

**Adriana Kaczmarska-Filipek**

**OCENA WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNYCH IMPENEMU I MEROPENEMU STOSOWANYCH W TERAPII CIĘŻKICH ZAKAŻEŃ U PACJENTÓW PO OPERACJACH KARDIOCHIRURGICZNYCH Z UŻYCIEM KRĄŻENIA POZAUSTROJOWEGO ORAZ U CHORYCH NIELECZONYCH OPERACYJNIE**

**Wstęp**

Ciężkie zakażenia są jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny.

Odpowiedź zapalna związana z tymi stanami, szczególnie w zestawieniu z użyciem krążenia pozaustrojowego wywołuje szereg zaburzeń hemodynamicznych i metabolicznych, które w zasadniczy sposób zmieniają parametry farmakokinetyczne (PK) i farmakodynamiczne (PD) antybiotyków. Nieuwzględnianie wymienionych problemów może skutkować niewłaściwym dawkowaniem antybiotyków i przyczyniać się do niepowodzeń terapeutycznych.

Zabiegi kardiochirurgiczne obarczone są znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Po tego typu operacjach, szczególnie z użyciem krążenia pozaustrojowego, 10-20 % pacjentów wymaga kilkudniowej hospitalizacji w ramach pooperacyjnych oddziałów intensywnej terapii. Z tej grupy, 2-50 % może rozwinąć powikłania infekcyjne, często zagrażające życiu chorego, wymagające szeroko spektralnej antybiotykoterapii.

Najczęstszą grupą antybiotyków stosowanych w ciężkich zakażeniach i sepsie, szczególnie wywołanych przez niezidentyfikowane bakterie, zarówno Gram- dodatnie i Gram- ujemne, lub bakterie odporne na inne antybiotyki, są karbapenemy.

Celem badania była ocena wpływu, stosowanego w czasie operacji kardiochirurgicznych, krążenia pozaustrojowego na farmakokinetykę imipenemu z cilastatyną i meropenemu, u chorych z ciężkim zakażeniem.

**Metodyka**

Opis badania obejmuje 18 chorych, z których 9 w pierwszej części badania podawano imipenem z cilastatyną w terapii , 9 w drugiej części badania podawano meropenem.

Chorych leczonych obu antybiotykami podzielono na dwie grupy:

- **grupę I (CPB+;** ang. cardiopulmonary by-pass) stanowili chorzy z ciężką infekcją po zabiegu kardiochirurgicznym pomostowania naczyń wieńcowych (CABG; ang. coronary artery bypass grafting) z użyciem krążenia pozaustrojowego;

- **grupę II (ICU-** ang. intensive care unit)- do grupy II włączono pacjentów, z ciężką infekcją leczonych w ramach Oddziału Intensywnej Terapii, którzy nie byli operowani kardiochirurgicznie.

Szczegółowy rozkład chorych w przypadku obu antybiotyków był następujący:

- w grupie I (CPB+): 8 chorych: w tym 4 leczonych imipenemem z cilastatyną i 4 leczonych meropenemem
- w grupie II (ICU): 10 chorych: w tym 5 leczonych imipenemem z cilastatyną i 5 leczonych meropenemem.

#### **Kryteria włączenia do badania:**

- potwierdzone zakażenie bakteryjne,
- temperatura ciała  $<36,5$  st C  $> 37,5$  st C,
- $> 90$  uderzeń serca/min,
- leukocyty  $>10000/\text{mm}^3$  lub  $<4000/\text{mm}^3$ ,
- wzrost białka C reaktywnego (CRP)  $> 10$  mg/l,
- wzrost prokalcytoniny  $>$  górna granica normy (0,5 ng/ml),
- ostra niewydolność oddechowa wymagająca respiratoroterapii,
- $>10$  pkt w skali APACHE II.

Warunkiem włączenia do badania było spełnienie 4 lub więcej wyżej wymienionych kryteriów.

#### **Kryteria wyłączenia z badania:**

- ostre uszkodzenie nerek lub przewlekła choroba nerek ( $\text{GFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ ),
- schorzenia wątroby ( $\text{ALAT} > 50\text{ j.m}/\text{l}$ ,  $\text{AspAT} > 50\text{ j.m}/\text{l}$ ),
- zaburzenia czynności szpiku kostnego (małopłytkowość  $< 50\text{ tys}/\text{mm}^3$ , zespoły mieloproliferacyjne, zespoły limfoproliferacyjne w wywiadzie),
- uczulenia na antybiotyki beta-laktamowe,
- $\text{BMI} > 40\text{ kg}/\text{m}^2$ .

Wystąpienie choćby jednego - któregośkolwiek z wyżej wymienionych kryteriów wyłączenia, eliminowało chorego z włączenia do badania.

Imipenem z cilastatyną podawano w dawce 1,0 g/100ml 0,9% NaCl x 3/dobę, dożylnie, co 8 h, we wlewach trwających 1 godzinę.

Meropenem podawano w dawce 1,0 g/100 ml 0,9% NaCl x 3/ dobę, dożylnie, co 8 h, we wlewach trwających 40 minut.

Próbki krwi tętniczej pacjentów celem oznaczenia stężenia antybiotyków pobierano w 13 punktach czasowych.

Przeanalizowano dokładnie parametry farmakokinetyczne stosowanych karbapenemów: stężenie max (Cmax), czas półtrwania ( $T_{0.5}$ ), objętość dystrybucji (Vd), objętość dystrybucji w fazie stacjonarnej (Vss), klirens leku (Cl), średni czas przebywania leku w organizmie (MRT), pole pod krzywą (AUC 0-8, AUC 0-∞), T>MIC (PK/PD).

Pomiaru stężeń antybiotyków dokonywano metodą chromatograficzną HPLC (ang. High Performance Liquid Chromatography; pol. Wysokosprawna Chromatografia Cieczowa).

## **Wyniki**

Przyczynami ciężkiego zakażenia u badanych chorych, leczonych imipenemem z cilastatyną było w grupie I: szpitalne zapalenie płuc (1 chory), zakażenie rany po zabiegu kardiochirurgicznym bez zajęcia śródpiersia (2 chorych), zapalenie wsierdzia (1 chory); w II grupie (szpitalne zapalenie płuc u 5 pacjentów).

Przyczynami ciężkiego zakażenia u badanych chorych, u których stosowano meropenem w grupie I było: szpitalne zapalenie płuc (2 chorych), zakażenie rany mostka po zabiegu kardiochirurgicznym bez zajęcia śródpiersia (2 chorych); w grupie II: szpitalne zapalenie płuc (2 chorych), pozaszpitalne zapalenie płuc (2 chorych), zapalenie otrzewnej (1 chory).

Wyliczone parametry PK i PK/PD przedstawiają tabele nr 4a, 4b, 4c (Tab. nr 4a, 4b, 4c).

**Tab. nr 4a - Wyliczone parametry PK i PK/PD - imipenem z cilastatyną**

<b>Zmienne</b>	<b>CPB (+) n=4 Mediana (25-75 percentyl)</b>	<b>ICU n=5 Mediana (25-75 percentyl)</b>	<b>P</b>
C max [µg/ml]	20,6 (12,68; 31,35)	39,15 (24,98; 51,99)	0,3
T <sub>0.5</sub> [h]	0,96 (0,77; 1,32)	1,27 (1,07; 2,46)	0,4
V <sub>ss</sub> [L]	67,35 (60,17; 127,24)	46,94 (20,35;142,05)	0,5
V/kg [L/kg]	0,904 (0,79; 1,77)	0,41 (0,29; 2,03)	0,5
Cl [L/h]	48,62 (36,07; 125,60)	25,54 (19,24; 40,04)	0,3
MRT [h]	1,38 (1,12; 1,91)	1,84 (1,54; 3,55)	0,4
AUC 0-8 [mg x h/L]	20,47 (12,62; 30,40)	38,48 (21,95; 51,99)	0,3
AUC 0-inf [mg/h/L]	20,57 (12,68; 31,32)	39,15 (24,98; 52,98)	0,3
T>MIC	0,42 (0,23; 0,75)	0,71 (0,27; 0,82)	0,7

**Tab. nr 4b - Wyliczone parametry PK i PK/PD - meropenem**

<b>Zmienne</b>	<b>CPB (+) n=4 Mediana (25-75 percentyl)</b>	<b>ICU n=5 Mediana (25-75 percentyl)</b>	<b>P</b>
C max [µg/ml]	23,16 (13,79; 30,53)	65,23 (35,68; 96,69)	0,2
T <sub>0.5</sub> [h]	0,63 (0,38; 1,58)	1,18 (0,79; 1,85)	0,4
V <sub>ss</sub> [L]	64,59 (42,65; 80,92)	27,67 (24,66; 47,65)	0,4
V/kg [L/kg]	0,76 (0,46; 0,97)	0,55 (0,26; 0,6)	0,6
Cl [L/h]	44,38 (33,21; 86,51)	15,33 (10,34; 28,03)	0,2
MRT [h]	0,9(0,55; 2,28)	1,7 (1,13; 2,68)	0,4
AUC 0-8 [mg x h/L]	23,14 (13,77;28,75)	65,14 (35,24; 90,79)	0,2
AUC 0- inf [mgxh/L]	23,16 (13,79; 30,53)	65,23 (35,68; 96,69)	0,2
T>MIC	0,44 (0,29; 0,88)	0,92 (0,66; 1,4)	0,3

**Tab. nr 4c - Wyliczone parametry PK i PK/PD - karbapenemy razem (meropenem + imipenem z cilastatyną)**

Zmienne	CPB (+) n=8 Mediana (25-75 percentyl)	ICU n=10 Mediana (25-75 percentyl)	P
C max [ $\mu\text{g/ml}$ ]	20,6 (13,79; 30,53)	45,57 (24,98; 75,88)	0,046
T <sub>0.5</sub> [h]	0,89 (0,51; 1,32)	1,23 (0,79; 2,46)	0,2
V <sub>ss</sub> [L]	64,59 (60,17; 84,01)	37,3 (20,35; 87,16)	0,3
V/kg [L/kg]	0,85 (0,7; 1,02)	0,48 (0,26; 0,83)	0,3
Cl [L/h]	48,62 (33,21; 86,51)	22,39 (13,18; 40,04)	0,046
MRT [h]	1,29 (0,73; 1,91)	1,77 (1,13; 3,55)	0,2
AUC 0-8 [mg x h/L]	20,47 (13,77; 28,75)	45,23 (21,95; 75,28)	0,056
AUC inf [mg x h/L]	20,6 (13,79; 30,53)	45,57 (24,98; 75,88)	0,046
T>MIC	0,42 (0,29; 0,77)	0,77 (0,32; 1,18)	0,3

Interpretując uzyskane wyniki zauważono, iż w przypadku obydwóch antybiotyków, u chorych w grupie I (CPB+) uzyskano niższą wartość stężenia maksymalnego (C<sub>max</sub>), czasu półtrwania (T<sub>0.5</sub>), średniego czasu przebywania leku w organizmie (MRT), pola pod krzywą (AUC) oraz współczynnika T>MIC, aniżeli w grupie II (ICU).

Wartości objętości dystrybucji (V<sub>d</sub>, V<sub>ss</sub>) i klirensu leku (Cl) były znacznie wyższe w grupie chorych po operacji kardiochirurgicznej.

Dla obydwóch leków razem (ponieważ brak między nimi różnic) wykazano, że Cl, C<sub>max</sub>, AUC-inf, są istotnie inne po CPB (p<0,05): parametr Cl istotnie wyższy, natomiast parametry C<sub>max</sub> i AUC-inf – istotnie niższe niż w grupie ICU.

Zauważono też, że w obu grupach stężenie powyżej MIC utrzymywało się powyżej 40% czasu między dawkami; jednak w grupie chorych ICU parametr T>MIC osiągał znacznie wyższe wartości 0,77 vs 0,42.

## **Wnioski**

Powyższe rozważania znajdują odzwierciedlenie w przedstawionych w tym badaniu wynikach.

Pokazano, że istnieje różnica w parametrach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych stosowanych karbapenemów, u chorych z ciężkimi zakażeniami występującymi po operacjach kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego a grupą chorych nieoperowanych.

Wydaje się, że problem efektywności stosowania karbapenemów, u chorych kardiochirurgicznych wymaga dalszej wnikliwej analizy laboratoryjnej na większej grupie pacjentów.

**Pharmacokinetic properties of carbapenems in patients with severe systemic infections following on-pump cardiac surgery and non-surgically treated septic patients**

**Introduction**

Severe systemic infections are one of the main challenges of contemporary intensive care medicine.

The systemic inflammatory response, especially combined with the use of transient extracorporeal circulation, may considerably alter pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics, which necessitates dose adjustment.

Cardiac surgery procedures, particularly performed under cardiopulmonary by-pass (CPB), require prolonged stay in postoperative intensive care unit (ICU) in 10-20% patients. Accordingly, 2-50% of these patients suffer from often life-threatening systemic infections requiring broad-spectrum antibiotic therapy.

Carbapenems belong to beta-lactam and broad-spectrum antibiotics, as both imipenem with cilastatin and meropenem were shown to have the highest activity against aerobic Gram-positive bacteria and also against aerobic Gram-negative and anaerobic bacteria.

Thus, the purpose of the study was to evaluate the impact of CPB use in the setting of cardiac surgery on the pharmacokinetics of imipenem with cilastatin and meropenem in patients with severe systemic bacterial infections.

**Methods**

The study comprised a total number of eighteen patients categorized into subjects treated with imipenem with cilastatin (n=9)- in the first phase of the study, and with meropenem (n=9)- in the second phase of the study.

All patients (n=18) are divided into two subgroups:

- I group (CPB +)- comprised patients with severe infection following cardiac surgery with the use of CPB (CABG- coronary artery by-pass grafting)
- II group (ICU- intensive care unit)- consisted of non-surgically managed patients with severe infection admitted to ICU.

In detail – groups included (in both antibiotics):

- I group (CPB+): 8 patients: 4- treated with imipenem with cilastatin; 4- treated with meropenem;

- II group (ICU):10 patients: 5- treated with imipenem with cilastatin; 5- treated with meropenem.

**The mandatory inclusion criteria included:**

- confirmed bacterial infection with positive bacterial culture;
  - body temperature  $<36.5$  or  $>37.5$  ° C;
  - tachycardia  $>90$  bpm;
  - WBC  $> 10000/\text{mm}^3$  or  $< 4000/\text{mm}^3$ ;
  - C-reactive protein (CRP)  $> 10$  mg/l;
  - procalcitonin  $> 0,5$  ng/ml
  - acute respiratory failure requiring mechanical ventilation;
  - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II classification (APACHE II)  $>10$  pts.
- Patients were enrolled in the study only if 4 or more the inclusion criteria were met.

**The exclusion criteria were as follows:**

- acute kidney injury or chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- liver function impairment (alanine transferase  $>50$  IU/l, asparagine transferase  $> 50$  IU/l)
- platelet count  $<50 \times 1000/\text{mm}^3$ , myeloproliferative and lymphoproliferative disorders
- known allergy to beta-lactam antibiotics
- severe obesity (body mass index  $>40$  kg/m<sup>2</sup>).

Patients were excluded, even if 1 of exclusion criteria were met.

Imipenem with cilastatin was administered at the dose of 1.0 g/100 ml 0,9 % NaCl i.v (every 8 hours) in the form of 1-hour infusion.

Meropenem was used at a dose of 1.0 g/ 100 ml 0,9% NaCl i.v (every 8 hours) in the form 40-minute infusion.

Blood samples were acquired at thirteen time points.

The concentration of antibiotic in the specified time frames was used in order to calculate the following pharmacokinetic properties: peak concentration (C max); drug half-life (T<sub>0.5</sub>); volume of distribution (Vd); steady state volume of distribution (Vss); drug clearance (Cl); mean residence time (MRT); area under curve (AUC 0-8; AUC 0-∞); T>MIC ( PK/PD).

The concentration of both antibiotics were evaluated using high performance liquid chromatography (HPLC).

## Results

### Overview of imipenem with cilastain group

The etiology of severe infection was multifaceted, including:

- I group: hospital-acquired pneumonia (HAP) – 1 patients, extensive surgical wound infection following cardiac surgery procedure – 2 patients, endocarditis – 1 patient; II group: hospital-acquired pneumonia (HAP) – 5 patients.

### Overview of meropenem group

The etiology of infection:

- I group: HAP- 2 patients, extensive surgical wound infection following cardiac surgery procedure - 2 patients; II group: HAP-2 patients, CAP- 2 patients, severe peritonitis- 1 patient.

PK i PK/PD properties of antibiotics in both groups are delineated in Table nr 4a, 4b, 4c (Tab nr 4a,4b, 4c).

**Tab 4a. Pharmacokinetics of imipenem with cilastatin in patients with and without cardio-pulmonary bypass**

<i>Variable</i>	<i>CPB (+) n=4 Median (1-3 quartil)</i>	<i>ICU n=5 Median (1-3 quartil)</i>	<i>P</i>
C max [µg/ml]	20,6 (12,68; 31,35)	39,15 (24,98; 51,99)	0,3
T <sub>0.5</sub> [h]	0,96 (0,77; 1,32)	1,27 (1,07; 2,46)	0,4
V <sub>ss</sub> [L]	67,35 (60,17; 127,24)	46,94 (20,35;142,05)	0,5
V/kg [L/kg]	0,904 (0,79; 1,77)	0,41 (0,29; 2,03)	0,5
Cl [L/h]	48,62 (36,07; 125,60)	25,54 (19,24; 40,04)	0,3
MRT [h]	1,38 (1,12; 1,91)	1,84 (1,54; 3,55)	0,4
AUC 0-8 [mg x h/L]	20,47 (12,62; 30,40)	38,48 (21,95; 51,99)	0,3
AUC 0-inf [mg/h/L]	20,57 (12,68; 31,32)	39,15 (24,98; 52,98)	0,3
T>MIC	0,42 (0,23; 0,75)	0,71 (0,27; 0,82)	0,7

**Tab 4b. Pharmacokinetics of imipenem with cilastatin in patients with and without cardio-pulmonary bypass**

<i>Variable</i>	<i>CPB (+) n=4 Median (1-3 quartil)</i>	<i>ICU n=5 Median (1-3 quartil)</i>	<i>P</i>
C max [ $\mu\text{g/ml}$ ]	23,16 (13,79; 30,53)	65,23 (35,68; 96,69)	0,2
T <sub>0.5</sub> [h]	0,63 (0,38; 1,58)	1,18 (0,79; 1,85)	0,4
V <sub>ss</sub> [L]	64,59 (42,65; 80,92)	27,67 (24,66; 47,65)	0,4
V/kg [L/kg]	0,76 (0,46; 0,97)	0,55 (0,26; 0,6)	0,6
Cl [L/h]	44,38 (33,21; 86,51)	15,33 (10,34; 28,03)	0,2
MRT [h]	0,9(0,55; 2,28)	1,7 (1,13; 2,68)	0,4
AUC 0-8 [ $\text{mg} \times \text{h/L}$ ]	23,14 (13,77;28,75)	65,14 (35,24; 90,79)	0,2
AUC 0- inf [ $\text{mgxh/L}$ ]	23,16 (13,79; 30,53)	65,23 (35,68; 96,69)	0,2
T>MIC	0,44 (0,29; 0,88)	0,92 (0,66; 1,4)	0,3

**Tab 4c. Pharmacokinetics of both antibiotics together (imipenem with cilastatin and meropenem) in patients with and without cardio-pulmonary bypass**

<i>Variable</i>	<i>CPB (+) n=8 Median (1-3 quartil)</i>	<i>ICU n=10 Median (1-3 quartil)</i>	<i>P</i>
C max [ $\mu\text{g/ml}$ ]	20,6 (13,79; 30,53)	45,57 (24,98; 75,88)	0,046
T <sub>0.5</sub> [h]	0,89 (0,51; 1,32)	1,23 (0,79; 2,46)	0,2
V <sub>ss</sub> [L]	64,59 (60,17; 84,01)	37,3 (20,35; 87,16)	0,3
V/kg [L/kg]	0,85 (0,7; 1,02)	0,48 (0,26;0,83)	0,3
Cl [L/h]	48,62 (33,21; 86,51)	22,39 (13,18; 40,04)	0,046
MRT [h]	1,29 (0,73; 1,91)	1,77 (1,13; 3,55)	0,2
AUC 0-8 [ $\text{mg} \times \text{h/L}$ ]	20,47 (13,77; 28,75)	45,23 (21,95; 75,28)	0,056
AUC inf [ $\text{mg} \times \text{h/L}$ ]	20,6 (13,79; 30,53)	45,57 (24,98; 75,88)	0,046
T>MIC	0,42 (0,29; 0,77)	0,77 (0,32; 1,18)	0,3

CPB group exhibited a trend towards lower median C<sub>max</sub>, T<sub>0.5</sub>, MRT, AUC and T>MIC and higher V<sub>d</sub>, V<sub>ss</sub> and CL of antibiotics in comparison to the ICU group.

For both antibiotics together statistical significance was achieved for most of parameters.

We noted that T>MIC was above 40% between the consecutive doses in both groups; but in ICU group parameter achieved much higher values- 0,77 vs 0,42

## **Conclusions**

These theoretical assumptions are reflected in the results of this manuscript.

The use of CPB is frequently indispensable for cardiac surgery procedural success, however, its use entails considerable changes in the contents and volume of extracellular fluid and organ function. It is highly probable that CPB interferes with pharmacokinetic profile of carbapenems in the postoperative period. Further high-volume research is mandatory to draw more firm conclusions regarding CPB effect on carbapenem pharmacokinetic properties.

