

POMEN FARMAKOKINETIKE IN FARMAKODINAMIKE PRI NAPOVEDOVANJU TERAPEVTSKIH IZIDOV PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

Marko Obradović, mag. farm.

Tanja Drnovšek, mag. farm.

Tanja Cesar, mag. farm.

Prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.



PRAVILNA UPORABA
ANTIBIOTIKOV?

IZBIRA PRAVEGA
ANTIBIOTIKA?

ANTIBIOTIK?



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	KINOLONSKÉ PROTIMIKROBNE UČINKOVINE	MA	fluorokinoloni
X	DRUGE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE	XA	glikopeptidni antibiotiki
		XD	imidazolovi derivati

➤ NEKOČ

- ANTIBIOTIK (pridobivanje iz gliv in bakterij)
- KEMOTERAPEVTIK (sintezno pridobivanje)

➤ DANES

- Sintezno in/ali polysintezno pridobivanje antibiotikov



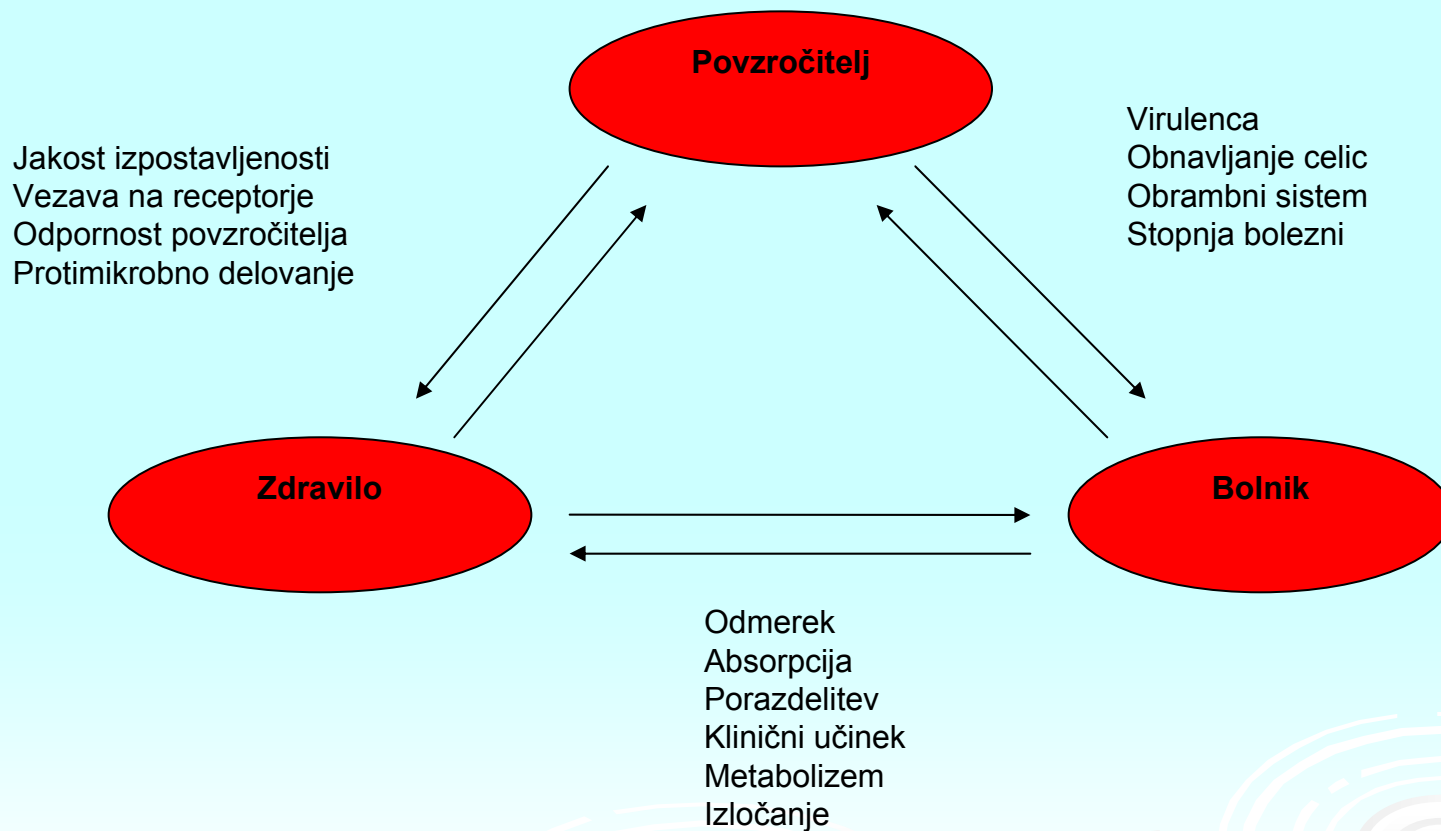
Antibiotik skupen izraz za protimikrobna zdravila



Razdelitev antibiotikov glede na mehanizem delovanja

Zaviranje sinteze celične stene (preprečavanje gradnje peptidoglikanov)	Vpliv na permeabilnost celične membrane	Zaviranje sinteze celičnih proteinov (vezava na ribosome)	Zaviranje sinteze nukleinskih kislin
<i>penicilini</i> <i>cefalosporin</i> <i>karbapenemi</i> <i>monobaktami</i> <i>fosfomicin</i> <i>cikloserin</i> <i>bacitracin</i> <i>isonizid</i> <i>etambutol</i> <i>vankomicin</i> <i>teikoplanin</i>	<i>polimiksini</i> <i>amfotericin B</i> <i>nistatin</i>	<i>tetraciklini</i> <i>makrolidi</i> <i>aminoglikozidi</i> <i>kloramfenikol</i> <i>klindamicin</i> <i>spektinomycin</i>	<i>kinoloni</i> <i>sulfonilamidi</i> <i>rifampin</i> <i>griseofulvin</i> <i>flucitozin</i> <i>trimetoprim</i> <i>pirazinamid</i> <i>imidazoli</i>

**Za pravilno uporabo antibiotikov,
t.j. pravo zdravilo v pravem odmerku, je potrebno dobro
poznavanje lastnosti vseh vključenih dejavnikov:**



FARMAKOKINETIČNI IN FARMAKODINAMIČNI PARAMETRI

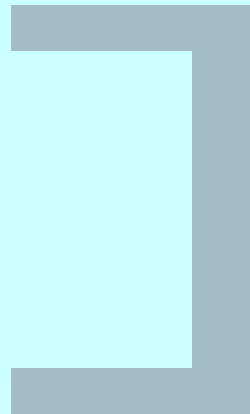
- **Farmakokinetika** → časovno-koncentracijski profil zdravila, LADME
- **Farmakodinamika** → koncentracijsko-učinkovitostni profil zdravila, občutljivost mikroorganizmov na protimikrobna zdravila, mikrobiološki parametri



PROTIMIKROBNA TERAPIJA JE OSNOVANA NA PODLAGI:

FARMAKOKINETIČNI
PARAMETRI

MIKROBIOLOŠKI
PARAMETRI



INDEKSI UČINKOVITOSTI



FARMAKOKINETIČNI PARAMETRI

- maksimalna plazemska koncentracija v stacionarnem stanju (C_{\max}^{ss}):

$$C_{\max}^{ss} = C_{\max}^1 \times R,$$

$$\text{kjer je } R = 1/(1-e^{-\beta\tau})$$

- dolžina časa, ko je plazemska koncentracija protimikrobne učinkovine nad določeno vrednostjo ($t > C_p$):

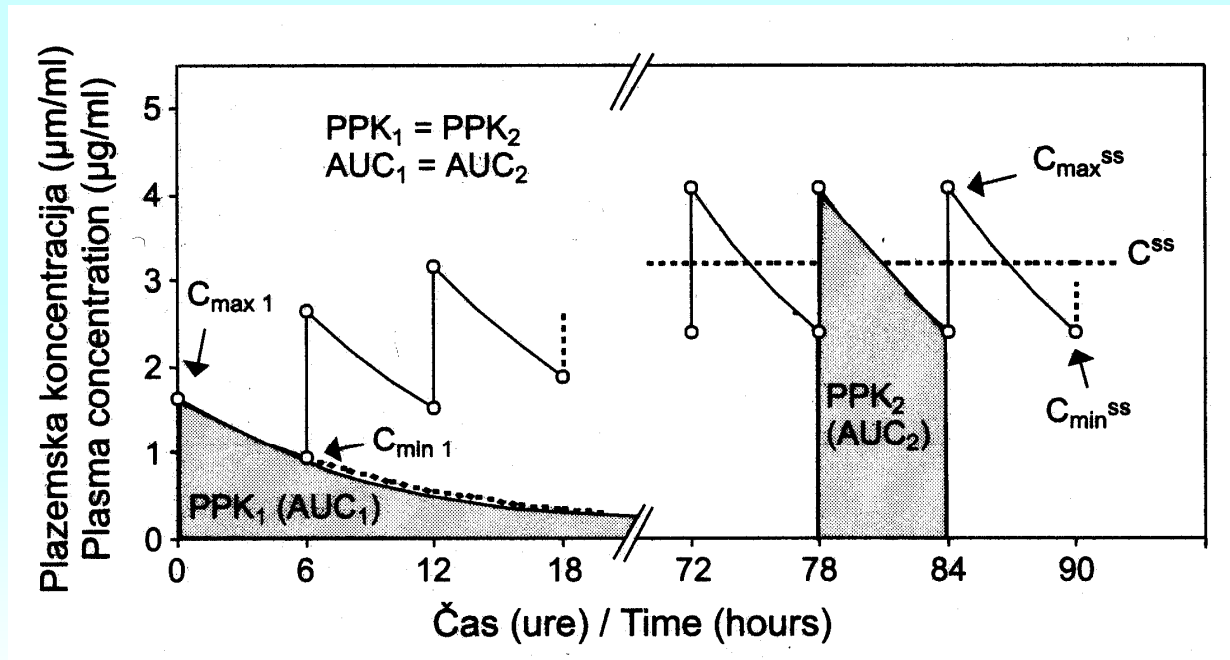
$$t_{>C_p} = \ln(C_{\max}/C_p)/\beta$$

- Koeficient tkivne porazdelitve (R_t):

$$R_t = C_t^{ss}/C_p^{ss}$$

- površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (PPK):

$$PPK = \int_0^{\infty} C_p dt = (F \cdot D) / (k_{el} \cdot V_D)$$



FARMAKOKINETIČNI PARAMETRI

- Volumen distribucije (V_D)
- Očistek (Ok , CI)
- Razpolovni čas ($t_{1/2}$)
- Biološka uporabnost (F)

	F (%)	Vd (L/kg)	T1/2 (h)	τ (h)
β-laktami				
benzilpenicilin	60	0.29	0.5	4-6
ceftriakson		0.13-0.19	8.0	12-24
glikopeptidi				
vankomicin		0.7-0.9	6-8	12
fluorokinoloni				
ciprofloksacin	70-85	1.7-3.7	2.5-5.3	12
gatifloksacin	95	1.5-2.2	6.5-8.4	24
aminoglikozidi				
gentamicin		0.21-0.41	2.5	8-24
makrolidi				
eritromicin	18-45	0.34-1.2	2-4	6
klaritromicin	50	2.1-3.1	5-7	12
azitromicin	37	31		24

MIKROBIOLOŠKI KRITERIJI

➤ minimalna inhibitorna koncentracija (MIK)

- Najmanjša koncentracija antibiotika, ki po 18-24h izpostavljenosti prepreči rast mikroorganizmov pri $T=35-37^{\circ}\text{C}$.
- Merilo za bakteriostatično aktivnost
- MIK_{50} , MIK_{75} , MIK_{90} , MIK_{100}

➤ minimalna baktericidna koncentracija (MBK)

- Najmanjša koncentracija antibiotika, ki povzroči uničenje mikroorganizmov oz. jih v začetni kulturi ob standardnih pogojih preživi do 0,01%.

➤ **Določevanje MIK in MBK *in vitro***

- Neenakost *in vivo* in *in vitro* koncentracij patogena
- LADME antibiotika



Omejenost informacij MIK in MBK za opis in napovedovanje *in vivo* aktivnosti zdravila.

MIKROBIOLOŠKI KRITERIJI

- serumski inhibitorni titer (SIT)
serumski baktericidni titer (SBT)

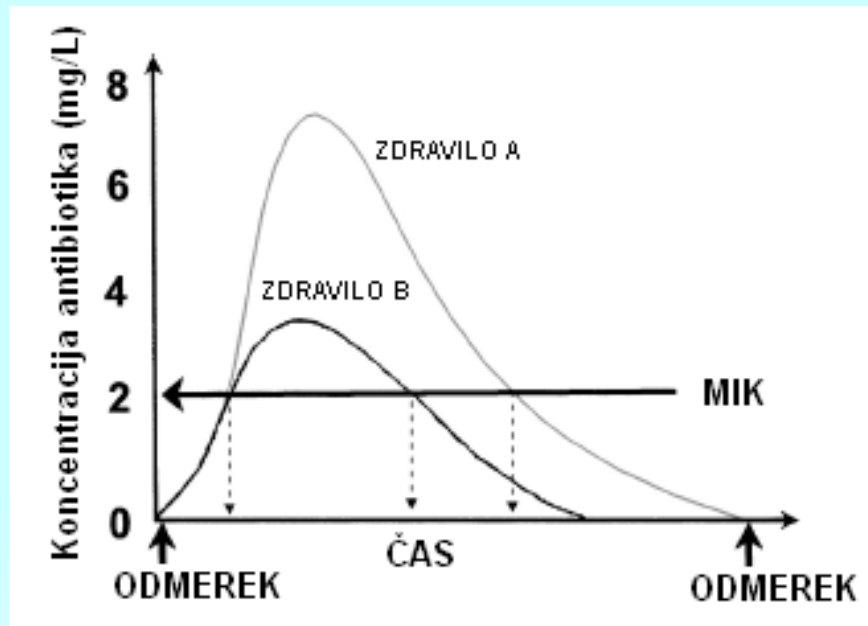
Merili za inhibitorni in baktericidni učinek seruma bolnika, ki prejema antibiotik.

- poantibiotični učinek (PAU)
 - Zaviranje sinteze celične stene: ↓ PAU
 - Zaviranje sinteze proteinov, sinteze RNK, sinteze DNK: ↑ PAU



INDEKSI UČINKOVITOSTI

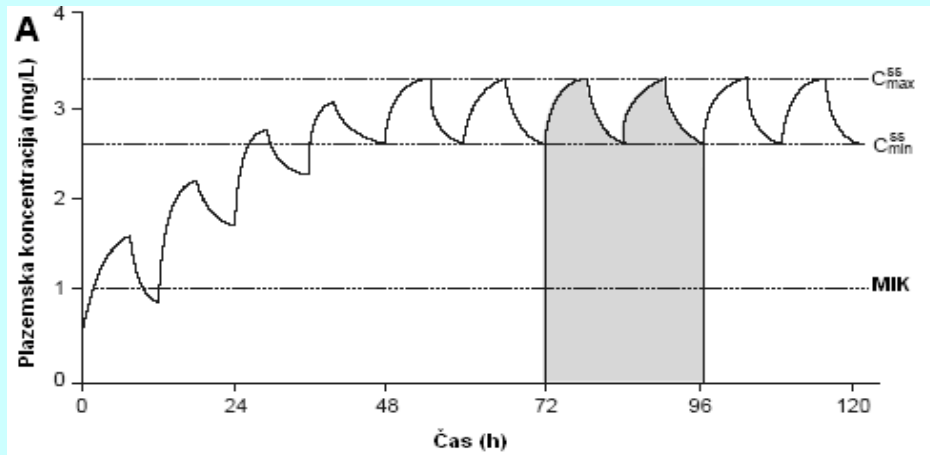
- Čas, ko koncentracija protimikrobne učinkovine preseže MIK ($t > \text{MIK}$) – izražen kot % dozirnega intervala



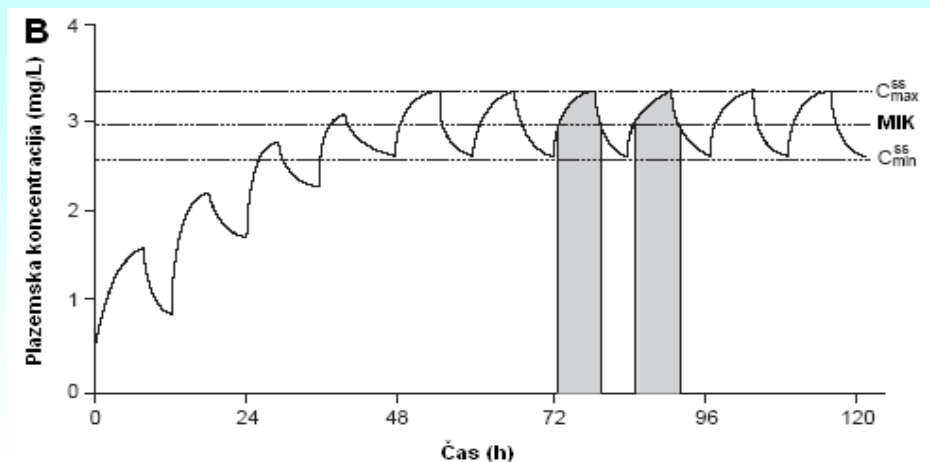
- Razmerje med $C_{\text{max}}^{\text{ss}}$ in MIK ($C_{\text{max}}^{\text{ss}}/\text{MIK}$)

➤ Razmerje med površino pod krivuljo in MIK (PPK^{ss}/MIK)

➤ Površina pod krivuljo (PPK^{ss})



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



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

VZORCI PROTIMIKROBNEGA DELOVANJA

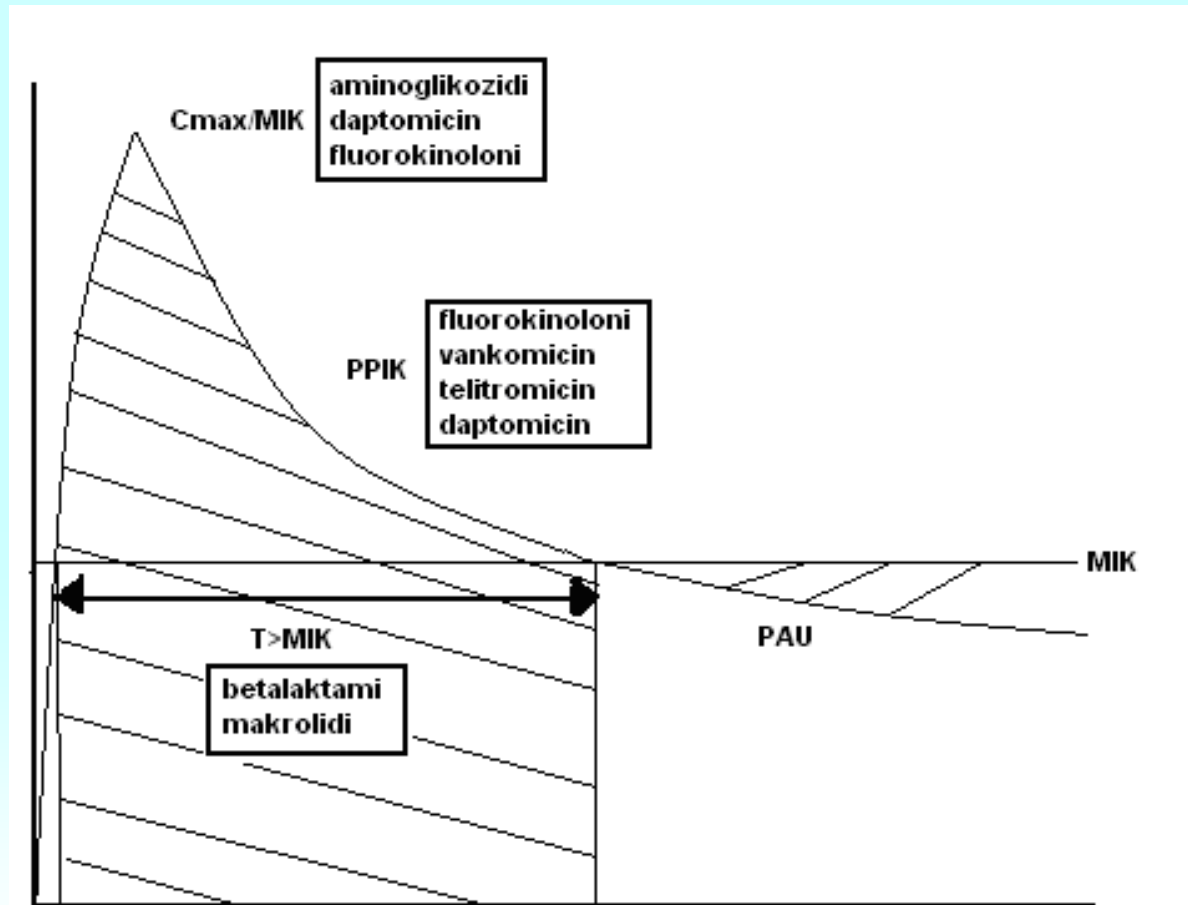
- Časovno odvisno delovanje
 - $C(\text{antib}) > \text{MIK}$: z $\uparrow c(\text{antib})$ se hitrost uničevanja mikroorganizmov NE povečuje
 - $\downarrow \text{PAU}$
- Koncentracijsko odvisno delovanje
 - $\text{Baktericidnost} = f(c(\text{antib}))$
 - $\uparrow \text{PAU}$



Razdelitev antibiotikov po načinu delovanja

Koncentracijsko odvisni antibiotiki	Časovno odvisni antibiotiki
aminoglikozidi	betalaktami
fluorokinoloni	makrolidi
metronidazol	linkozamidi
telitromicin	glikopeptidi
kvinupristin/daptomicin	oksazolidinoni
amfotericin	rifampin
azalidi	glicilciklini

Indeksi učinkovitosti in pripadajoči antibiotiki



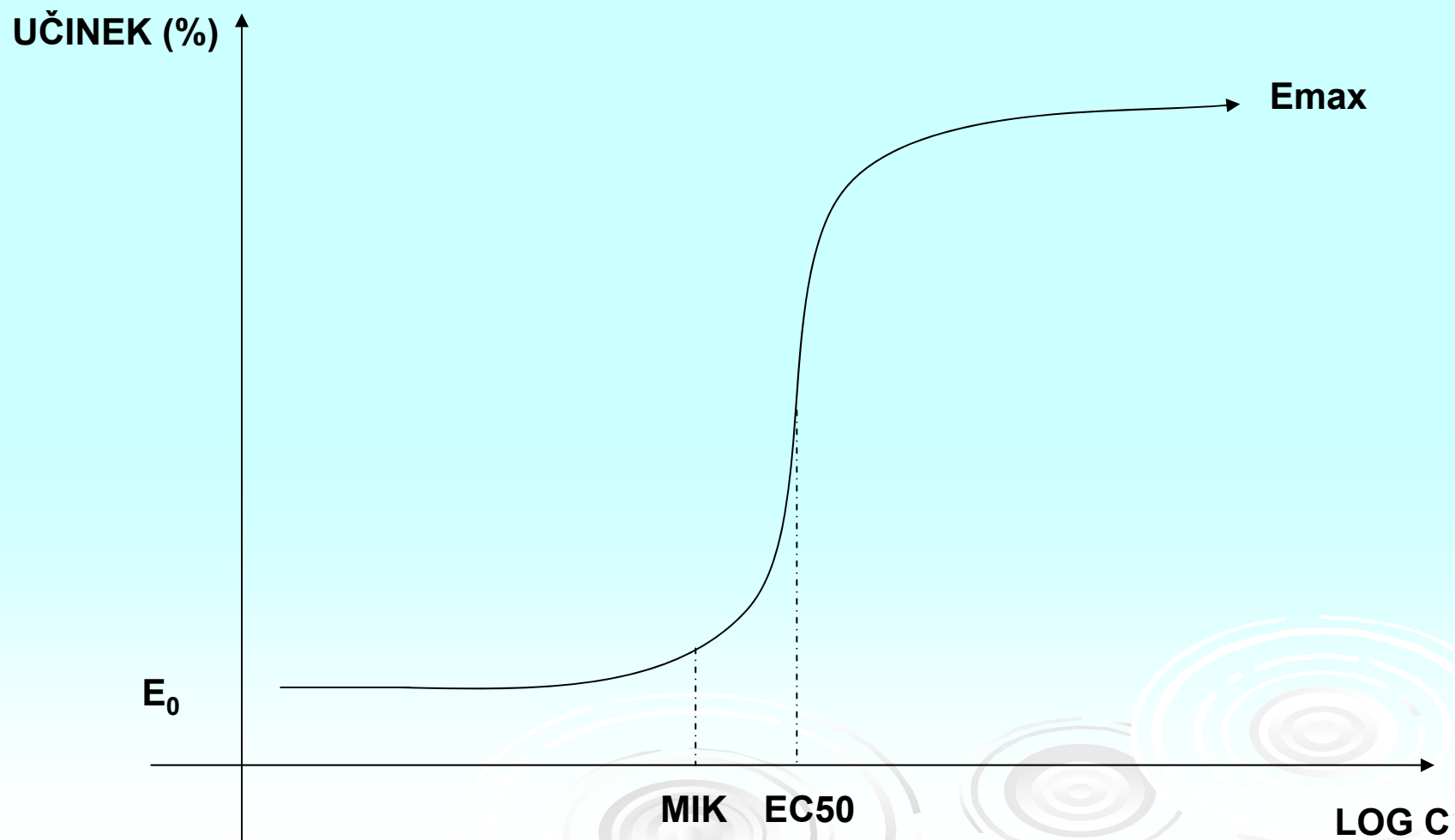
INDEKSI UČINKOVITOSTI

β-laktami	$t_{>MIC}$
glikopeptidi - vankomicin	PPIK
fluorokinoloni	C_{max}/MIC , PPIK
aminoglikozidi	C_{max}/MIC , PPIK
makrolidi	
eritromicin	$t_{>MIC}$
klaritromicin	$t_{>MIC}$
azitromicin	PPIK
linkozamidi - klindamicin	$t_{>MIC}$
streptogramini - kvinupristin/dalfopristin	PPIK
oksazolidinoni - linezolid	$t_{>MIC}$
metronidazol	C_{max}/MIC , PPIK

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

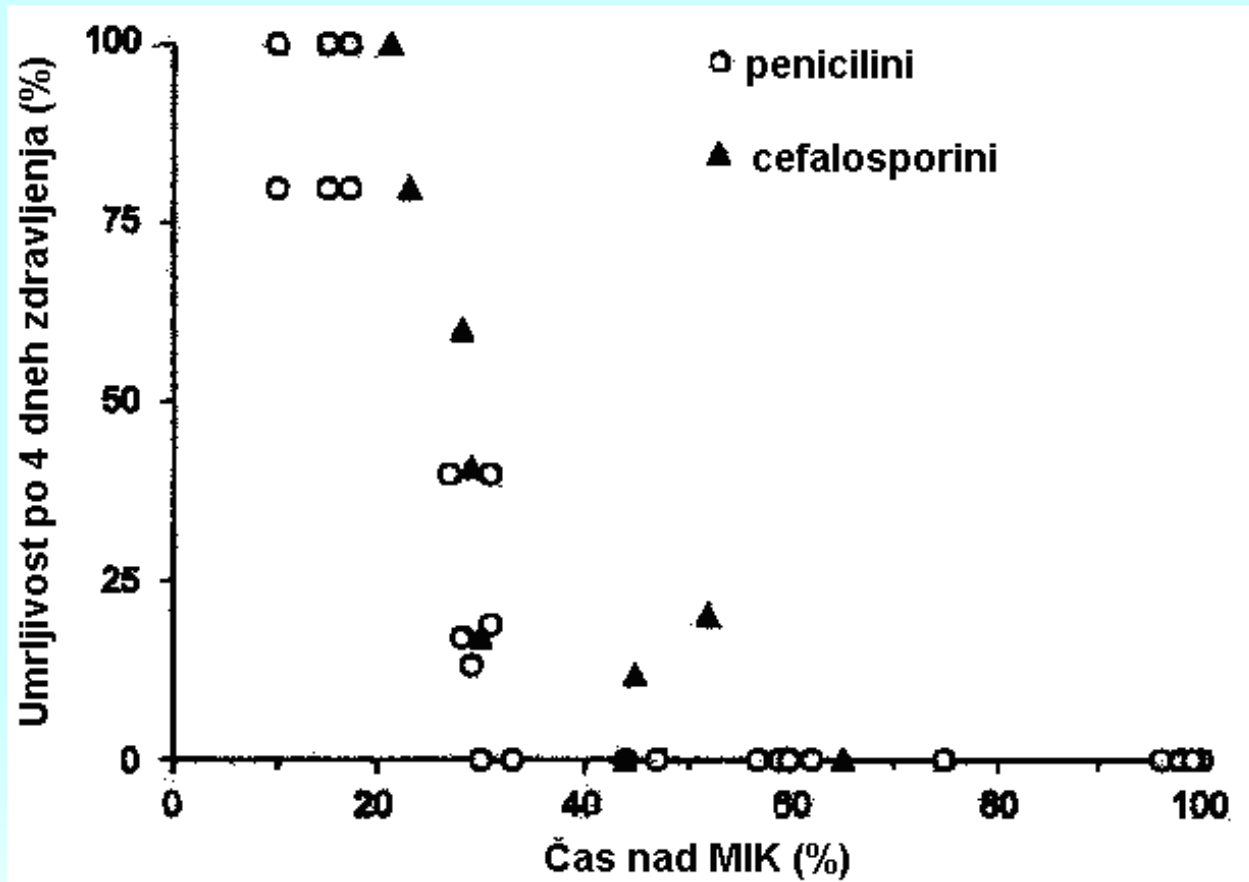


➤ **Uspeh terapije napoveduje $t > \text{MIK}$**

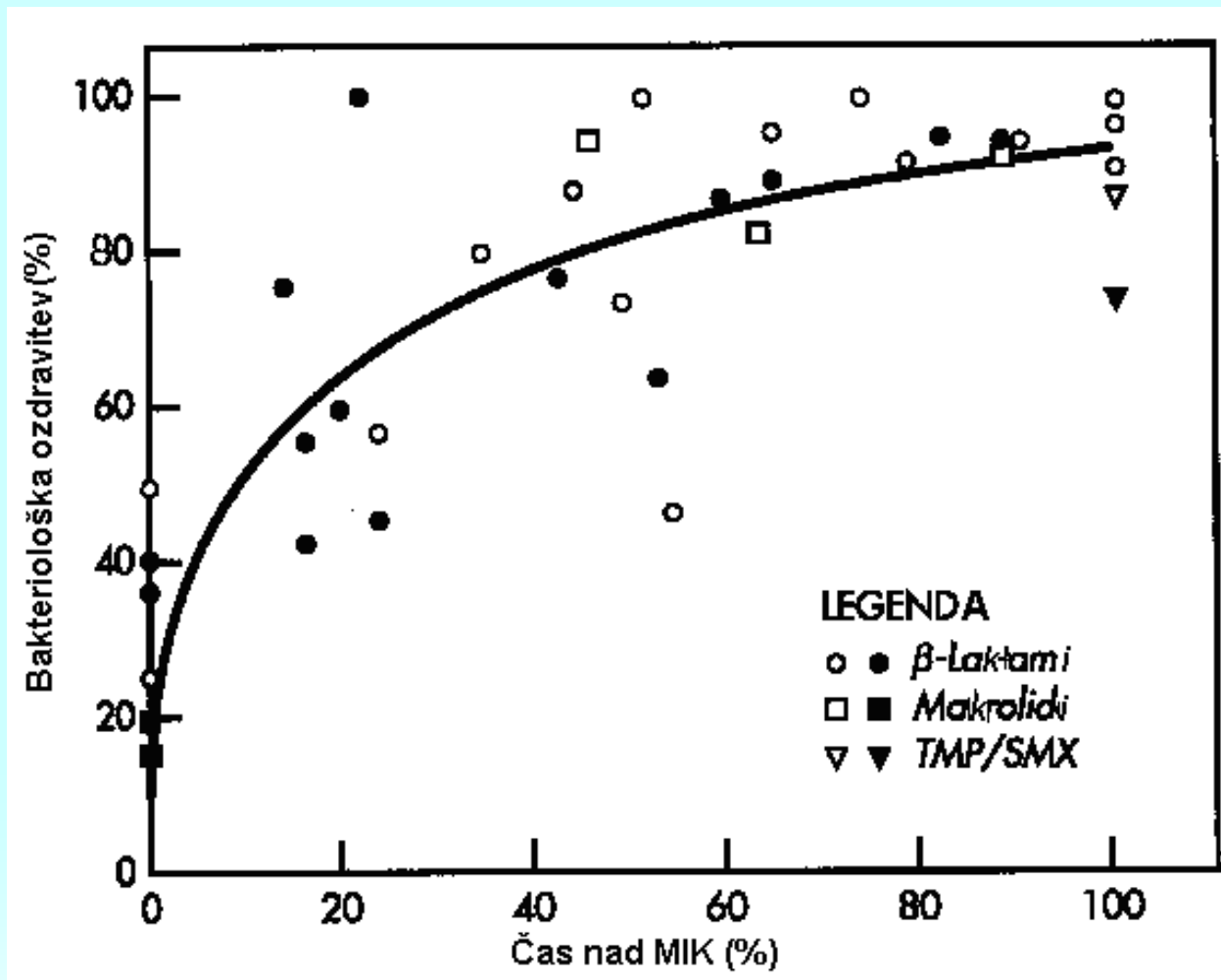
$t > \text{MIK} = f$ (vrsta patogena, mesto infekcije, antibiotik)

$t > \text{MIK} = 40-50\%$ dozirnega intervala





Poskus na živalih, okuženih s *S. pneumoniae*



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

Betalaktami

➤ Razlike med povzročitelji glede $t > \text{MIK}$:

streptokoki 24+/- 9%

stafilokoki 41+/-12%

➤ Razlike med zdravili glede $t > \text{MIK}$:

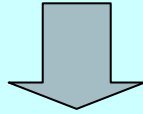
• karbapenemi 20-40%

• penicilini 30-50%

• cefalosporini 40-60%



Betalaktami imajo relativno kratke $t_{1/2}$



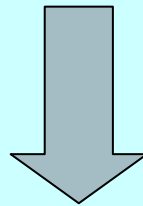
Povečanje $t > \text{MIK}$

- Farmacevtske oblike z upočasnjenim sproščanjem
- Natančno časovno odmerjanje
- Povečanje odmerka
- Dolgotrajna intravenska infuzija
- Uporaba betalaktamov z daljšim $t_{1/2}$
- Betalaktamski antibiotik v kombinaciji s probenicidom

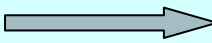


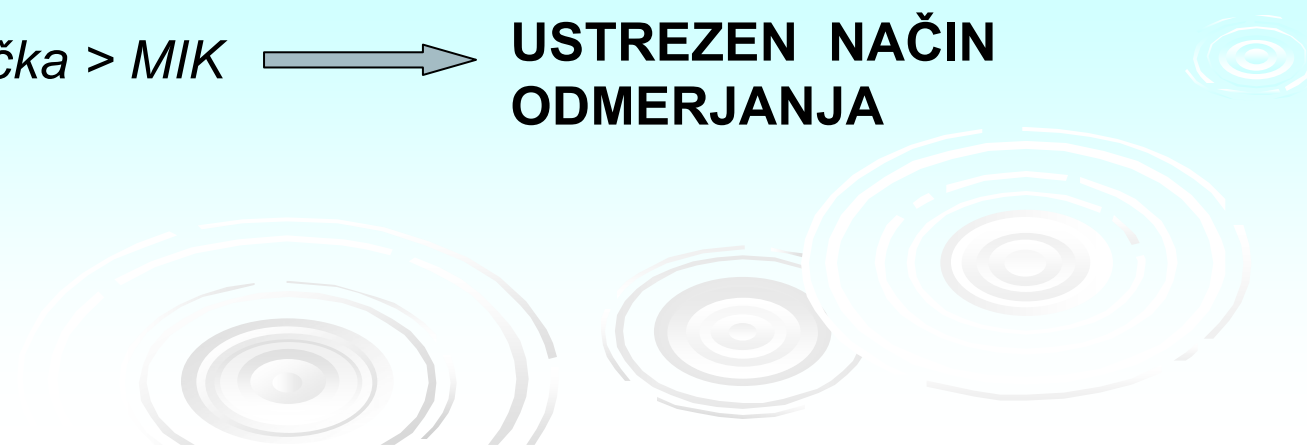
Napovedovanje učinkovitosti režimov odmerjanja

- Način odmerjanja, $t_{1/2}$, $t > \text{MIK} = 40-50\%$



farmakokinetično-farmakodinamična mejna točka
(max vrednost MIK, da bo režim odmerjanja še učinkovit)

- *FK/FD mejna točka* $>$ *MIK*  **USTREZEN NAČIN ODMERJANJA**



ZDRAVILO	Dozirni režim	<i>S. pneumoniae</i> MIK ₉₀ (mg/L)	FK-FD mejna točka (mg/L)
amoksicilin	500 mg 3* dnevno	2	2
amoksicilin	875 mg 2* dnevno	2	2
amoksicilin+klavulanska kislina	500 mg 3* dnevno	2	2
amoksicilin+klavulanska kislina	875 mg 2* dnevno	2	2
cefaklor	500 mg 3* dnevno	>64	0.5
cefuroksim	500 mg 2* dnevno	8	1
cefprozil	500 mg 2* dnevno	16	1
cefiksim	400 mg 1* dnevno	32	0.5

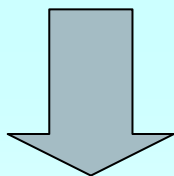
FK/FD mejne točke (t>MIK=40-50%); sevi *S. pneumoniae* v ZDA

AMOKSICILIN S KLAVULANSKO KISLINO

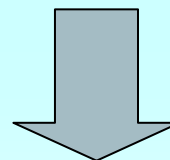
- Trikrat dnevno odmerjanje (500mg A + 125mg KK)
- Dvakrat dnevno odmerjanje (800mg A + 125mg KK)

Klinična študija na bolnikih z okužbo spodnjih dihal

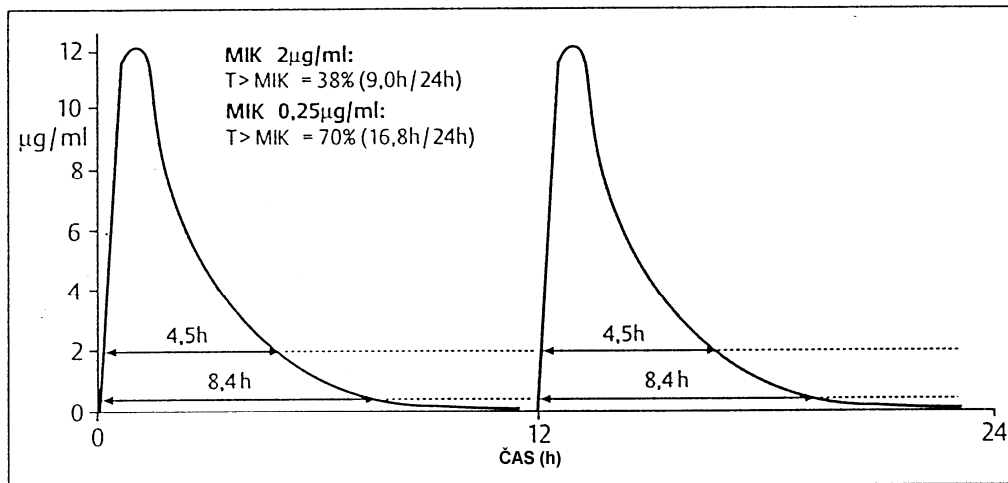
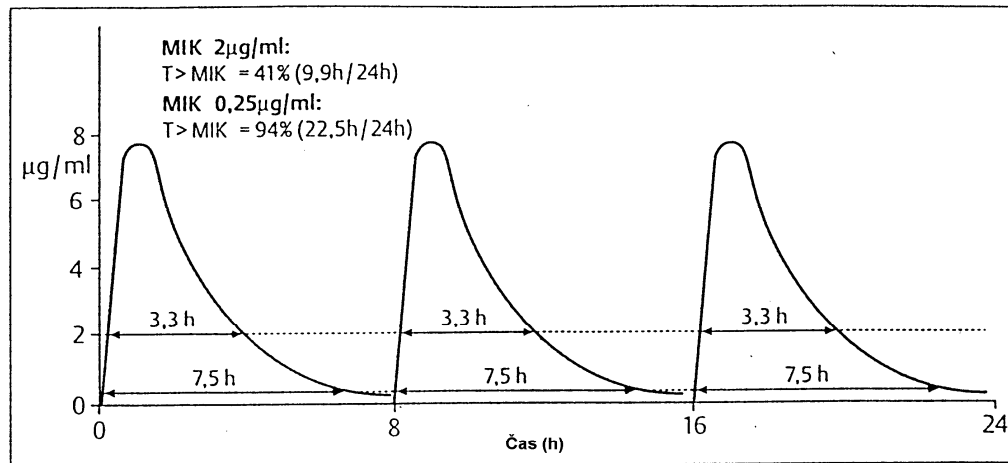
Klinična študija na otrocih z vnetjem srednjega ušesa



ENAK klinični uspeh



MANJ neželenih učinkov pri 2-krat dnevnem jemanju



Trikrat dnevno in dvakrat dnevno jemanje amoksicilina in klavulanske kisline

Pri bolj odpornih mikroorganizmih je lahko dvakrat dnevno odmerjanje manj učinkovito (t>MIK pod 40%)!

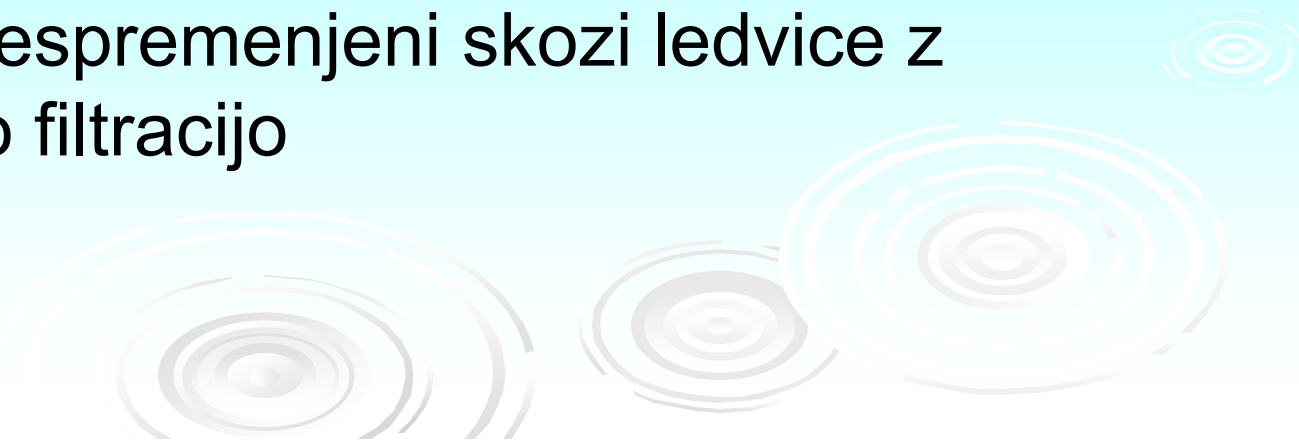
AMINOGLIKOZIDI

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

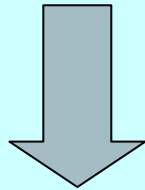


AMINOGLIKOZIDI

- 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



➤ Nefrotoksičnost in ototoksičnost



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

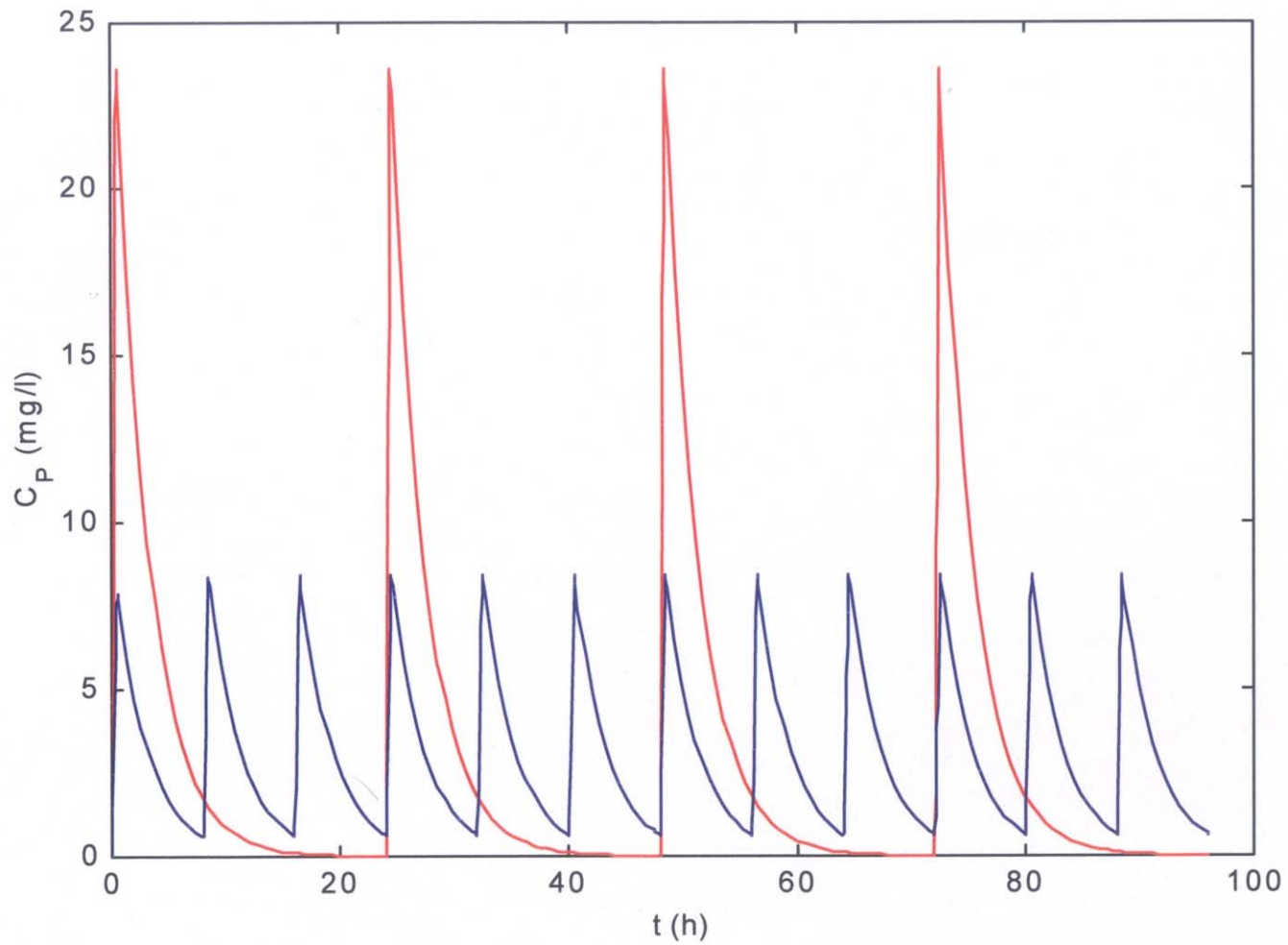


- Maksimalen učinek se doseže pri razmerju

$$C_{MAX}/MIK = 10-12$$

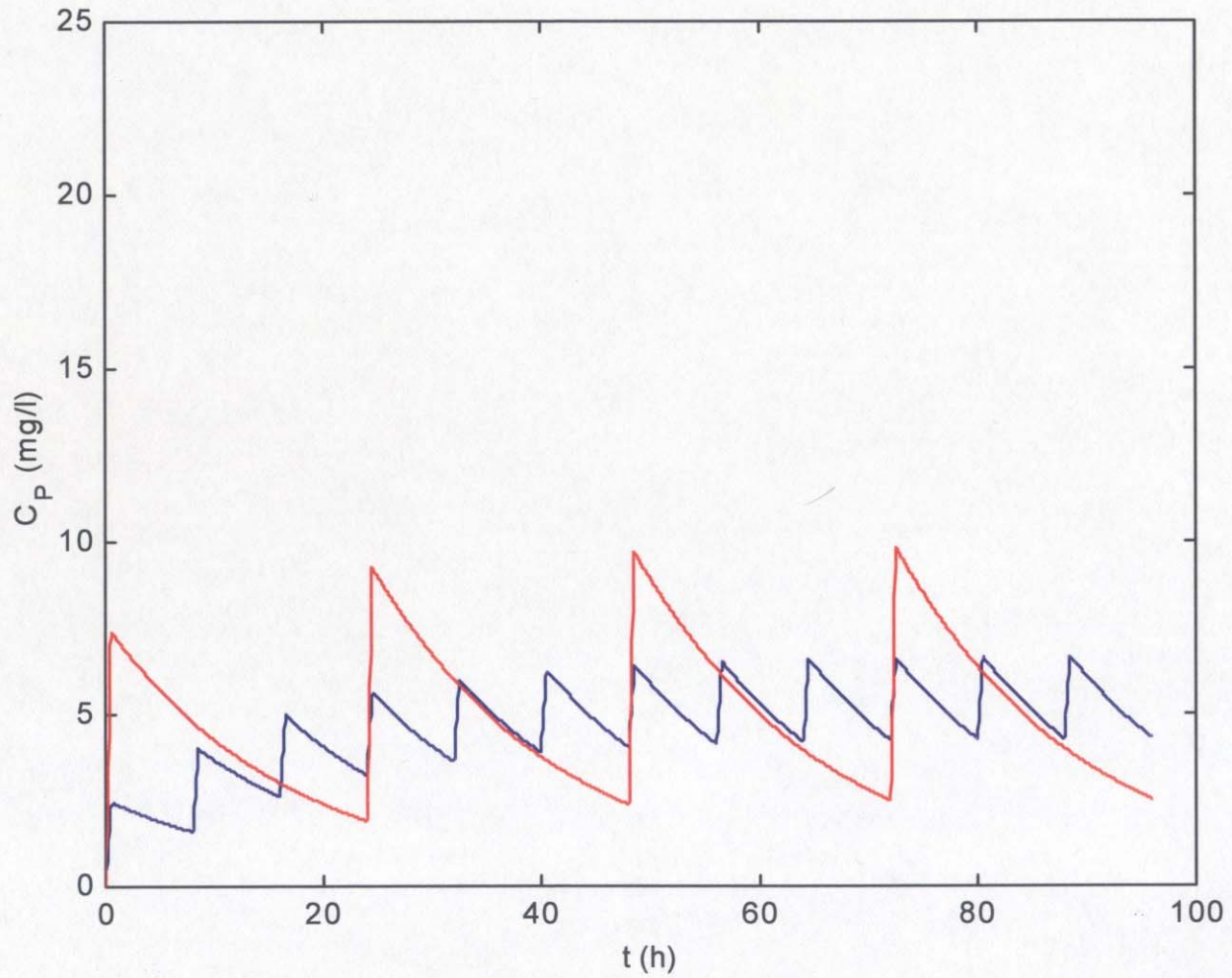
- Večkrat dnevna aplikacija
(npr. 3 x 150 mg)
- Enkrat dnevna aplikacija
(npr. 1 x 450 mg)





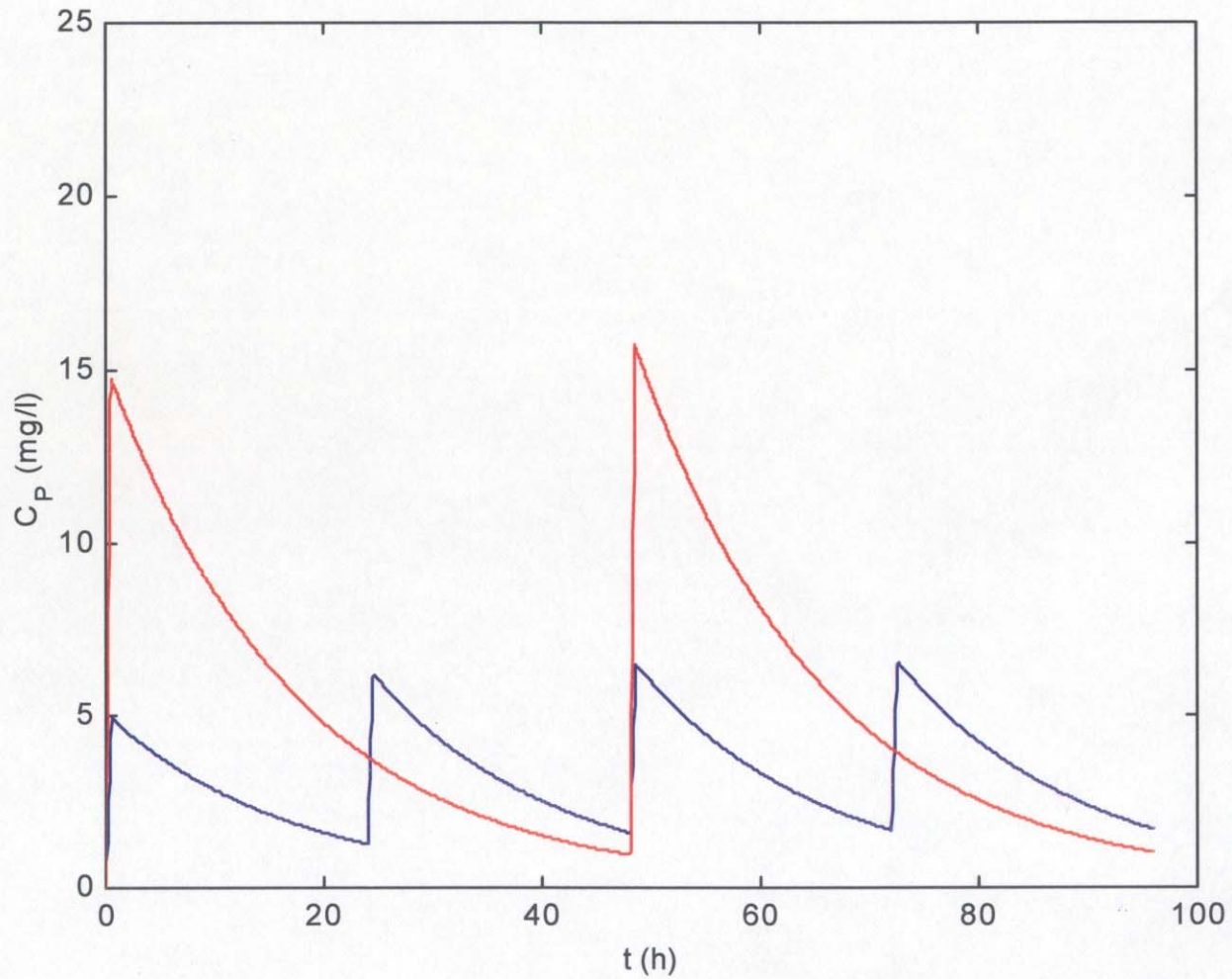
$t_{1/2} = 2 \text{ h}$, $V_D = 17.5 \text{ l}$, $D = 450 \text{ mg}$, $\tau = 24 \text{ h}$

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



$t_{1/2} = 12$ h, $V_D = 30$ l, $D = 225$ mg, $\tau = 24$ h

$t_{1/2} = 12$ h, $V_D = 30$ l, $D = 75$ mg, $\tau = 8$ h



$t_{1/2} = 12$ h, $V_D = 30$ l, $D = 450$ mg, $\tau = 48$ h

$t_{1/2} = 12$ h, $V_D = 30$ l, $D = 150$ mg, $\tau = 24$ h

➤ Učinkovitost in varnost enkrat dnevne : večkrat dnevne odmerjanju

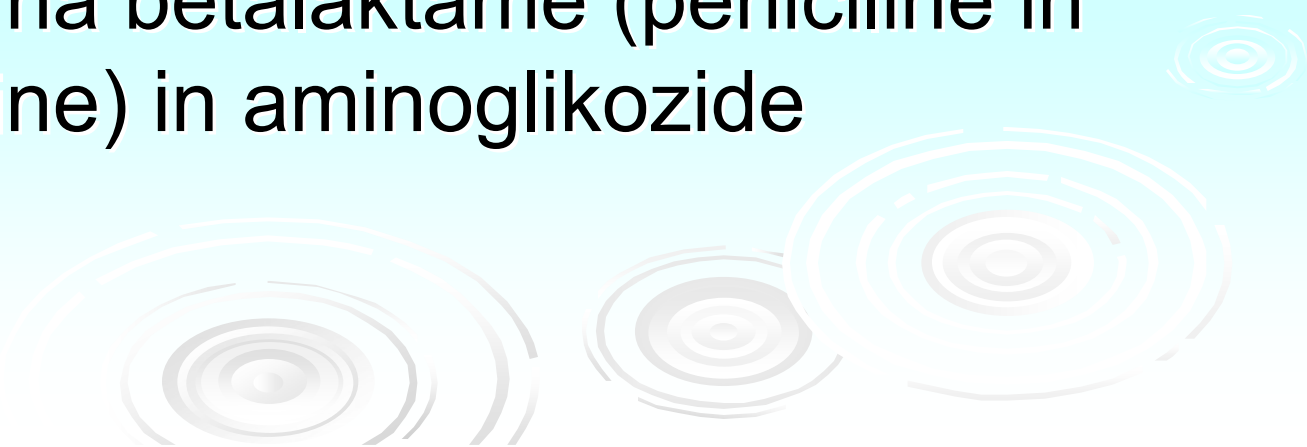
Rezultati meta-analiz kliničnih študij na bolnikih

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

➤ optimalno lahko prilagodimo C_{max}/MIK oz. PPIK vrednosti:

C_{max}/MIK > 10

PPIK ≥ 100-125

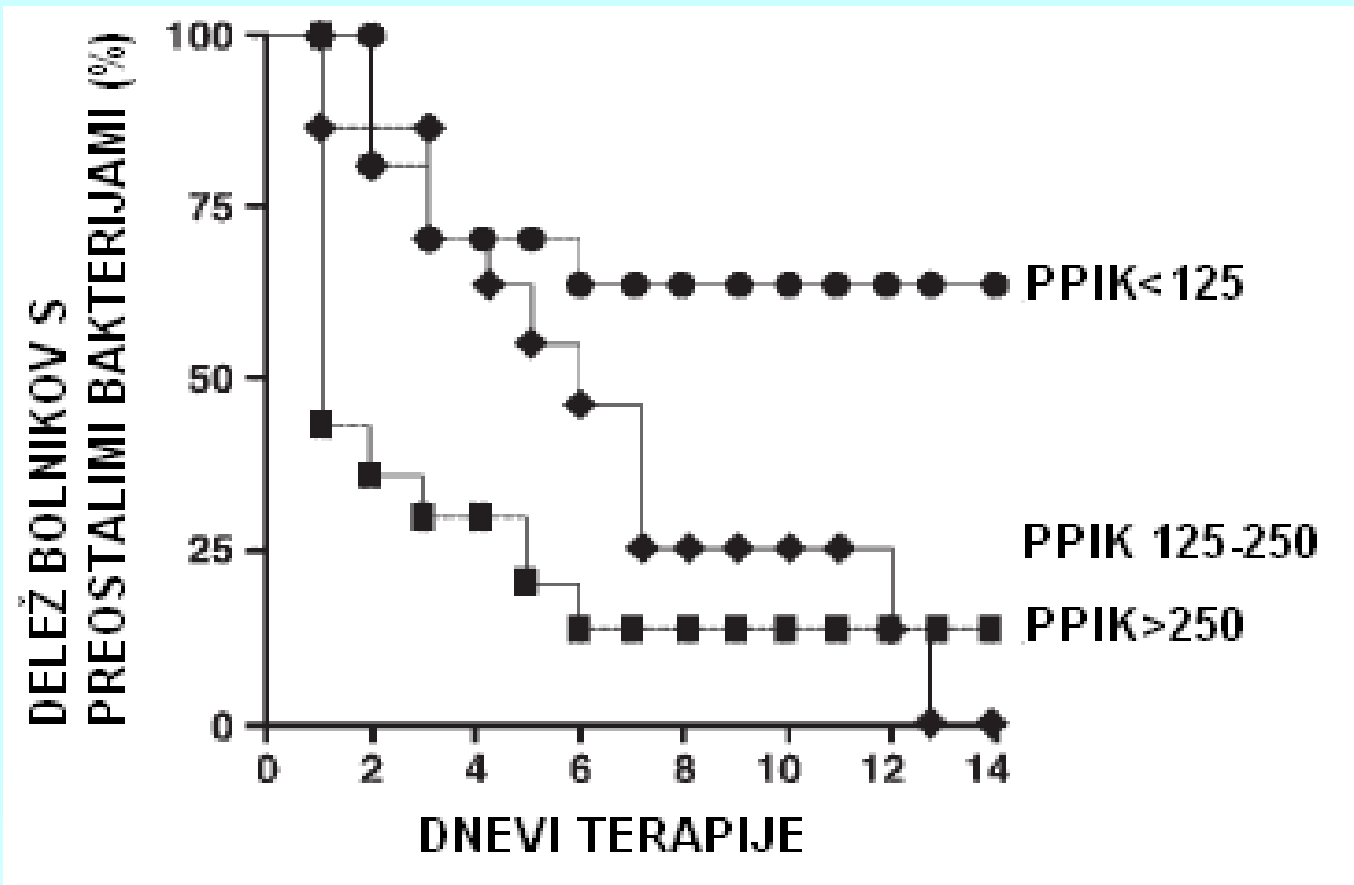
za po Gramu neg. bakterije

PPIK > 250

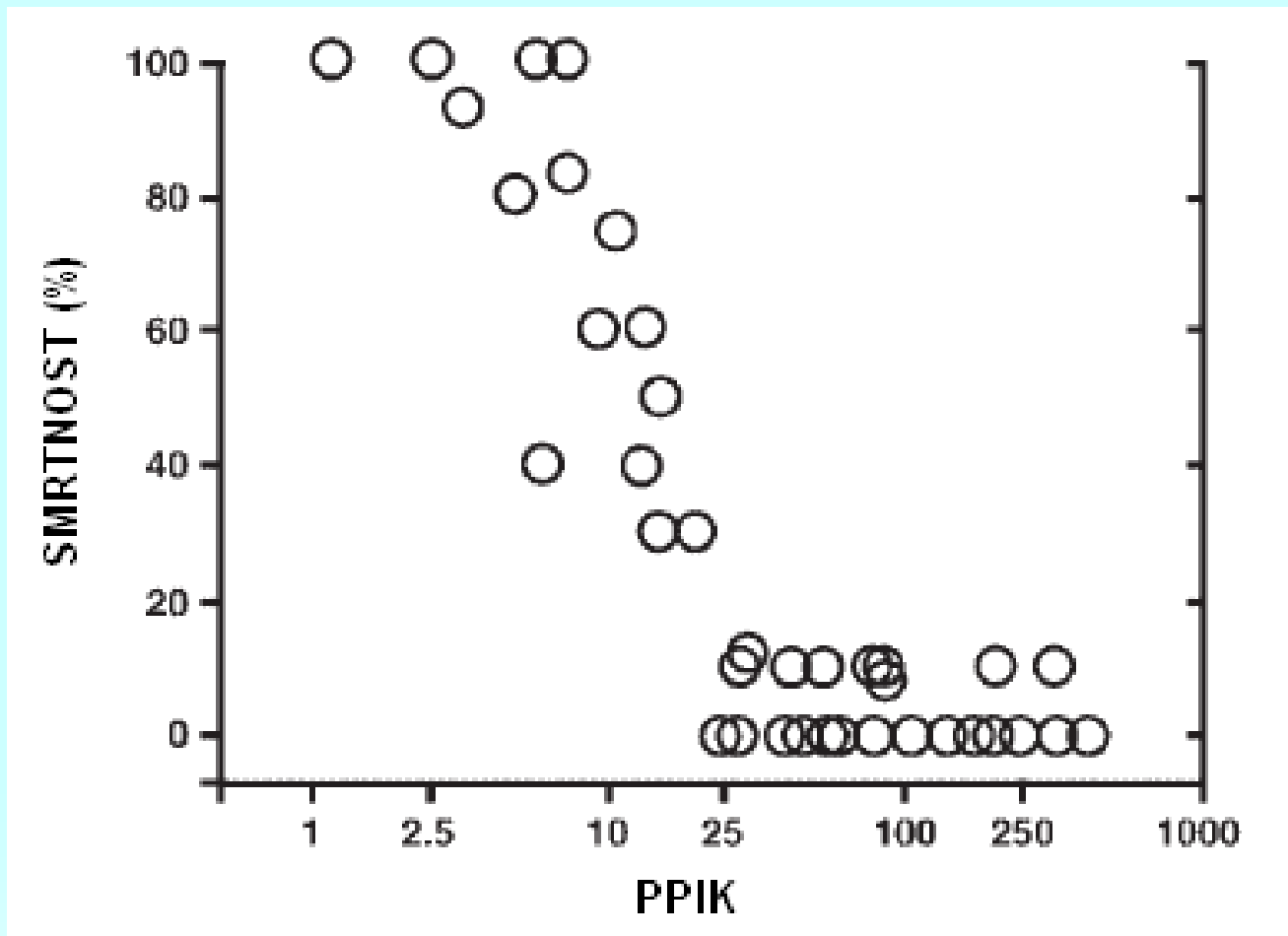
maksimalno delovanje

PPIK ≥ 25

za po Gramu poz. bakterije



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



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

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



MAKROLIDI

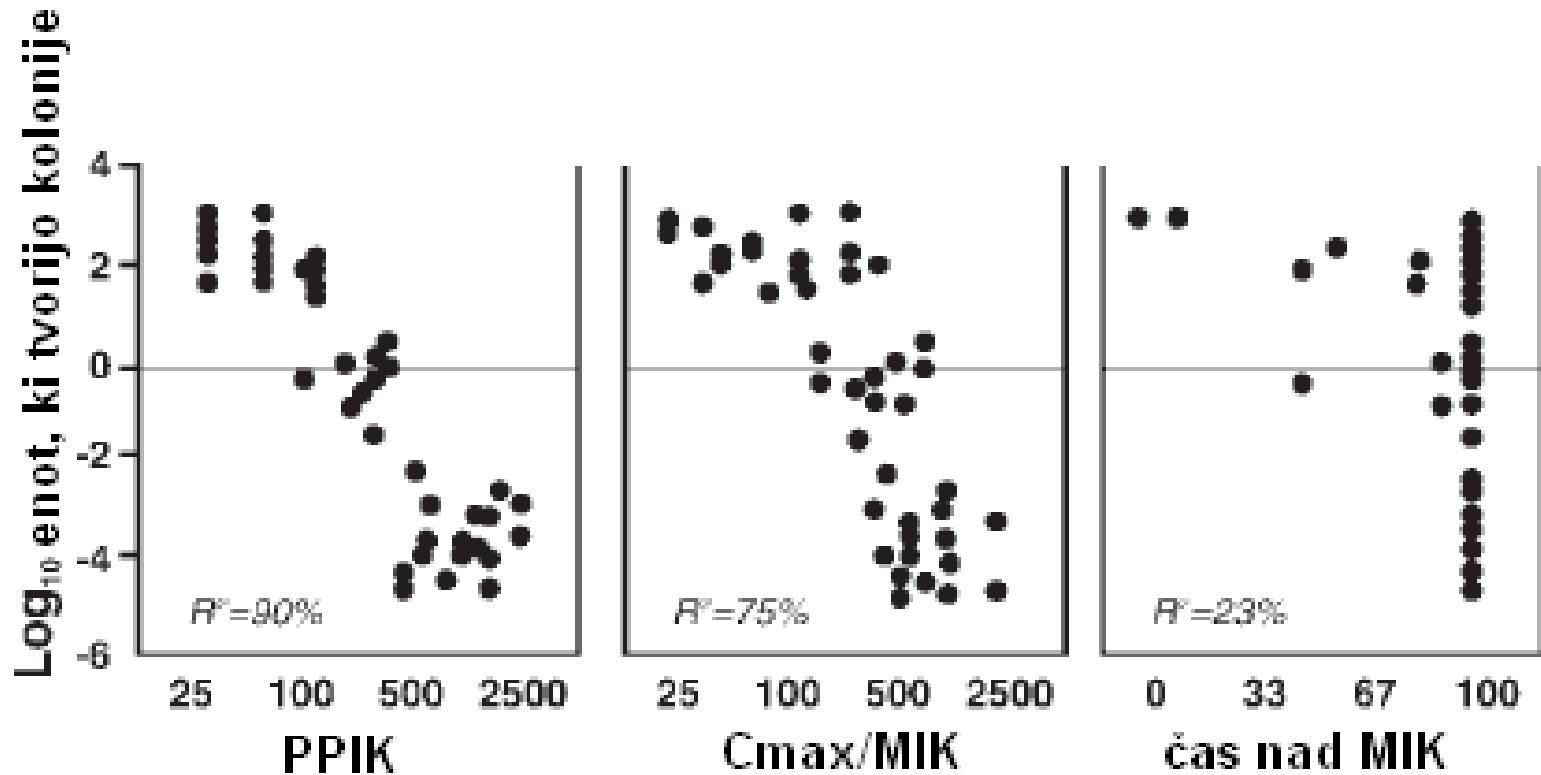
- Okužbe zgornjih in spodnjih dihal
- Okužbe kože in podkožja
- Okužbe z mikobakterijami
- Eradikacija *Helicobacter pylori*



MAKROLIDI

- Kopičenje v ekstracelularnem prostoru, fagocitih
- Spremenljiv PAU \longrightarrow ni skupnega indeksa
- **t>MIK** najpomembnejši indeks učinkovitosti
- za *azitromicin* in *telitromicin* najboljši indeks **PPIK**
 - podaljšan PAU, ki korelira s *površino pod krivuljo*
 - koncentracijsko odvisen učinek telitromicina

PARAMETER	Antibakterijski učinek na <i>S. pneumoniae</i>		
	<i>telitromicin</i>	<i>azitromicin</i>	<i>klaritromicin</i>
od koncentracije odvisno delovanje	izrazito	minimalno	minimalno
PAU	srednji	dolg	srednji
indeks učinkovitosti	PPIK	PPIK	t>MIK



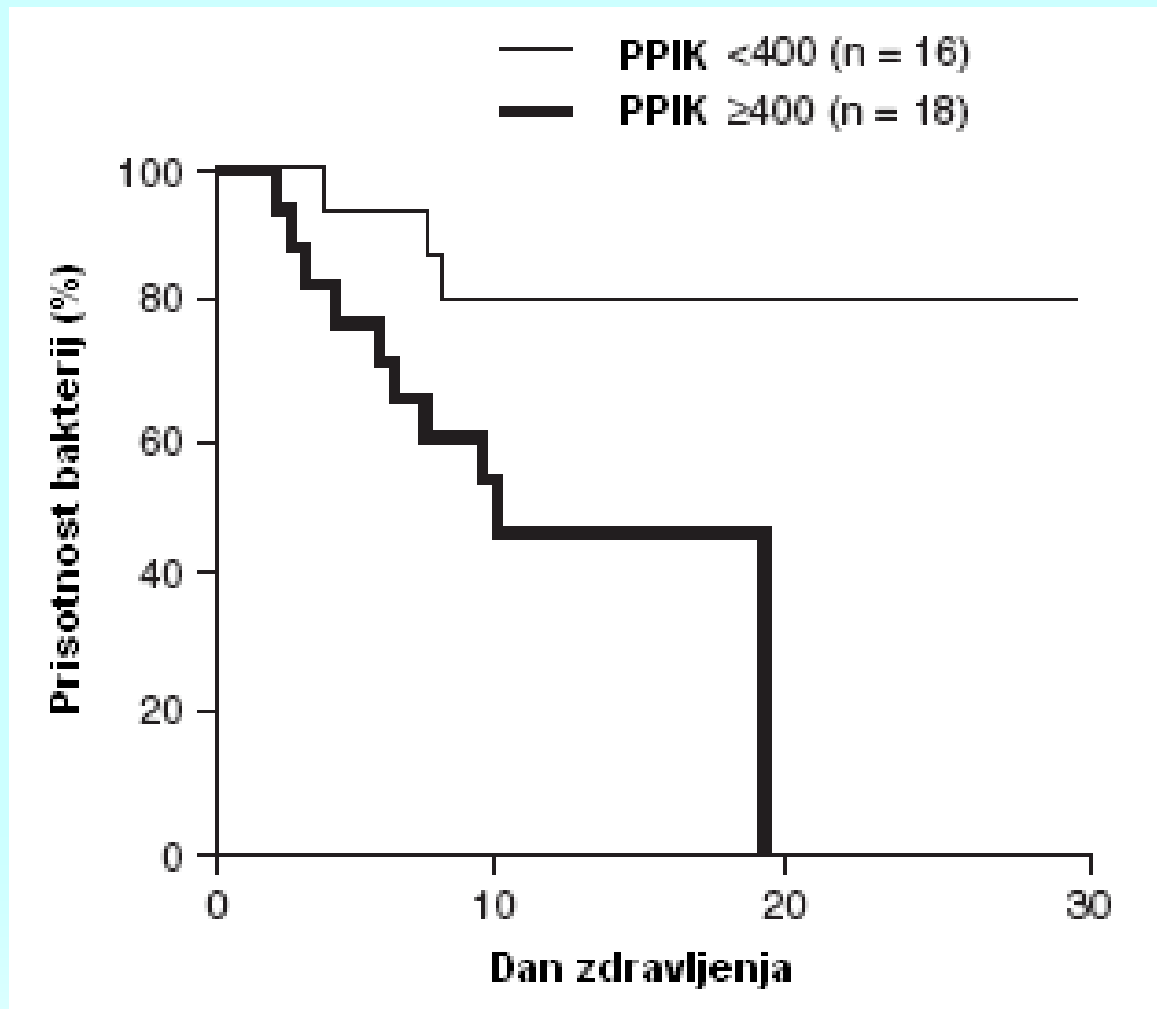
Korelacija med indeksi učinkovitosti in učinkovitostjo eradikacije bakterij *S. pneumoniae* s telitromicinom.

VANKOMICIN

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

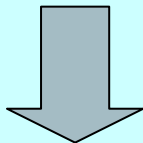
PPIK > 400 za uspešno terapijo





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

➤ odpornost MRSA na vankomicin se povečuje

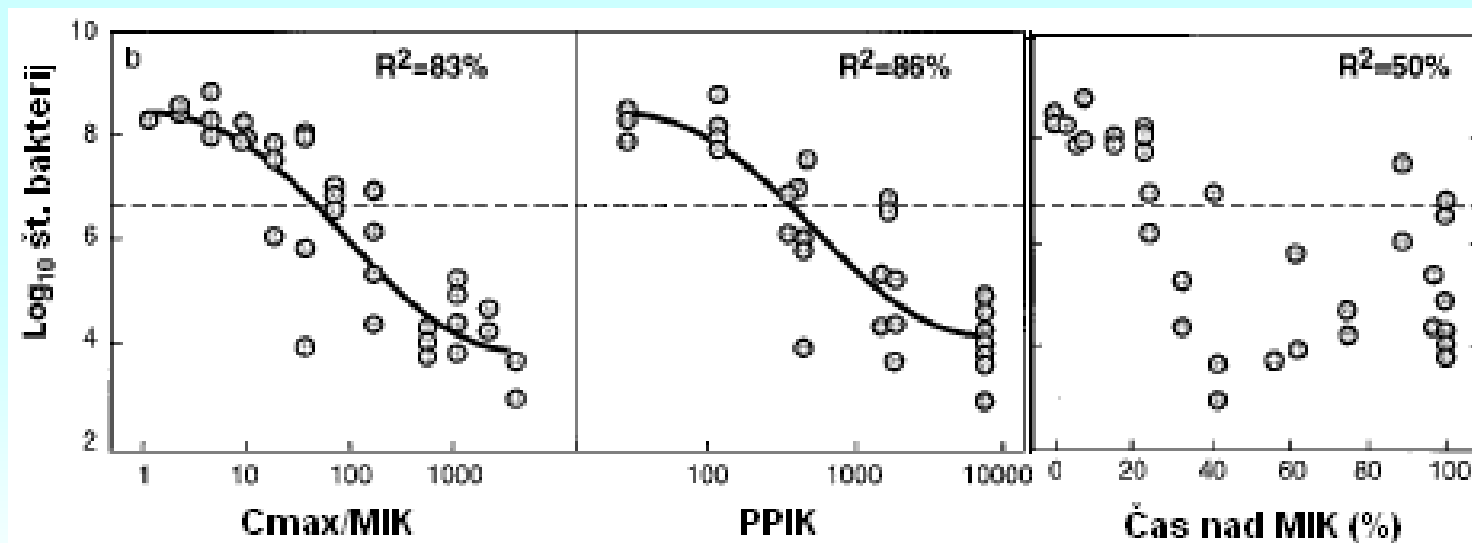


- **višji odmerki vankomicina**
- **kombinacije z ostalimi zdravili (rifampicin, aminoglikozidi, kvinupristin/dalfopristin)**
- **dolgotrajna infuzija**



DAPTOMICIN - Lipopeptidni antibiotik

- Delovanje odvisno od koncentracije
- Korelacija med indeksi učinkovitosti in učinkovitostjo daptomicina na po Gramu pozitivne bakterije



OKSAZOLIDINDIONI

Predstavnik oksazolidindionov je **linezolid**. Farmakodinamični profil, ki korelira z učinkovitostjo linezolida je $t > \text{MIK}$, katerega vrednost mora doseči ali preseči 42% za učinkovito delovanje.

LINKOZAMIDI

Za **klindamicin** je $t > \text{MIK}$ je najprimernejši indeks učinkovitosti dokazan *in vitro*.

STREPTOGRAMINI

Kvinupristin/dalfopristin je sestavljen (30:70) polsintetičen streptograminski antibiotik s širokim spektrom delovanja na Gram-pozitivne bakterije in izraženim PAU.

Učinkovitost je dosežena pri vrednosti parametra $\text{PPIK} = 34\text{-}50$ (*S. Aureus*, *S. pneumoniae*).

ANTIBIOTIKI IN NAJPOGOSTEJŠA BOLEZENSKA STANJA

INFEKCIJE DIHAL

- a) amoksicilin+klavulanska ksl.(H. Influenze) → $t_{>MIK}$ 60-79%
- b) makrolidi → $t_{>MIK}$ 40-50%
dolgo delujoči makrolidi (azitromicin) → PPIK 25-30
- c) fluorokinoloni → PPIK 50
za *S.pneumoniae* → PPIK 30-35
za *P.aeruginosa* → PPIK 100-125
- d) oksazolidinioni (npr. linezolid) → $t_{>MIK}$ 50%

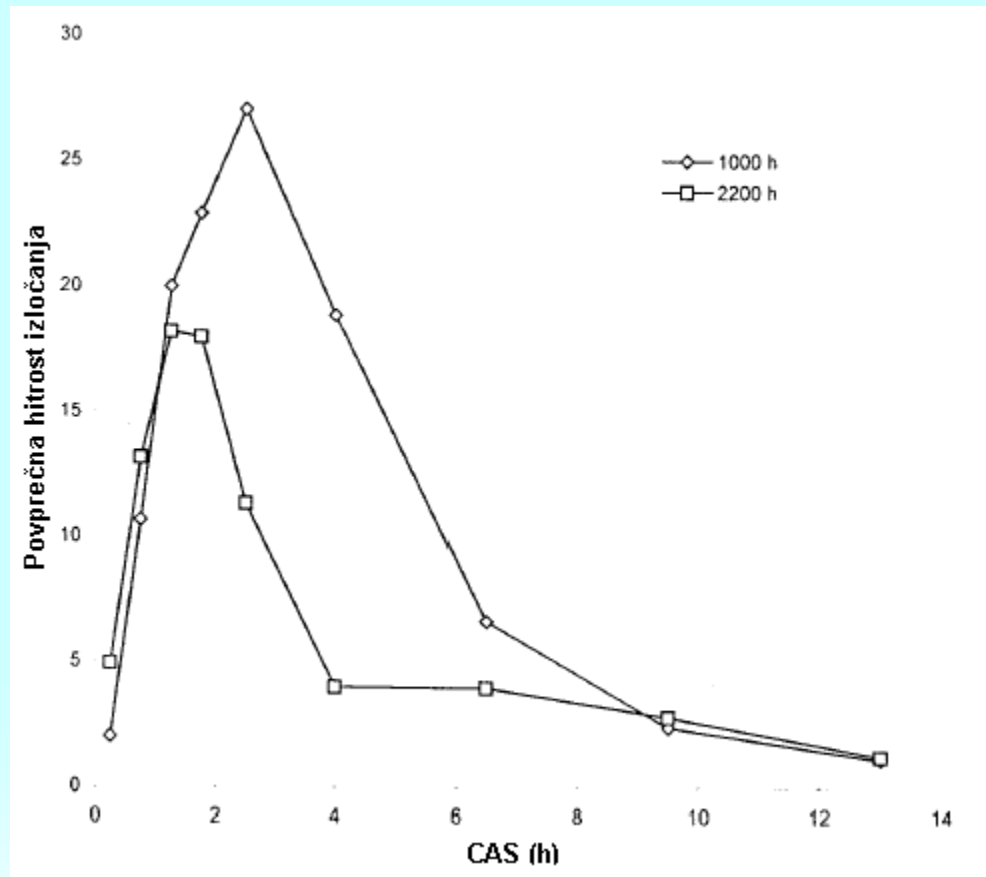
INFEKCIJE URINARNEGA TRAKTA

- Povzročitelji: E. coli (79%), S. saprophyticus(11%), ostali
- Zaželena visoka biološka uporabnost, izločanje pretežno renalno, pomembno kakšne koncentracijo dosežajo v urinu
 - a) β -laktami (cefaleksim, cefuroksim, cefiksim, amoksicilin)
 - b) fluorokinoloni (norfloksacin, ciprofloksacin)
 - c) trimetoprim v kombinaciji s sulfametoksazolom
 - d) linezolid (v primeru na vankomicin odpornega E. Faecium)

Kronofarmakokinetični vidik

- Ciprofloksacin pri zdravljenju infekcij urinarnega trakta
- Jutranja/večerna aplikacija
- Obseg izločanja v urin
- Urinske koncentracije
- Klinični izid?





Povprečne hitrosti izločanja ciprofloksacina skozi ledvice po peroralnem zaužitju 250 mg učinkovine ob času 1000h in 2200h.

Čas zaužitja (h)	ER _{max} (mg/h)	t _{1/2} (h)
1000	34,53±15,62	2,67±1,10
2200	17,64±15,96	3,78±1,76
P	<0,02	<0,05

Povprečne vrednosti in standardna deviacija farmakokinetičnih parametrov, dobljenih iz urinskih koncentracij ciprofloksacina.



	Vrednost pri 1000 h		
Čas po zaužitju (h)	U_V (mL)	U_C (mL)	U_A (mg)
0,5	54 ± 70	20,8 ± 18	1 ± 0,65
1	61 ± 88	377 ± 482	6,36 ± 7,17
1,5	78 ± 92	845 ± 680	18,47 ± 16,45
2	77 ± 94	462 ± 563	28,39 ± 21,02
3	125 ± 87	334 ± 314	54,55 ± 17,42
5	146 ± 133	237 ± 144	78,72 ± 29,79
8	195 ± 275	172 ± 121	98,27 ± 39,42
11	146 ± 203	94 ± 121	105,75 ± 41,5
15	256 ± 457	152 ± 192	109,59 ± 44,99

Povprečne vrednosti in standardne deviacije urinskih volumnov (U_V), urinskih koncentracij (U_C) ter kumulativne količine ciprofloksacina izločenega v urin (U_A) po peroralnem zaužitju 250 mg učinkovine ob času 1000 h.

	Vrednost pri 2200 h		
Čas po zaužitju (h)	U_V (mL)	U_C (mL)	U_A (mg)
0,5	42 ± 47	95 ± 75	2,47 ± 2,35
1	39 ± 42	264 ± 171	8,63 ± 9,87
1,5	67 ± 87	276 ± 203	17,73 ± 20,36
2	78 ± 88	838 ± 214	22,56 ± 15,9
3	124 ± 108	183 ± 174	25,27 ± 30,13
5	218 ± 104	119 ± 134	32,31 ± 22,51
8	218 ± 157	56 ± 52	43,15 ± 32,83
11	263 ± 186	38 ± 36	50,34 ± 40,66
15	210 ± 167	29 ± 28	53,78 ± 42,01

Povprečne vrednosti in standardne deviacije urinskih volumnov (U_V), urinskih koncentracij (U_C) ter kumulativne količine ciprofloksacina izločenega v urin (U_A) po peroralnem zaužitju 250 mg učinkovine ob času 2200 h.

**ODMERJANJE ANTIBIOTIKOV PRI
INFEKCIJAH OB DODATNIH
PATOLOGIJSKIH STANJIH**




➤ ↓ renalni očistek → **betalaktami, aminoglikozidi, fluorokinoloni**

↓
daljši interval odmerjanja, manjši odmerki, povečano spremljanje neželenih učinkov

➤ ↓ hepatični očistek → **betalaktami, klindamicin**

➤ ↑ volumen distribucije → **aminoglikozidi, betalaktami**

↓
večji odmerki



➤ ↓ serumskih albuminov (manjša vezava na serumske proteine) → **betalaktami**

↓
spremljanje neželenih učinkov

➤ ↓ gastrointestinalni pretok, povečano praznjenje želodca (manjša absorpcija pri peroralni aplikaciji)

→ **vse skupine antibiotikov**

↓
povečanje odmerka ter
spremljanje učinka

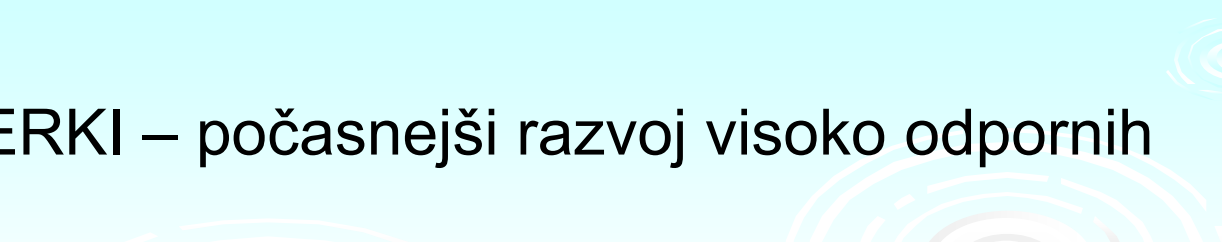


OPTIMALNI INDEKS

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



STRATEGIJA ZDRAVLJENJA INFEKCIJ Z ANTIBIOTIKI NA PODLAGI INDEKSOV UČINKOVITOSTI

- Odpornost bakterij narašča
 - Popolna eradikacija bakterij
 - Delež odpornih bakterij je premo sorazmeren z obsegom porabe antibiotika
 - NIZKI ODMERKI – hitrejši razvoj zmerno odpornih bakterij
 - VISOKI ODMERKI – počasnejši razvoj visoko odpornih bakterij
- 

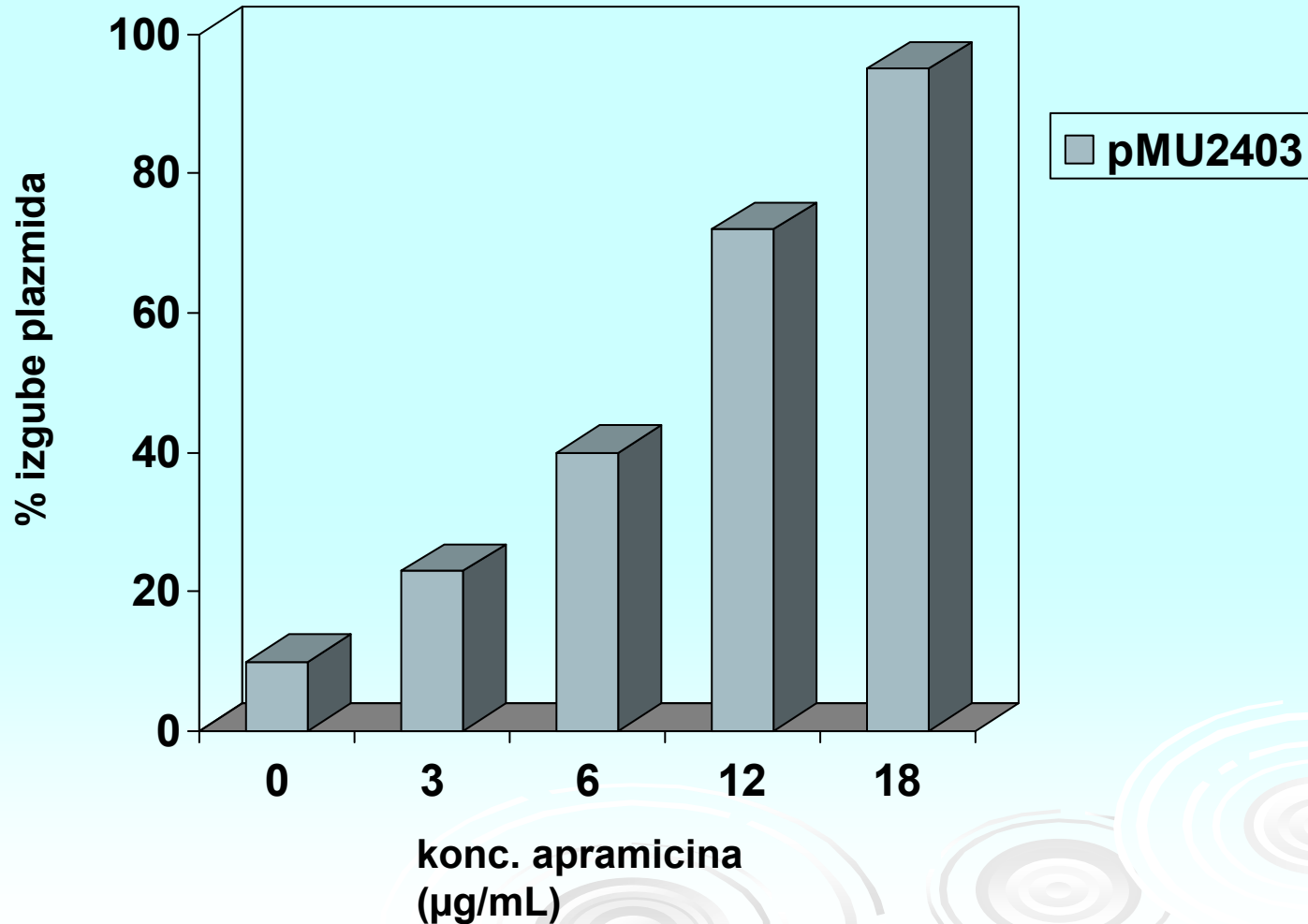
- Princip terapije na podlagi indeksov učinkovitosti temelji na nizkih odmerkih, ker so zmerno odporne bakterije manjši problem kot visoko odporne.



Nove poti boja proti rezistenci

- Velikokrat je rezistenca na antibiotike posledica privzema plazmida, ki kodira za encime, ki razgradijo antibiotik
- Bakterije s takimi plazmidi so lahko odporne na celotno skupino antibiotikov
- Obstaja naravni pojav za odstranitev plazmida iz bakterijske celice – plazmidna inkompatibilnost
- Odkritje, da lahko molekula **apramicin** posnema lastnosti inkompatibilnega plazmida in povzroči odstranitev plazmida iz celice

- Poskus na *E. coli*, ki je vsebovala plazmid za rezistenco na ampicilin



- Bakterije brez plazmida so bile občutljive na ampicilin
- Apramicin je preveč toksičen za klinično uporabo – iskanje novih manj toksičnih molekul



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**

MEROPENEM

- Učinkovitost pri $t > \text{MIK}$ 30%
- Standardno odmerjanje v ZDA trikrat dnevno po 1000mg
- Alternativno odmerjanje štirikrat dnevno po 500mg

Literaturni podatki o FK parametrih
s pripadajočimi intervali zaupanja



Interval ocene $t > \text{MIK}$



➤ Rezultati

- štirikrat dnevno odmerjanje po 500mg - t>MIK 44% (37% – 52%)
- trikrat dnevno odmerjanje po 1000mg - t>MIK 46% (40% - 51%)

➤ Stroški za zdravilo

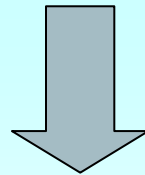
- pri odmerjanju 500mg štirikrat dnevno nižji stroški v primerjavi s standardnim odmerjanjem (2000mg dnevni odmerek : 3000mg dnevni odmerek)



ZAKLJUČEK

Zagotovilo za klinični uspeh in minimalno rezistenco:

- izogibanje nesmotrni in nepravilni porabi antibiotikov
- upoštevanje indeksov učinkovitosti pri velikosti odmerka in načinu odmerjanja antibiotika



počasnejši razvoj visoko odpornih bakterij, krajši čas zdravljenja, manj pogosti neželeni učinki, manjši stroški zdravljenja