2: 37–58.
 22. *Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW*: Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008; 21: 580–586.
 23. *Smith J, Andes D*: Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 1–5.
 24. *Choi EY, Huh JW, Lim Ch-M, et al.*: Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2011; 37: 639–647.
 25. *Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL*: Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 357–363.
 26. *Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME*: Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 581–589.
 27. *Duszyńska W, Taccone FS, Switala M, et al.*: Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 153–158.
 28. *Lorente L, Palmero S, Iribarren J, Galvan R, Garcia C, et al.*: Piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion for the treatment of nosocomial pneumonia. *Crit Care* 2009; 13(Suppl. 1): P 311 doi:10.1186/cc7475
 29. *Lorente L, Lisset L, Martin MM, Jimenez A, Mora MM*: Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 219–224.
 30. *Lorente L, Jimenez A, Palmero S, Jimenez JJ, Iribarren JI, Santana M, et al.*: Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther* 2007; 29: 2433–2439.
 31. *Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J*: First-dose and steady-state population pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 156–163.
 32. *Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, et al.*: Insufficient B-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 2010; 14: R 126.
 33. *Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, et al.*: Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R53 (doi:10.1186/cc8945).
 34. *Sartelli M, Viale P, Koike K, et al.*: WSES consensus conference: Guidelines for the first-line management of intra abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery* 2011; 6: doi:10.1186/1749-7922-6-2.
 35. *Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al.*: Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 2006; 130: 947–955.
 36. *Mohr JF, Murray BE*: Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1536–1542.
 37. *Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al.*: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460–2467.
 38. *Stepan M, Chytrá I, Pelnar P, Bergerova T, Kasal E, Zidkova A, Prádl R*: Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent administration of vancomycin in critical care. *Critical Care* 2009; 13(Suppl. 1): P306 (doi:10.1186/cc7470).
 39. *Patanwala AE, Norris CJ, Nix DE, Kopp BJ, Erstad BL*: Vancomycin dosing for pneumonia in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2009; 67: 802–804.
 40. *Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent J-L, Jacobs F, Lipman J*: Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2704–2709.
 41. *Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, et al.*: Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1700–1705.
 42. *Bosseli E, Breilh D, Rimmele T, et al.*: Pharmacokinetic and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1529–1533.
 43. *Lamer C, de Beco V, Soler P, et al.*: Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 281–286.
 44. *Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al.*: Penetration of vancomycin into human lung tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 38: 865–869.
 45. *Schaison G, Graninger W, Bouza E*: Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother* 2000; 12: 26–33.
 46. *Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H*: Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 674–681.
 47. *Duszyńska W, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Kübler A*: Ocena proponowanych dawek aminoglikozydów u pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym — raport wstępny. *Sepsis* 2011; 4: 271–279.
 48. *Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, et al.*: Steady-State pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after iv colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010; 138: 1333–1339.
 49. *Roberts JA, Lipman J*: Tissue distribution of beta-lactam antibiotics: continuous versus bolus dosing. *J Pharm Pract Res* 2009; 39: 219–222.
 50. *Theuretzbacher U*: Tissue penetration of antibacterial agents: how should this be incorporated into pharmacodynamic analysis? *Current Opinion of Pharmacology* 2007; 7: 498–504.
 51. *Bosselli E, Breilh D, Saux M-C, Gordien J-B, Allaouchiche B*: Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 2059–2062.
 52. *Bosselli E, Breilh D, Canesson M*: Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med* 2004; 30: 976–979.
 53. *Bosselli E, Breilh D, Dufflo F, et al.*: Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31: 2102–2106.
 54. *Bosselli E, Breilh D, Rimmele T, et al.*: Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 104–109.
 55. *Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL*: Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *CID* 2005; 41: 1159–1166.
 56. *Choi G, Gomersall ChD, Tian Q, Joyn GM, Li A, Lipman J*: Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2010; 30: 195–212.
 57. *Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al.*: A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011; 15: R139.
 58. *Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J*: Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 1–16.
 59. *Taccone FS, deBacker D, Laterre P-F, et al.*: Pharmacokinetics of loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Journal of Antimicrobial Agents* 2011; 37: 531–535.
 60. *DeDot M, Lipman J, Tett SE*: Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 259–269.
 61. *Piskunowicz G*: Antybiotykoterapia u chorych wymagających ciągłego leczenia nerkozastępczego z uwzględnieniem podstawowych aspektów

- tów farmakokinetyki antybiotyków u krytycznie chorych. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 81–89.
62. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, et al.: A novel way to investigate the effects of plasma exchange on antimicrobial levels: use of microdialysis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 240–244.
 63. Siu D: "Weighing In" on antibiotic dosing in obese patients. *Drug therapy topics*. 2006; 35: 9–12.
 64. Abu-Salah T, Dhand R: Inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia: an update. *Adv Ther* 2011; 28: 728–747.
 65. Luyt Ch-E, Clavel M, Guntupalli K, et al.: Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care* 2009; 13: R200.
 66. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas M. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53-R59 (DOI 10.1186/cc3020).

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wiesława Duszyńska
Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM
Akademicki Szpital Kliniczny
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław
e-mail: w.duszynska@onet.eu

Otrzymano: 10.03.2011 r.

Przyjęto: 25.04.2012 r.