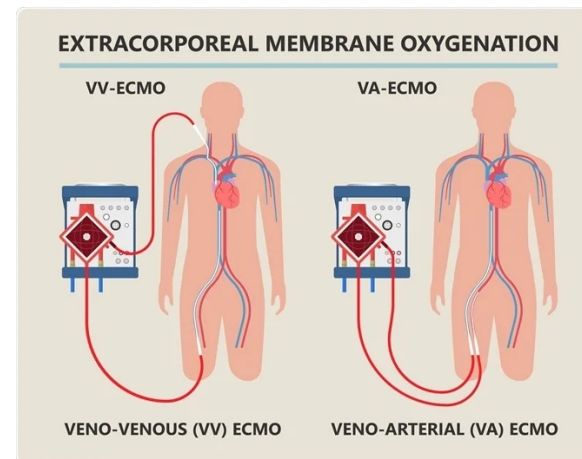


XIV NBKF 24-25 dec 2022



# PRIMENA ANTIBIOTIKA KOD ECMO PACIJENATA

Zoran Todorović

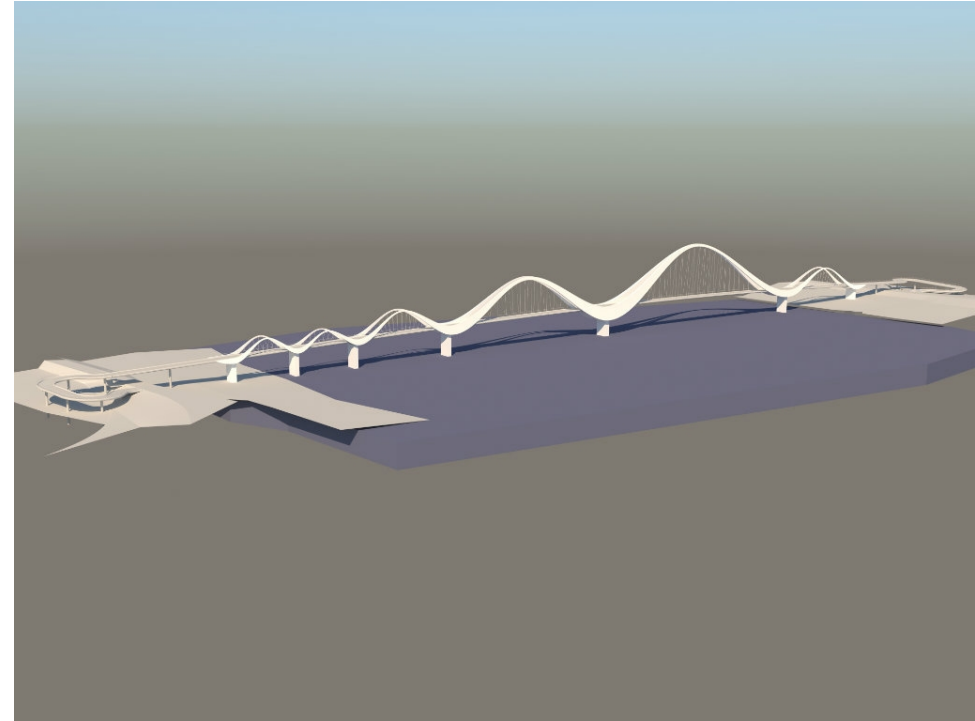
*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu i  
KBC „Bežanijska kosa“, Beograd*

*[zoran.todorovic@med.bg.ac.rs](mailto:zoran.todorovic@med.bg.ac.rs)*

# ECMO

Lekovi tokom ECMO procedure:

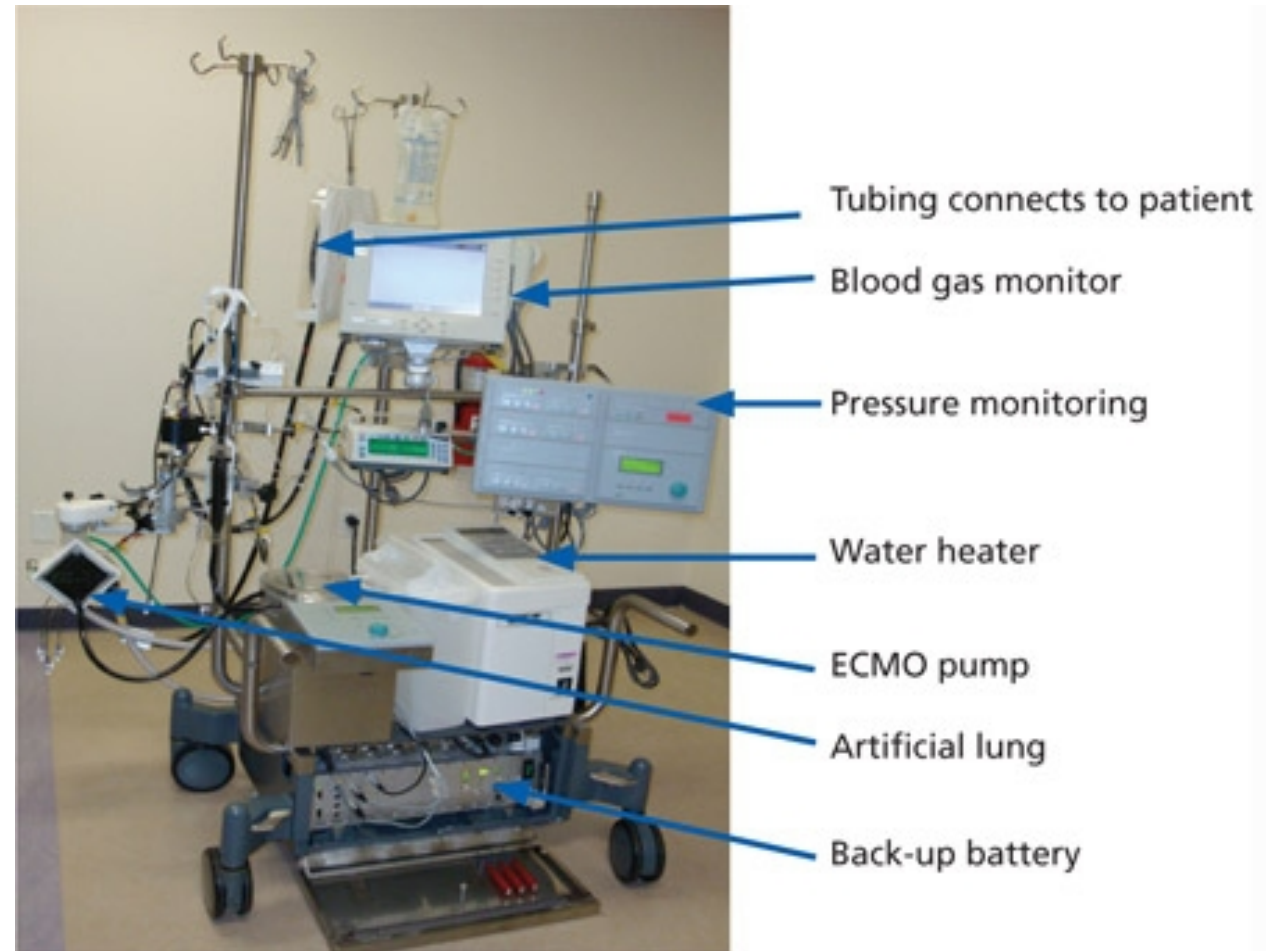
- sedativi
- analgetici
- **antibiotici**
- antikoagulansi
- vazoaktivni lekovi



**ECMO u JIL-u: smanjenje tromesečnog mortaliteta kod pacijenata sa ARDS-om u poređenju sa standardnim zbrinjavanjem**

# Farmakokinetika lekova kod ECMO procedura

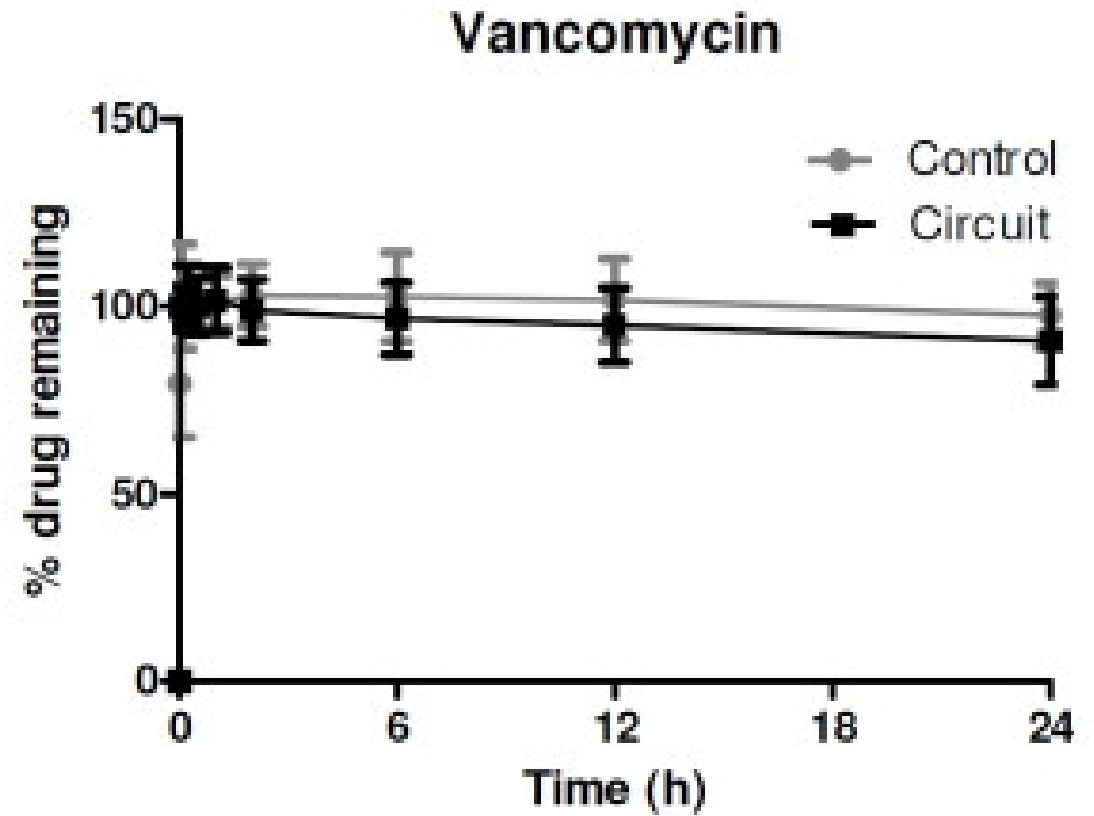
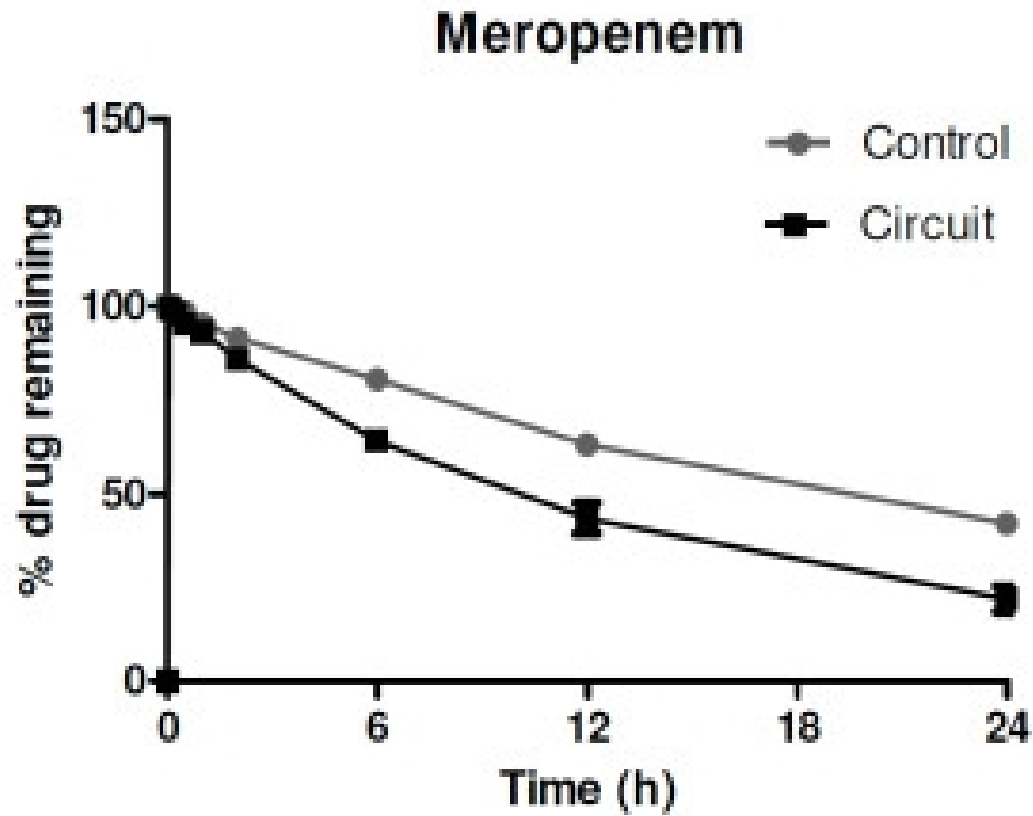
- V-v i v-a ECMO
- FK lekova kod ECMO procedura
  - gubitak zbog sekvestracije u ECMO sistemu ili vezivanja za membrane
  - izmena FK parametara
    - povećanje  $V_d$
    - izmene  $Cl$



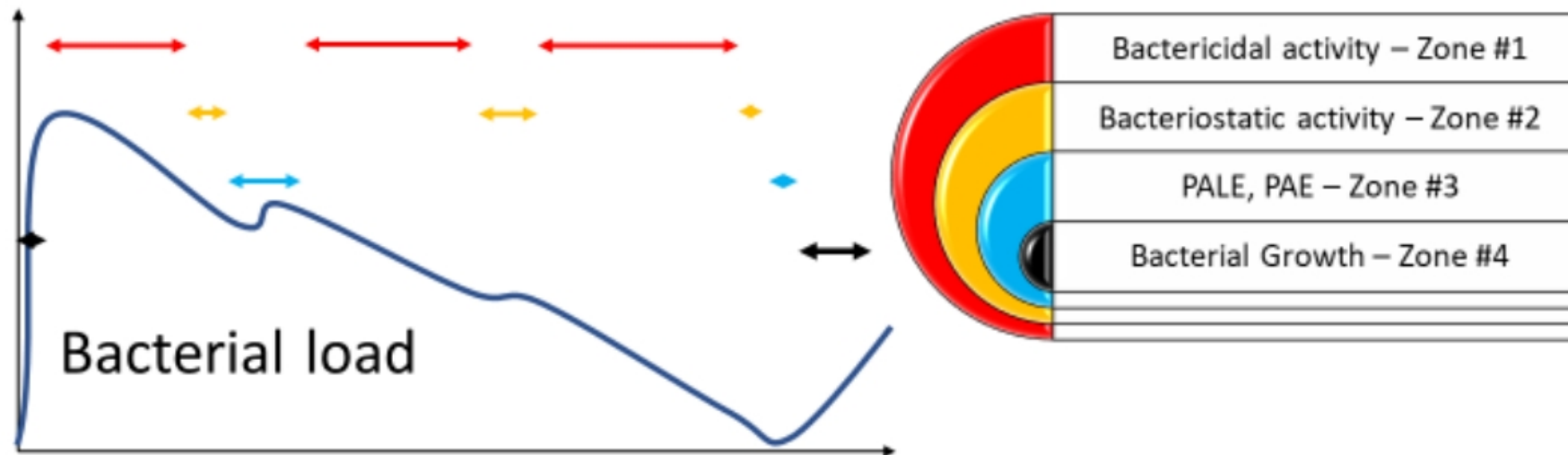
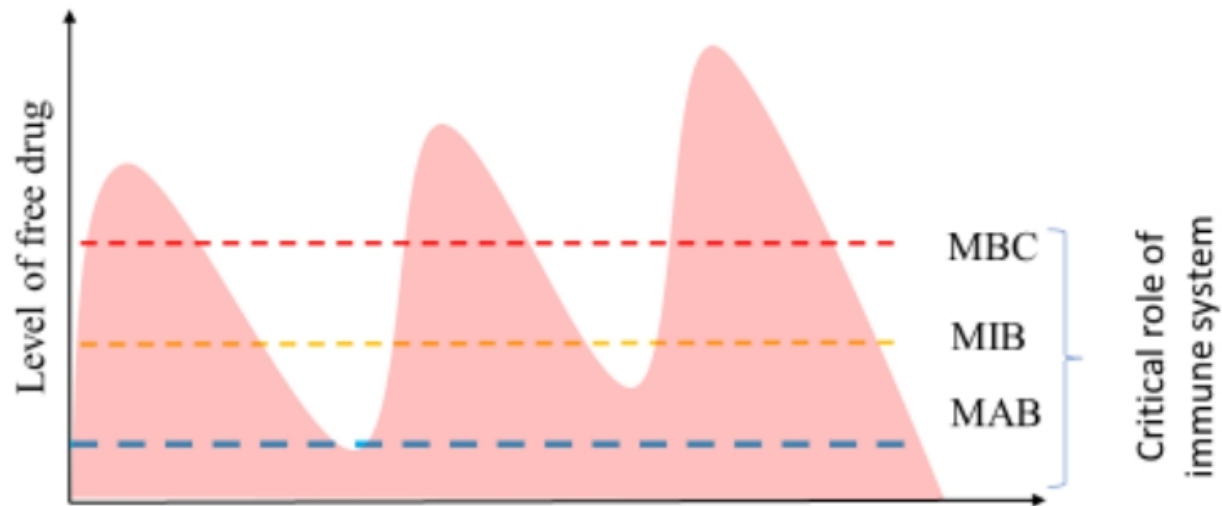
# FK lekova kod ECMO procedura

**Lipofilni antibiotici**, vezani u visokom procentu za proteine plazme, sa velikim Vd **sekvestriraju** se u sistemu gde krv kruži (kanile i pumpa – *circuit*) – **fluorohinoloni, klindamicin, tigeciklin, kaspofungin, vorikonazol**

**Hidrofilni antibiotici** sa malim Vd podložniji su hemodiluciji i direktnoj **adsorpciji** za membranu za oksigenaciju, npr. beta-laktami i glikopeptidi – **aminoglikozidi, beta-laktami, glikopeptidi, linezolid, kolistin**

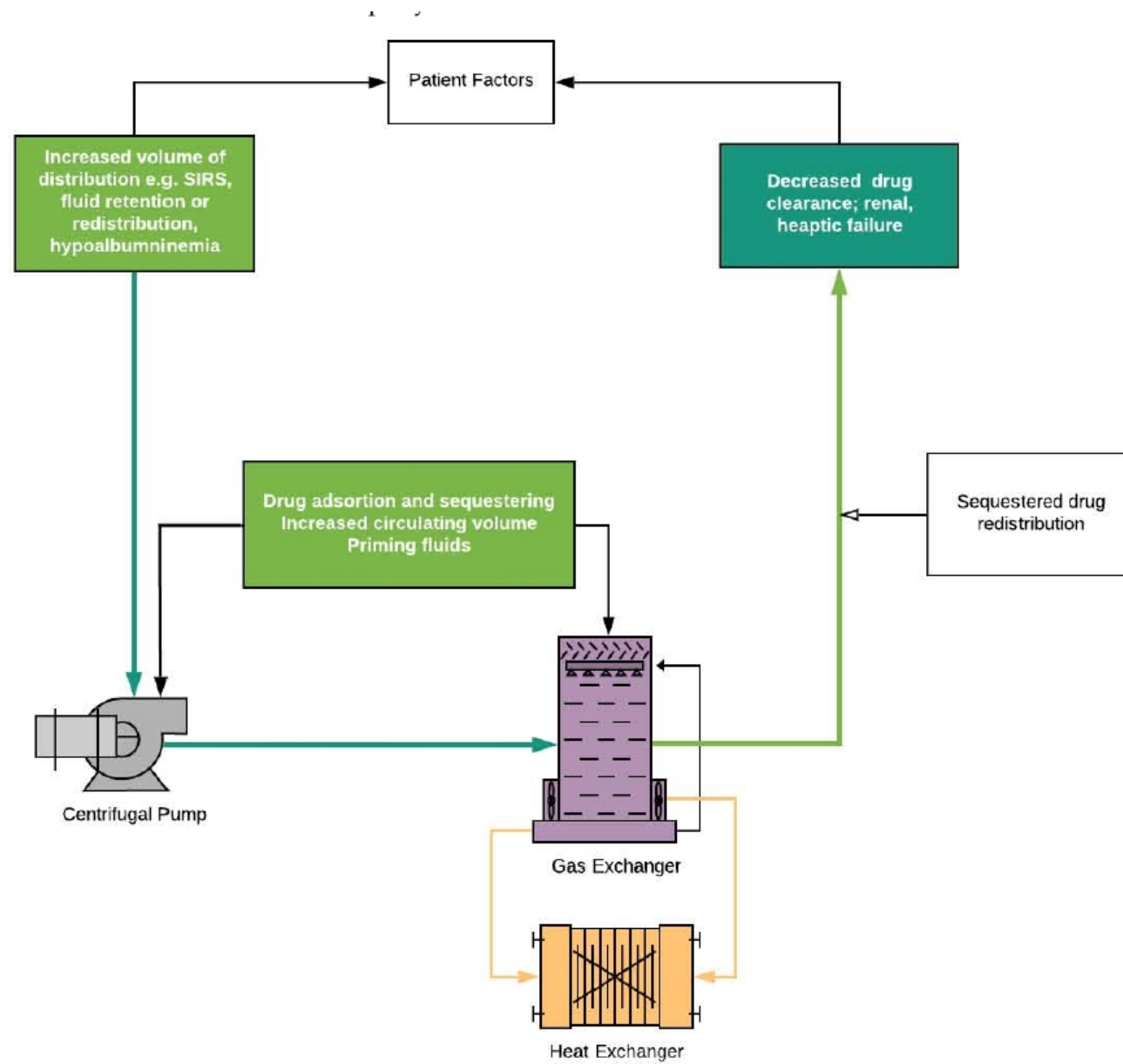


**Figure 2** Percentage of meropenem and vancomycin remaining in extracorporeal membrane oxygenation circuits and the controls plotted against time. Meropenem was unstable in the controls; however, the extracorporeal membrane oxygenation circuit losses significantly exceeded the levels of degradation seen in the controls at 6 hours. Vancomycin was stable in both controls and the circuits.



# Interakcija leka sa materijalnom podlogom (površinom)

- Nespecifična adsorpcija
  - interakcija leka sa materijalnom podlogom (površinom)
  - maksimalna količina leka koja se vezuje po jedinici površine
  - afinitet leka za podlogu (površinu)
- **Elektrostatičke** interakcije sa zaštitnim omotačem (smanjuje inflamatorni odgovor kada krv dođe u dodir sa stranim materijalom)
  - kada su lek i površina omotača različito naelektrisani, stepen jonizacije leka koji zavisi od pH krvi i pK leka utiče na adsorpciju
  - stepen i ireverzibilnost adsorpcije zavise od broja veznih mesta na površini zaštitnog sloja i afiniteta leka za tu površinu
- **Hidrofobne** interakcije sa polimerima (hidrofobni lekovi se vezuju za alkil grupe polimera)





# Izmena FK parametara kod ECMO procedura

- Povećanje Vd leka (i do 6-8 L)
  - ekstrakcija leka zbog **interakcije** sa strukturama uređaja
  - **hemodilucija**
    - velika zapremina egzogene krvi potrebna da pokrene proceduru
    - česte transfuzije krvnim produktima
    - primena kristaloidnih rastvora da se održi protok
  - **fiziološke** promene zbog ECMO procedure i kritičnog oboljenja

# Farmakokinetika lekova kod ECMO procedura

- Povećanje Vd leka (i do 6-8 L)
  - kod lekova **sa velikim Vd** gubitak je **manji** zbog interakcije sa strukturama uređaja pošto se deo koji se vezuje nadoknadi oslobođenom količinom leka iz tkiva
  - uticaj **uzrasta** kod pedijatrijskih pacijenata
  - uticaj **patoloških stanja**
    - inflamacija – kapilarno oticanje tečnosti i edem tkiva utiču na Vd
    - izmena pH krvi utiče na jonizaciju leka i distribuciju u tkiva
    - aktivacija sistema RAA kod v-a ECMO procedura

# Farmakokinetika lekova kod ECMO procedura

- Izmenjen Cl
  - kod više od 30% pacijenata na ECMO-u **poremećaj funkcije bubrega**, pa je ekspozicija veća kod lekova gde je renalna eliminacija značajna
    - kod v-a ECMO-a, 47% renalne disfunkcije
    - kod v-v ECMO-a, 32% renalne disfunkcije
      - hipoksija i loša perfuzija
      - nepulsirajući protok krvi kod v-a ECMO-a smanjuje GFR, ali slično smanjenje i kod v-v ECMO-a gde je protok pulsirajući
      - još složenija situacija ako se HD ili HF kombinuje sa ECMO
  - **poremećaj funkcije jetre** zbog smanjenog protoka i inflamacije

# Farmakokinetika lekova kod ECMO procedura

- **Infekcije** kod ECMO pacijenata česte – 15 na 1000 ECMO dana
  - meta-analiza CESAR i EOLIA studija pokazala da je **ARDS** glavna indikacija za ECMO, pri čemu je > 60% slučajeva predstavljalo pogoršanje pneumonije
  - **mortalitet** kod ECMO pacijenata sa infekcijom je veoma **visok** – 56-68%
  - **faktori rizika** – težina bolesti, imunosupresivni lekovi, duža primena kanila i v-a ECMO
- **Antibiotici** se često daju ECMO pacijentima i imaju ključni značaj za njihovo preživljavanje

**Table 2. Incidence of Infections**

| Study                                 | Infection       |                   |               |       |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------|---------------|-------|
|                                       | Bloodstream (%) | Respiratory Tract | Urinary Tract | Other |
| Schultze and Heulitt <sup>7</sup>     | 10.43           | NR                | 6.96%         | 4.35% |
| Steiner <i>et al.</i> <sup>8</sup>    | 3.47            | NR                | NR            | NR    |
| O'Neill <i>et al.</i> <sup>9</sup>    | 4.26            | 1.42%             | 0.71%         | 2.13% |
| Brown <i>et al.</i> <sup>10</sup>     | 19.53           | NR                | NR            | NR    |
| Hsu <i>et al.</i> <sup>2</sup>        | 2.63            | 3.51%             | 0.88%         | NR    |
| Nagappala <i>et al.</i> <sup>11</sup> | 6.12            | NR                | NR            | NR    |
| Sun <i>et al.</i> <sup>12</sup>       | 14.37           | 1.5%              | 0.9%          | NR    |
| Aubron <i>et al.</i> <sup>13</sup>    | 16.44           | 15.75%            | 3.42%         | NR    |

NR, not reported.

| Study                              | Time Frame | Design               | Population | Study Size | Infections Observed | Prophylactic Regimens Used  | Comments  |
|------------------------------------|------------|----------------------|------------|------------|---------------------|---|---|
| Hsu <i>et al.</i> <sup>2</sup>     | 2001–2007  | Retrospective cohort | Adults     | 114        | 12                  | At physician discretion   | Compared patients who did and did not receive prophylactic antibiotics; no benefit seen from prophylaxis. |
| Sun <i>et al.</i> <sup>12</sup>    | 1994–2003  | Retrospective cohort | Adults     | 334        | 27                  | Vancomycin and ceftazidime; dose and duration varied by clinical team |   |
| Aubron <i>et al.</i> <sup>13</sup> | 2005–2011  | Retrospective cohort | Adults     | 139        | 52                  |   |   |

**Incidenca infekcija kod ECMO:**

- 10-12% - podaci iz registara
- 9-65% podaci iz unicentričnih studija

**Table 1** Suggested loading and maintenance doses for relevant antimicrobial agents in ECMO-treated patients

| Antibiotic/Antifungal   | Loading dose           | Maintenance dose               |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Amikacin                | 30–35 mg/kg            | TDM                            |
| Meropenem               | 4 g                    | 2 g over 3 h every 4–6 h (qid) |
| Piperacillin-tazobactam | 6 g/0.75 g to 8 g/1 g  | 16 g/2 g (CI)                  |
| Vancomycin              | 35 mg/kg over 4 h      | 30 mg/kg (TDM)                 |
| Teicoplanin             | 15 mg/kg 3x every 12 h | 600 mg od                      |
| Linezolid               |                        | 600 mg tid                     |
| Ciprofloxacin           | 800 mg                 | 400 mg tid                     |
| Tigecycline             | 150 mg                 | 100 mg bid                     |
| Colistin                | 9 MIU                  | 4.5 MIU tid                    |
| Voriconazole            |                        | 6 mg/kg bid                    |
| Fluconazole             |                        | 600 mg bid                     |

TDM: therapeutic drug monitoring; CI: continuous infusion; MIU: million international units; od: once daily; bid: twice daily; tid: three times daily; qid: four times daily

# Zaključci

- Nedostaju dobro dizajnirane CT (kritično oboleli...), izuzev CESAR studije koja je pokazala prednost transporta pacijenata u specijalizovane ECMO centre
- Teško postići uspešnu AB terapiju kod ECMO pacijenata
- Preporuka: dobro upravljanje AB + TDM
- Nedostaci posebnih sofvera za usmeravanje AB hemioterapije, pa je još uvek **klinička slika** najvažnija (oprez – telesna T i groznica suprimirane, a prokalcitonin nepredvidljiv)