proLékaře.cz | 31.7.2025

Dávkování antibiotik u pacientů léčených hemoeliminačními metodami

O. Zakiyanov, J. Vachek, V. Tesař
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Při podávání renálně eliminovaných léčiv pacientům s renální insuficiencí je třeba zohlednit možnost jejich akumulace a zvýšené koncentrace s rizikem vzniku nežádoucích účinků. Především v případě antibiotik je však třeba vzít v úvahu i riziko vyplývající z podání příliš nízké dávky, které může v případě těžké infekce převýšit riziko nežádoucích účinků léčby. Při plánování a vedení antibiotické terapie je třeba zohlednit faktory na straně pacienta (např. závažnost infektu, stav imunity), vliv očišťovací metody (např. typ dialyzační metody, dialyzační membrány, délku a intervaly procedury) a vlastnosti léčiva (dialyzovatelnost, lipofilita, nefrotoxicita, orgánová toxicita). Poměr přínosu a rizika terapie je nutné stanovit vždy individuálně. Cennou pomoc představuje monitorace lékových hladin a spolupráce ošetřujícího lékaře, nefrologa, klinického farmaceuta, mikrobiologa a popřípadě i dalších odborníků.

Klíčová slova

antibiotika – chronické onemocnění ledvin – hemodialýza – peritoneální dialýza

Prescribing antibiotic treatment in patients on renal replacement therapy

Abstract

When renal function is impaired, any drug which is excreted by the kidney will be retained in the body. Continued administration of certain drugs may result in abnormally high blood levels and dangerous side-effects. However, specifically in the case of antibiotics, we must also consider the risk associated with doses that are too low, which may be more threatening for patients suffering from severe infections than the risk of adverse effects. When managing antibiotic treatment, we must take into account certain factors about the patient (e.g. severity of the infection, status of the immune system), the impact of the renal replacement therapy (type of dialysis and dialysis membrane, duration and frequency of dialysis sessions), and the characteristics of the drug (dialysability, drug lipophilicity, nephrotoxicity, organ toxicity). Determining the risk-benefit ratio always compels an individualised approach. Helpful tools include peak and trough drug levels measurement (Therapeutic Drug Monitoring – TDM) and co-operation between the attending physician and the nephrologist, clinical pharmacist, microbiologist and possibly other specialists.

Keywords

antibiotics – chronic kidney disease – haemodialysis – peritoneal dialysis

Úvod

Při snížené funkci ledvin dochází k ovlivnění účinku plazmatických hladin, ale i účinku léčiv. Úpravy dávkování léčiv u pacientů se zhoršenou renální funkcí jsou spojeny jak s rizikem předávkování, tak s rizikem podání nedostatečné dávky. V běžné klinické praxi představuje největší problém dávkování antibiotik [1,2], kdy je potřebné zvolit dávkování obzvlášť přesně, protože poddávkování antiinfektiv může vést k progresi infekce, v nejhorším případě s fatálním vyústěním. V některých případech je nutné upřednostnit prospěch z podání vyšších dávek antibiotik nad riziky vyplývajícími např. z orgánové toxicity terapie. U pacientů se zhoršenou renální funkcí může být i progrese renální insuficience do stadia konečného selhání funkce ledvin s nutností jejich náhrady akceptovatelnou cenou za efektivní antiinfekční terapii. V určitém smyslu jde o analogii terapeutických dilemat při kardiorenálním syndromu [3], kdy se rozhodujeme mezi prospěchem vyplývajícím z razantní terapie srdečního selhání i za cenu zhoršení renální funkce, které bude nutné léčit dialýzou.

O velmi složité a komplexní téma se jedná i z toho důvodu, že populace pacientů léčených hemoeliminačními metodami je polymorbidní a její průměrný věk se stále zvyšuje. Tito pacienti jsou často léčeni velkým množstvím různých preparátů, přičemž výjimkou není ani podávání 15–20 léků denně. V takovém případě je nutné terapii pravidelně (denně) revidovat s cílem eliminovat aktuálně zbytnou nebo dokonce kontraproduktivní medikaci (např. vazače fosfátů spojené s rizikem chelatace léčiv, ferrosubstituce obecně kontraindikované při zánětlivých stavech, léky s imunosupresivním efektem), odhalit rizikové lékové interakce (např. z hlediska možného prodloužení intervalu QT) nebo naopak nepřehlédnout nutnost zvýšení dávky chronické medikace (např. adaptace dávek kortikoidů na zvýšenou zátěž organizmu k prevenci adrenokortikální insuficience).

Situaci dále ztěžuje narůstající rezistence na antiinfektiva [3,4]. Z tohoto důvodu nelze spoléhat na údaje uváděné v SPC jednotlivých přípravků, jež vycházejí z mikrobiologické situace před cca 20 lety a doporučují často podstatně nižší dávky, než jakých je třeba k úspěšnému zvládnutí infekce [3–6]. Údaje z dostupných klinických studií jsou často nedostatečné i proto, že byly získány při použití dříve užívaných eli-

proLékaře.cz | 31.7.2025

Tab. 1. Vliv některých parametrů na dialyzovatelnost léčiv.

molekulární hmotnost (Da)	standardní low-flux hemodialýza – snadno se eliminují substance s molekulovou hmotností pod 700–1 000 Da (tj. naprostá většina konvenčních léčiv), např. penicilin – 300 Da, amfotericin B – 924 Da high-flux membrány – podle velikosti póru v dialyzační membráně se eliminují léčiva až s molekulovou hmotností do 15 000–20 000 Da, např. vankomycin – 1 448 Da, kolistin – 1 748 Da hemofiltrace – je nutné počítat s eliminací substancí až okolo 30 000 Da, např. cytokinů, což vysvětluje imunomodulační efekt kontinuální hemofiltrace
vazba na plazmatické bílkoviny	léčiva s vysokou vazbou na plazmatickou bílkovinu (nad 90 %) se dialyzují omezeně, ale při urémii je třeba počítat s možností zvýšení volné frakce, jež se dialýzou odstraňuje snadno
distribuční objem	při hodnotě distribučního objemu nad 0,7 l/kg lze očekávat nízkou dialyzovatelnost léčiva

minačních metod (např. kontinuální arteriovenózní hemofiltrace – CAVH, která se dnes již neužívá). Údaje o dialyzovatelnosti léčiv, pokud byly provedeny při použití konvenční hemodialýzy, nelze automaticky extrapolovat na všechny hemoeliminační metody, např. na hemodiafiltraci, při níž se užívá odlišný typ membrány s většími póry, a tím průchodností pro větší molekuly.

Z faktorů na straně pacienta je nutné jmenovat i případnou reziduální diurézu, oběhovou situaci, tíží infekci, stav imunity, alergie, anamnézu předchozích antibiotických kúr atd.

Změny farmakokinetiky při užití hemoeliminačních metod

Předpokladem úspěšné antiinfekční terapie u pacientů s renální insuficiencí a především u pacientů léčených hemoeliminačními metodami je dobrá znalost základních principů farmakokinetiky a farmakodynamiky antibiotik a dalších antiinfektiv.

Intermitentní hemodialýza nahrazuje na rozdíl od kontinuálních očišťovacích metod funkci ledvin pouze po dobu dialyzačního sezení. Obecně lze vyjádřit princip úpravy dávky u pacienta léčeného intermitentní hemodialýzou jako součet dávky léčiva pro pacienta s nulovou nebo jen reziduální renální funkcí (v praxi obvykle 0–5 eGFR ml/min) a doplňkové dávky po dialýze, tedy:

$$D_{(total)} = D_{(anur)} + D_{(suppl)}.$$

Doplňkovou dávku je třeba podat, pokud se léčivo odstraňuje dialýzou.

Naproti tomu hemofiltrační metody užívané u pacientů na JIP probíhají kontinuálně, často i u pacientů s částečně zachovalou renální funkcí a při obvyklém minimálním nastavení průtoku 2 000 ml/hod, což odpovídá 33 ml/min (typické hladiny sérového kreatininu se u těchto pacientů pohybují mezi 200 a 400 µmol/l), je nutno – především při zachované reziduální renální funkci pacienta – podávat často i neredukované dávky antibiotik. Je nutné připomenout, že hemofiltrace odstraňuje molekuly o větší velikosti než konvenční hemodialýza – u hemofiltrace je třeba počítat s eliminací molekul o hmotnosti až 30 000 Da.

Hemodialýzou se odstraňují především hydrofilní léčiva; lipofilní farmaka jsou navázána na plazmatické bílkoviny a nemohou procházet dialyzační membránou. U některých léčiv by však samotné měření koncentrace farmaka v dialyzátu mohlo vést k podcenění efektu hemodialýzy na eliminaci léčiva, např. u meropenemu, který se váže na dialyzační membránu.

V praxi slouží jako nejspolehlivější údaje závěry z klinických studií, při nichž byl měřen podíl léčiva, který se odstraní dialýzou. Zároveň je však nutné ověřit, zda byla studie provedena s použitím stejné hemoeliminační techniky (hemodialýza, hemofiltrace, hemodiafiltrace), průtok krve a dialyzátu, délka dialýzy atd.

Nejsou-li tato data k dispozici, je situace složitější. U intermitentní dialýzy lze dávkování určit při znalosti clearance léčiva dialýzou (CL_{dial}) a eliminačního poločasu léčiva během dialýzy ($T_{1/2\ dial}$). Eliminační poločas léčiva během dialýzy lze velmi přibližně odhadnout z eliminačního poločasu léčiva u populace s normální funkcí ledvin.

Ke clearance léčiva dialýzou je však nutné přičíst reziduální renální funkci pacienta. Např. pacient, který je dialyzován spíše z důvodu chronické hyperhydratace s rezistencí na diuretika, může mít ještě relativně zachovalou glomerulární filtraci (např. až 15 ml/min), zatímco u anurického pacienta je reziduální renální funkce nulová.

V takovém případě je pak nutné ještě vyloučit rebound fenomén po dialýze, tj. zpětný přestup antibiotika zpět do krevního oběhu, např. opakovaným vyšetřením hladiny léčiva a porovnáním údajů bezprostředně po dialýze a s odstupem (30–60 min) po ukončení dialýzy.

Nejsou-li výše zmíněné údaje k dispozici, je třeba odhadnout dialyzovatelnost z dalších parametrů – především dle molekulární hmotnosti, vazby na plazmatické bílkoviny a distribučního objemu (tab. 1).

U pacientů léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) lze při denní výměně roztoku v množství 8 000 ml uvažovat clearance cca 5–6 ml/min. Peritoneální dialýzou se odstraňuje volná frakce léčiva – nenavázaná na plazmatickou bílkovinu. V určitých situacích, např. při peritonitidě (časté komplikaci léčby peritoneální dialýzou), je výhodná aplikace antibiotik intraperitoneálně – absorpce a reabsorpce léčiv peritoneální membránou je vzhledem k dobré penetraci peritonea krevními a lymfatickými cévami lepší než clearance, takže může postačovat dávkování antibiotik (např. gentamicinu) 1× denně – antibiotikum se při další výměně roztoku z organizmu neodstraní. Tento postup je výhodný i proto, že aplikaci antibiotik poučený pacient s lehčí peritonitidou může zvládnout doma sám, zatímco intravenózní aplikaci antibiotik je třeba provádět za hospitalizace. Intravenózní terapie antibiotiky je však pravděpodobně účinnější vzhledem k přímé interakci antibiotika s leukocyty [1,7–9].

Některé další praktické problémy ve farmakoterapii u dialyzovaných pacientů:

- U hemodialyzovaných pacientů, kteří užívají vazače fosfátů, je nutné dbát na odstup od doby užití dalších léků, aby se předešlo vyvázání antibiotika.
- Infekce močových cest jsou u anurických dialyzovaných svízelný problém. U těchto nemocných není možný dostatečný přívod tekutin a do tkáně ledvin a močového ústrojí obtížně pronikají léčiva filtrovaná v glomerulech (např. aminoglykosidy), o něco lépe se do cílové tkáně dostanou primárně tubulárně secernované substance jako např. peniciliny, cefalosporiny, sulfonamidy apod. Někdy je nutné pacienta těmito léky cíleně „předávkovat" za pečlivé monitorace nežádoucích účinků, aby bylo v močovém ústrojí dosaženo dostatečné koncentrace.

proLékaře.cz | 31.7.2025

Tab. 2. Praktický postup při antibiotické terapii pacienta léčeného hemoeliminačními metodami.

Zvolit antiinfektivum a nejprve definovat dávkovací schéma bez ohledu na přítomnost selhání ledvin, tj. jako u pacienta se stejnou infekcí, ale bez selhání ledvin.

↓

Zvážit, zda je nutno tuto dávku redukovat (snížit dávku nebo prodloužit dávkovací interval nebo obojí; podle vlastností antibiotika). Např. podání dávky těsně před dialýzou umožňuje volit vyšší jednotlivou dávku, ale zkracuje postantibiotický efekt, proto se obvykle neprovádí.

↓

Zvážit nutnost další případné modifikace dávkování (např. doplňková dávka po intermitentní dialýze, načasování dávek vzhledem k časům dialýzy):

- Až na výjimky (aminoglykosidy, kdy se má zvážit redukce i iniciální dávky) může iniciální dávka odpovídat standardní dávce [1]. V případě septického stavu, kdy se klade důraz na co nejrychlejší zahájení antibiotické terapie, je tedy možné ve většině případů podat první dávku ve výši standardní dávky.
- Monitorace hladin (TDM), určení cílových hladin podle tíže infekce a celkového stavu pacienta (např. u pacienta s transplantovanou ledvinou snaha nevolit dávky vedoucí k maximálním hladinám antibiotik, umožňuje-li to celkový stav, spíše volit častější podávání bez vysokých peakových hladin; naopak u pacienta v sepsi volit vysoké cílové hladiny).
- Konzultace mikrobiologa, klinického farmaceuta, neurologa.
- Zohlednění typu dialyzační metody, např. skutečnosti, že při high-flux dialýze s vyšším průměrem dochází k eliminaci i antibiotik s vyšší molekulovou hmotností, jež by jinak při low-fluxové dialýze eliminována nebyla.

- Řada léčiv je k dispozici ve formě soli nebo jiné sloučeniny. Např. při podávání G-penicilinu je nemocnému dodávána současně draselná sůl, terapie tetracykliny vede ke zvýšení urey, při terapii některými betalaktamy (ampicilin, cefalotin, mezlocilin, piperacilin) se zvyšuje zátěž natriem.

Závěr

Antiinfekční terapie u dialyzovaných pacientů vyžaduje znalosti základních farmakokinetických a farmakodynamických údajů léčiv. Redukce dávek při renální insuficienci je často spojena s rizikem poddávkování léčiva a nedostatečně razantní terapie infekce. Při podávání vyšších dávek, než odpovídá renální funkci, lze očekávat nežádoucí účinky, což je ale někdy nezbytnou daní za efektivitu terapie. Nejvalidnější údaje o dávkování léčiv lze získat z klinických studií, pokud jsou okolnosti, v nichž vznikly, srovnatelné s aktuální situací u konkrétního pacienta. K dispozici jsou i specializované monografie [10–15].

Literatura

1. Eckart J, Forst H, Briegel J. Intensivmedizin. Landsberg: Ecomed 2010.
2. Sakka GS, Matten J. Antibiotikatherapie in der Intensivmedizin. Köln am Rhein: Deutscher Ärzte-Verlag 2015.
3. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence 2014.
4. Baker S. Infectious disease. A return to the preantimicrobial era? Science 2015; 347: 1064–1066. doi: 10.1126/science.aaa2868.
5. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med 2013; 368: 299–302. doi: 10.1056/NEJMp1215093.
6. Grundmann H, Klugman KP, Walsh T et al. A framework for global surveillance of antibiotic resistance. Drug Resist Updat 2011; 14: 79–87. doi: 10.1016/j.drup.2011.02.007.
7. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendation: 2005 update. Perit Dial Int 2005; 25: 107–131.
8. Li PK, Szeto CC, Piraino B et al. ISPD Guidelines/Recommendations: Peritoneal dialysis-related infection recommendations: 2010 update. Perit Dial Int; 30: 393–423. doi: 10.3747/pdi.2010.00049.
9. Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD005284. doi: 10.1002/14651858.CD005284.pub2.
10. Seyffart G. Seyffart's Directory of Drug Dosage in Kidney Disease. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle Verlag 2011.
11. Cervelli MJ. The Renal Drug Reference Guide (1st ed). Adelaide: MJC Pharma 2007.
12. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician 2007; 75: 1487–1496.
13. Hammett-Stabler CA, Dasgupta A. Therapeutic Drug Monitoring Data. A Concise Guide. Third Edition. Washington: AACCPress 2007.
14. Ibrahim RB, Liu C, Cronin SM et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. Pharmacotherapy 2007; 27: 1529–1549.
15. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS et al. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. Kidney Int 2008; 74: 1327–1334. doi: 10.1038/ki.2008.462.

Doručeno do redakce: 24. 11. 2015
Přijato po recenzi: 2. 12. 2015

MUDr. Jan Vachek
www.vfn.cz
jan.vachek@gmail.cz