

Farmakokinetika
in
farmakodinamika
protimikrobnih zdravil

prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo

Univerza v Ljubljani



PRAVILNA UPORABA
PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL?

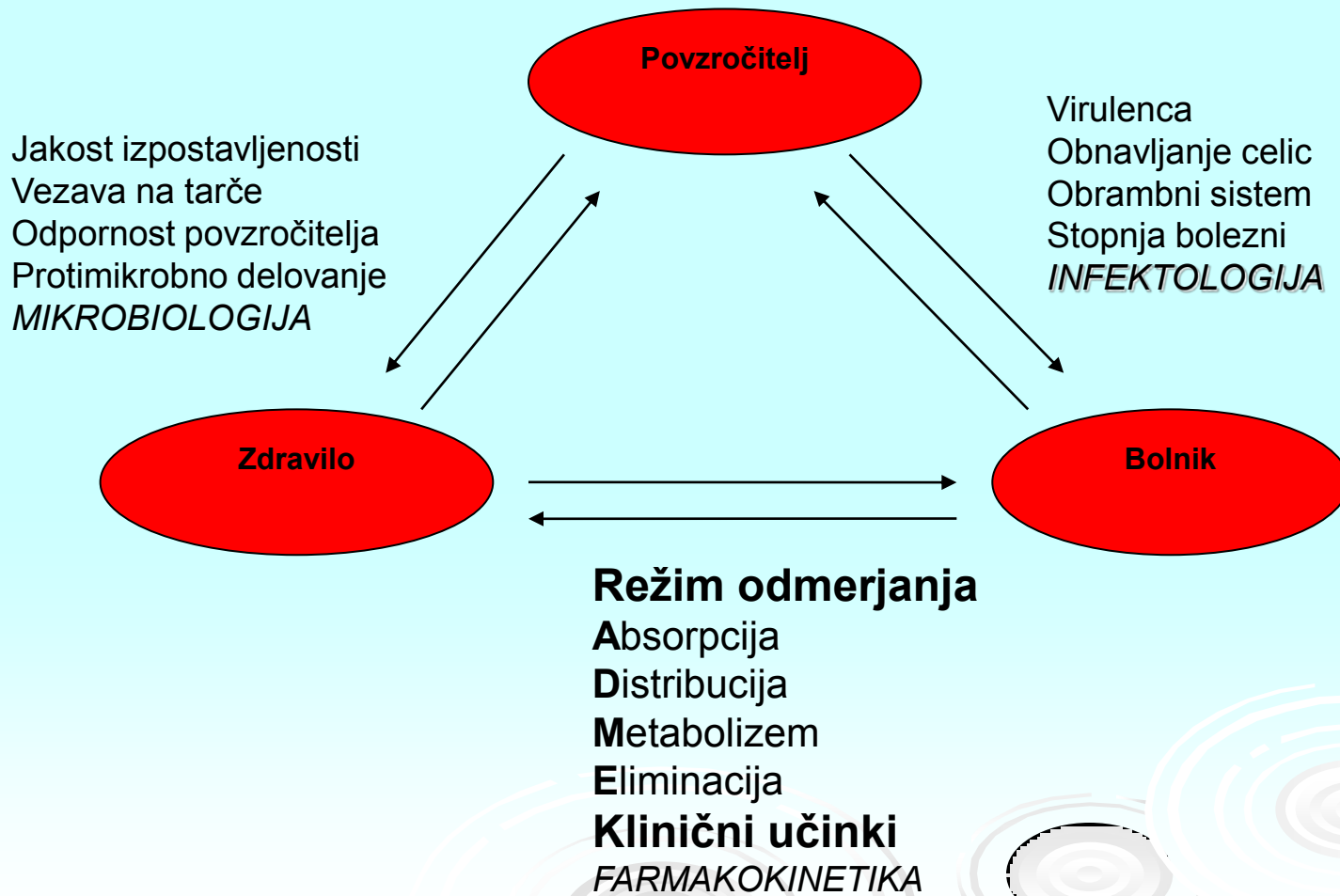
IZBIRA PRAVEGA
PROTIMIKROBNEGA
ZDRAVILA?

PROTIMIKROBNO
ZDRAVILO?



ATC	Osnovna skupina	ATC	Razdelitev znotraj skupine
A	TETRACIKLINI	AA	tetraciklini
B	AMFENIKOLI	BA	amfenikoli
C	BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI, PENICILINI	CA	širokospektralni penicilini
		CE	penicilini občutljivi na laktamaze beta
		CF	antistafilokokni penicilini
		CR	kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta
D	DRUGI BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI	DA	cefalosporini in sorodne učinkovine
		DF	monobaktami
		DH	karbapenemski antibiotiki
E	SULFONAMIDI IN TRIMETOPRIM	EE	kombinacije sulfonamidov in trimetoprima
F	MAKROLIDNI IN PIRANOZIDNI ANTIBIOTIKI (LINKOZAMIDI)	FA	makrolidni antibiotiki
		FF	piranozidni antibiotiki
G	AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTIKI	GA	streptomicini
		GB	drugi aminoglikozidni antibiotiki
M	KINOLONSKE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE	MA	fluorokinoloni
X	DRUGE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE	XA	glikopeptidni antibiotiki
		XD	imidazolovski derivati

Dejavniki okužbe in protimikrobnega zdravljenja



Cilji zdravljenja s protimikrobnimi zdravili

Zagotoviti uspešno eradikacijo mikrobov

Preprečiti razvoj odpornosti mikrobov na
protimikrobna zdravila



Kako uporabiti protimikrobna zdravila?

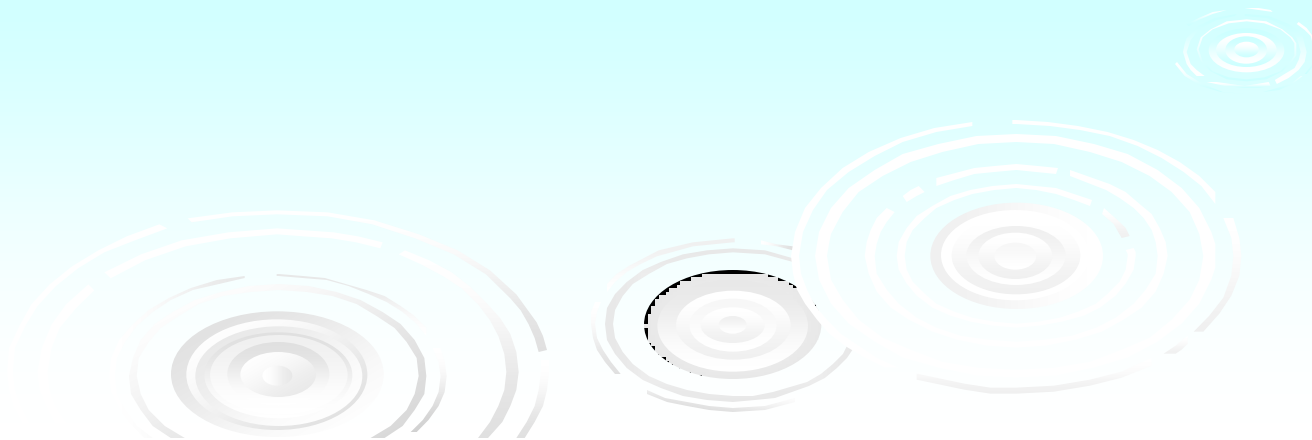
Maxwell Finland once said

“We know everything else about antibiotics but how much to give”.

- Odmerek?
 - Odmerni interval?
 - Način dajanja/farmaceutska oblika?
 - Kako dolgo?
- 

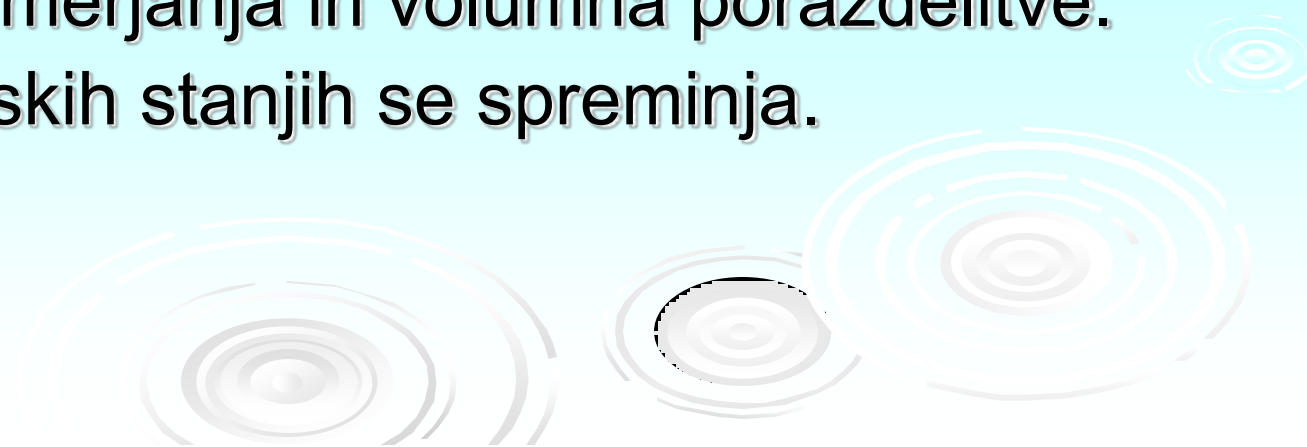
Farmakokinetični parametri

- Očistek (Cl)
- Volumen porazdelitve (V_d)
- Biološka razpolovna doba ($t_{1/2}$)
- Biološka uporabnost (k_a , F)



Očistek

- Določa hitrost izločanja učinkovine iz telesa.
- Predstavlja volumen telesne tekočine, ki se v časovni enoti očisti učinkovine (l/h, ml/min).
- Je odvisen samo od biološkega sistema (bolnika).
- Pri posamezniku je običajno konstanten in neodvisen od načina dajanja zdravila, odmerka, intervala odmerjanja in volumna porazdelitve.
- Pri bolezenskih stanjih se spreminja.



Očistek

Ledvični očistek

- 50 ml/min, reabsorpcija
- 120 ml/min, filtracija
- 650 ml/min, sekrecija

Celokupni očistek (ledvični in jetrni)

- Gentamicin: 100 ml/min
- Amoksicilin: 400 ml/min
- Ciprofloksacin: 600 ml/min
- Azitromicin: 350 ml/min

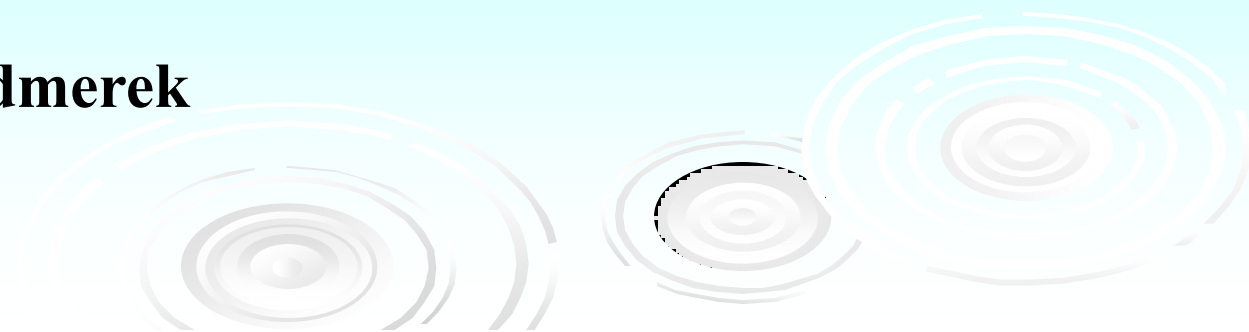
Klinični pomen

Od očistka je odvisen vzdrževalni odmerek v stacionarnem stanju.

$$D_m [mg / h] = C_{ss} [mg / l] Cl [l / h]$$

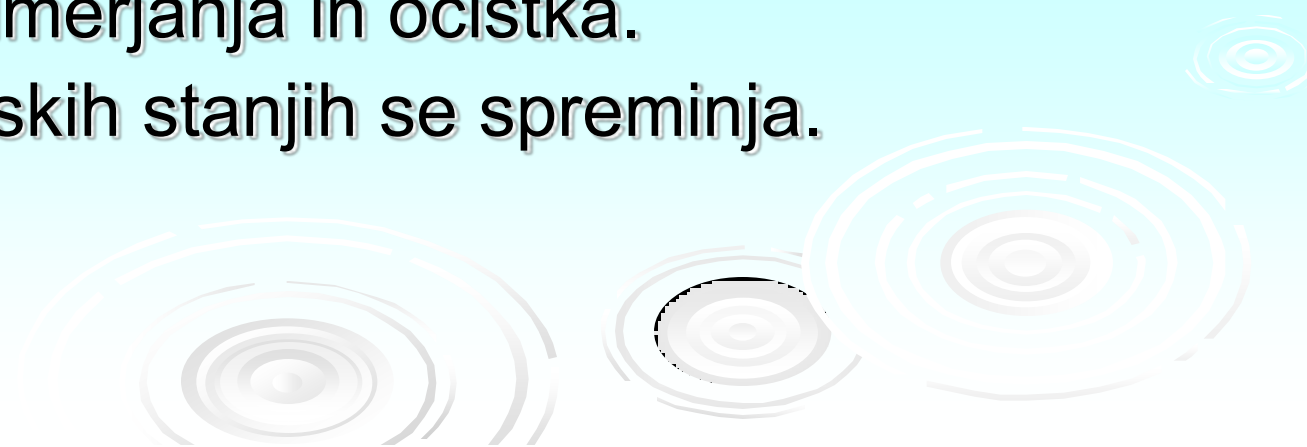
Vzdrževalni odmerek

Željena koncentracija v stacionarnem stanju



Volumen porazdelitve

- Določa obseg porazdeljevanja učinkovine v telesu.
- Opis odnosa med količino učinkovine v telesu in njeno koncentracijo (navidezni volumen porazdelitve).
- Pri posamezniku je običajno konstanten in neodvisen od načina dajanja zdravila, odmerka, intervala odmerjanja in očistka.
- Pri bolezenskih stanjih se spreminja.



Volumen porazdelitve

- Gentamicin 0,25 L/kg
- (kopiči se samo v ekstracelularni tekočini)
- Amoksicilin 0,35 L/kg
(kopiči se tudi v tkivih)
- Ciprofloksacin 2,5 L/kg
(kopiči se v tkivih, kjer dosega bistveno višje koncentracije kot v krvi)
- Azitromicin 31,5 L/kg
(kopiči se v fagocitih, ki ga prenesejo na mesto okužbe, zato so njegove koncentracije v vnetih tkivih nekajkrat večje kot v zdravih)

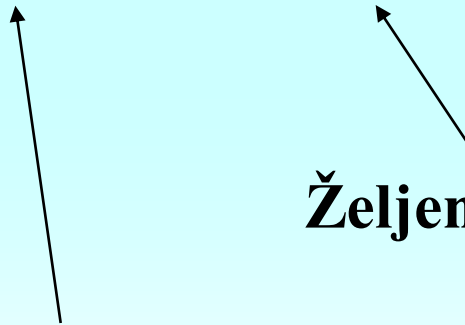
Klinični pomen

V nekaterih situacijah želimo takoj doseči želeno koncentracijo učinkovine v plazmi.

$$D_i[\text{mg}] = C[\text{mg/l}] V_d[\text{l}]$$

Začetni odmerek

Željena koncentracija



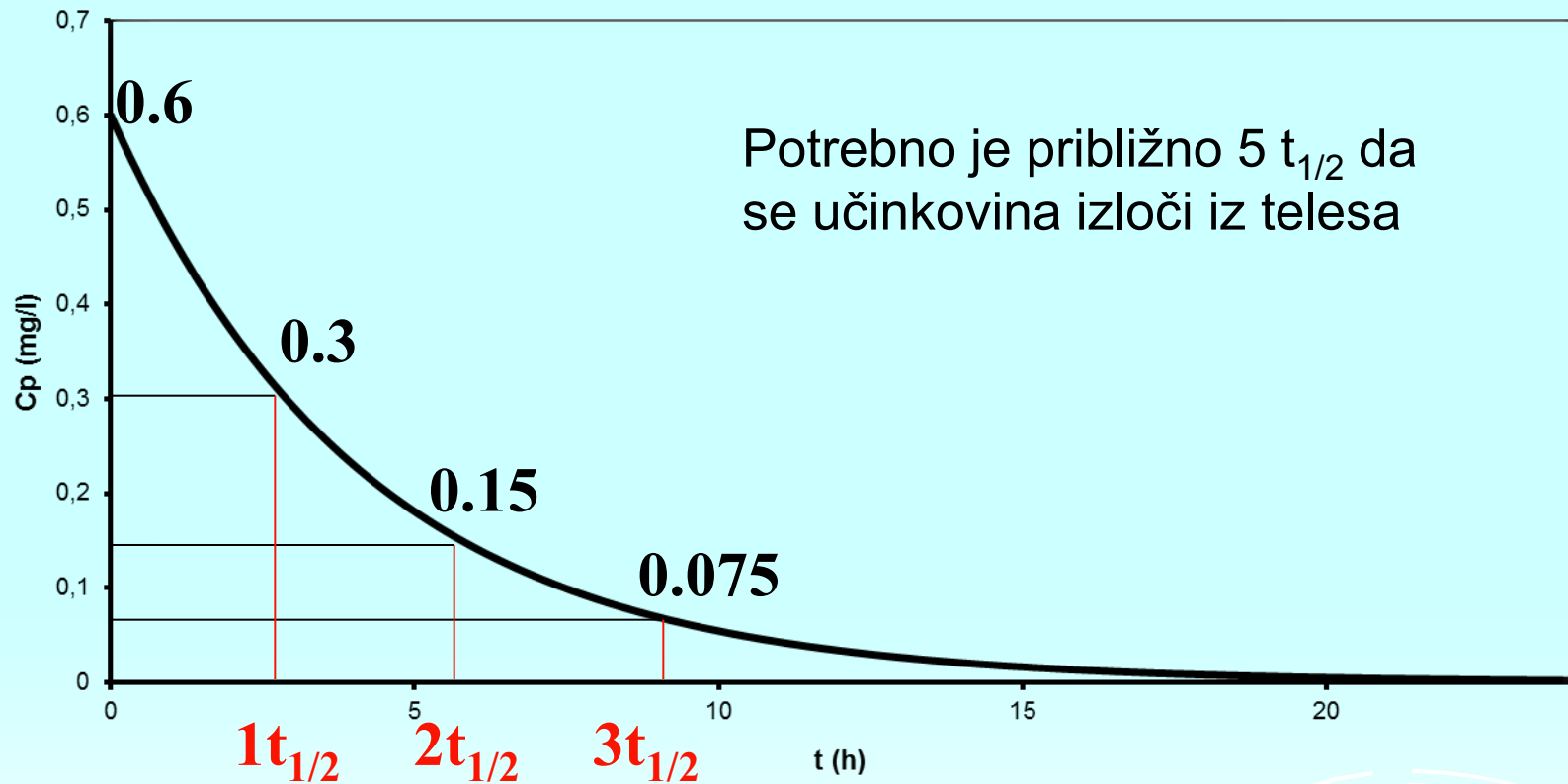
Biološka razpolovna doba

Odvisna od očistka in volumna porazdelitve

$$t_{1/2} = 0,693V_d/Cl$$

- Gentamicin $t_{1/2} = 2 \text{ h}$
- Amoksicilin $t_{1/2} = 1,5 \text{ h}$
- Ciprofloksacin $t_{1/2} = 3,5 \text{ h}$
- Azitromicin $t_{1/2} = 70 \text{ h}$

Biološka razpolovna doba



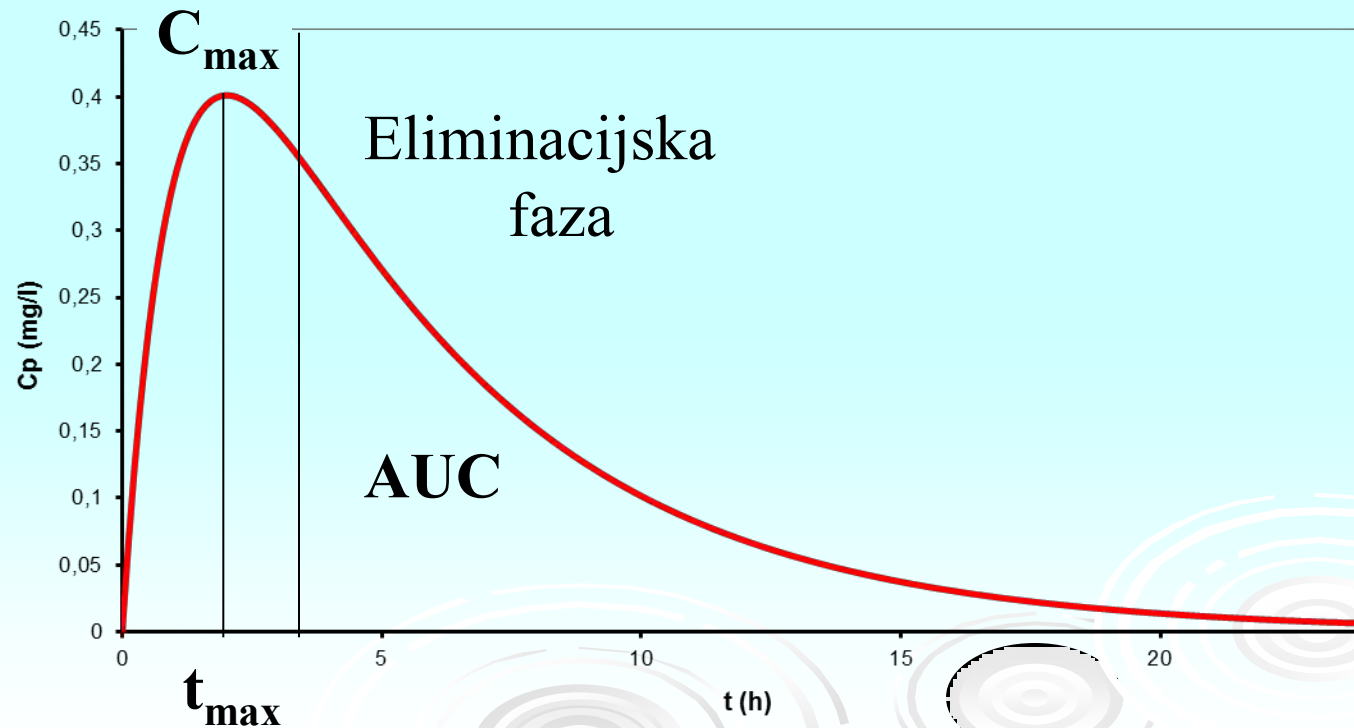
Biološka uporabnost (F , k_a)

- Obseg absorpcije (F)
- Hitrost absorpcije (k_a)



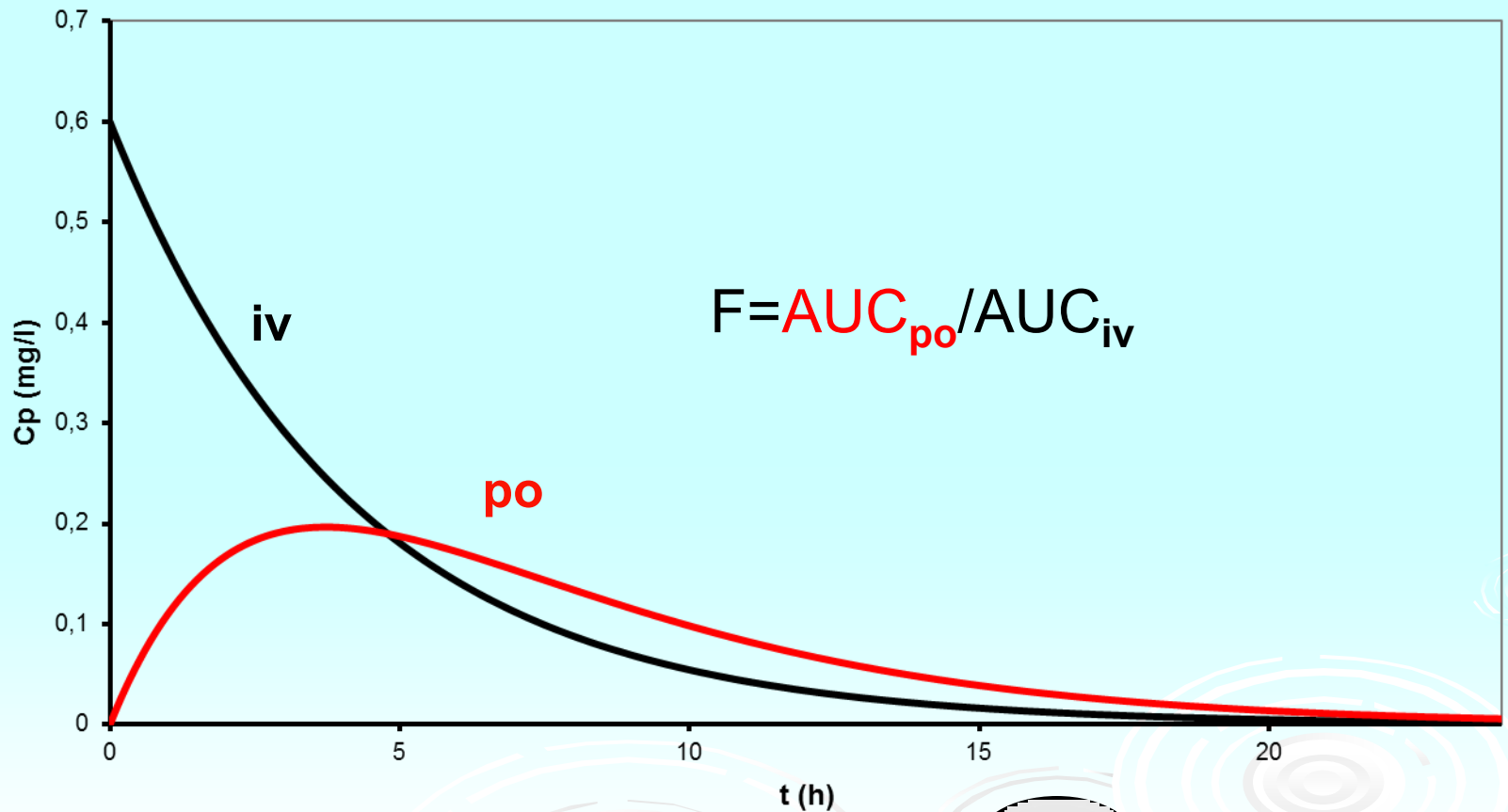
Peroralna aplikacija

Absorpcijska
faza



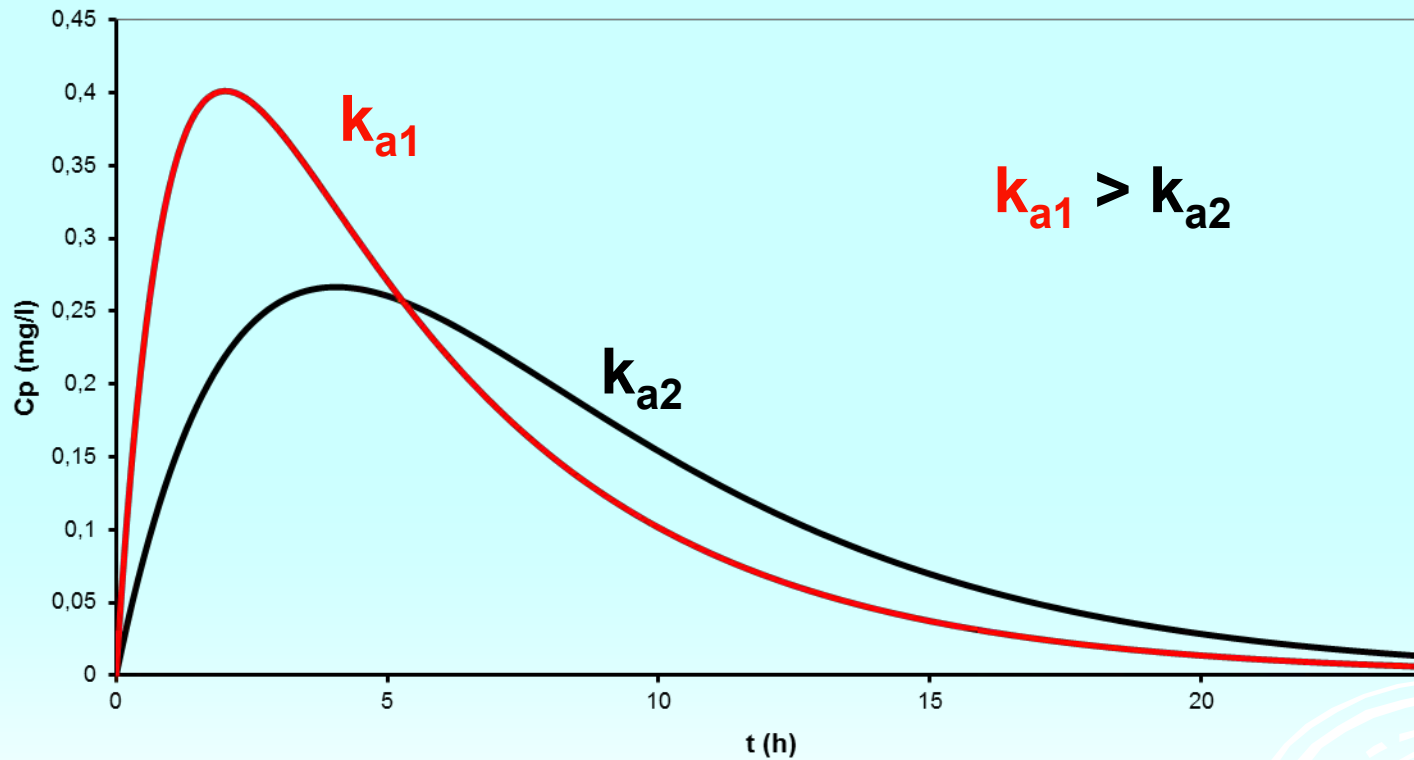
Peroralna aplikacija

Obseg absorpcije

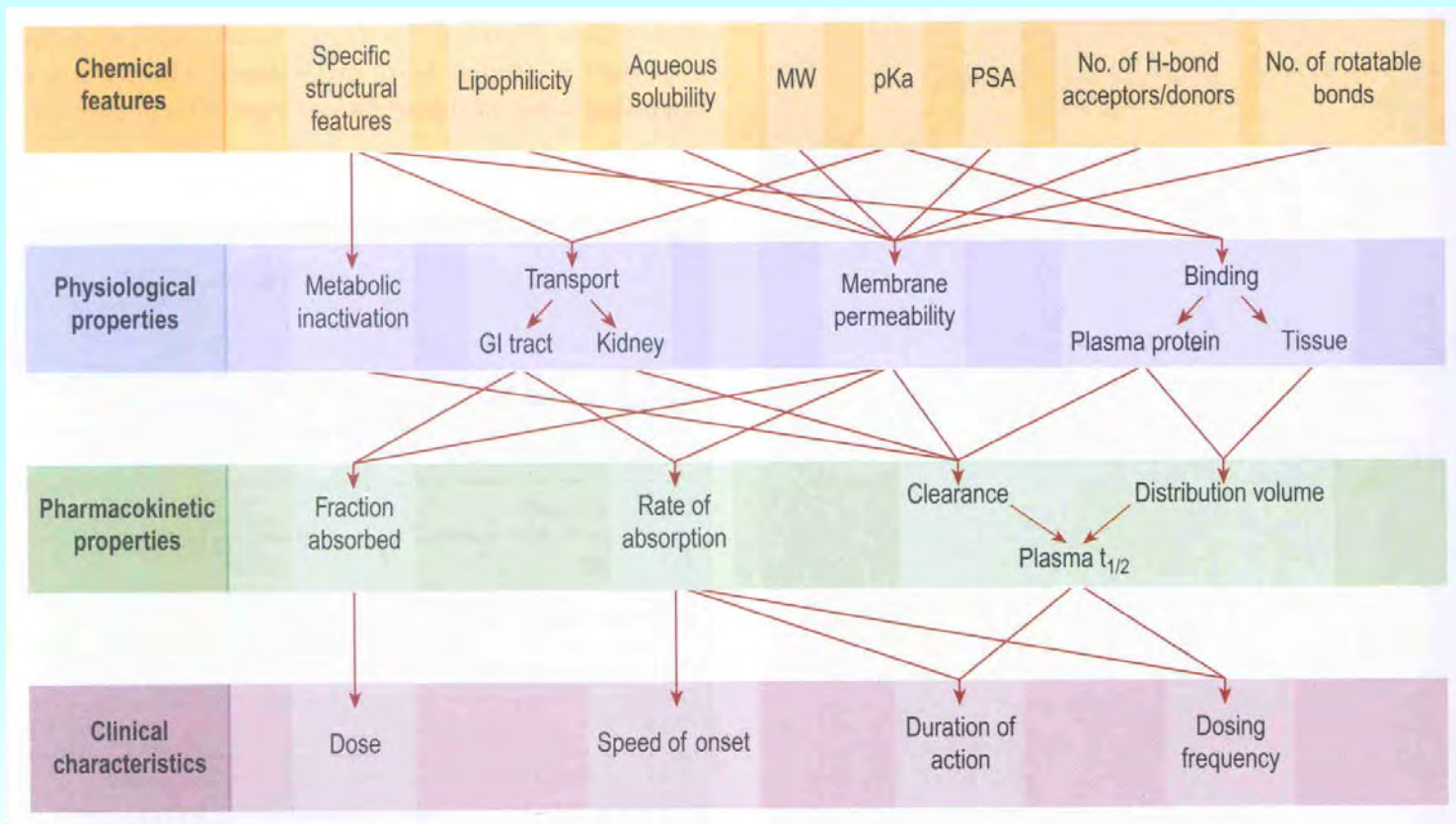


Peroralna aplikacija

Hitrost absorpcije



Od strukture do učinka



Farmakokinetika/Farmakodinamika

➤ Farmakokinetika:

Prehod učinkovin skozi telo v prostorskem in časovnem smislu

Difuzija

Konvekcija

➤ Biofaza (Tarče)

➤ Farmakodinamika:

Interakcije med učinkovinami in tarčami

Receptorji

Encimi

Ionski kanali

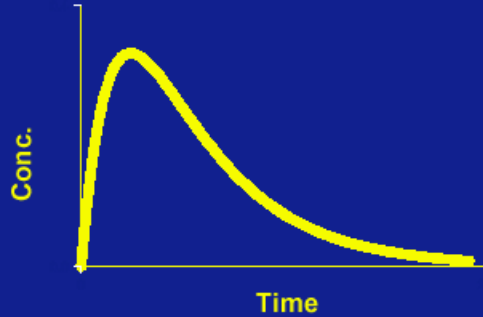
Prenašalci



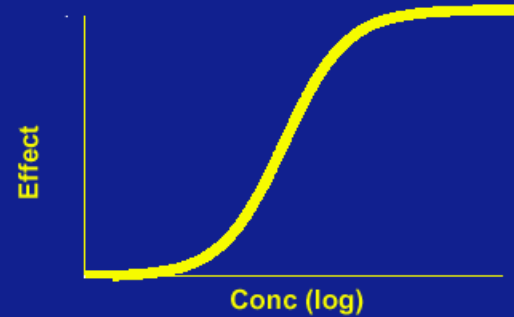
Farmakokinetika/Farmakodinamika

Klinični učinki

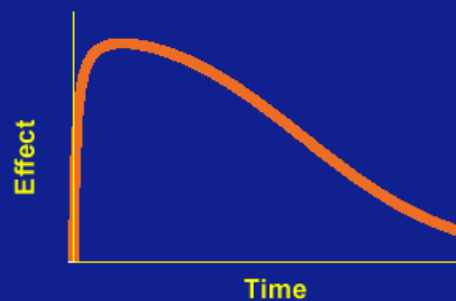
Pharmacokinetics conc. vs time



Pharmacodynamics conc. vs effect



PK/PD effect vs time

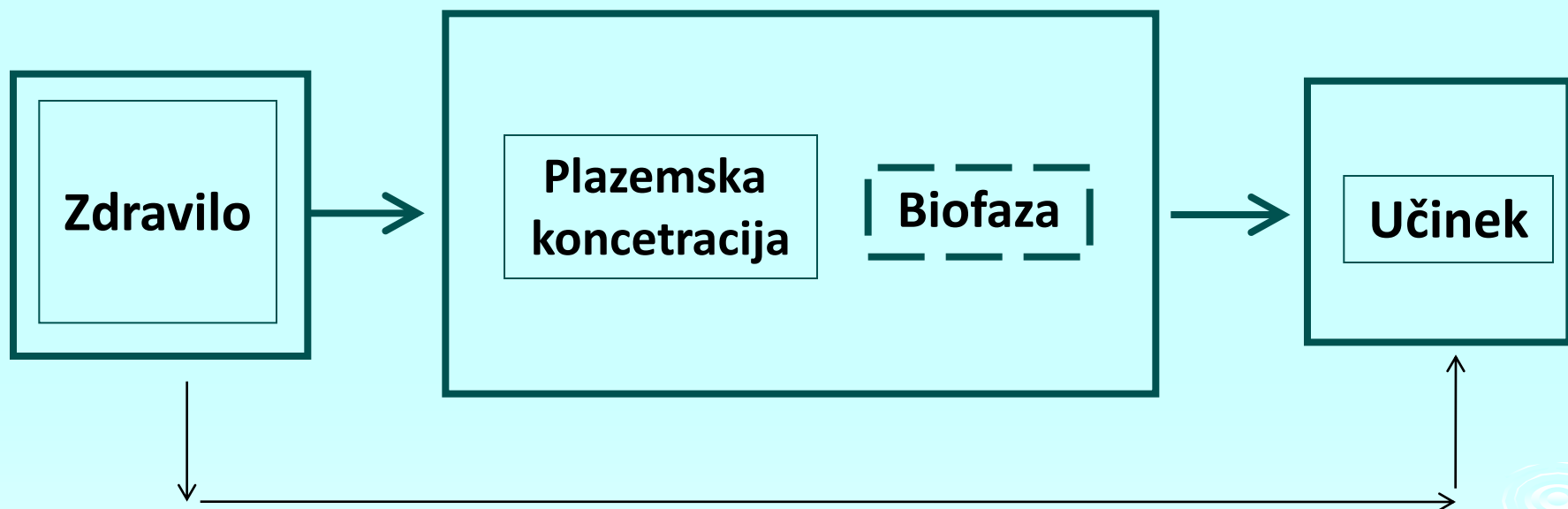


Farmakokinetika/Farmakodinamika

Klinični učinki

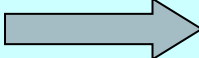
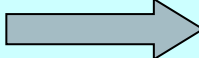
Farmakokinetika

Farmakodinamika



Farmakokinetika in farmakodinamika
omogočata
določevanje režima odmerjanja zdravila
in
napovedovanje in interpretacijo kliničnih izidov

FARMAKOKINETIČNI IN FARMAKODINAMIČNI PARAMETRI

- **Farmakokinetika**  časovno-koncentracijski profil zdravila, LADME (sproščanje, absorpcija, porazdelitev, metabolizem, eliminacija)
- **Farmakodinamika**  koncentracijsko-učinkovitostni profil zdravila, občutljivost mikroorganizmov na protimikrobna zdravila, mikrobiološki parametri (MIK)



PROTIMIKROBNA TERAPIJA JE OSNOVANA NA OSNOVI INDEKSOV UČINKOVITOSTI

FARMAKOKINETIČNI
PARAMETRI

MIKROBIOLOŠKI
PARAMETRI

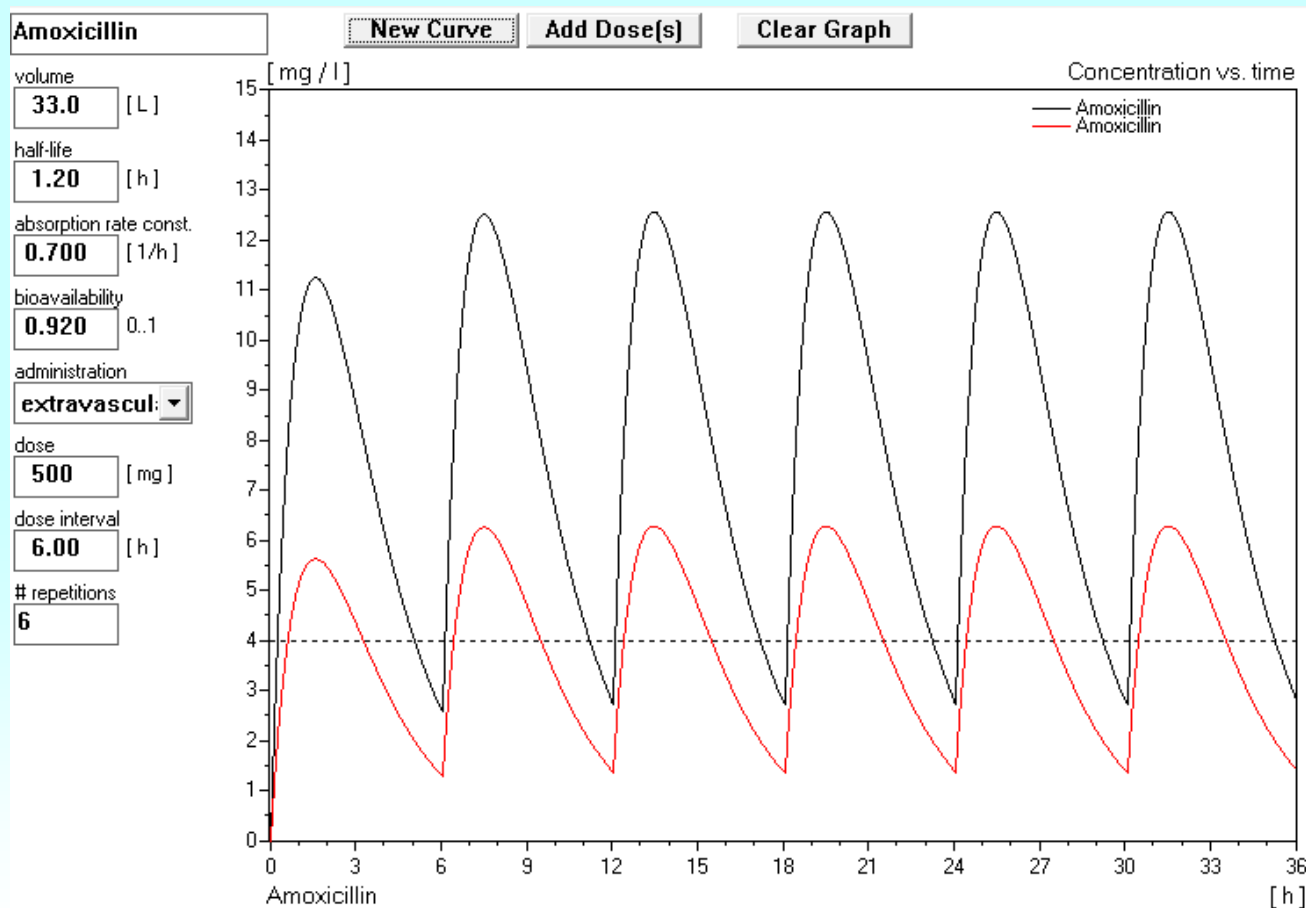


INDEKSI UČINKOVITOSTI

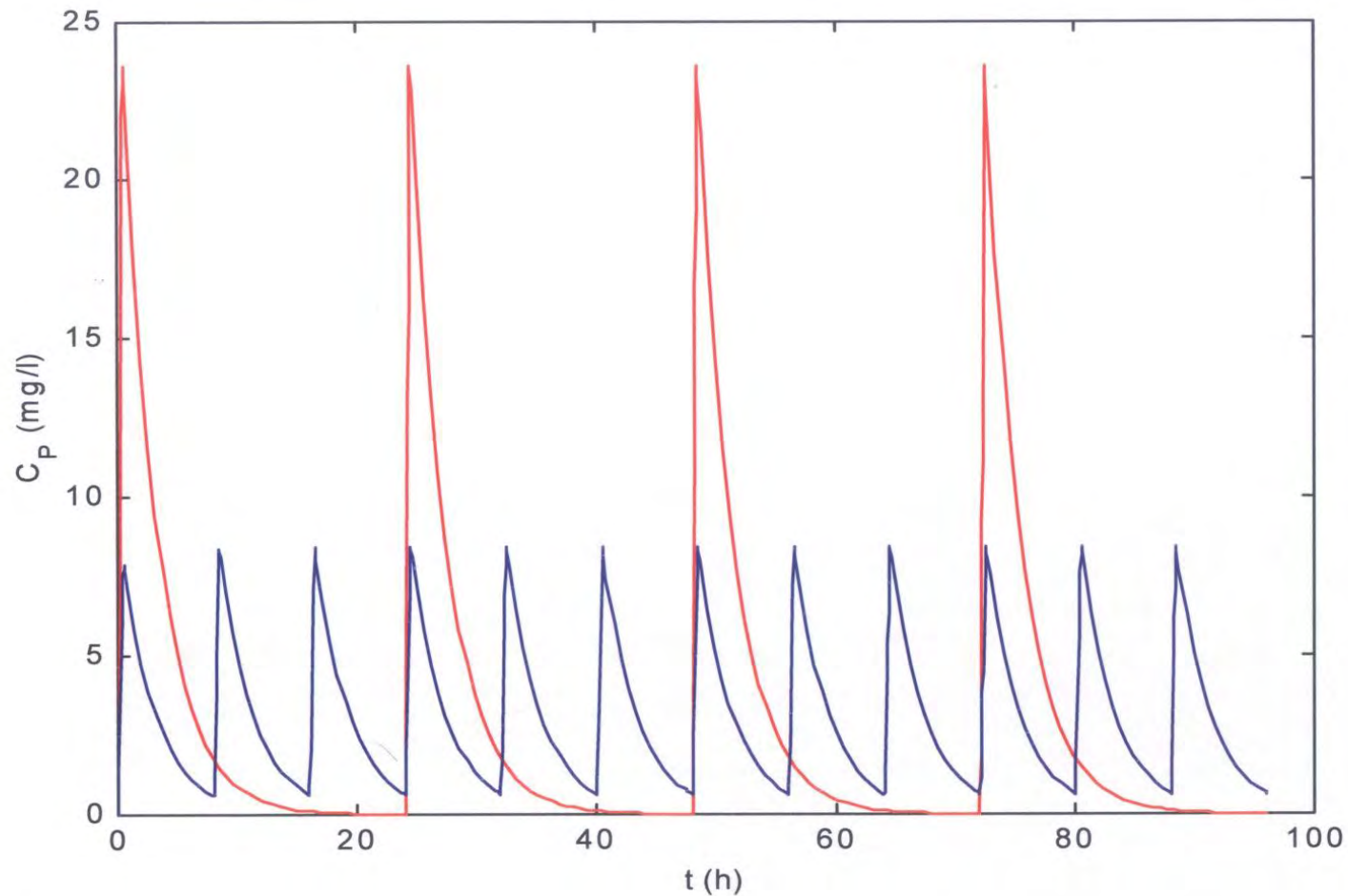


INDEKSI UČINKOVITOSTI

- Čas, ko koncentracija protimikrobne učinkovine preseže MIK ($t, C_p > \text{MIK}$ – izražen kot % odmernega intervala)

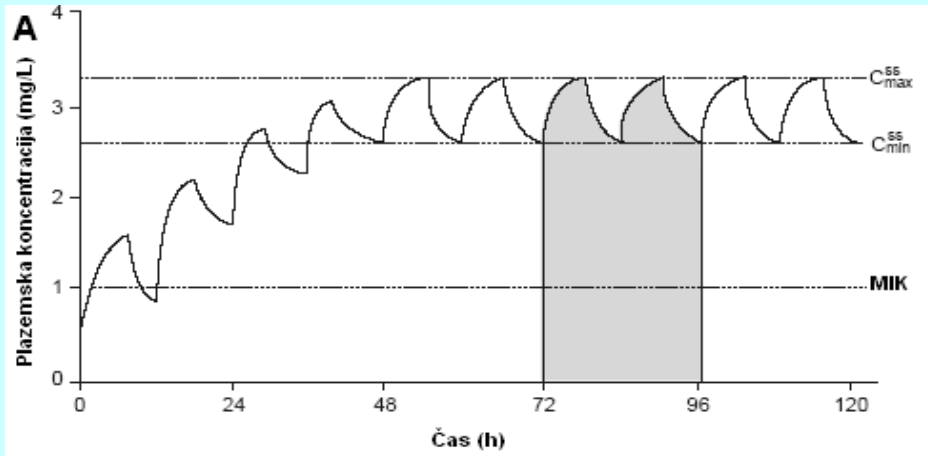


➤ Razmerje med $C_{\max ss}$ in MIK ($C_{\max ss}/\text{MIK}$)

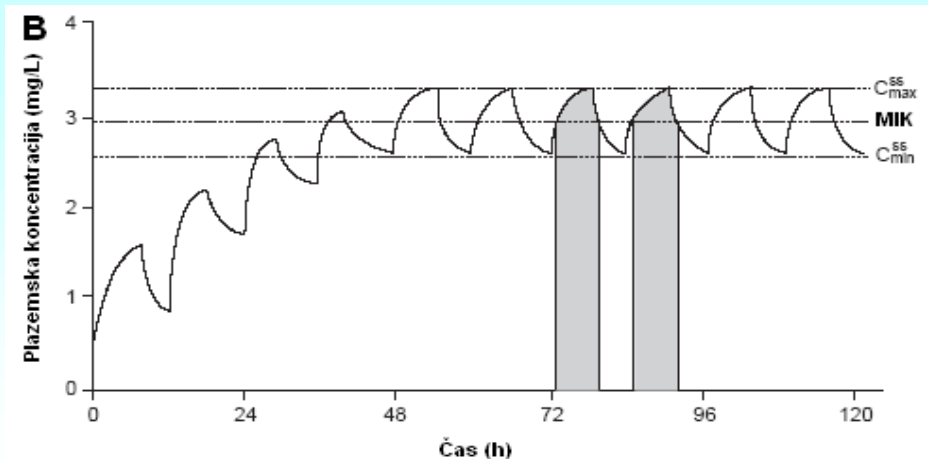


$t_{1/2} = 2 \text{ h}, V_D = 17.5 \text{ l}, D = 450 \text{ mg}, \tau = 24 \text{ h}$
 $t_{1/2} = 2 \text{ h}, V_D = 17.5 \text{ l}, D = 150 \text{ mg}, \tau = 8 \text{ h}$

➤ Razmerje med površino pod krivuljo in MIK
($PPIK_{ss}/MIK$)



$$C_{min}^{ss} > MIK$$



$$C_{min}^{ss} < MIK$$

VZORCI PROTIMIKROBNEGA DELOVANJA

➤ Časovno odvisno delovanje

- $C(\text{antib}) > \text{MIK}$: z $\uparrow c(\text{antib})$ se hitrost uničevanja mikroorganizmov NE povečuje
- $\downarrow \text{PAU}$

➤ Koncentracijsko odvisno delovanje

- $\text{Baktericidnost} = f(c(\text{antib}))$
- $\uparrow \text{PAU}$



Razdelitev protimikrobnih zdravil po načinu delovanja

Koncentracijsko odvisna	Časovno odvisna
aminoglikozidi	betalaktami
fluorokinoloni	makrolidi
metronidazol	linkozamidi
telitromicin	glikopeptidi
kvinupristin/daptomicin	oksazolidinoni
amfotericin	rifampicin
azalidi	glicilciklini

BETALAKTAMI

- Bakterijski meningitis
- Vnetje kosti in sklepov
- Vnetje kože in mehkih tkiv
- Faringitis, otitis media in sinusitis
- Bronhitis in pljučnica
- Infekcije urinarnega in biliarnega trakta
- Gonoreja in sifilitis
- Hude infekcije s *Pseudomonas aeruginosa*

Betalaktami

- Odmerek?
- Odmerni interval?
- Način dajanja/farmaceutska oblika?
- Kako dolgo?



Zdravila z amoksicilinom (in klavulansko kislino)

- Različni odmerki
(125 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg, 875 mg, 1000 mg)
- Različni odmerni intervali
(8 ur, 12 h, intermitentna/kontinuirana infuzija)
- Različne farmacevtske oblike/različni načini dajanja:
 1. filmsko obložena tableta
 2. filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem
 3. disperzibilna tableta
 4. prašek za peroralno suspenzijo
 5. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
- Različna dolžina zdravljenja

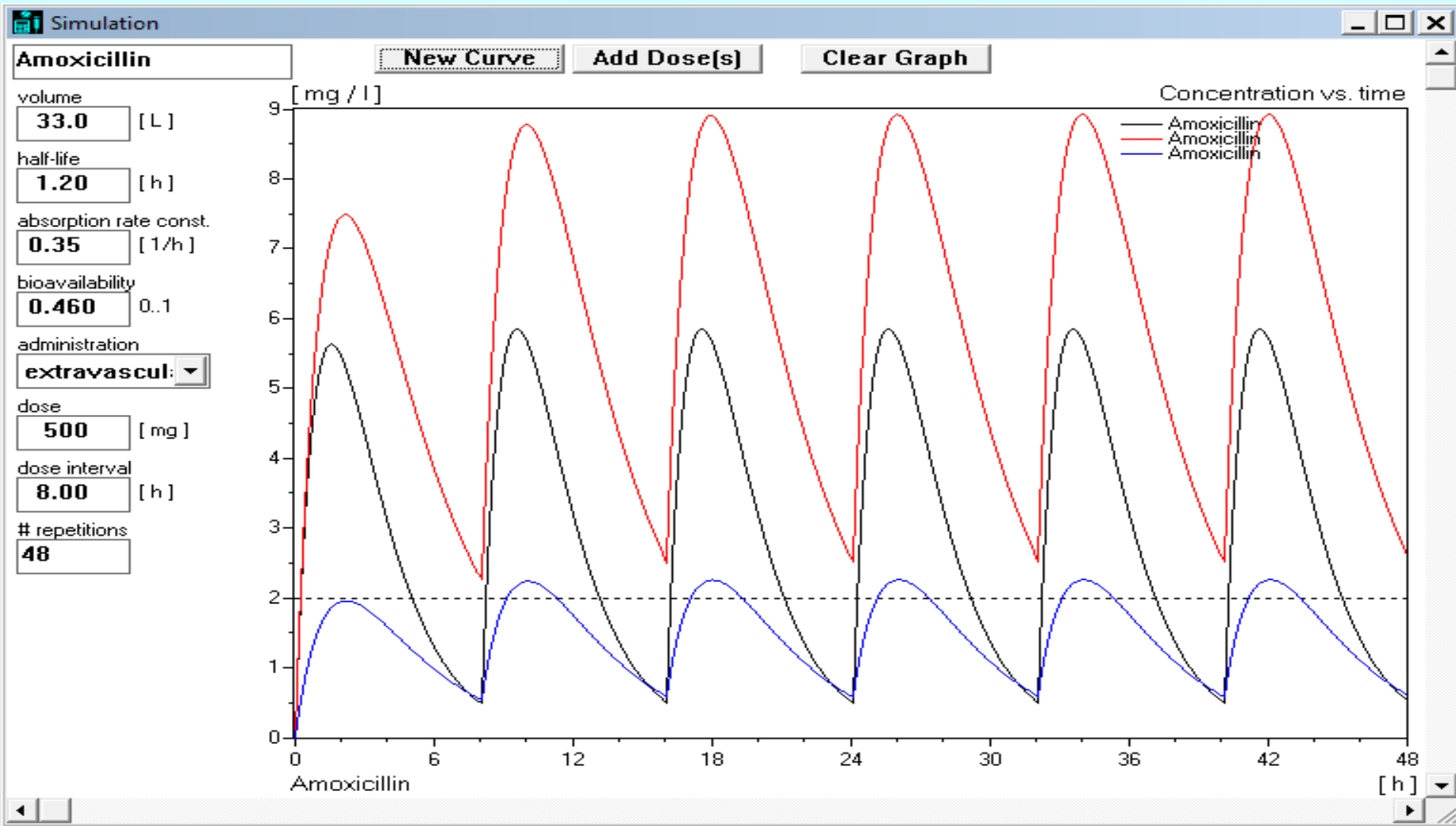
Betalaktami - farmakokinetika

modra krivulja: malabsorpcijski sindrom, zmanjšana obseg in hitrost absorpcije

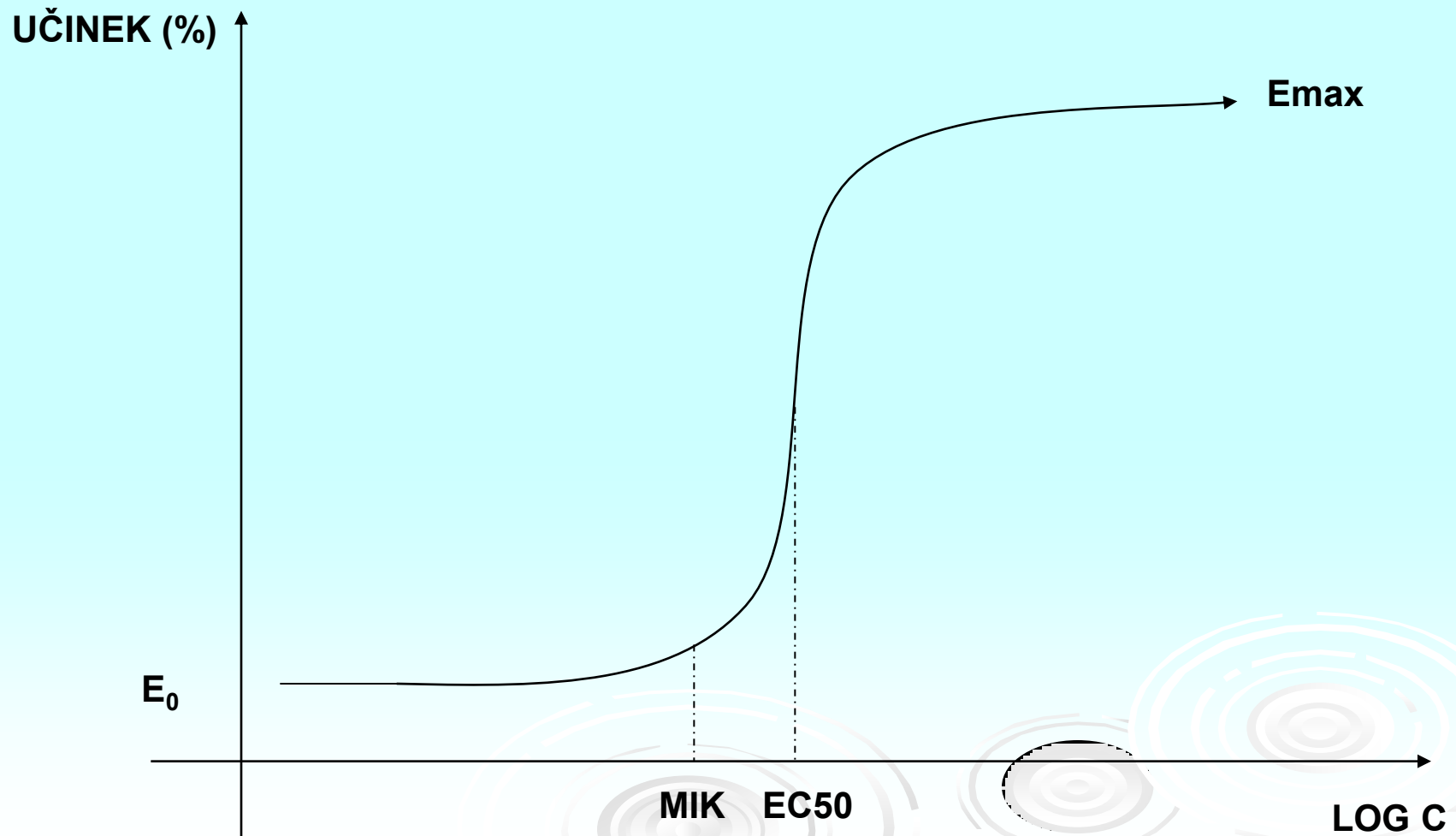
črna krivulja: normalno stanje prebavil in ledvic

rdeča krivulja: zmanjšano delovanje ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min)

Betalaktami imajo kratko $t_{1/2}$ (okoli 1,5 h)



Betalaktami - farmakodinamika



Betalaktami - farmakodinamika

Mejne vrednosti MIK za amoksicilin/klavulansko kislino sta navedeni v EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Organizem	Mejne vrednosti občutljivosti (mikrog/ml)		
	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza-negativni stafilokoki ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
Enterobacteriaceae ⁵	-	-	> 8
Gramnegativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Navedene vrednosti so za koncentracije amoksicilina. Za namene preizkušanja občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline fiksirana pri 2 mg/l.

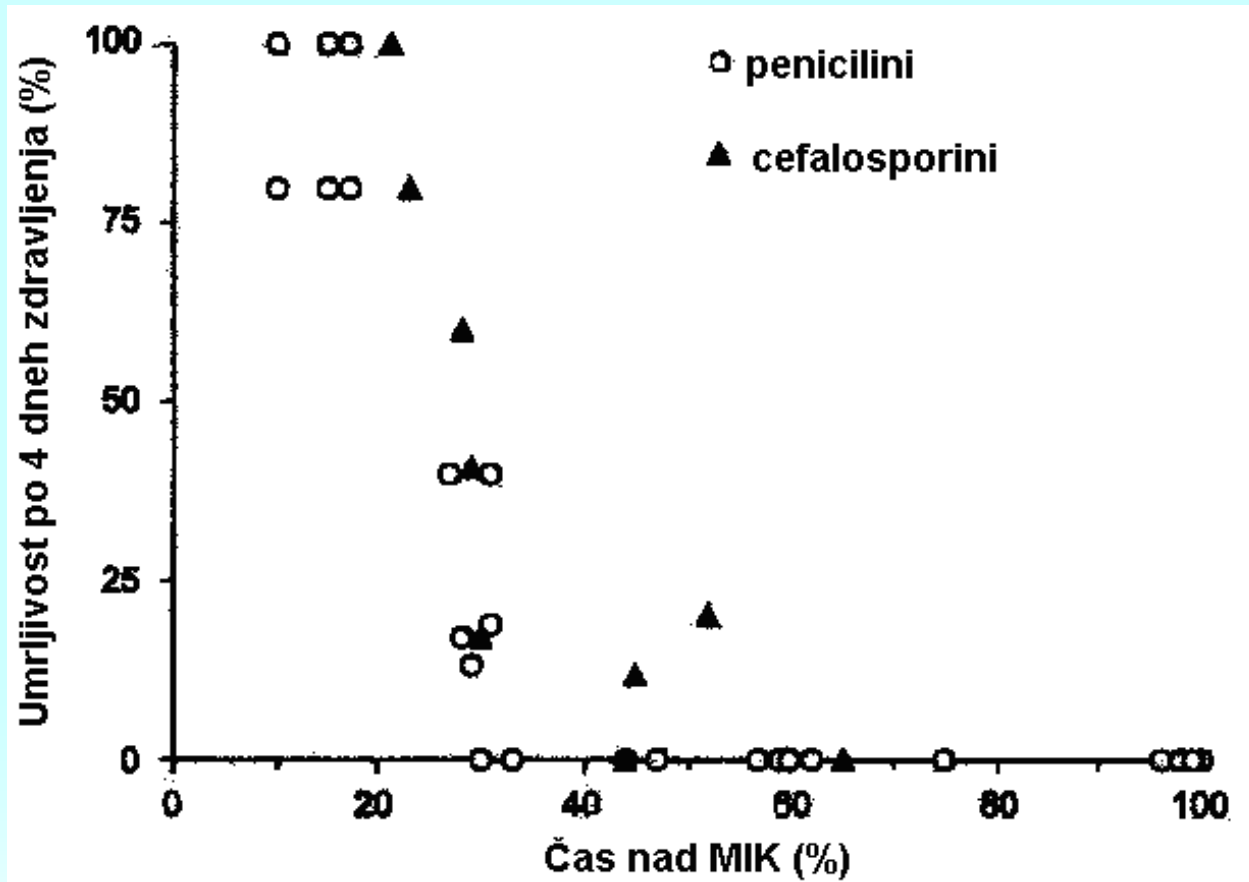
² Navedene vrednosti so za koncentracije oksacilina.

³ Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za ampicilin.

⁴ Mejna vrednost odpornosti R > 8 mg/l zagotavlja, da so vsi izolati s tem mehanizmom odpornosti prijavljeni kot odporni.

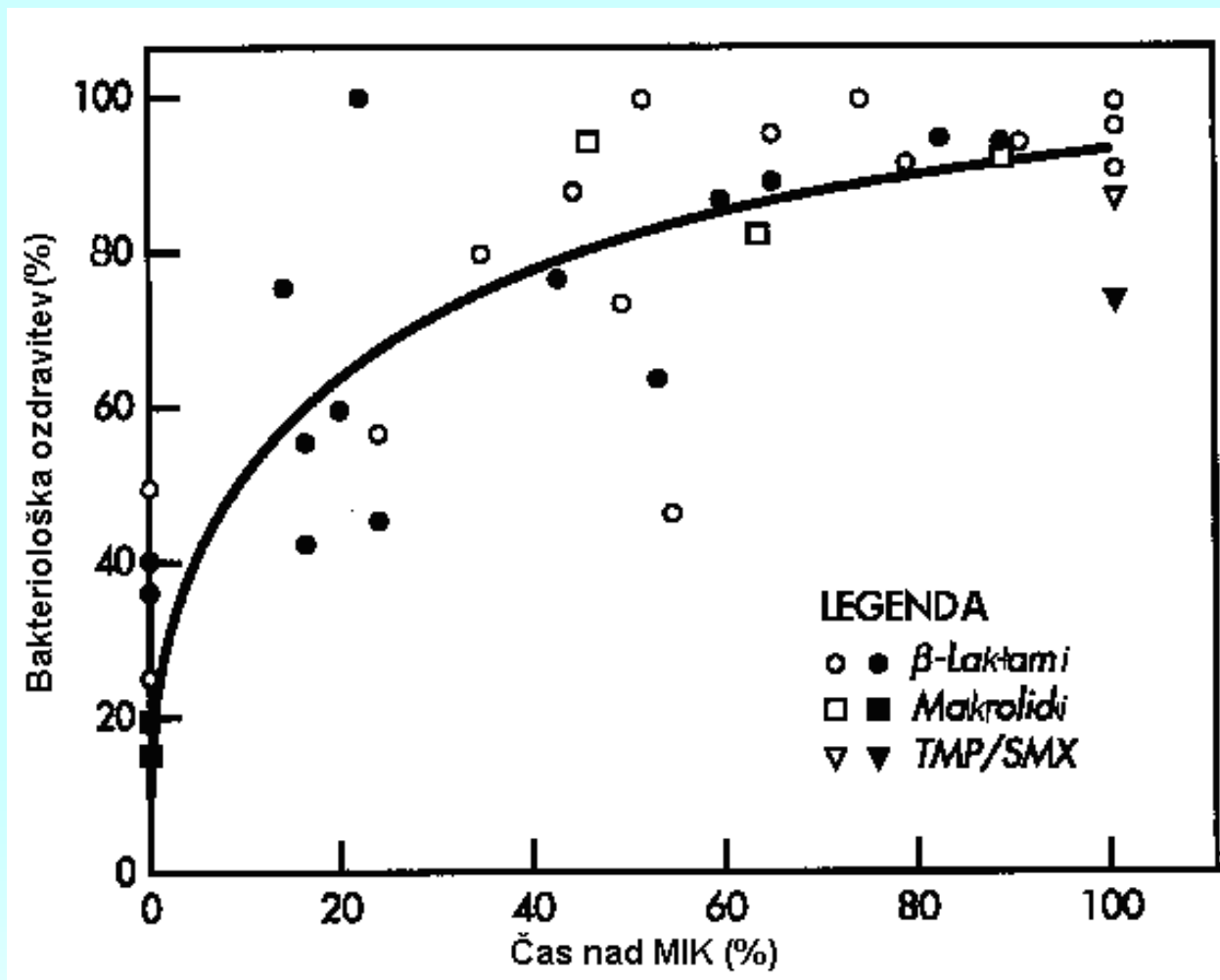
⁵ Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za benzilpenicilin.

Betalaktami – klinični učinki



Poskus na živalih, okuženih s *S. pneumoniae*

Betalaktami – klinični učinki



Bolniki z vnetjem srednjega ušesa s *S. pneumoniae*
in *H. influenzae*

Betalaktami – klinični učinki

Uspeh terapije napoveduje $t > \text{MIK}$

(časovno odvisno delovanje)

$t > \text{MIK} = f$ (vrsta povzročitelja, mesto infekcije, vrsta protimikrobnega zdravila)

$t > \text{MIK} = 20-60\%$ odmernega intervala



Betalaktami – klinični učinki

- Razlike v t>MIK glede na povzročitelja:

streptokoki	25+/- 9%
stafilokoki	40+/-11%

- Razlike v t>MIK glede na protimikrobno zdravilo:

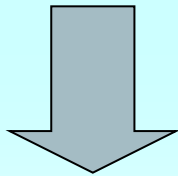
• karbapenemi	20-40%
• penicilini	30-50%
• cefalosporini	40-60%

Zdravilo z amoksicilinom (in klavulansko kislino)

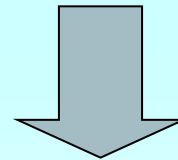
- Trikrat dnevno odmerjanje (500mg A + 125mg KK)
- Dvakrat dnevno odmerjanje (800mg A + 125mg KK)

Klinična študija na bolnikih z okužbo spodnjih dihal

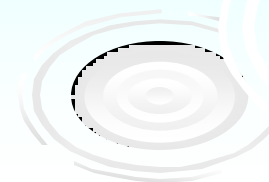
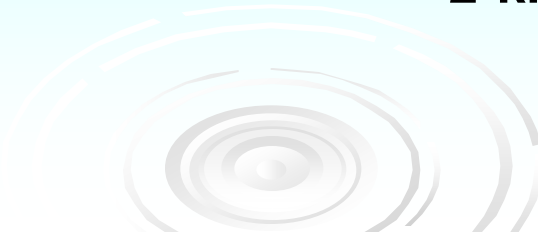
Klinična študija na otrocih z vnetjem srednjega ušesa

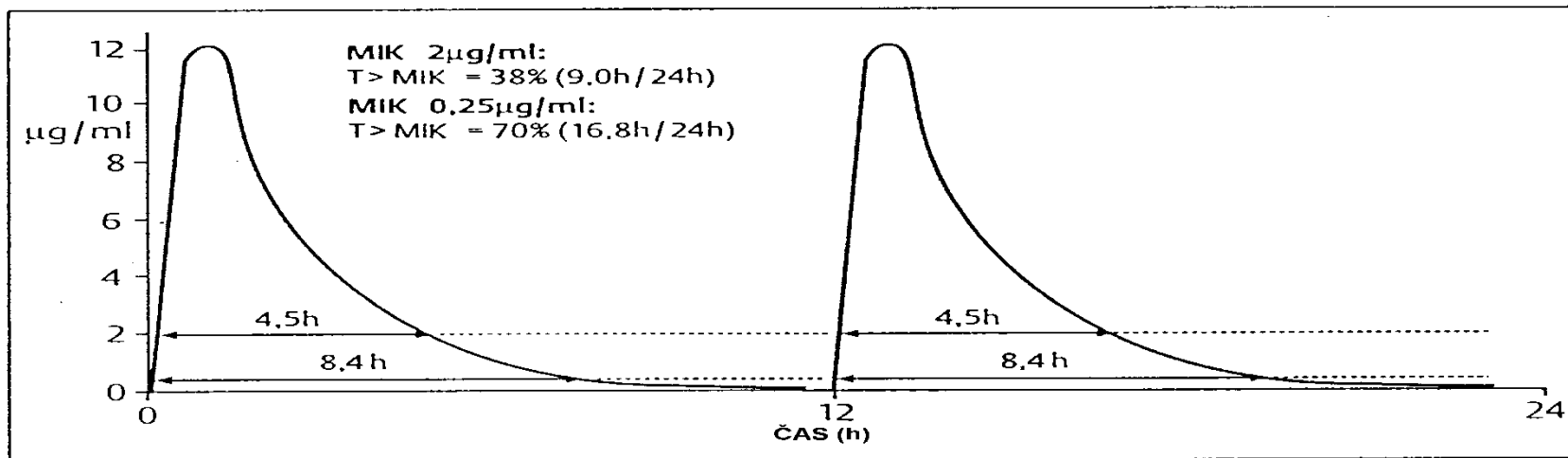
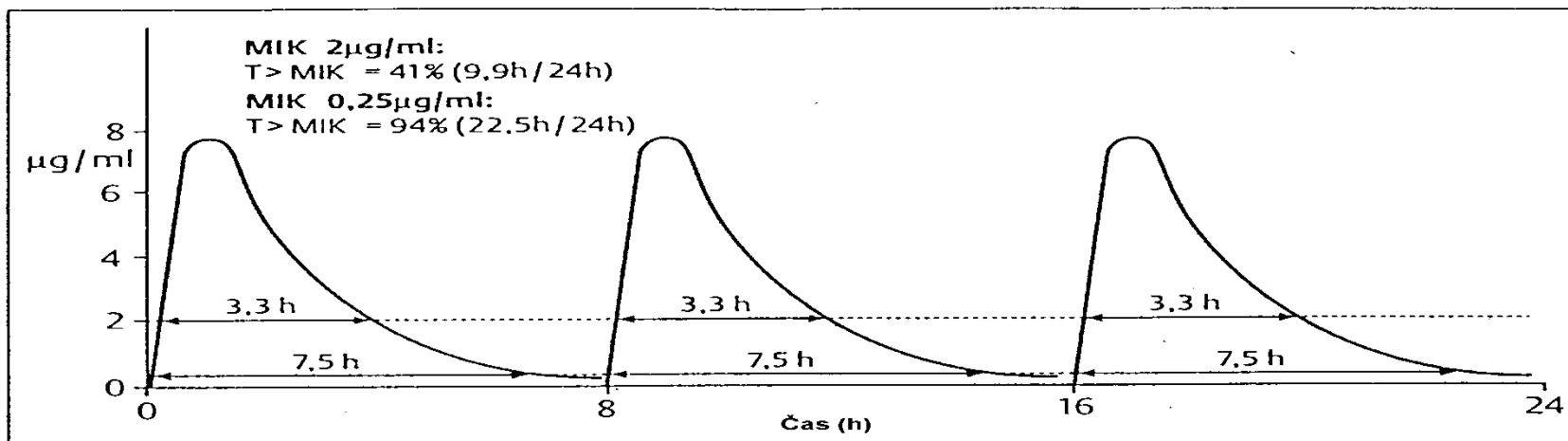


ENAK klinični uspeh



**MANJ neželenih učinkov pri
2-krat dnevnem jemanju**

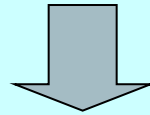




Trikrat dnevno in dvakrat dnevno jemanje amoksicilina (in klavulanske kisline)

Pri bolj odpornih streptokokih in stafilokokih ($\text{MIK} > 2\mu\text{g/ml}$) sta predlagana režima odmerjanja manj učinkovita zaradi krajšega $t > \text{MIK}$

Betalaktami

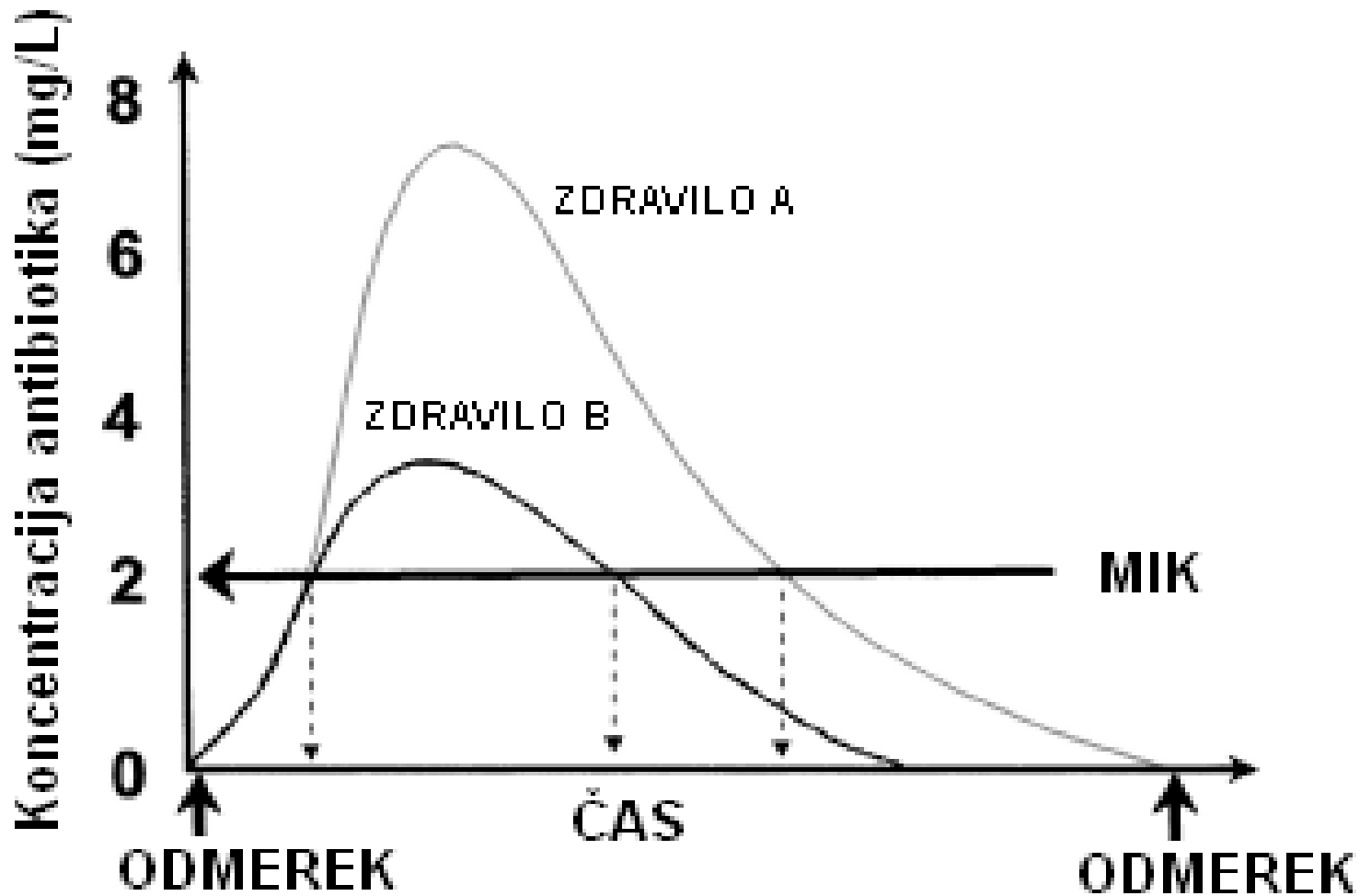


Kako podaljšati t , $C_p > \text{MIK}$?

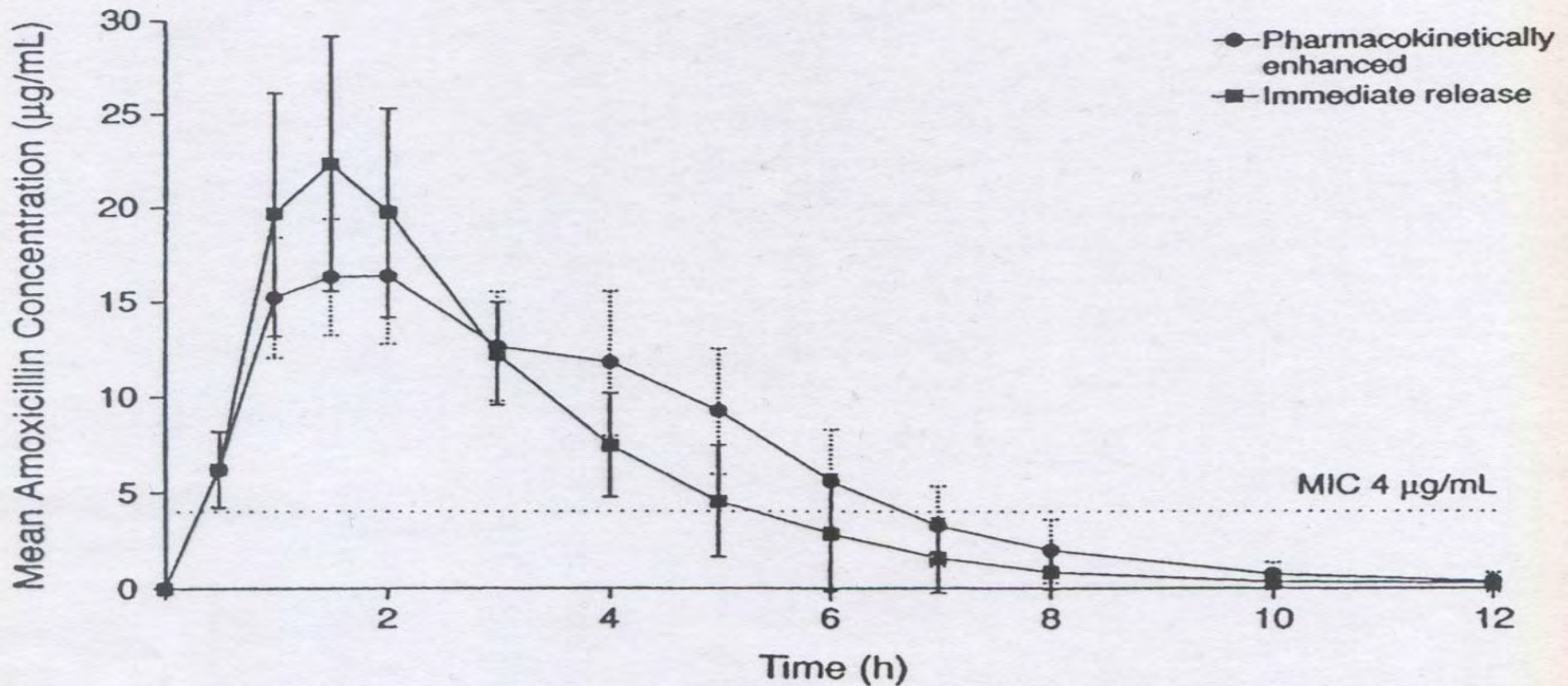
(in izboljšati učinkovitost!)

- Povečanje odmerka
- Uporaba tablete s podaljšanim sproščanjem
- Povečanje odmerka in uporaba tablete s podaljšanim sproščanjem
- Uporaba dolgotrajne intravenske infuzije in nato preklop na peroralno tableto ali suspenzijo
- Uporaba kombinacije s probenecidom

Betalaktami (povečanje odmerka)



Betalaktami (tableta s podaljšanim sproščanjem)



Mean plasma concentration–time profile for amoxicillin after oral administration of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000 mg compared with that of conventional immediate-release amoxicillin/clavulanate (N = 7). MIC = minimum inhibitory concentration.

**2x2 tableti po 1000 mg/dan, pljučnica domačega okolja
povzročitelj proti penicilinu odporni *Streptococcus pneumoniae***

Betalaktami (tableta s podaljšanim sproščanjem)

Povprečne vrednosti (\pm SD) farmakokinetičnih parametrov						
Uporabljeno zdravilo	Odmerek (mg)	$t > \text{MIK}^{\wedge}$ h (%)	C_{max} (mg/l)	t_{max}^* (h)	AUC (ug,h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
amoksicilin						
Augmentin 1000/62,5 mg x 2	2000	$5,9 \pm 1,2$ (49 ± 10)	$17,0$ ± 4	$1,50$ ($1,0-6,0$)	$71,6$ $\pm 16,5$	$1,27$ $\pm 0,2$
klavulanska kislina						
Augmentin 1000/62,5 mg x 2	125	ND	$2,05$ $\pm 0,8$	$1,03$ ($0,75-3,0$)	$5,29$ $\pm 1,55$	$1,03$ $\pm 0,17$
ND – ni določeno * mediana (razpon) \wedge za MIK 4 mg/l						

Amoxicillin

New Curve

Add Dose(s)

Clear Graph

volume [mg / l]

33.0 [L]

half-life [h]

1.20 [h]

absorption rate const. [1/h]

0.700 [1/h]

bioavailability 0..1

0.920

administration

extravascul: ▾

dose [mg]

1000

dose interval [h]

12.00

repetitions

6

Concentration vs. time

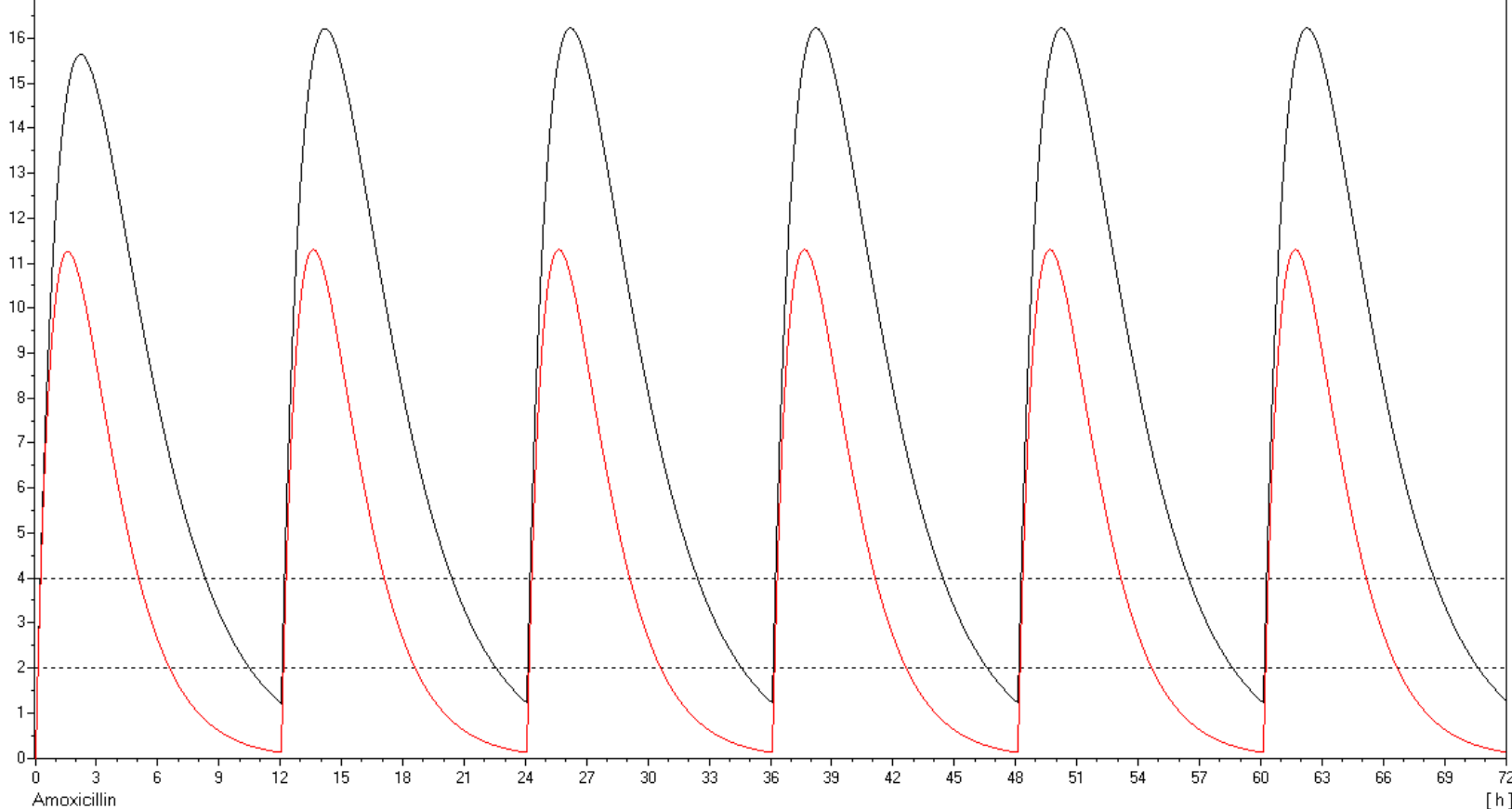
— Amoxicillin
— Amoxicillin

Betalaktami

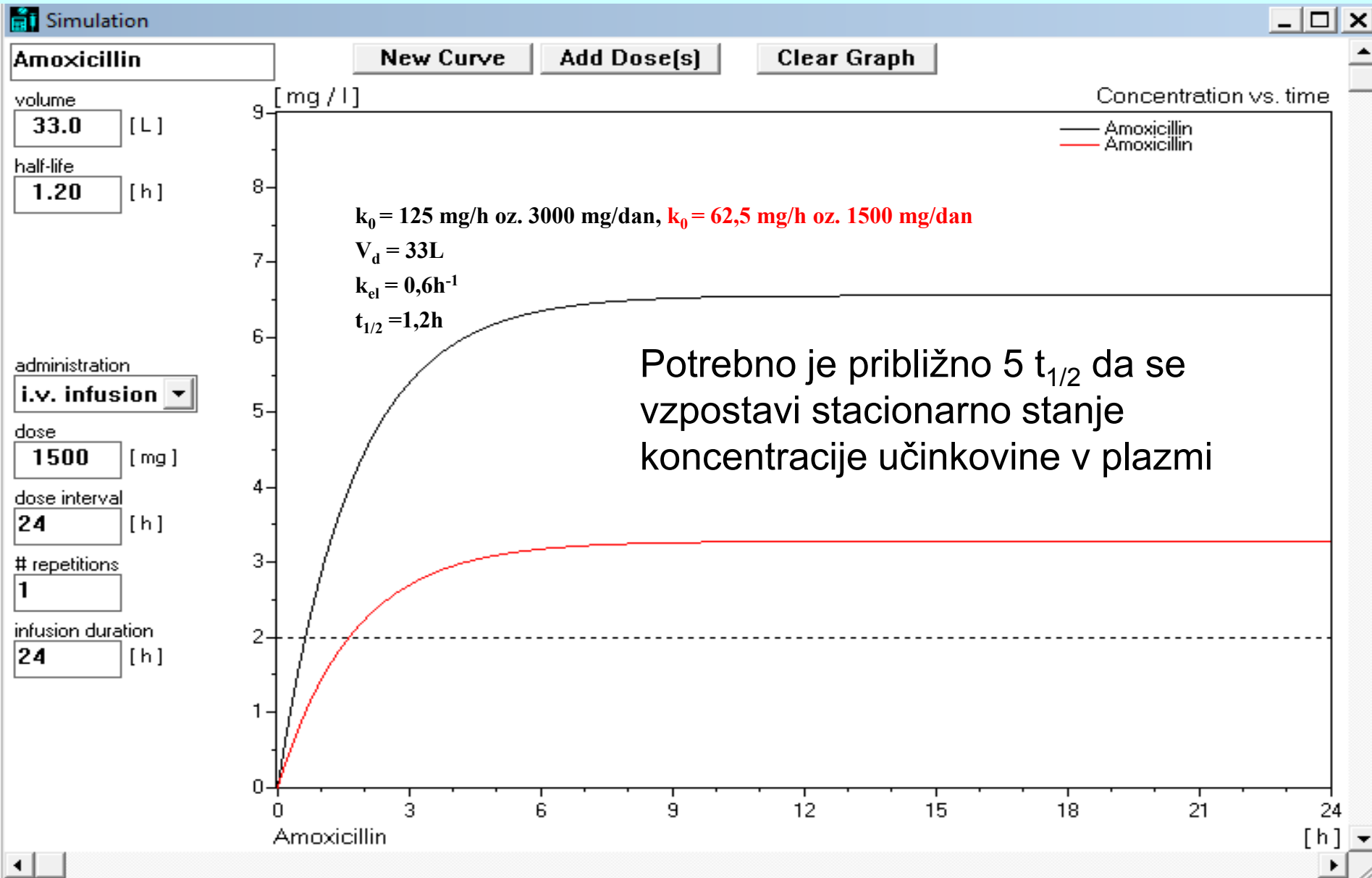
(povečanje odmerka in tableta s podaljšanim sproščanjem)

Amoksicilin 2000 mg 2x dnevno, MR

Amoksicilin 1000 mg 2x dnevno, IR



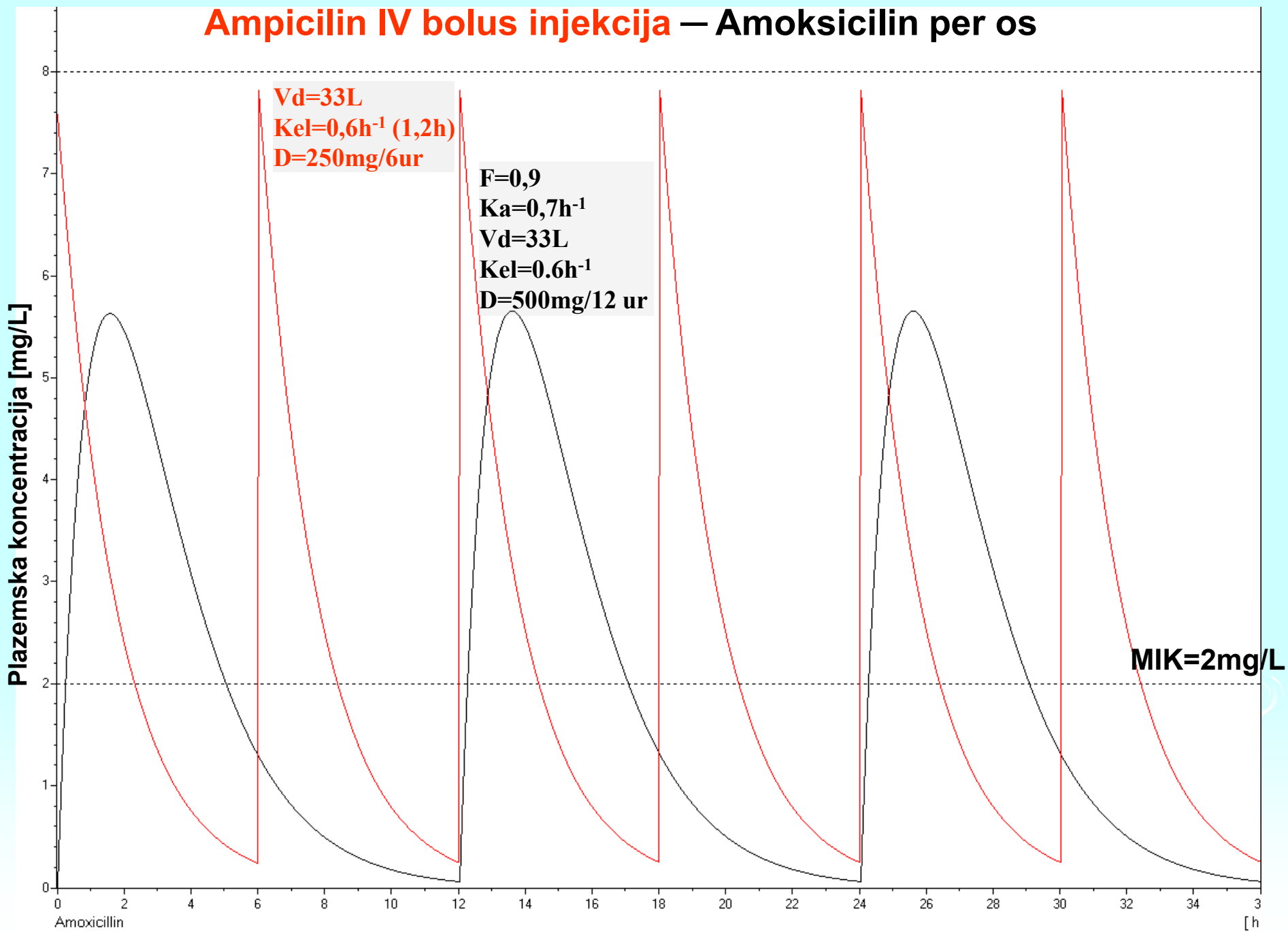
Betalaktami (dolgotrajna intravenska infuzija)



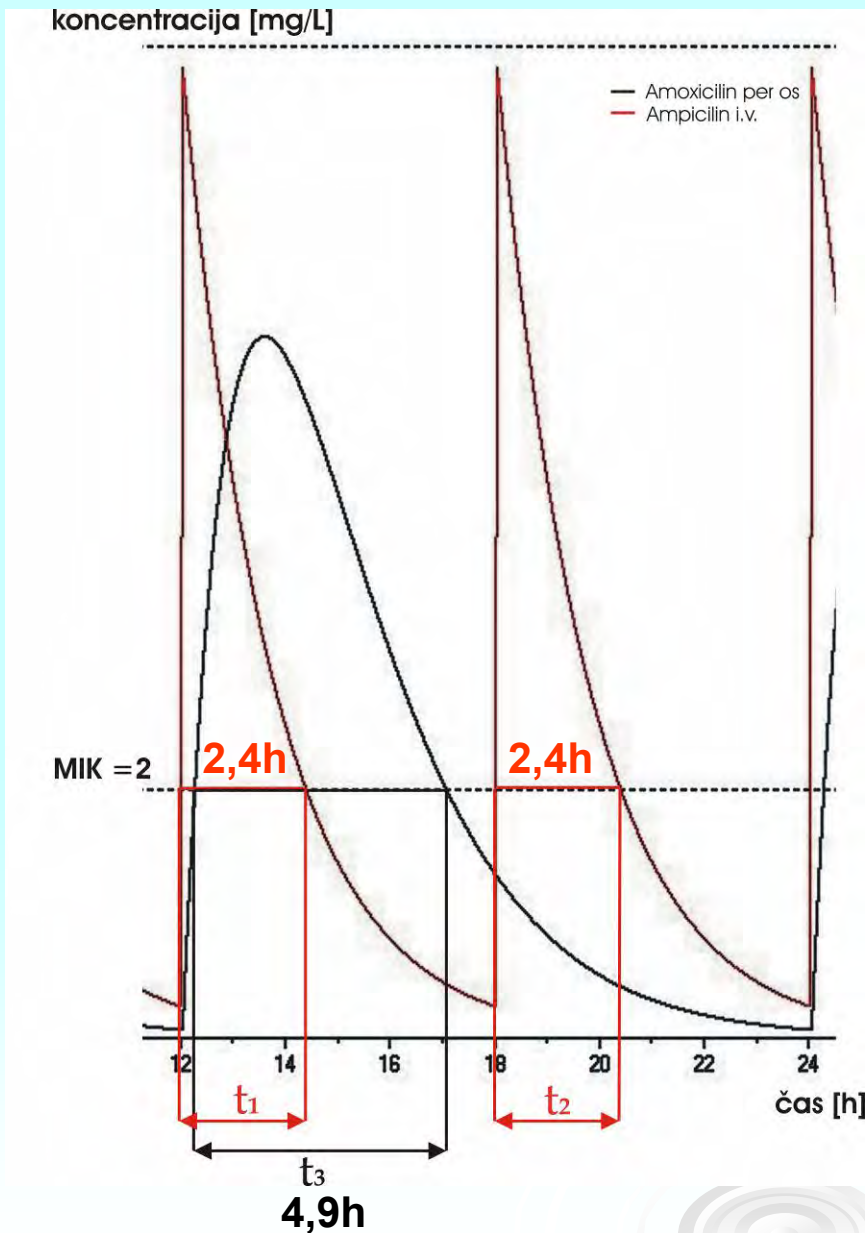
Pogoji za preklop intravenska/peroralna aplikacija

- Bolnik ni v kritičnem stanju
- Bolnik nima zvišane temperature in vnetnih parametrov
- Bolnik nima malabsorpcijskega sindroma
- Protimikrobno zdravilo se absorbira v velikem obsegu
- Protimikrobno zdravilo z ustreznim odmerkom in odmernim intervalom dosega primerljive koncentracije v krvi s tistimi po intravenski aplikaciji
- Primeri: betalaktamski antibiotiki, makrolidni antibiotiki, levofloksacin, moksifloksacin, doksiciklin, linezolid, klindamicin, metronidazol, sulfometoksazol/trimetoprim, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol

Ampicilin IV bolus injekcija – Amoksicilin per os



Primerjava učinkovitosti obeh aplikacij glede na $t > \text{MIK}$



Čas nad MIK tekom 12 ur:

- za amoksicilin per os: $t_3=4,9\text{h}$ (41%)
- za ampicilin IV bolus: $t_1+t_2=4,8\text{h}$ (40%)

AMINOGLIKOZIDI

- Hude sistemske okužbe: sepsa, okužbe v trebuhu, hude neonatalne okužbe, okužbe sečil in dihal, endokarditis, pooperativna preventiva



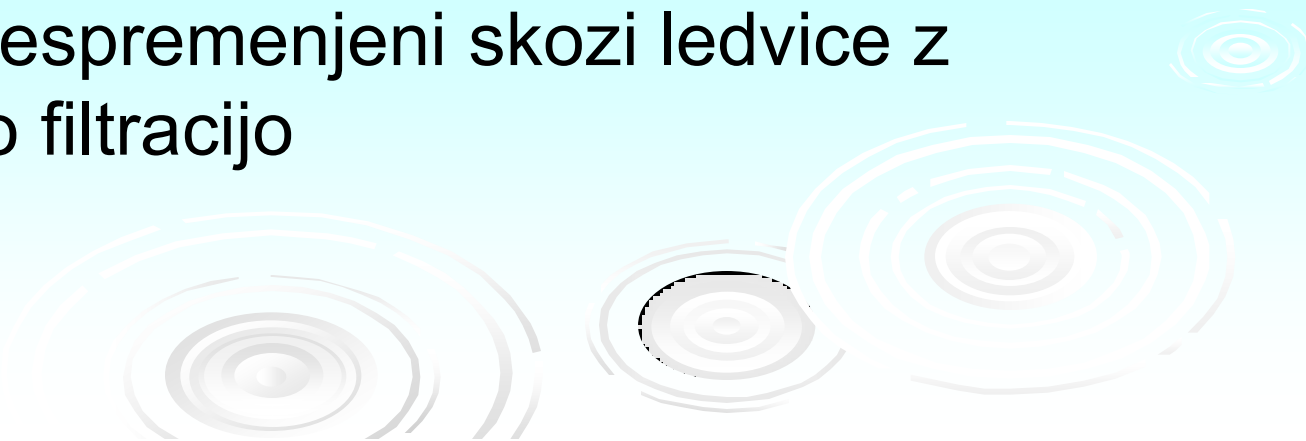
Aminoglikozidi

- Odmerek?
- Odmerni interval?
- Način dajanja/farmaceutska oblika?
- Kako dolgo?



AMINOGLIKOZIDI

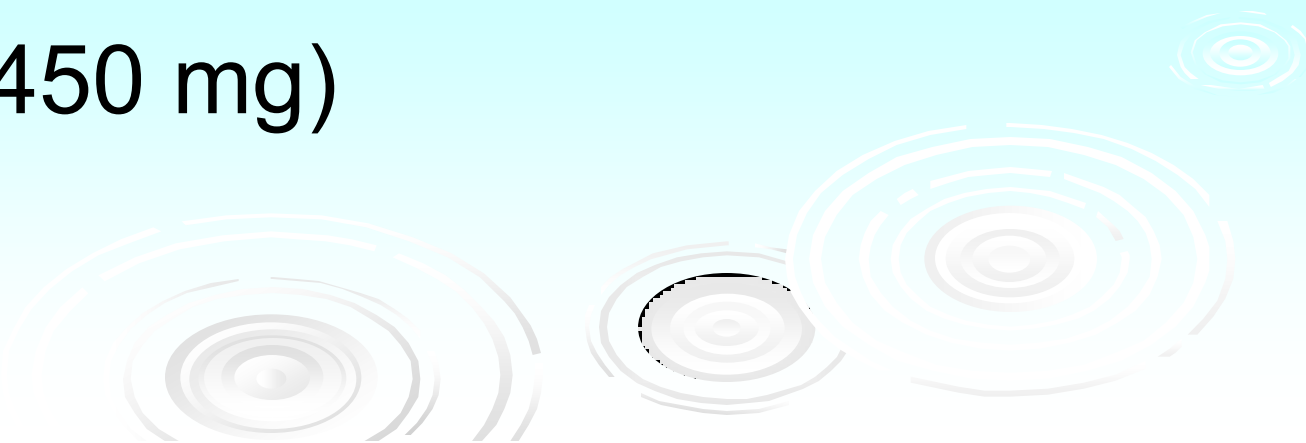
- Imajo **od koncentracije odvisno** delovanje
- Dajejo se s kratkotrajno intravensko infuzijo
- Porazdelujejo se v ekstracelularno tekočino vseh organov in parenhim srca, mišic, jeter, ledvic in ušesa
- Izločajo se nespremenjeni skozi ledvice z glomerularno filtracijo



- Maksimalen učinek se doseže pri razmerju

$$C_{MAX}/MIK = 8-12$$

- Večkrat dnevna aplikacija
(npr. 3 x 150 mg)
- Enkrat dnevna aplikacija
(npr. 1 x 450 mg)





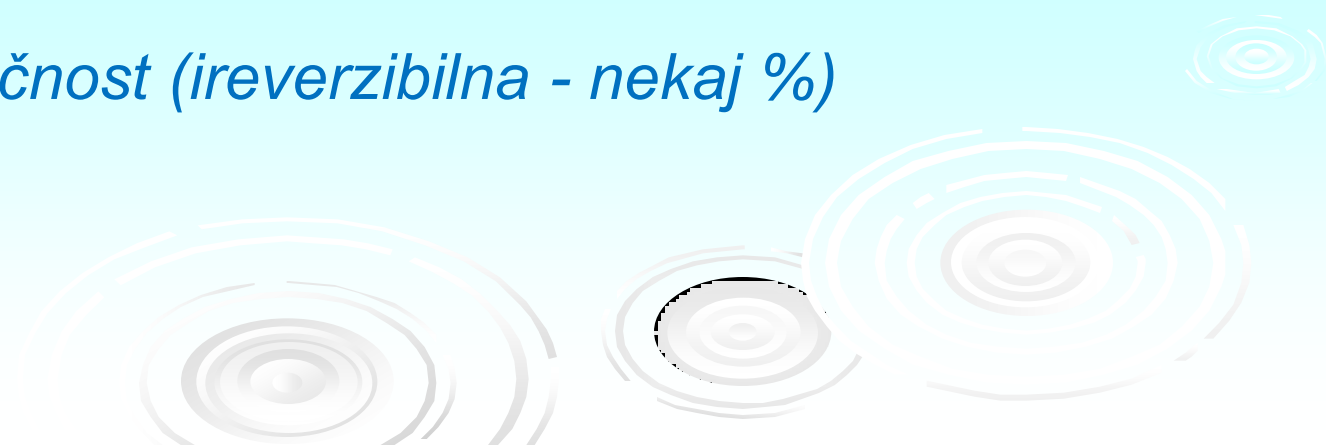
Primer - 1. del

- *Bolnica, stara 74 let, je bila hospitalizirana zaradi zagona vnetja v bronhiektazijah z nabiranjem gnoja. Ima znano kolonizacijo dihalnih poti s *Pseudomonas aeruginosa*.*
- *Odločijo se za zdravljenje z gentamicinom 120mg/12h (30-min IV infuzija) in cefepimom 2g/8h.*

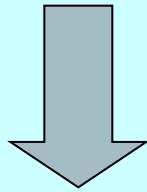


Aminoglikozidi - toksičnost

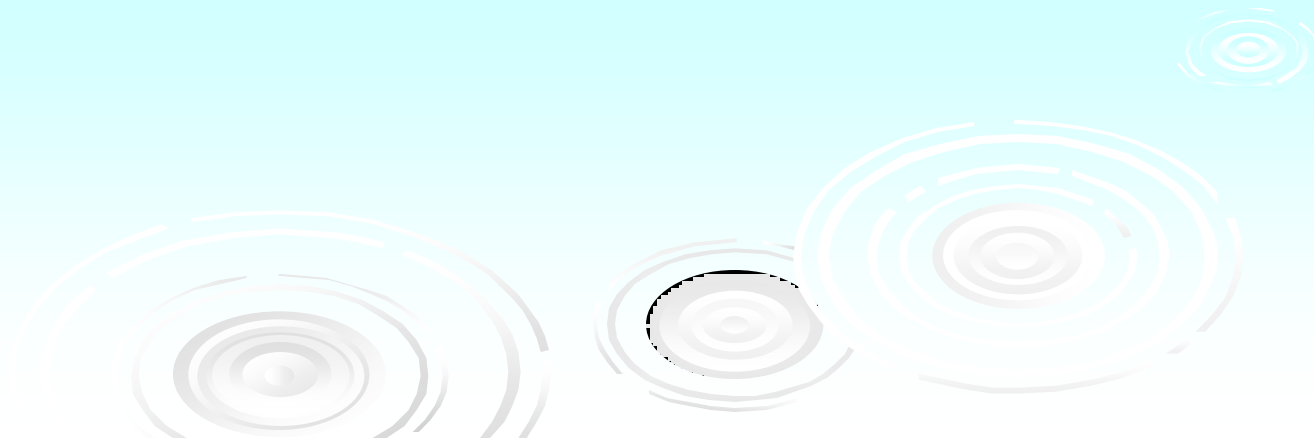
- *nefrotoksičnost (reverzibilna, 0-30 % !?)*
- *ototoksičnost (ireverzibilna - nekaj %)*
- *vestibulotoksičnost (ireverzibilna - nekaj %)*



Nefrotoksičnost in ototoksičnost



Posledica **kumulacije** v lizosomih, kar vodi do njihovega propada in posledično do propada celic





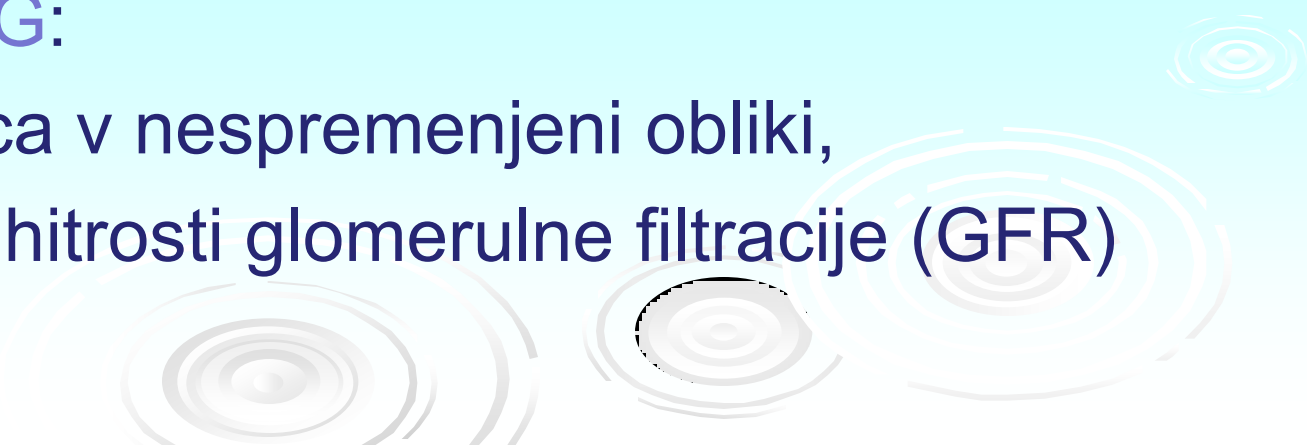
Aminoglikozidi - farmakodinamika

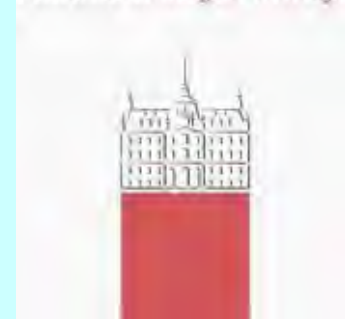
- Baktericidno delovanje na Gram-negativne aerobne bakterije
- Postantibiotski efekt (PAE):
 - višja je C_{max} , večji je PAE
 - osnova za učinkovitost enkrat dnevnega odmerjanja
- Povezava med FK in učinkovitostjo:
 - $C_{max} : \text{MIK} = 10:1$
- Povezava med FK in nefrotoksičnostjo:
 - $C_{min} < 2.0 \text{ mg/L}$

Aminoglikozidi - farmakokinetika



- Intravenska aplikacija
 - zanemarljiva absorpcija po p.o., nepredvidljiva absorpcija po i.m.)
- Volumen porazdelitve AG
 - omejen na ekstracelularno tekočino (ECF)
- Eliminacija AG:
 - skozi ledvica v nespremenjeni obliki,
 - odvisno od hitrosti glomerulne filtracije (GFR)

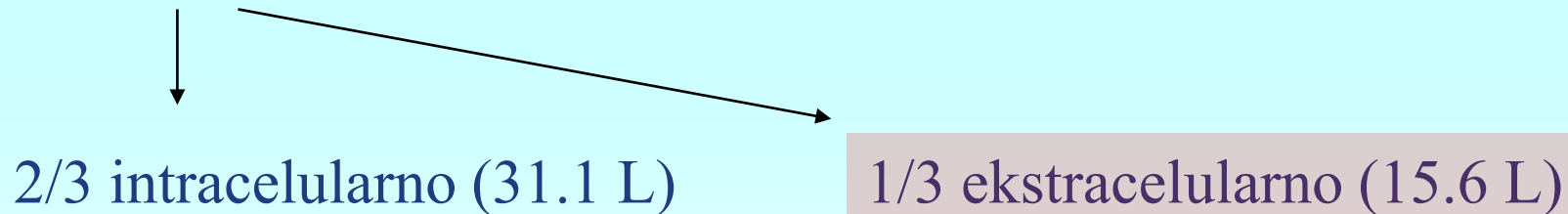
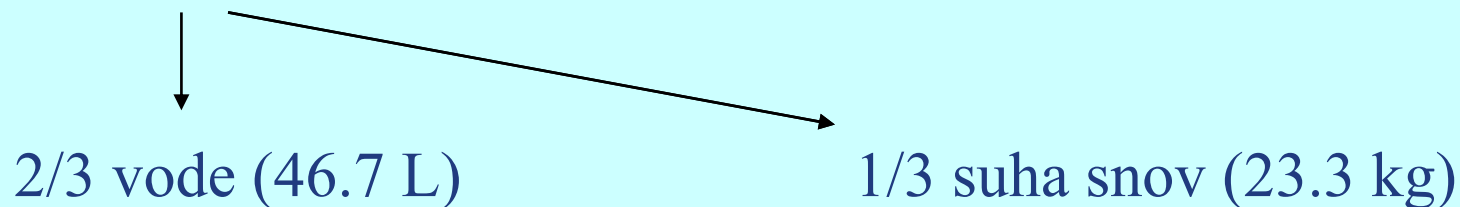


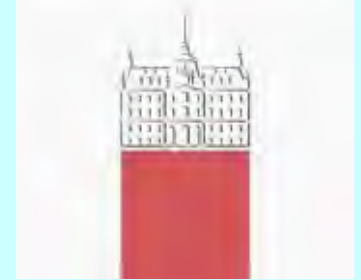


Volumen telesnih tekočin

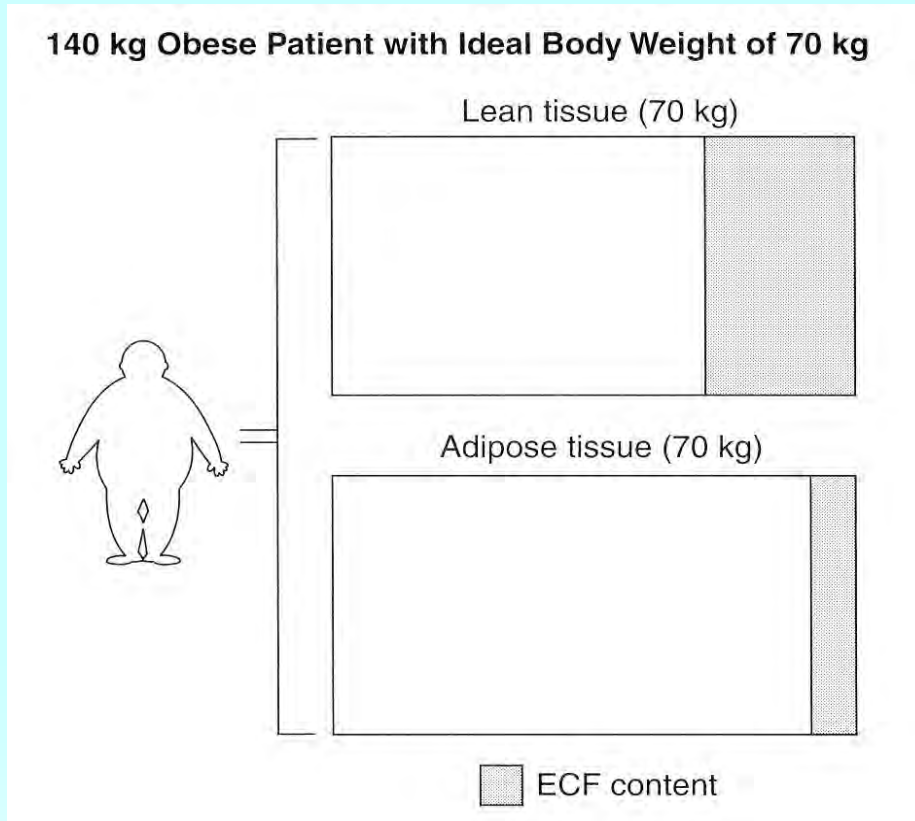
Pravilo tretjin

Človek (70 kg)





Volumen porazdelitve - telesna masa



$$V (L) = 0,26 (L/kg) \cdot TM (kg)$$

$$V [L] = 0,26 \cdot [idealna TM + 0.4 \cdot (dejanska TM - idealna TM)]$$

$$Idealna TM [kg] = 22 \cdot telesna višina [m]^2$$



Kaj je skupnega (farmakokinetično) naslednjim kliničnim stanjem?

- huda srčna dekompenzacija z edemi
- ascites (ne glede na vzrok)
- septični šok
- cistična fibroza
- hude opekline





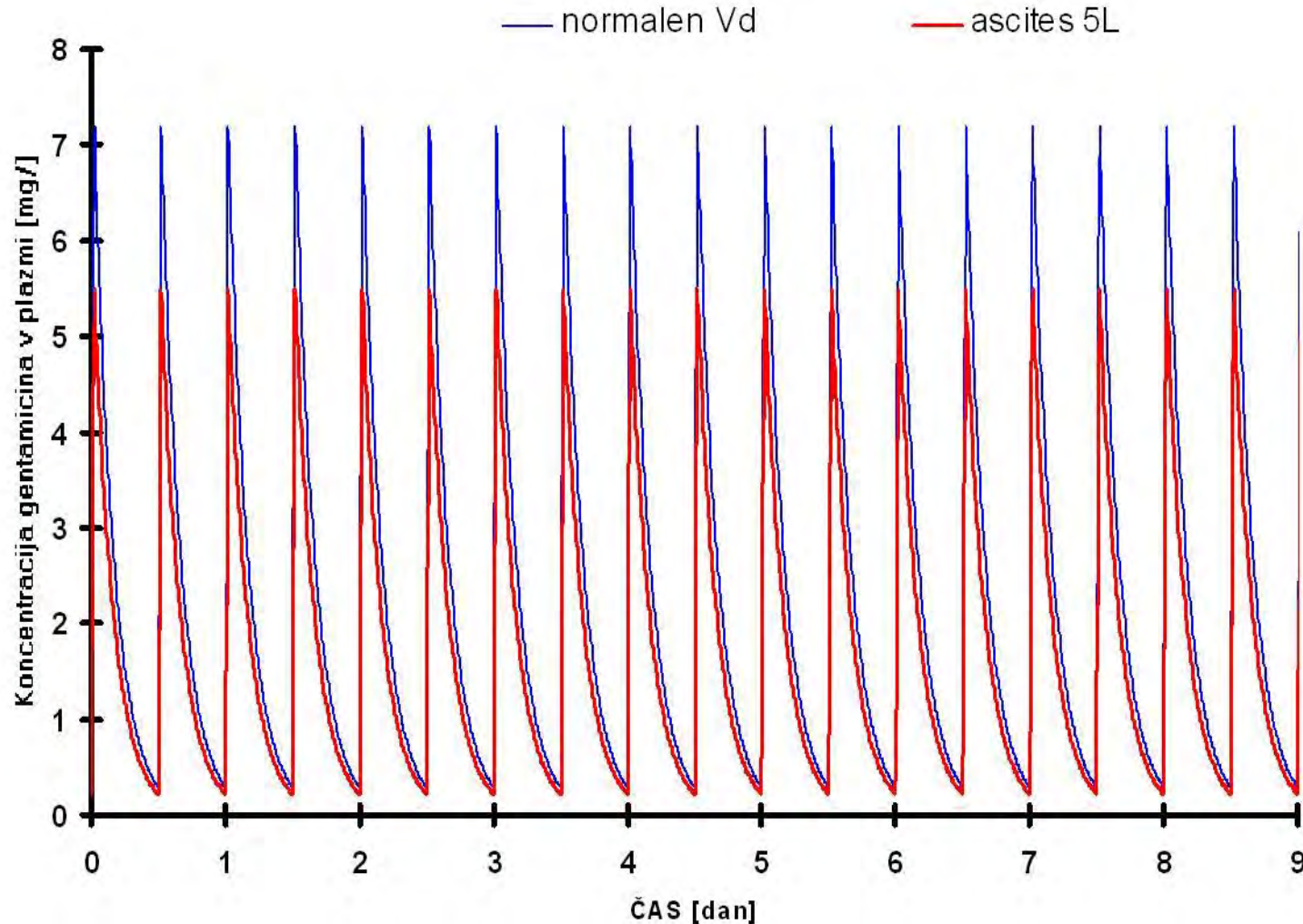
Kaj je skupnega (farmakokinetično) naslednjim kliničnim stanjem?

- huda srčna dekompenzacija z edemi
- ascites (ne glede na vzrok)
- septični šok
- cistična fibroza
- hude opekline

povečan V_d !
odmerek?



Simulacija koncentracij - ascites



$D = 120 \text{ mg}/12\text{ur}$ $K_{el} = 0,28 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2} = 2,5 \text{ h}$ $Vd_1 = 16 \text{ L}$ $Vd_2 = 21 \text{ L}$



Ocena ledvične funkcije

- serumski kreatinin
- izračun (ocena) po Cockcroft-Gaultovi enačbi:

$$\text{GFR (mL/min)} = ((140 - \text{starost}) \times \text{TM}) / (0,814 \times S_{\text{Kr}}) \times (0,85 \text{ za ženske})$$

- izračun (ocena) po MDRD enačbi:

$$\text{GFR (mL/min)} = 175 \times (S_{\text{Kr}} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{leta})^{-0,203} \times (0,742 \text{ za ženske}) \times \text{BSA} / 1,73 \text{ m}^2$$

BSApovršina telesa v m²

GFR....glomerular filtration rate v mL/min

$$k_{el} \left[h^{-1} \right] = 0,00293 \cdot \text{GFR} \left[\frac{\text{mL}}{\text{min}} \right] + 0,014$$

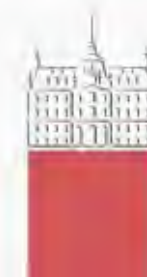


Aminoglikozidi - odmerjanje

gentamicin: 3-5 mg/kg TM (do 7,5 mg)/kg TM dnevno

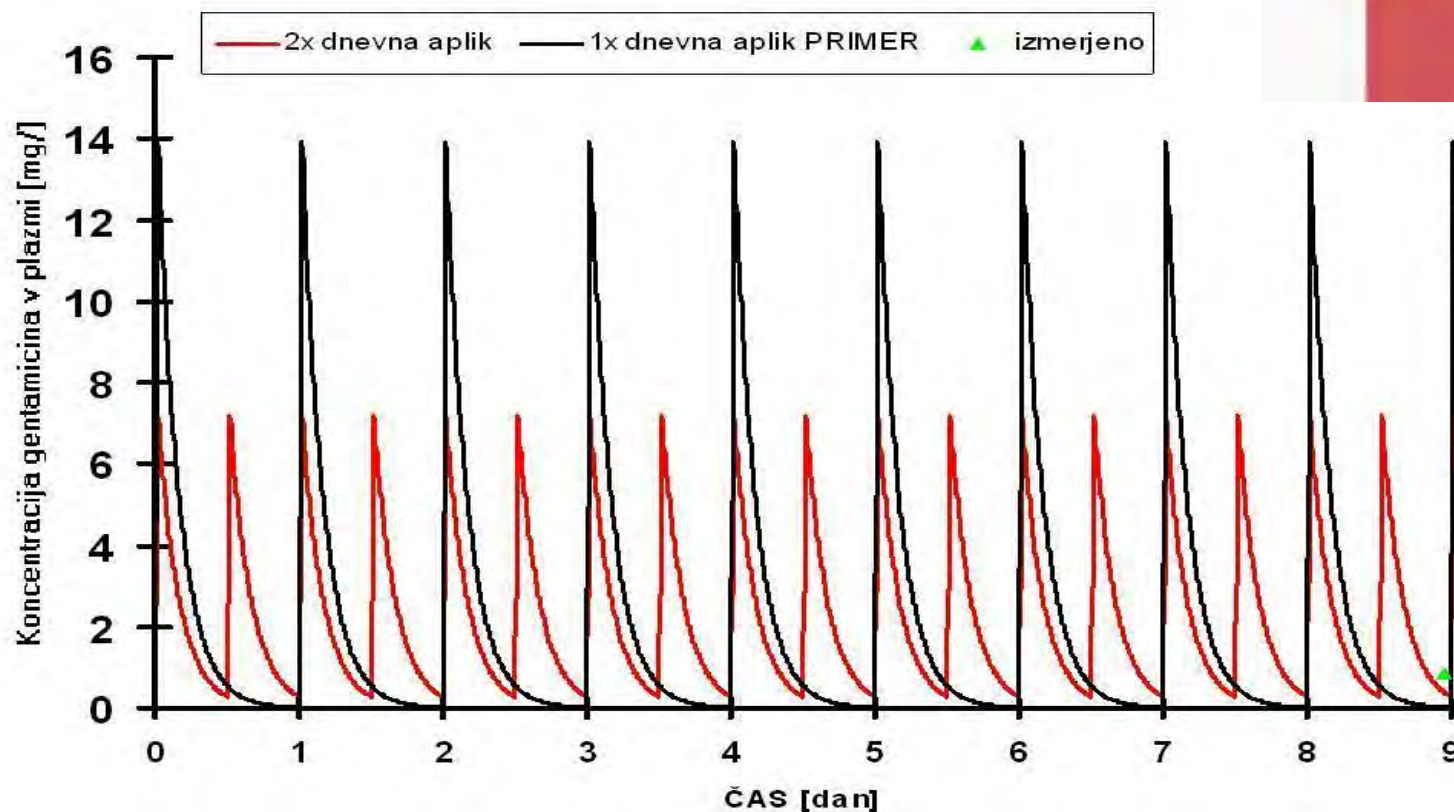
1,2,3 - krat dnevno?





Odmerjanje gentamicina

1x vs. 2x dnevno (normalna ledvična funkcija)



D = 120 mg/12ur

D = 240 mg/24ur

$k_{el} = 0,28 \text{ h}^{-1}$

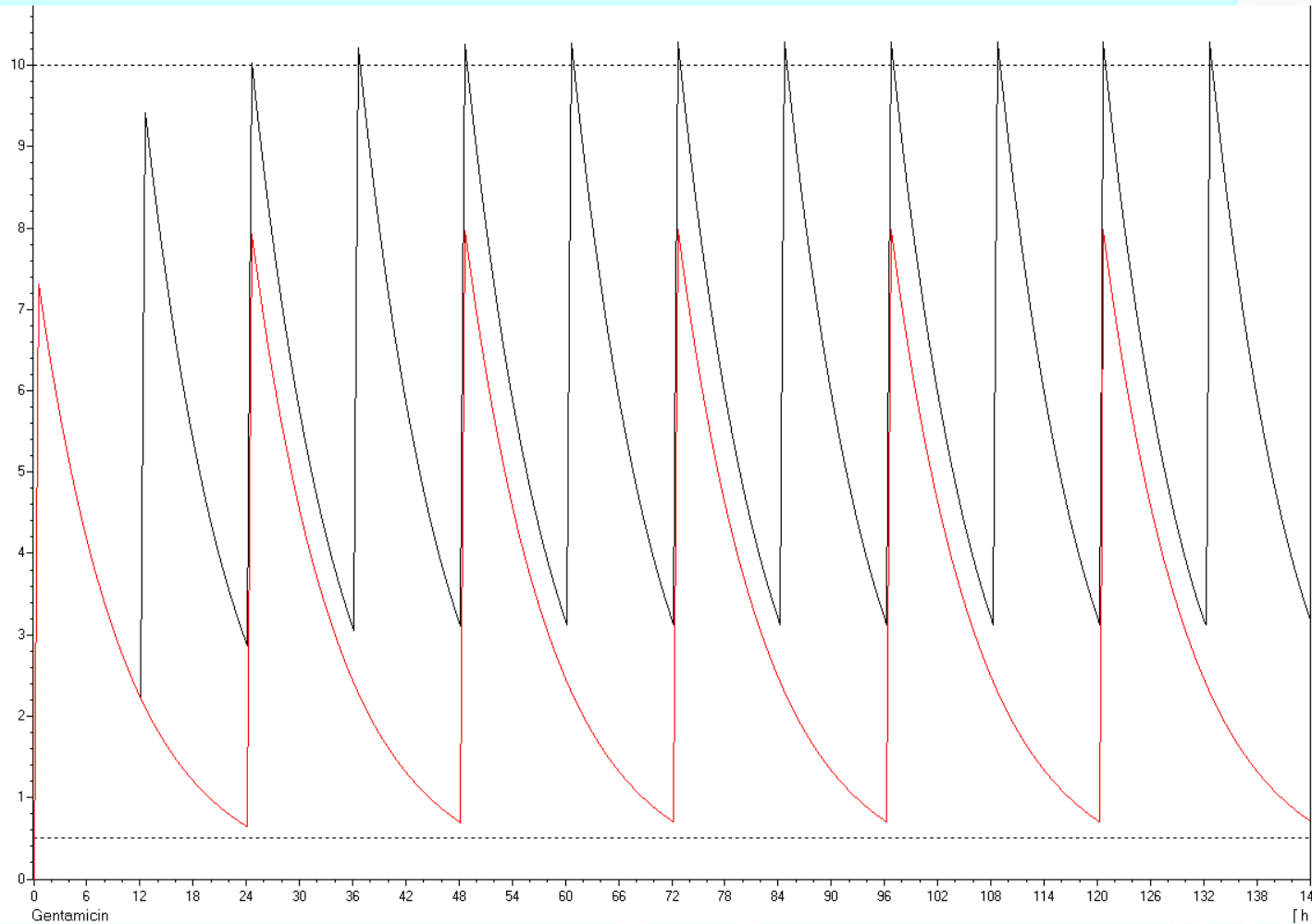
$t_{1/2} = 2,5 \text{ h}$

$S_{cr} = 47 \text{ } \mu\text{mol/L}$

$V_d = 16 \text{ L}$

Odmerjanje gentamicina

1x vs. 2x dnevno (zmanjšana ledvična funkcija)



D = 120 mg/12ur

$k_{el} = 0,10 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2} = 6,7 \text{ h}$

D = 120 mg/24ur

$S_{cr} = 140 \text{ } \mu\text{mol/L}$ $V_d = 16 \text{ L}$

Terapevtsko spremljanje koncentracij (TDM) aminoglikozidov



Spremljanje C_{\min} :

Preprečevanje nefrotoksičnosti ($C_{\min} < 2.0 \text{ mg/L}$)

Pri enkrat dnevnem odmerjanju ni potrebno (razen pri $CL_{\text{cr}} < 40 \text{ mL/min}$)

Spremljanje C_{\max} :

Vzorčenje: 1 uro po aplikaciji (30 min po končani 30 minutni infuziji)

$C_{\max} = \text{MIK} \times 10$ (?)



Primer – 2.del

Ob sprejemu je bila vrednost serumskega kreatinina $47\ \mu\text{mol/L}$, telesna masa 62 kg.

9. dan terapije se odločijo za TDM gentamicina.

Rezultat je bil $1,8\ \mu\text{mol/L}$ ($0,9\ \text{mg/L}$) (ref: $1\text{-}4\ \mu\text{mol/L} = 0,5\text{--}2\ \text{mg/L}$).

Bolnico so z antibiotiki zdravili 14 dni.

Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo
Njegoševa 4/I, Ljubljana

Priimek in ime:

Datum rojstva: 28.09.1934

Datum in čas sprejema: 13.06.2008 11:32

Laboratorijska številka: 338134

Preiskava	Vrednost	Enote	Orientacijske ref. vrednosti
S-Gentamicin pred apl.	1,8	$\mu\text{mol/L}$	1 - 4

FARMAKOEKONOMSKI VIDIKI

GENTAMICIN

- enkrat dnevno odmerjanje : večkrat dnevno odmerjanje
- Primerjava bolnišničnih stroškov
 - stroški samega zdravila
 - stroški priprave in dajanja zdravila
 - stroški spremljanja serumskih koncentracij
 - stroški zdravljenja zaradi nefrotoksičnosti
- Rezultat
 - za polovico manjši stroški pri enkrat dnevnem odmerjanju**

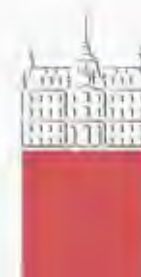


Table I. Comparison between patients who received conventional aminoglycoside therapy (n = 100) and those who received once-daily aminoglycoside therapy (n = 100), with respect to sex, age, dosage and duration of therapy. Figures are mean values (\pm standard deviation)

Demographic parameter	Conventional	Once-daily
Sex		
male	59	53
female	41	47
Age (y)	54 (± 20)*	47 (± 18)
Initial dose (mg/kg)	1.4*	5.2
Adjusted dose (mg/kg)	1.7*	5.1
Duration of therapy (days)	6 (± 3)*	5 (± 2)
Total amount of drug given/patient (mg)	1457 (± 1004)*	1847 (± 926)
Average total number of doses/patient	14 (± 8)*	5 (± 2)

* p < 0.01 vs once-daily administration.



Primerjava kliničnega učinka

Table III. Overall clinical response in patients who received conventional aminoglycoside therapy (n = 100) compared with those who received once-daily aminoglycoside therapy (n = 100)

Clinical response	Conventional	Once-daily
Cured	53	44
Improved	37	45
Failed	8	9
Relapsed	0	1
Indeterminable	2	1



Primerjava stroškov

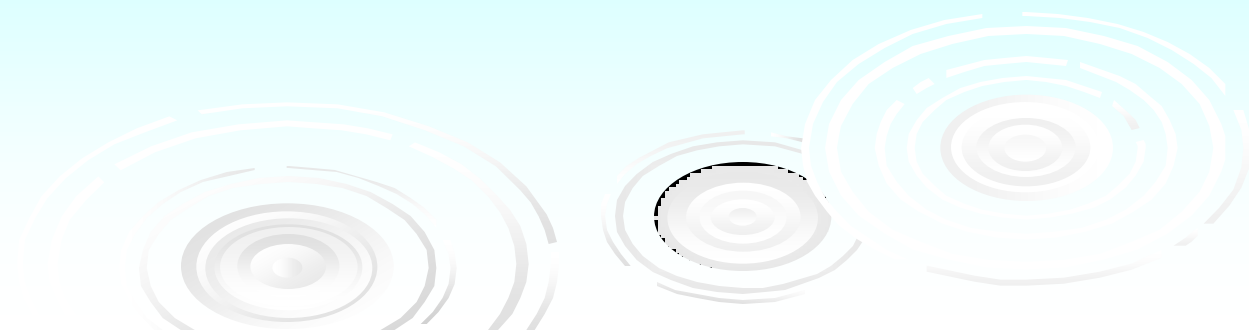
Table VI. Average cost per patient (1993 Canadian dollars) for patients who received conventional aminoglycoside therapy (n = 100) compared with those who received once-daily aminoglycoside therapy (n = 100)

Type of cost	Conventional	Once-daily
Drug acquisition cost	43.70	55.39
Minibag cost	29.32	10.90
Preparation cost	13.81	6.20
Administration cost	67.63	25.13
Drug measurement cost	44.97	0
Total cost	199.43	97.62



Povzetek

- Enkrat dnevna aplikacija zagotavlja:
 - večjo varnost glede nefrotoksičnosti,
 - manjšo potrebo po TDM (C_{\min}),
 - krajše trajanje terapije z aminoglikozidi.
- Spremljanje ledvične funkcije je nujno.
- Toksičnost kljub vsemu ostaja problem!



➤ Učinkovitost in varnost enkrat dnevnega vs večkrat dnevnem odmerjanju

Rezultati meta-analiz kliničnih študij na bolnikih

ENKRAT DNEVNO ODMERJANJE

- enako ali bolj učinkovito
- enaka ali manjša nefrotoksičnost, za ototoksičnost manj podatkov



FLUOROKINOLONI

- KomPLICIRANE infekcije urinarnega trakta
- Hude infekcije s *Pseudomonas aeruginosa*
- Gonoreja, prostatitis
- Antraks
- V vseh indikacijah, kjer so povzročitelji rezistentni na betalaktame (peniciline in cefalosporine) in aminoglikozide

FLUOROKINOLONI

- po lastnostih so med časovno odvisnimi antibiotiki ter koncentracijsko odvisnimi antibiotiki
- zagotovitev optimalnih C_{max}/MIK oz. PPIK vrednosti:

C_{max}/MIK > 10

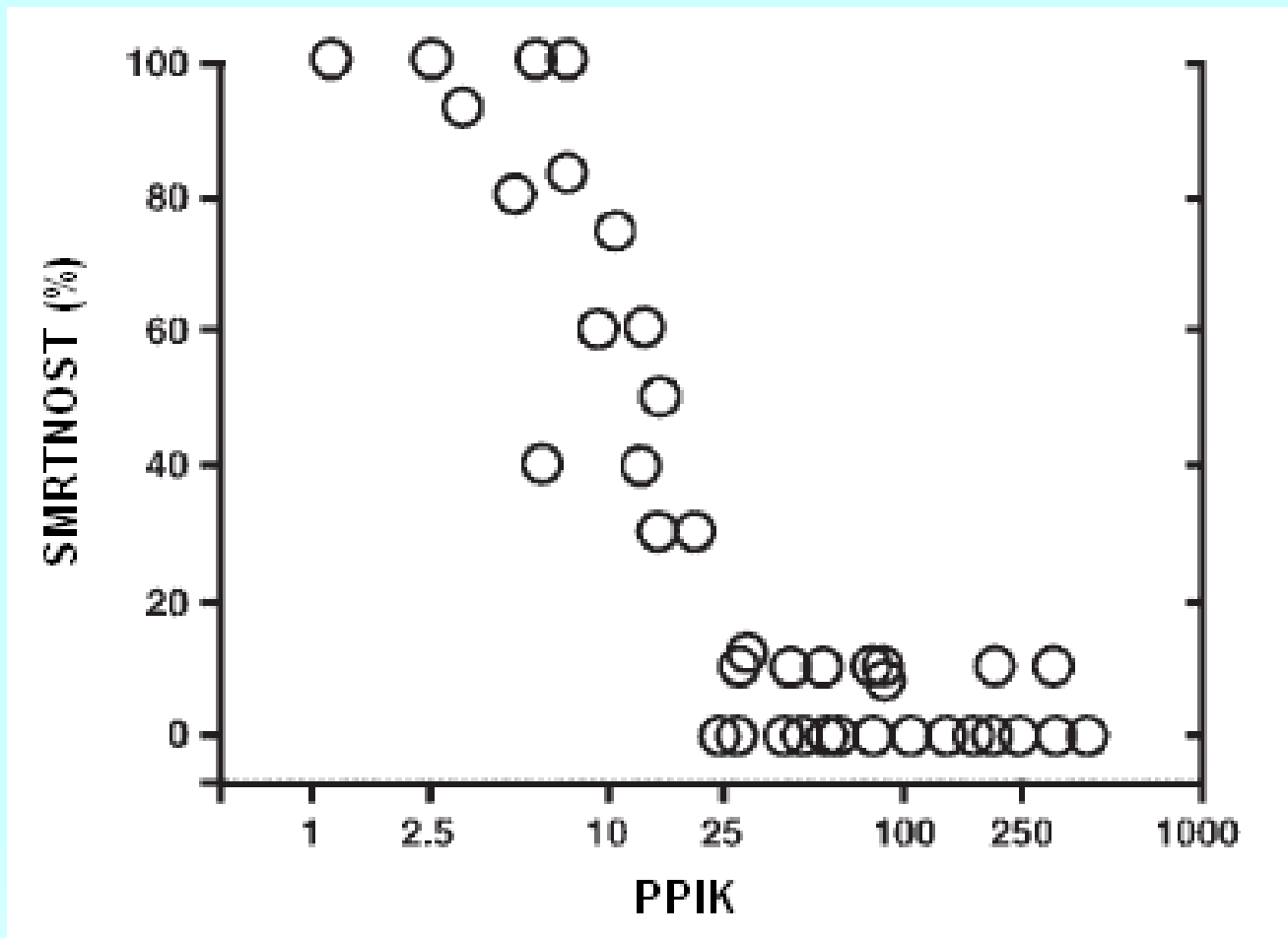
(za baktericidno delovanje)

PPIK ≥ 100-125 za po Gramu neg. bakterije

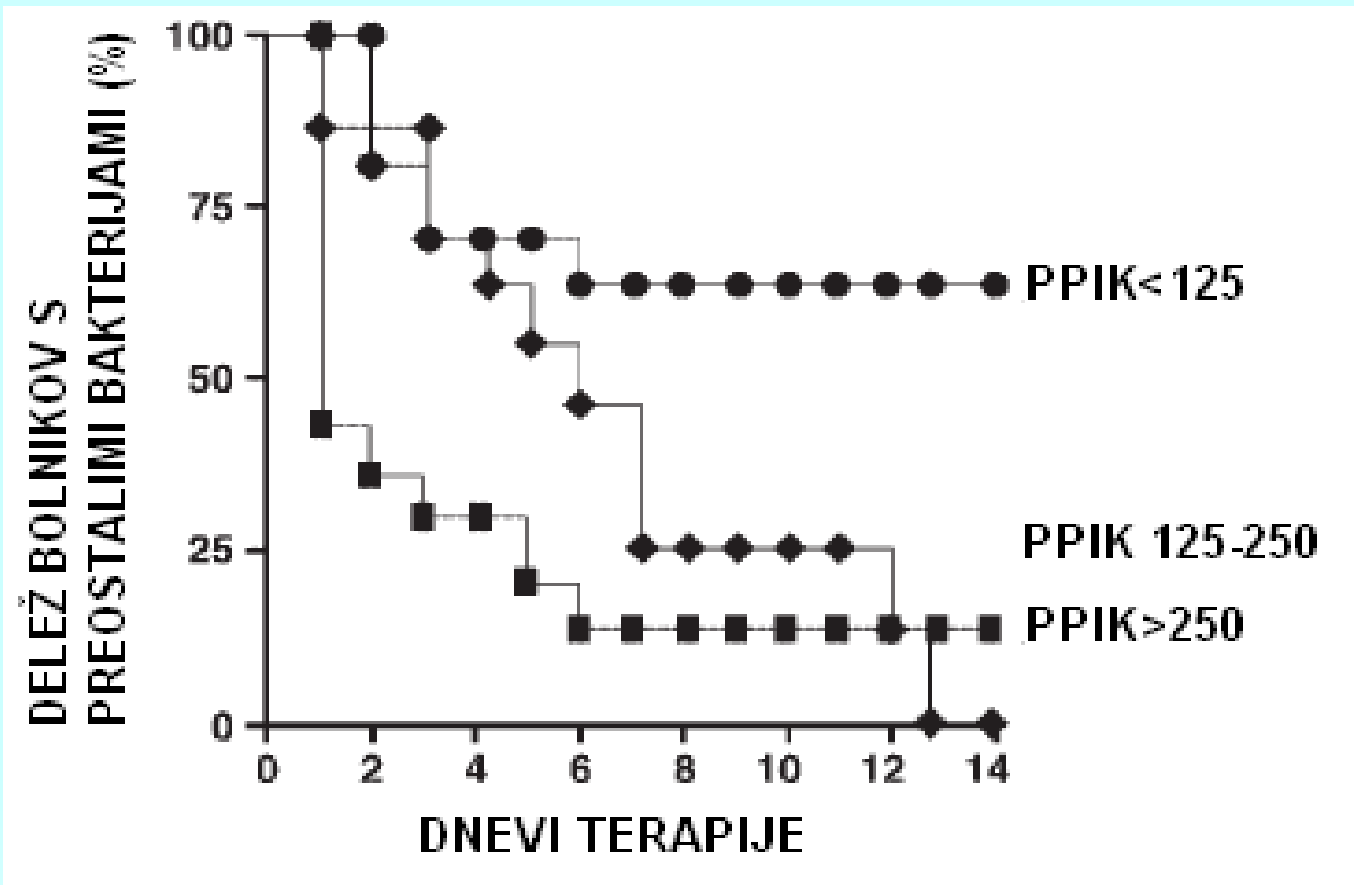
PPIK > 250 maksimalno delovanje

PPIK ≥ 250 za po Gramu poz. bakterije

(za preprečitev odpornosti)

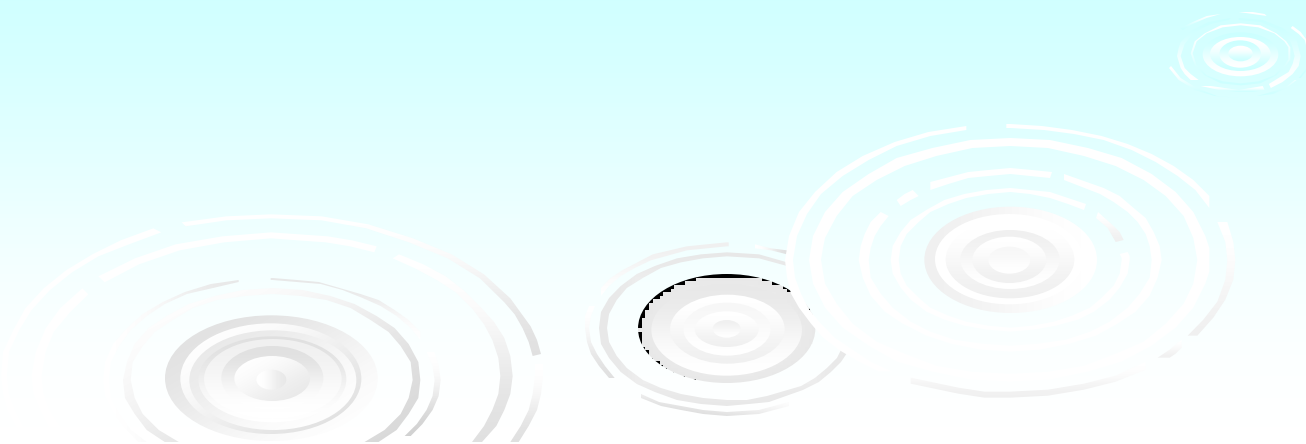


**Študija na živalih, okuženih s *S.pneumoniae*,
zdravljenih z levofloksacinom.**



Bolniki z infekcijo spodnjih dihal s po Gramu neg. bakterijami, zdravljeni s *ciprofloksacinom*

- Manj toksični od aminoglikozidov, zato je potrebno manj striktno spremljanje koncentracij
- Novejši fluorokinoloni učinkoviti pri nižjih vrednostih PPIK

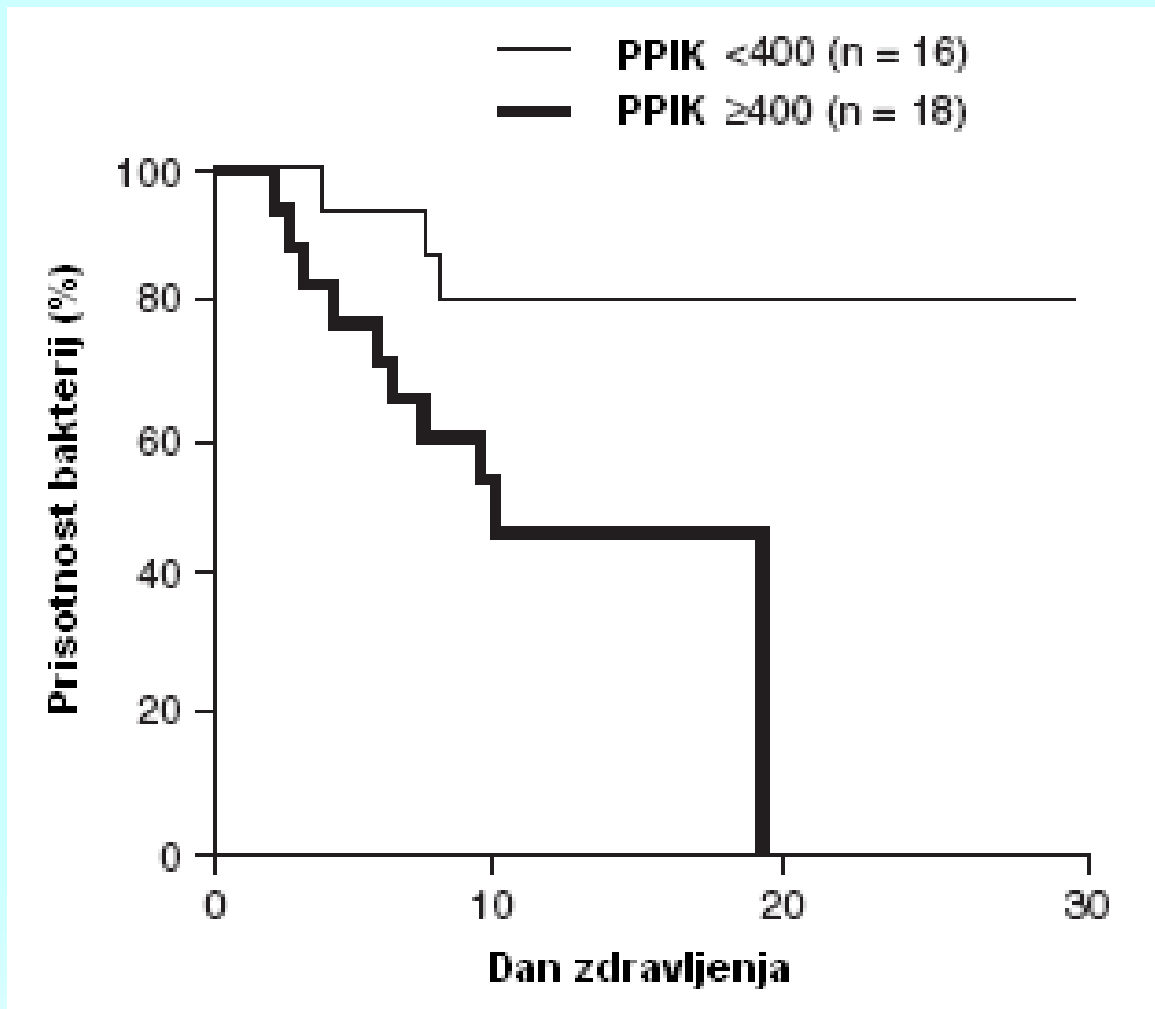


VANKOMICIN

- Uporaba pri zdravljenju okužb z MRSA
- pomemben parameter je poleg t>MIK tudi PPIK

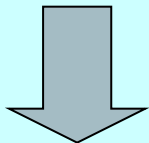
PPIK > 400 za uspešno terapijo





Klinična študija na bolnikih z okužbo spodnjega respiratornega sistema s *S. aureus*

➤ odpornost MRSA na vankomicin se povečuje



- **višji odmerki vankomicina**
- **kombinacije z ostalimi zdravili (rifampicin, aminoglikozidi, kvinupristin/dalfopristin)**
- **dolgotrajna infuzija**





Vankomicin

MAVSAR-NAJDENOV, Brigita, KODER, Barbara, GRABNAR, Iztok, MRHAR, Aleš
Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom
Zdrav Vestn 2007, let. 76, št. 11, str. 695-700.

prof. dr. Aleš Mrhar, mag.farm.

izr. prof. dr. Iztok Grabnar, mag. farm.

Brigita Mavsar Najdenov, mag.farm., spec.klin.farm.

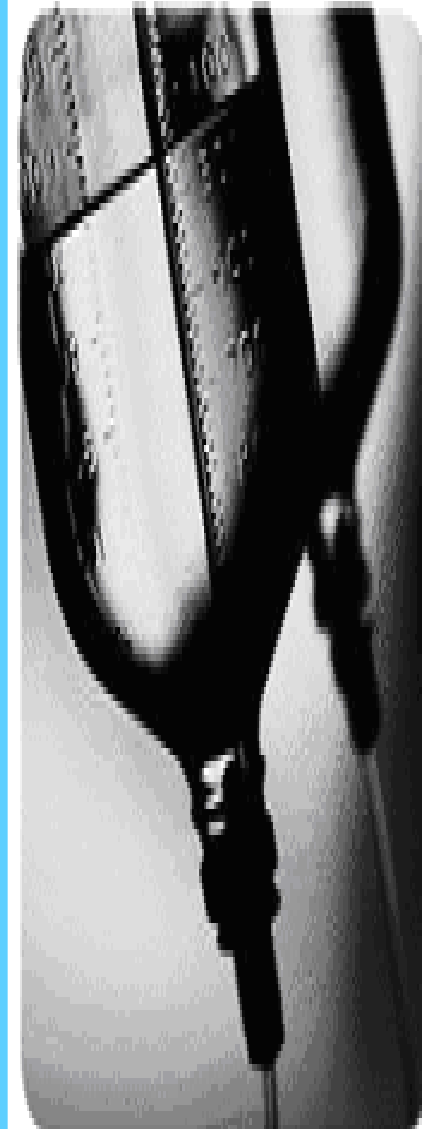
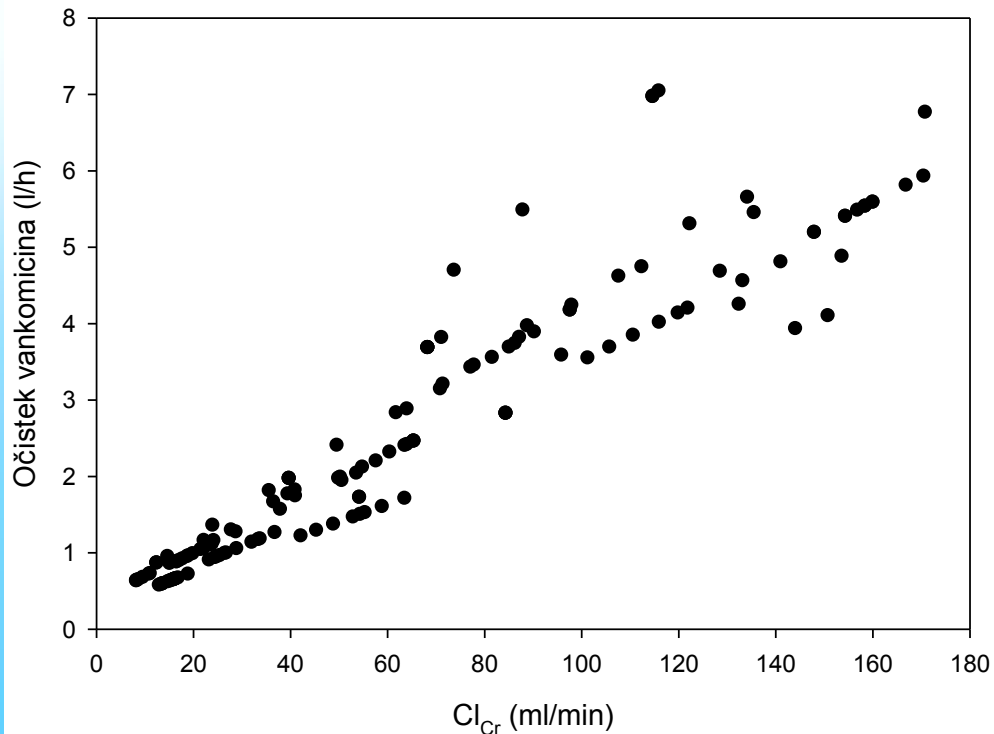
Barbara Koder, mag.farm.

4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

- struktura končnega modela

Vd (povprečni volumen distribucije) = $66,1 \pm 4,29$ L

$$Cl \text{ (L/h)} = 0,354 + 4,03 Cl_{cr}[\text{ml/min}] / 120 [\text{ml/min}]$$



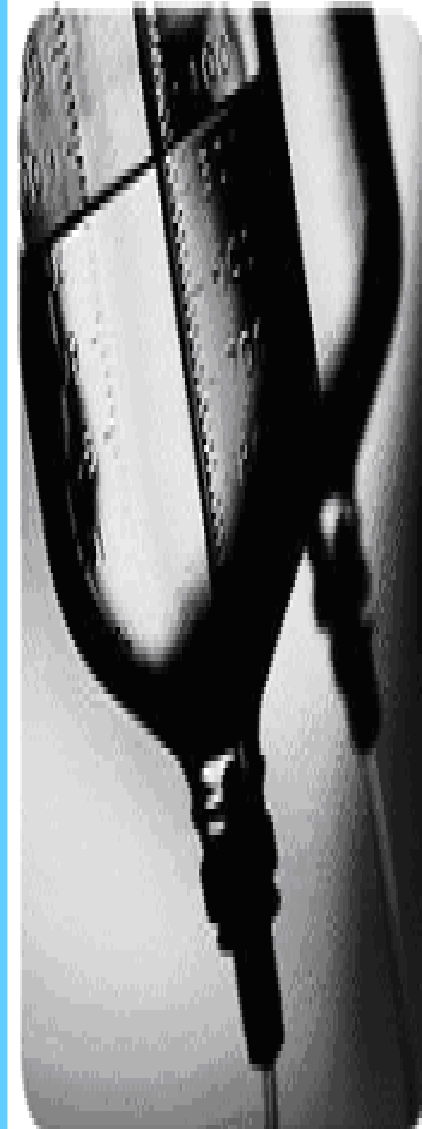
4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

d) KLINIČNI PRIMER:

- Bolnik 21

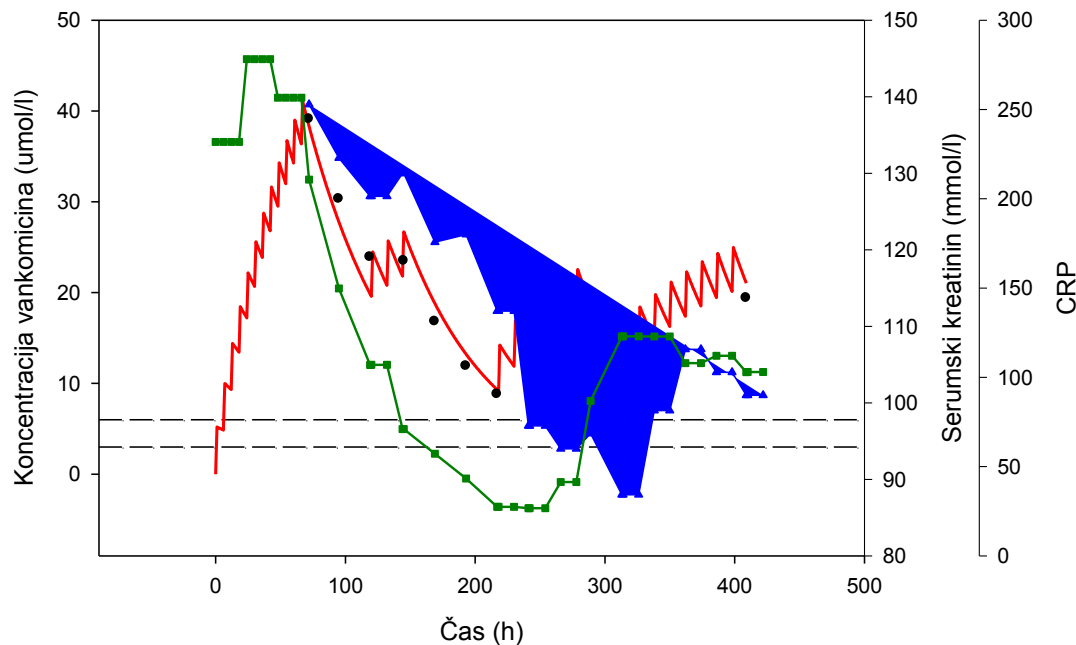
Bolnik številka 21 je 75-letna gospa. Zaradi bolnišnične pljučnice (*Staphylococcus aureus*), kateri je sledila sepsa, je prejela vankomicin v obdobju 18 dni. Začetni odmerek je znašal 500 mg/6 ur, izmerjene koncentracije vankomicina v plazmi so bile visoko nad priporočenimi. Terapija je bila zaradi visokih koncentracij za nekaj dni prekinjena. Kasneje se je terapija nadaljevala v odmerku 500 mg/12 ur. Kljub znižanju odmerka so bile koncentracije vankomicina v plazmi še vedno previsoke.

Koncentracije serumskega kreatinina so bile izmerjene šele 3 dni po začetku terapije z vankomicinom; vrednosti so bile nad referenčnimi. Zaradi respiratorne odpovedi je bilo uvedeno umetno predihavanje.



4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

Potek terapije pri bolnici 21:



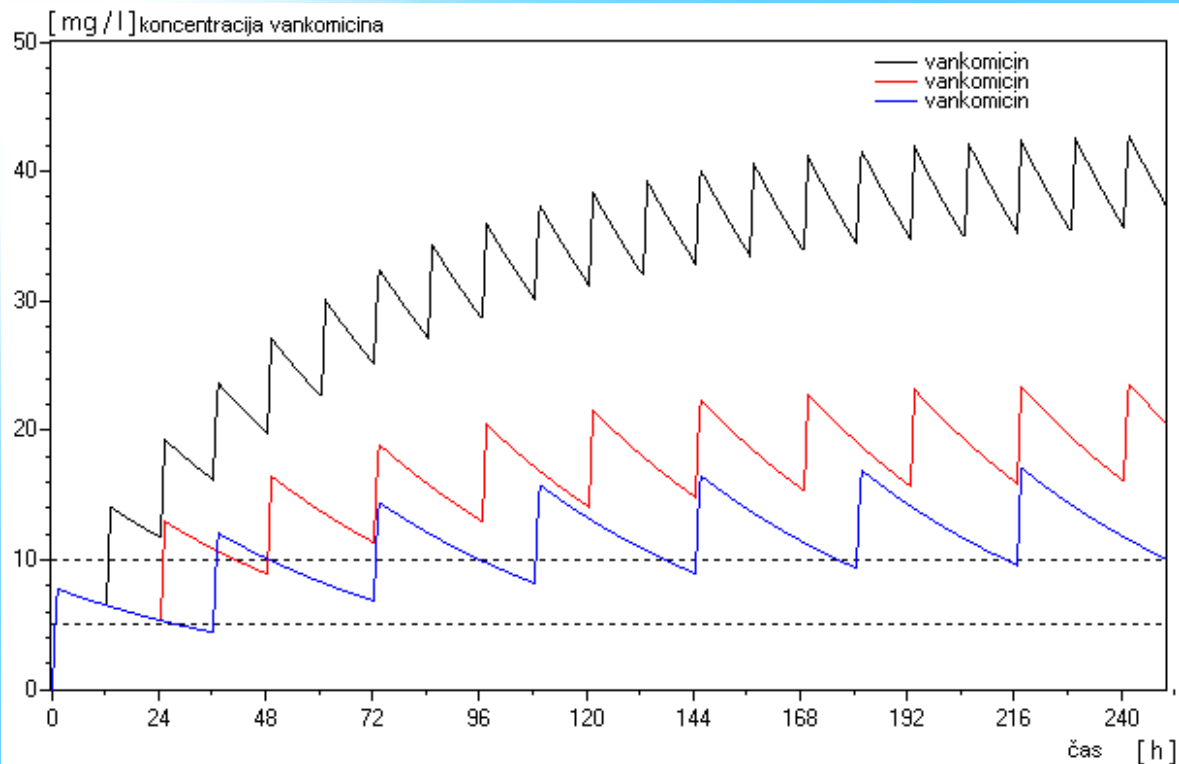
rdeča – vankomicin
modra - kreatinin
zelena - CRP



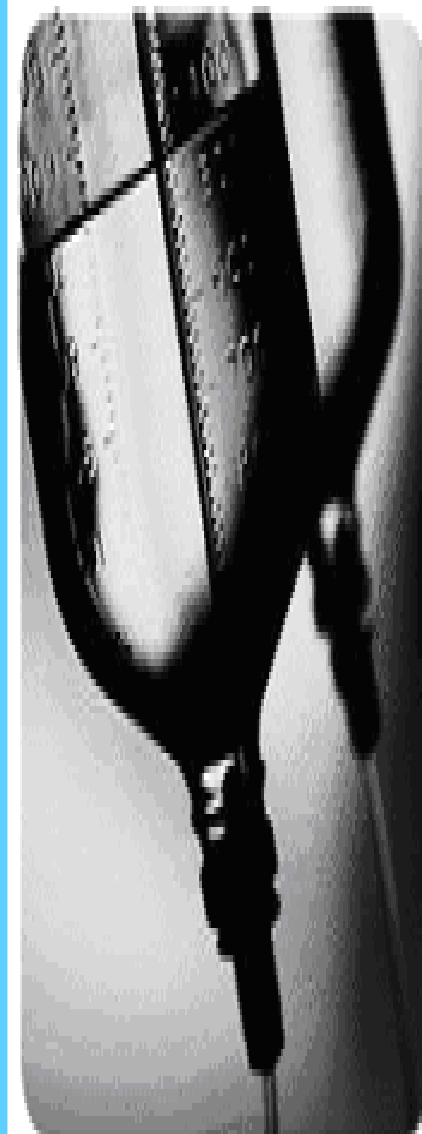
4.2. REZULTATI FARMAKOKINETIČNE ANALIZE

- PHARMCALC (1.0, Switzerland)

Napovedovanje odmerjanja vankomicina s pomočjo programa PharmaCalc



- 500 mg/12h
- 500mg/24h
- 500mg/36h



5. SKLEP

PRIPOROČILA ZA UPORABO VANKOMICINA V SBJ

- MERJENJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ VANKOMICINA (pravilen odvzem vzorca – tik pred naslednjim odmerkom)
- DOSEGANJE VISOKIH MINIMALNIH PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ VANKOMICINA (nad 3,4 – 6,6 $\mu\text{mol/L}$) NE POVEČA UČINKOVITOSTI, ZVEČA PA TVEGANJE ZA POJAV NEFROTOKSIČNOSTI (izjema so enterokoki 10 – 14 $\mu\text{mol/L}$)
- REDNO MERJENJE KONCENTRACIJ SERUMSKEGA KREATININA (BISTVENO: Podatek o koncentraciji serumskega kreatinina mora biti znan že pred začetkom zdravljenja!!!)
- PRI BOLNIKI Z ZMANJŠANO GLOMERULNO FILTRACIJO JE POMEMBNO **INDIVIDUALNO ODMERJANJE VANKOMICINA**, glede na izračunane farmakokinetične parametre.



Primeri individualnega pristopa k odmerjanju vankomicina

Brigita Mavsar Najdenov, mag.farm., spec.klin.farm.
prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Zbor raziskovalcev SBJ, 6. december 2012



PRIMER 1

podatki iz medicinske dokumentacije ob sprejemu in mikrobiološki izvidi

- 81-letna gospa prihaja z napotno dg.: respiratorna insuficienca ob okužbi dihal, poslabšanje ledvične insuficience.
- Dosedanja anamneza: hipertenzivna srčna bolezen, srčno popuščanje, KAF na Marevanu, arterijska hipertenzija, astma, ledvična insuficienca, PAOB. V SBJ hospitalizirana 20.-27.7.2012 zaradi poslabšanja ledvične funkcije ob uroinfektu, (kreatinin preko 200 $\mu\text{mol/L}$).
- Status: zmedena, ne odgovarja na vsa vprašanja, prizadeta, acianotična, anikterična, afebrilna 37 stop. C, tahipnoična v mirovanju, frekv. dihanja 28/min, tahikardna, pulz 133/min, saturacija na nosnem katetru 3 litre je 93 %, RR 90/50. Periferne bezgavke niso tipno povečane. Koža je topla in suha, turgor primeren. Periferni pulzi simetrično tipni.
- Laboratorij (s seboj): L 18.1, Hb 91, sečnina 50.2, kreatinin 488; analiza urina normalna.
- Iz brisa žrela, nosu, pazduhe in dimelj: MRSA.
- Iz hemokultur: MRSA.

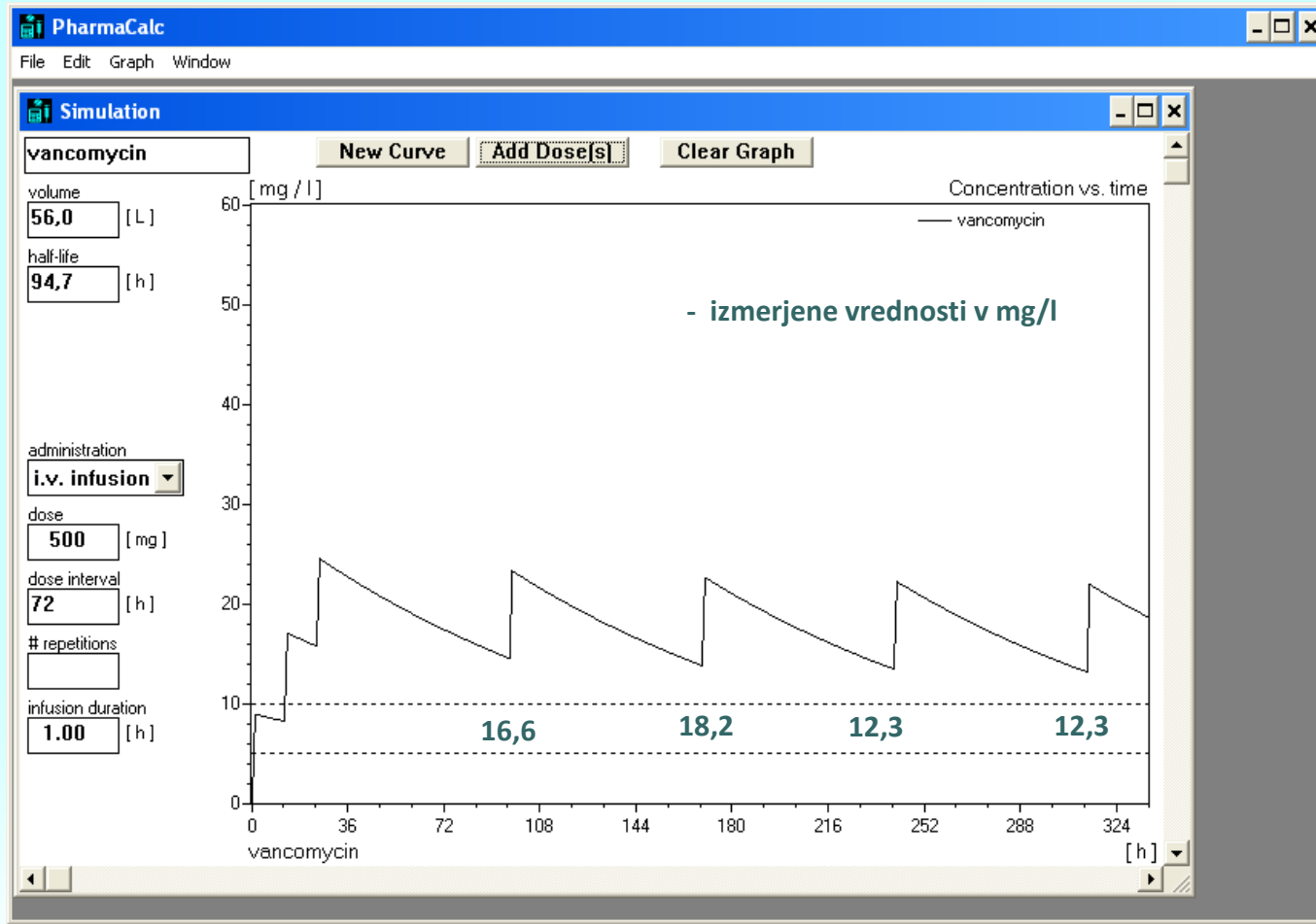
PRIMER 1

izračunani FK parametri za vnos v PharmaCalc

			sprejeta v SBJ:12.09.2012, INT. ODD	
KLINIČNI PARAMETRI PACIENTA:			TERAPEVTSKO OBMOČJE VANKOMICINA:	
starost	leta	81	$C_{min ss}$	5-10 $\mu\text{g/ml} = \text{mg/L}$ 3,4-6,6 $\mu\text{mol/L}$
telesna masa	kg	80 (ocena 14.09.2012)		za enterokoke: za enterokoke:
p-kreatinin	$\mu\text{mol/L}$	514 (14.09.2012)		15-20 $\mu\text{g/ml} = \text{mg/L}$ 10-14 $\mu\text{mol/L}$
p-sečnina	mmol/L	54,7 (14.09.2012)	$C_{min ss}$ (IDSA priporočila 2009)	nad 10 $\mu\text{g/ml}$ nad 6,6 $\mu\text{mol/L}$
p-vankomicina	$\mu\text{mol/L}$	-	$C_{max ss}$	25-40 $\mu\text{g/ml} = \text{mg/L}$ 16,8-26,8 $\mu\text{mol/L}$
IZRAČUNANI FARMAKOKINETIČNI PARAMETRI:			PRIPOROČILA GLEDE MONITORIRANJA:	
očistek kreatinina - Cocroft-Gault	ml/min	-	• vzorce krvi za določanje $C_{min ss}$ (»through«) vankomicina odvzeti tik pred aplikacijo naslednjega odmerka (prvič pred 4. odmerkom!)	
oGF po MDRD	ml/min/1,73m ²	7	• p-kreatinin določiti pred začetkom zdravljenja, potem pa spremljati 3x tedensko oz. 1x dnevno, če sta dve zaporedni meritvi izven referentnega območja	
očistek vankomicina	L/h	0,41		
Vd vankomicina	L	56		
t _{1/2} vankomicina	h	94,7		

PRIMER 1

*individualno prilagojeno odmerjanje: po 3 odmerkih
500mg/12h, nato nadaljevanje 500mg/72h*



PRIMER 1

klinični izid

- Bolnica je prejela vankomicin 21 dni in bila naslednji dan odpuščena
- Vrednosti p-Kreatinina so se v tem času postopno zniževale od 514 do 102 $\mu\text{mol/l}$ pred odpustom
- Vrednosti p-Vankomicina so se ob tem vzdrževale v območju od 12,0 do 8,1 $\mu\text{mol/l}$ oz. 18,24 do 12,3 mg/l

PRIMER 2

podatki iz medicinske dokumentacije ob sprejemu in mikrobiološki izvidi

- 72-letni bolnik je bil sprejet zaradi programske operacije malignoma v predelu danke. Pooperativno je bil gospod v intenzivni negi, kjer se je stanje stabiliziralo. Osmi dan se stanje poslabša s povišano temperaturo. CT preiskava pokaže, da je v predelu ob rektumu na levi strani abscesna formacija. Po drenaži se stanje prehodno izboljša. Čez nekaj dni ponovno povišana temperature, opravljena operativna revizija.
- Iz brisa abscesa osamljen *Enterococcus faecium* HLAR GS (visoka odpornost proti aminoglikozidom), *E.coli* in *Bacteroides fragilis*
- uveden vankomicin 1g/8h, cefotaksim 2g/8h in metronidazol 500mg/8h

PRIMER 2

izračunani FK parametri za vnos v PharmaCalc

KLINIČNI PARAMETRI PACIENTA:

starost	leta	72
telesna masa	kg	100
p-kreatinin	$\mu\text{mol/L}$	116 (12.05.2010)
p-sečnina	mmol/L	4,1 (12.05.2010)
p-vankomicina	$\mu\text{mol/L}$	21,9 (13.05.2010)

IZRAČUNANI FARMAKOKINETIČNI PARAMETRI:

očistek kreatinina	ml/min	72,1
očistek vankomicina	L/h	2,78
V_d vankomicina	L	70
$t_{1/2}$ vankomicina	h	17,5

TERAPEVTSKO OBMOČJE VANKOMICINA:

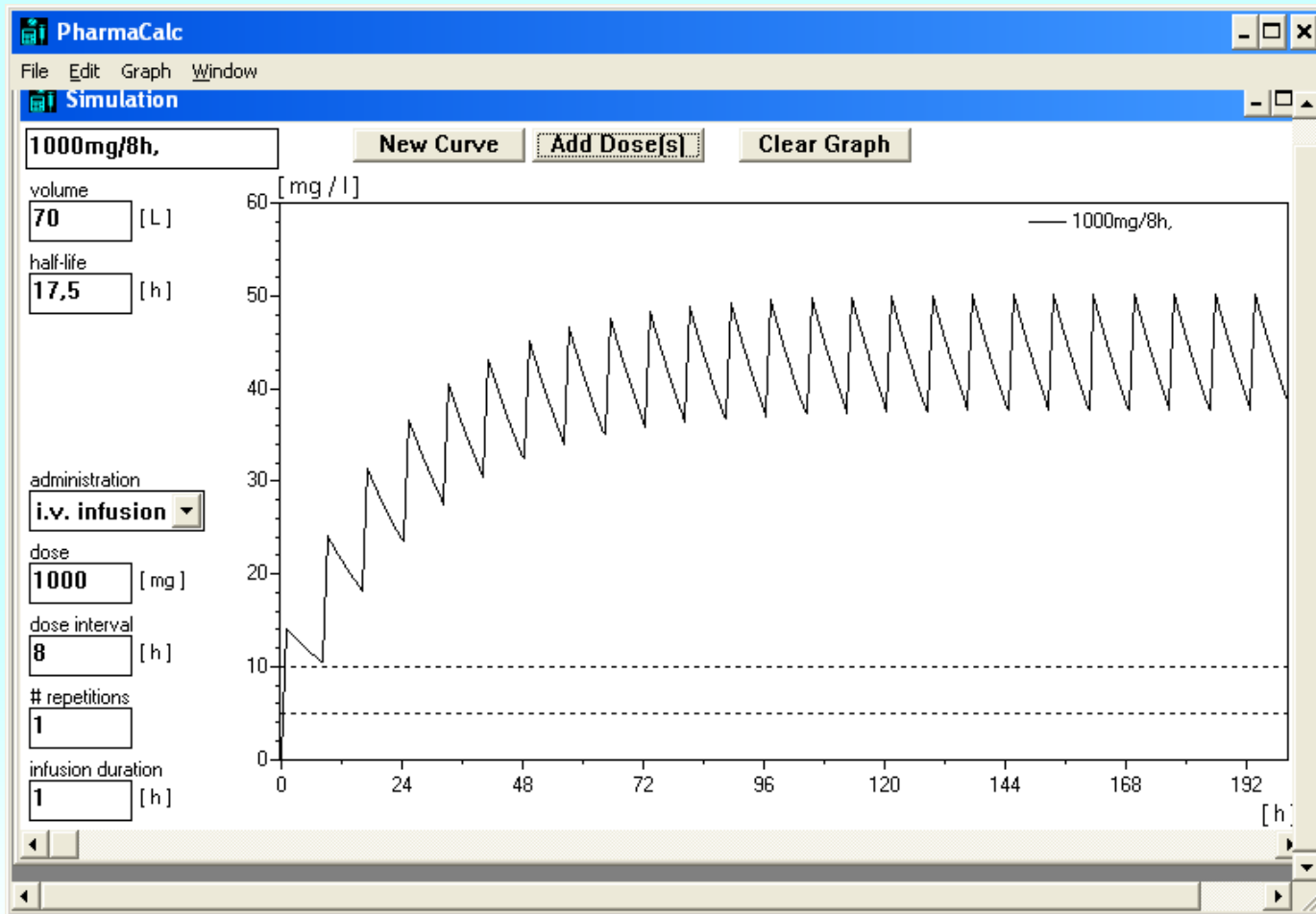
$C_{\min ss}$	5-10 $\mu\text{g/ml} = \text{mg/L}$	3,4-6,6 $\mu\text{mol/L}$
	za enterokoke: 15-20 $\mu\text{g/ml} = \text{mg/L}$	za enterokoke: 10-14 $\mu\text{mol/L}$
$C_{\max ss}$	25-40 $\mu\text{g/ml} = \text{mg/L}$	16,8-26,8 $\mu\text{mol/L}$

PRIPOROČILA GLEDE MONITORIRANJA:

- vzorce krvi za določanje $C_{\min ss}$ (o-through) vankomicina odvzeti tik pred aplikacijo naslednjega odmerka (prvič pred 4. odmerkom!)
- p-kreatinin določiti pred začetkom zdravljenja, potem pa spremljati 3x tedensko oz. 1x dnevno, če sta dve zaporedni meritvi izven referentnega območja

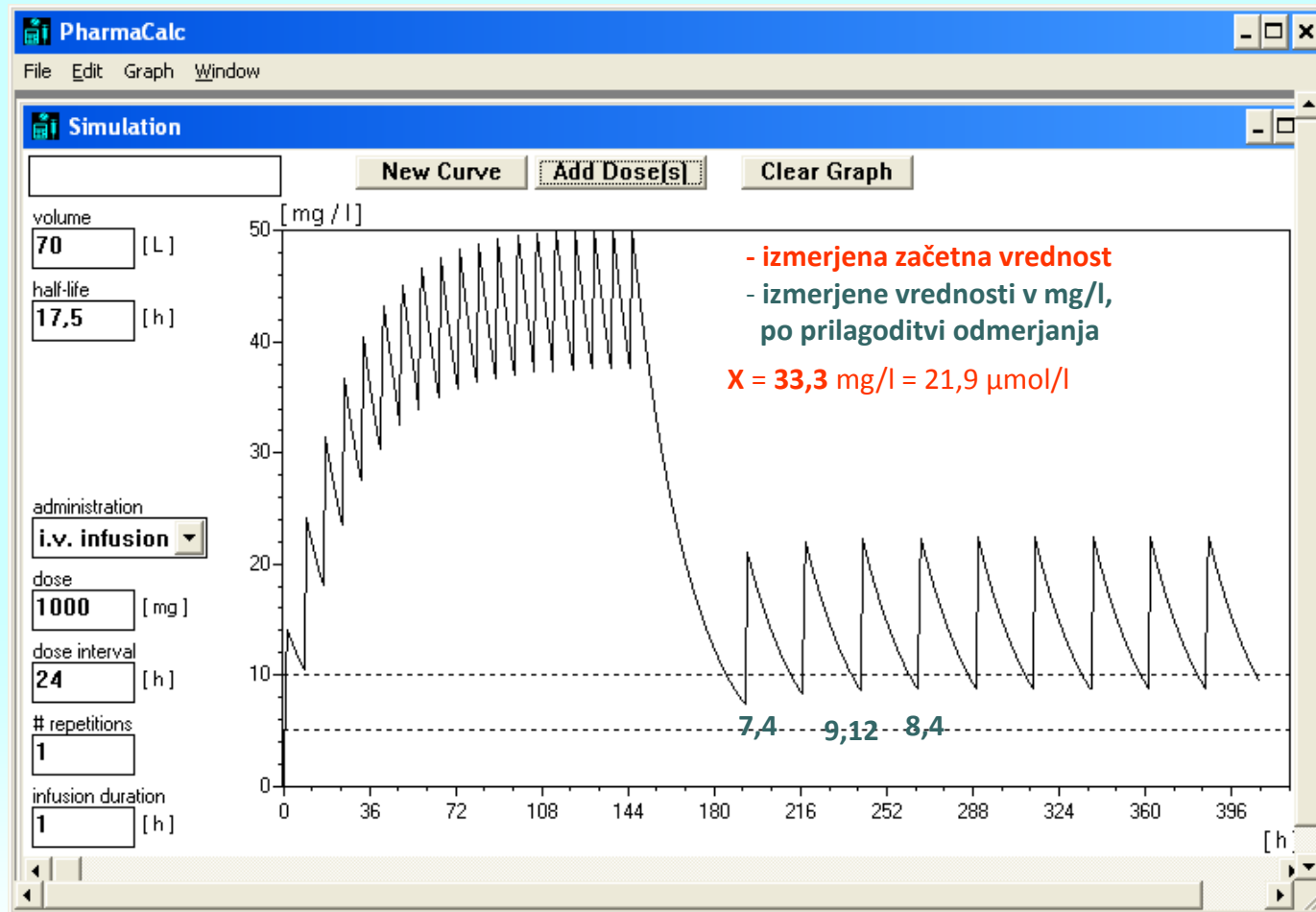
PRIMER 2

predpisano odmerjanje: 1000mg/8h



PRIMER 2

individualno prilagojeno odmerjanje: 48 ur po zadnjem odmerku nadaljevanje 1000mg/24h



PRIMER 2

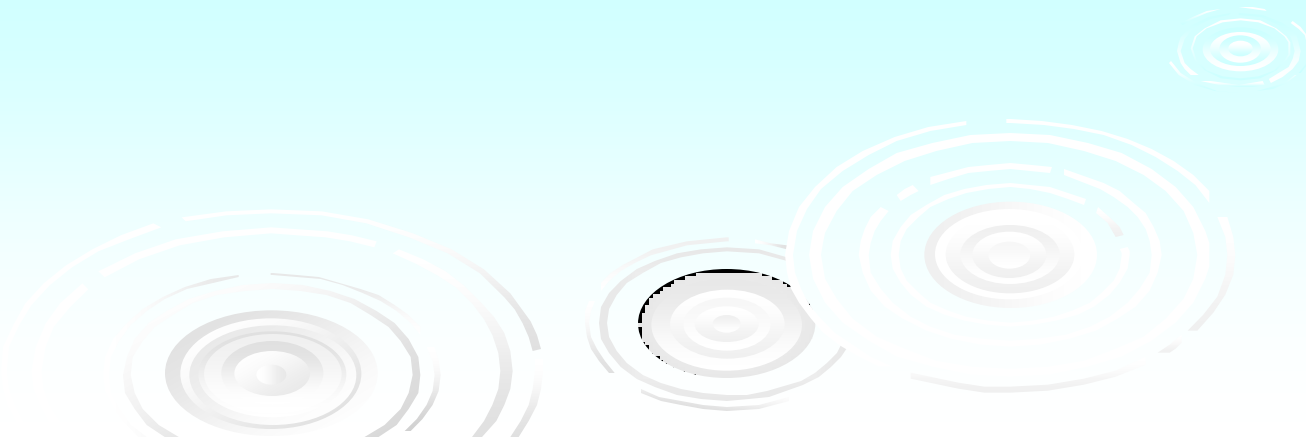
klinični izid

- stanje se je izboljšalo, bolnik je bil odpuščen 7. dan po intervenciji
- v tem času je bila vrednost p-Kreatinina izmerjena 5x, vrednosti so bile stabilne na 121 $\mu\text{mol/l}$



OPTIMALNI INDEKS

- Optimalnega indeksa, ki bi veljal za vsa protimikrobna zdravila, (še) NI
- Mejne vrednosti določenega indeksa, ki napovedujejo uspešnost zdravljenja, so odvisne od vrste mikroba in vrste zdravila.



STRATEGIJA ZDRAVLJENJA OKUŽB S PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI NA PODLAGI INDEKSOV UČINKOVITOSTI

- Potrebna je popolna eradikacija bakterij
(pravilna uporaba pravega antibiotika v pravem režimu odmerjanja)
- Odpornost bakterij narašča
- Delež odpornih bakterij je premo sorazmeren z obsegom porabe antibiotika
- NIZKI ODMERKI – hitrejši razvoj zmerno odpornih bakterij (manjši problem?)
- VISOKI ODMERKI – počasnejši razvoj visoko odpornih bakterij (večji problem?)

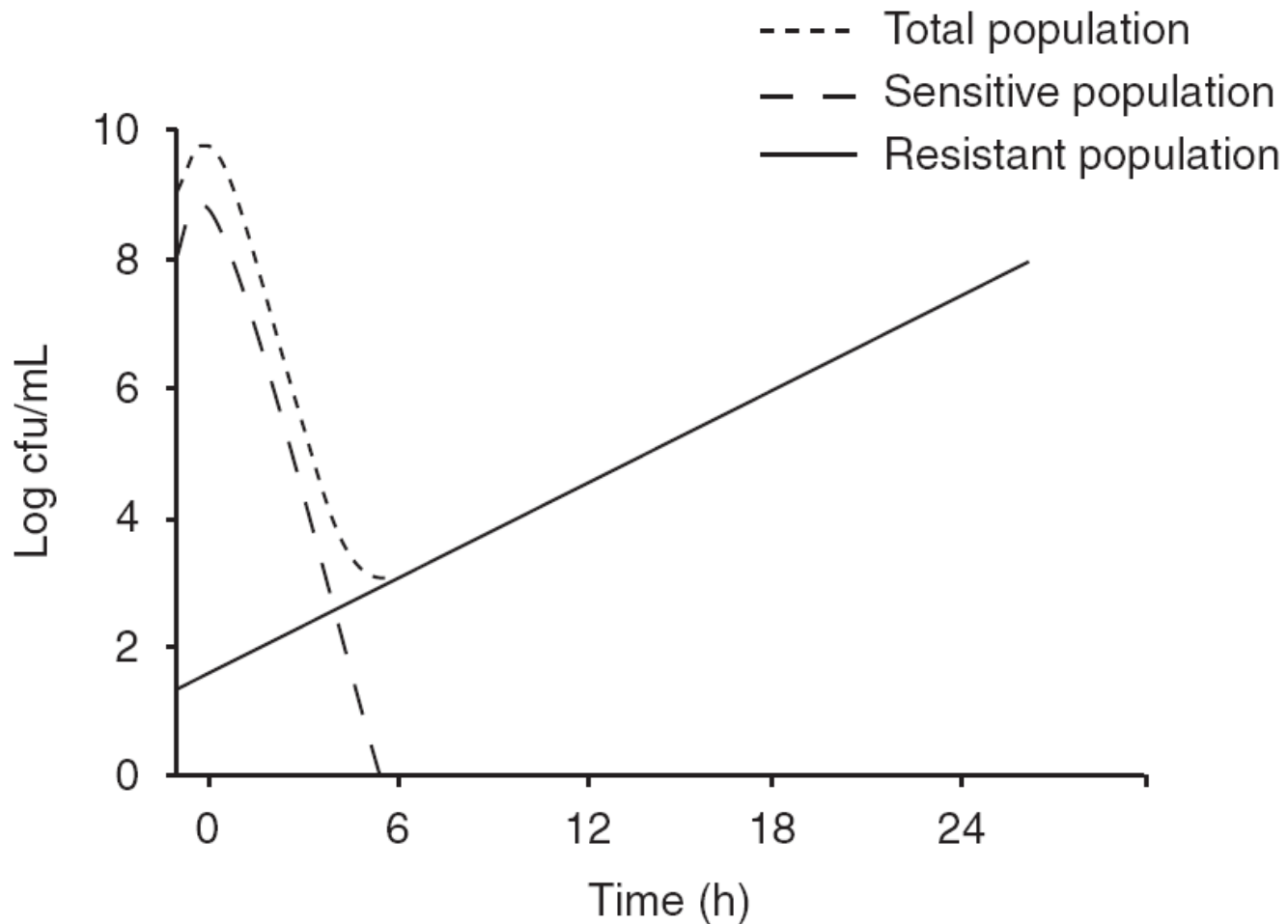


Fig. 2. The emergence of resistance. At time = 0, a bacterial population has a variety of minimum inhibitory concentrations against a specific pathogen. After exposure to the antibacterial, the sensitive population is rapidly eradicated, leaving only the drug-resistant population. Because of the lack of competition for nutrients, the resistant subpopulation is allowed to grow to the level of the original

Odpornost na protimikrobna zdravila

Odpornost narašča, novih antibiotikov ni!

- Po Gramu pozitivne bakterije:

S. aureus, *S. pneumoniae*, *enterokoki (VRE)*

- Po Gramu negativne bakterije:

P. aeruginosa, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*

Indeksi učinkovitosti?

Bistveno višje vrednosti kot pri eradikaciji!



FLUOROKINOLONI

- po lastnostih so med časovno odvisnimi antibiotiki ter koncentracijsko odvisnimi antibiotiki
- zagotovitev optimalnih C_{max}/MIK oz. PPIK vrednosti:

C_{max}/MIK > 10

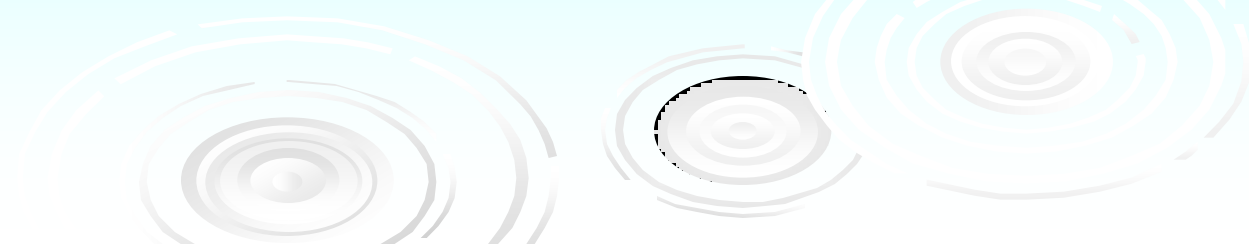
(za baktericidno delovanje)

PPIK ≥ 100-125 za po Gramu neg. bakterije

PPIK > 250 maksimalno delovanje

PPIK ≥ 250 za po Gramu poz. bakterije

(za preprečitev odpornosti)



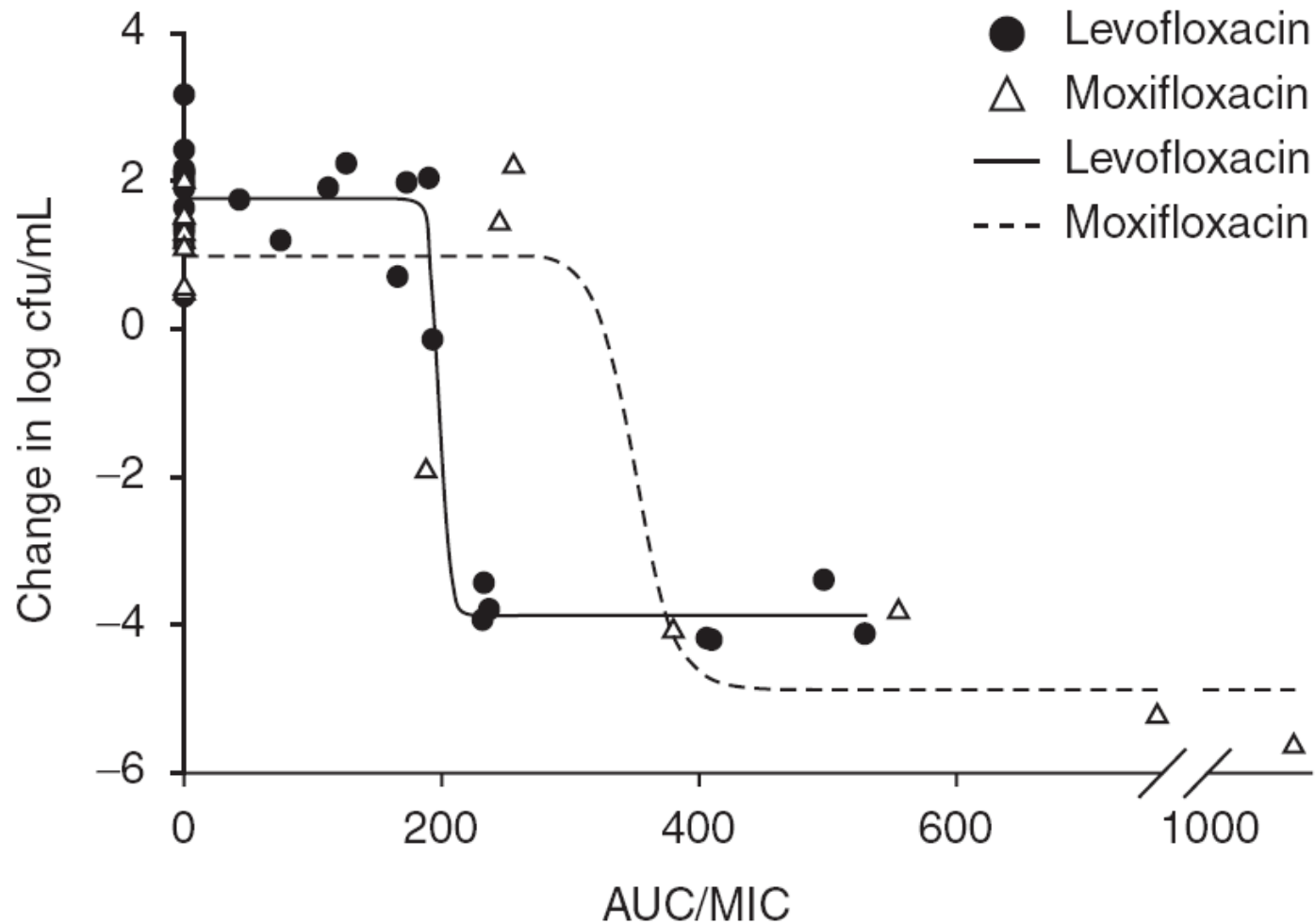


Fig. 4. Bactericidal activity at 48 hours as a function of exposure for moxifloxacin and levofloxacin. It appears that the critical exposure necessary to prevent the development of resistance is a total area under the concentration-time curve (AUC)/minimum inhibitory concentration (MIC) ratio of between 200 and 400.^[47]

Novi antibiotiki

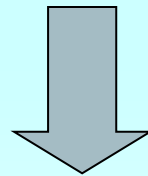
- Linezolid (MRSA, VRE)
- Daptomicin (MRSA, VRE)
- Telitromicin (*S. pneumoniae*)
- Tigeciklin (po Gramu negativne bakterije razen *P. aeruginosa*)
- Doripenem (*P. aeruginosa*)



ZAKLJUČEK

Zagotovilo za uspešno eradikacijo in
preprečitev odpornosti:

- izogibanje nesmotrni in nepravilni porabi protimikrobnih zdravil
- upoštevanje indeksov učinkovitosti pri izbiri režimov odmerjanja

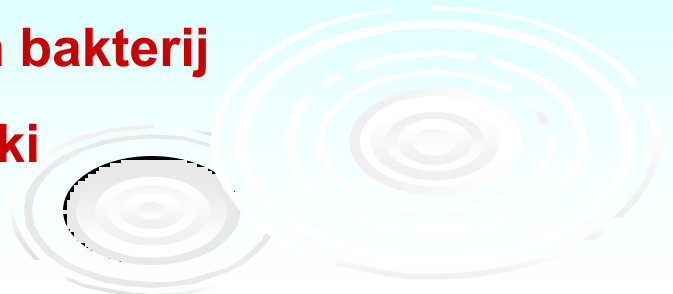


popolna eradikacija bakterij

počasnejši razvoj odpornih bakterij

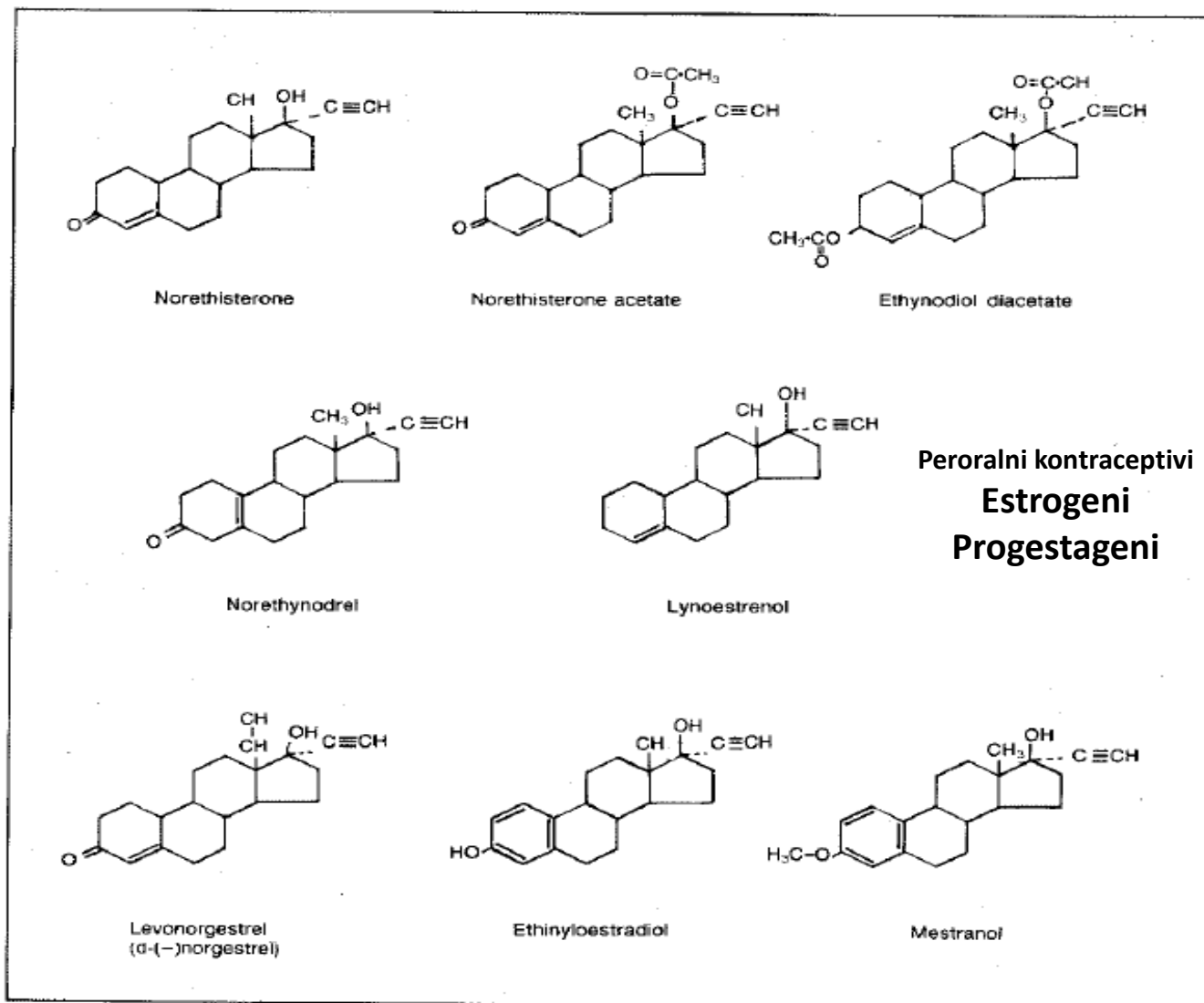
manj pogosti neželeni učinki

manjši stroški zdravljenja



Interakcija: etinilestradiol – protimikrobna zdravila

Klinični učinek: krvavitev ali nosečnost



Ta interakcija je v bazi Lexi-comp obravnavana kot interakcija tipa C, je pa navedena tudi v SmPC-jih nekaterih protimikrobnih zdravil.

Fig. 1. Chemical structures of the commonly used oral contraceptive steroids.

Interakcija: etinilestradiol – protimikrobna zdravila

Klinični učinek: krvavitev ali nosečnost

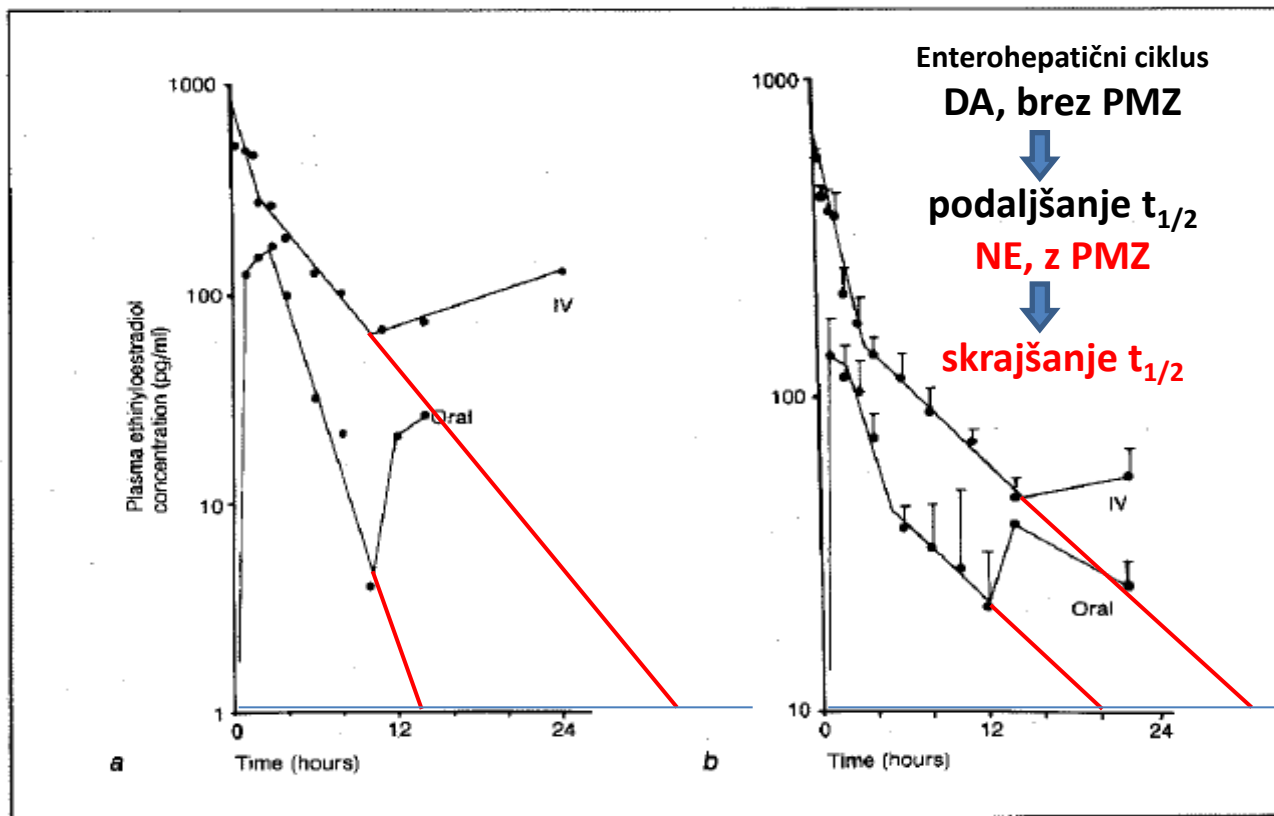
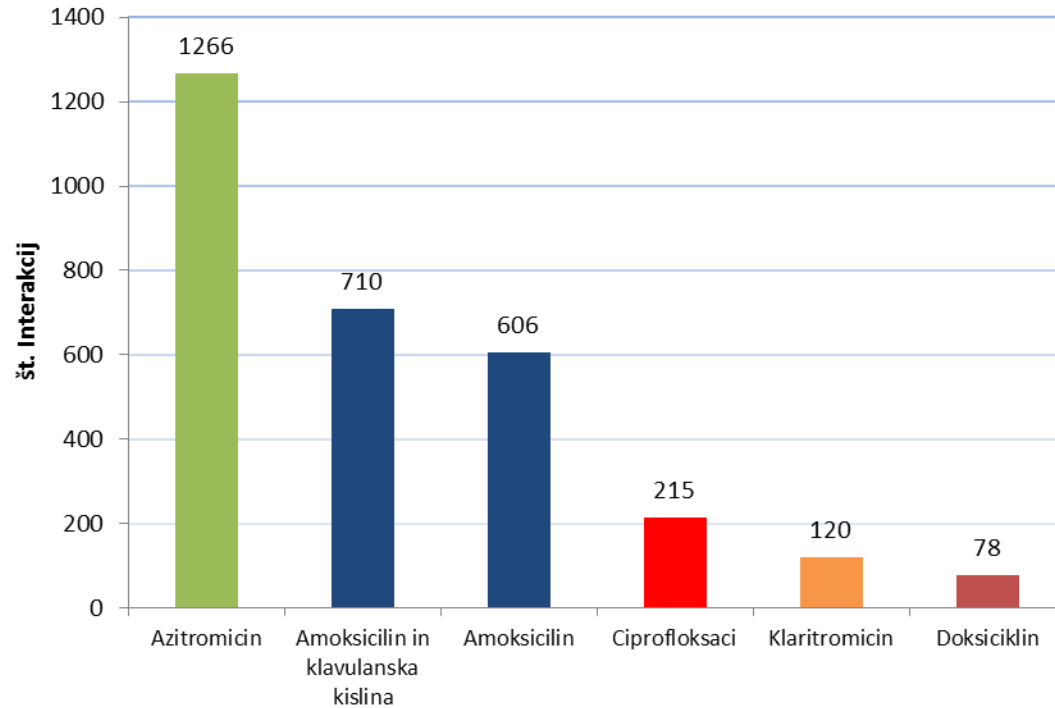


Fig. 2. Plasma concentrations of ethinylestradiol after the administration of 50 μ g by mouth and intravenously to one individual (a) and to 6 individuals (b), showing mean data (\pm SE). [Reproduced with kind permission of the Editor of *Contraception*.]

Doksiciklin
Penicilini
Cefalosporini
Kinoloni

(neželena nosečnost,
številni primeri iz
dolgoletne prakse
prim. Alenke Pretnar
Darovec)
Ukrep: dodatna
zaščita v obdobju do
menstruacije

Potencialne interakcije etinilestradiol – protimikrobna zdravila



	Protimikrobno zdravilo						
Hkrati predpisani peroralni kontraceptiv	Amoksicilin in klavulanska kislina	Amoksicilin	Azitromicin	Ciprofloksacin	Doksiciklin	Klaritromicin	Skupno število interakcij
Drospirenol in estrogen	149	96	340	55	25	22	687
Gestoden in estrogen	337	314	619	98	37	61	1466
Levonorgestrel in estrogen	138	139	198	40	8	24	547
Norgestimol in estrogen	86	57	109	22	8	13	295
Skupno število interakcij	710	606	1266	215	78	120	2995