

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

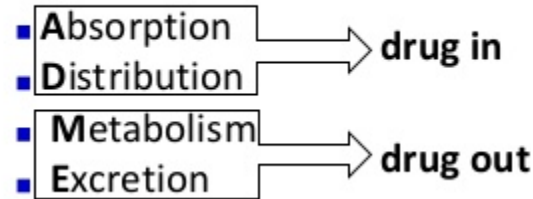
Προγράμμα Μετάπτυχιακών Σπουδών στη «Λοιμωξιολογία»
Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

**Αρχές φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής
αντιβιοτικών**

Ελένη Ε. Μάγαιρα
Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας
Α΄Κλινική Εντατικής Θεραπείας - Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Φαρμακοκινητική

επίδραση του ενός φαρμάκου επί του άλλου, όσο αφορά στην απορρόφηση, στην κατανομή στο μεταβολισμό και στην απέκκριση

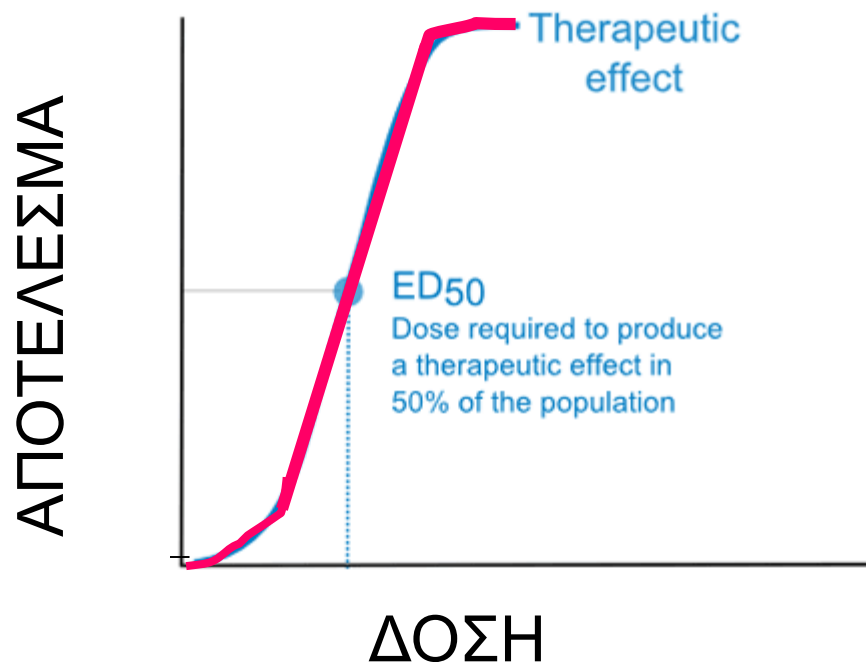


Φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση

επίδραση του ενός φαρμάκου επί του άλλου σε σχέση με την αποτελεσματικότητα

Δοσολογία και αντιμικροβιακά

Η δόση πρέπει να είναι **τόση ώστε** η αντιμικροβιακή δραστηριότητα να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα θεραπευτικής επιτυχίας



Γιατί έμφαση στη δόση των αντιμικροβιακών;

Εξαιρετικό ενδιαφέρον γιατί:

- Η δόση των αντιμικροβιακών δεν τιλοποιείται για άμεσο αποτέλεσμα
- Η υπο-δοσολογία έχει **κακή έκβαση**, ενώ η υπερ-δοσολογία προκαλεί ανεπάρκεια οργάνων
- Η στρατηγική της **«ίδιας δόσης για όλους»** τους αρρώστους πλέον **αντικαθίσταται** από αυτήν της **«εξατομικευμένης δόσης»** για τον καθένα ασθενή ξεχωριστά
- Η PK τους είναι ιδιαίτερα ευάλωτη εξαιτίας των παθοφυσιολογικών μεταβολών ειδικά στους βαρέως πάσχοντες

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η διαδρομή ενός φαρμάκου στον οργανισμό (ADME)

χορήγηση → απορρόφηση (**A**bsorption) ↔ κατανομή (**D**istribution)

iv,
im,
sc,
intrathecal
Inh,
rectal

κυκλοφορία

ΙΣΤΟΪ

μεταβολισμός (**M**etabolism)

απομάκρυνση (**E**xcretion)

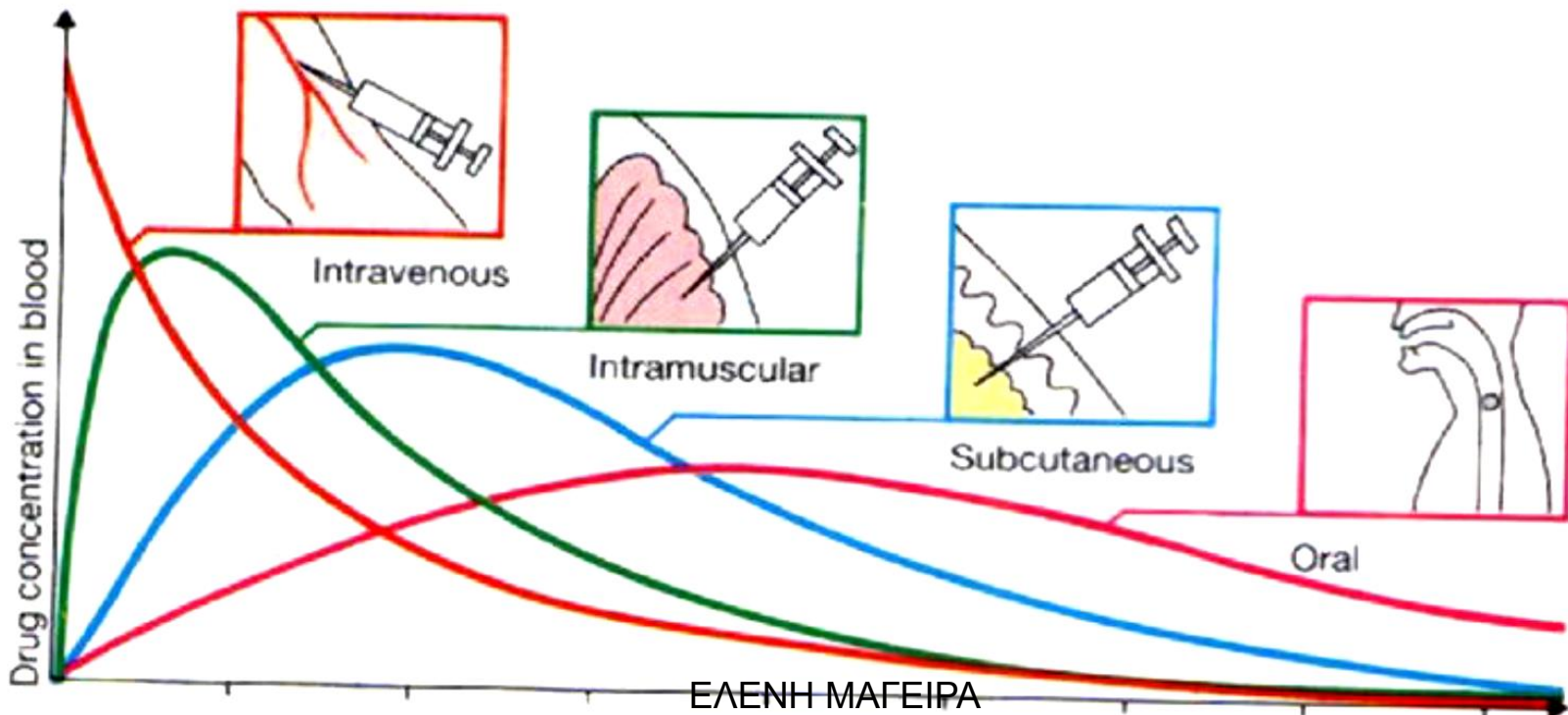
ούρα
Κόπρανα
ηπαρ
μεταβολίτες
ιδρωτας

αποτέλεσμα

pharmacodynamics
toxicodynamics

Χορήγηση

Η οδός χορήγησης επηρεάζει το ρυθμό μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα

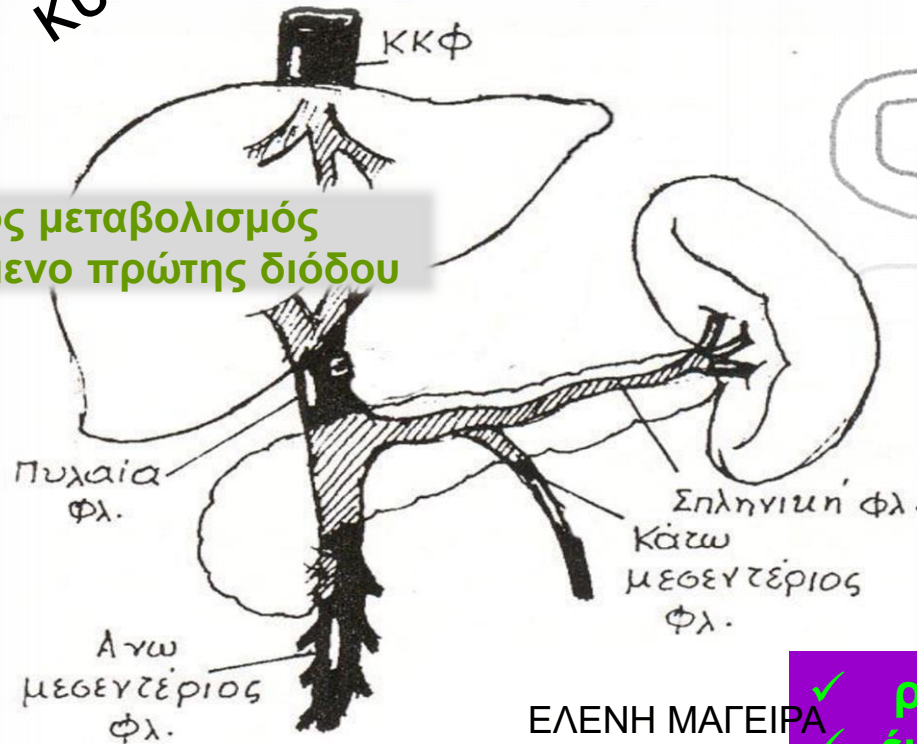


Απορρόφηση (Absorption)

per os χορήγηση

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

πιθανός μεταβολισμός
φαινόμενο πρώτης διόδου



↑ pH

Λεπτό εντερο:

- αυξημένη απορρόφηση
- περισσότερος χρόνος για απορρόφηση

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

✓ ρυθμός απορρόφησης
✓ έκταση της απορρόφησης

Φαινόμενο πρώτης διόδου (first-pass effect):

Φάρμακα που λαμβάνονται **από το στόμα** παρατηρείται το **φαινόμενο πρώτης διόδου (first-pass effect):**

[**υπενθύμιση**: οι φλέβες από όλο το γαστρεντερικό πλην του τελικού τμήματος του ορθού, εκβάλουν στην πυλαία φλέβα]

- μια σημαντική ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου **εξουδετερώνεται**
- από ένζυμα του στομάχου, βακτηρίδια και ένζυμα του εντέρου και ηπατικά κύτταρα
- η **απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα** περιλαμβάνει **αυτήν την** απώλεια φαρμάκου

Βιοδιαθεσιμότητα

το ποσοστό της δόσης του φαρμάκου που περνάει στη γενική κυκλοφορία (αίμα)

$$\text{Βιοδιαθεσιμότητα} = \frac{\text{δόσης φαρμάκου που εισέρχεται στην κυκλοφορία} \times 100}{\text{χορηγούμενη ποσότητα φαρμάκου}}$$

$$\text{ή} \frac{\text{AUC από το στόμα} \times 100}{\text{AUC ενδοφλεβίως}}$$

0% βιοδιαθεσιμότητα= καμία ποσότητα του φαρμάκου δεν εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία

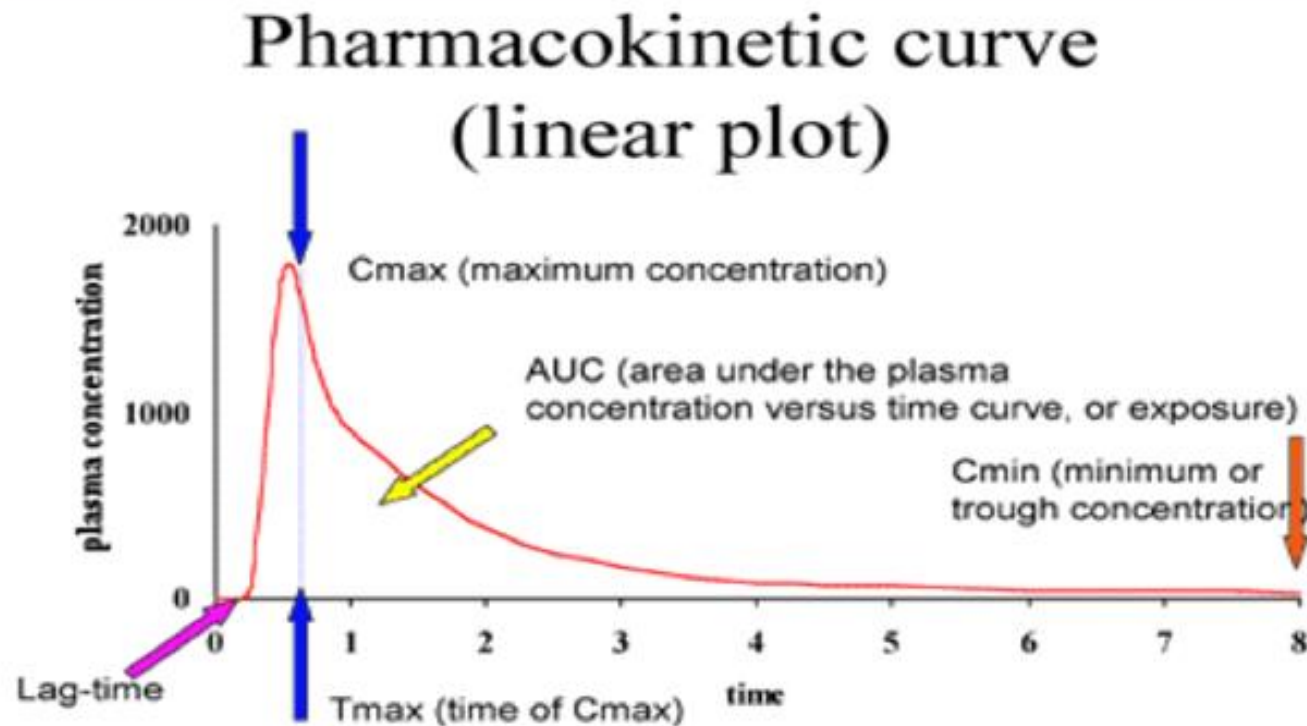
100 % βιοδιαθεσιμότητα = όλη η ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου έχει εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία

Βιοδιαθεσιμότητα

- Ύστερα από **ενδοφλέβια χορήγηση**, όλη η δόση του φαρμάκου εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.
- Ύστερα από *per os* χορήγηση, ένα μέρος της δόσης του φαρμάκου μπορεί να μην φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, εξαιτίας ελλιπούς απορρόφησης και μεταβολισμού κατά την πρώτη δίοδό του από το ήπαρ
- **η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα** δείχνει ότι το φάρμακο **είτε** απορροφάται ελάχιστα από τον γαστρεντερικό σωλήνα **είτε** υπόκειται σε υψηλό μεταβολισμό πρώτης δίοδου

Βιοδιαθεσιμότητα

C_{max} or C_{min}: Peak or Trough drug serum level

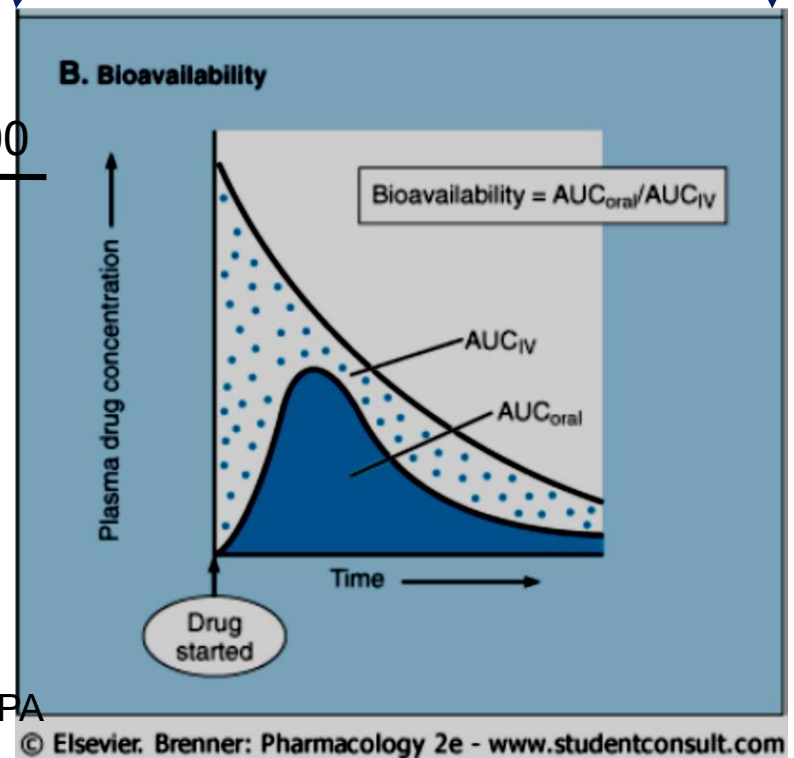
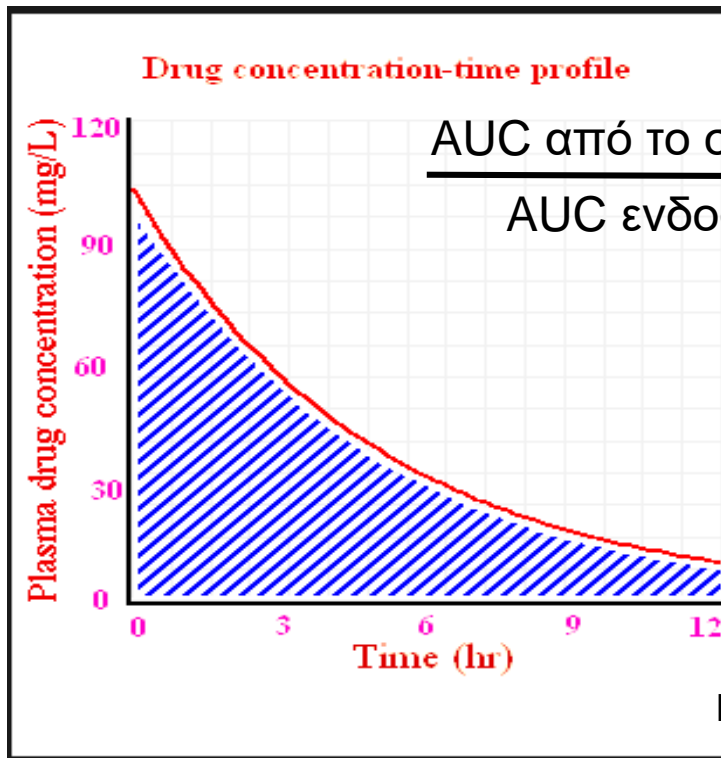


Υπολογισμός ποσοστού βιοδιαθεσιμότητας

AUC (Area Under the Curve):

Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα – χρόνου

AUC, iv dose of a drug vs AUC, per.os of same dose of the drug



ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Βιοϊσοδυναμία

- Η βιοϊσοδυναμία αναφέρεται στην αντιστοιχία μεταξύ σκευασμάτων και καθορίζεται από τη βιοδιαθεσιμότητα.
- Δύο συναφή φάρμακα είναι βιοϊσοδύναμα εφόσον εμφανίζουν συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα.
- Είναι βασική παράμετρος του FDA, με επιτρεπτή απόκλιση αντιγράφου <20%.

Ενδοφλέβια (iv) χορήγηση

1. ένεση ταχέως απευθείας σε μία φλέβα
2. ενδοφλέβια έγχυση κατά τη διάρκεια **προκαθορισμένου** χρονικού διαστήματος

Η ενδοφλέβια χορήγηση παρουσιάζει την πλέον **άμεση απορρόφηση** μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα

Στερείται του φαινόμενου της πρώτης διόδου
(όμοια και για τα υπόθετα)

Κατανομή (Distribution)

Παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή των αντιμικροβιακών:

1. Παθοφυσιολογικές μεταβολές του αρρώστου

- Αιματική ροή - τριχοειδική διαπερατότητα –βιολογικοί φραγμοί
- Τροποποιήσεις στη πρωτεϊνική δέσμευση
- Τροποποιήσεις της νεφρικής κάθαρσης
- Ηπατική δυσλειτουργία

2. Βασικά χαρακτηριστικά των αντιμικροβιακών

Υδρόφιλα και λιπόφιλα: μας ενδιαφέρει η κατάταξη;

Υδρόφιλα

General PK parameters

- Low Vd
- Predominant renal CL
- Low intracellular penetration

Examples:

- Aminoglycoside
- β -lactams
- Carbapenems
- Linezolid
- Glycopeptides
- Colistin
- Daptomycin

ΠΡΟΒΛΗΜΑ όταν

- Υπερφόρτωση με υγρά
- Αύξηση της καρδιακής παροχής
- Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής
- Συχνά υπολευκωματιναιμία

ΣΥΝΕΠΕΙΑ

Αύξηση του όγκου κατανομής
Volume of distribution (VD)

Ο όγκος στον οποίο κατανέμεται μία
δόση φαρμάκου

Volume of distribution (Vd)

primary pharmacokinetic parameter

Ο όγκος κατανομής εκφράζει τον υποτιθέμενο όγκο των διαμερισμάτων του σώματος που είναι απαραίτητο να περιέχει την ποσότητα (δόση) του φαρμάκου που χορηγήθηκε, στην ίδια συγκέντρωση που βρίσκεται στο αίμα με την προϋπόθεση ότι η κατανομή του είναι ομοιομερής.

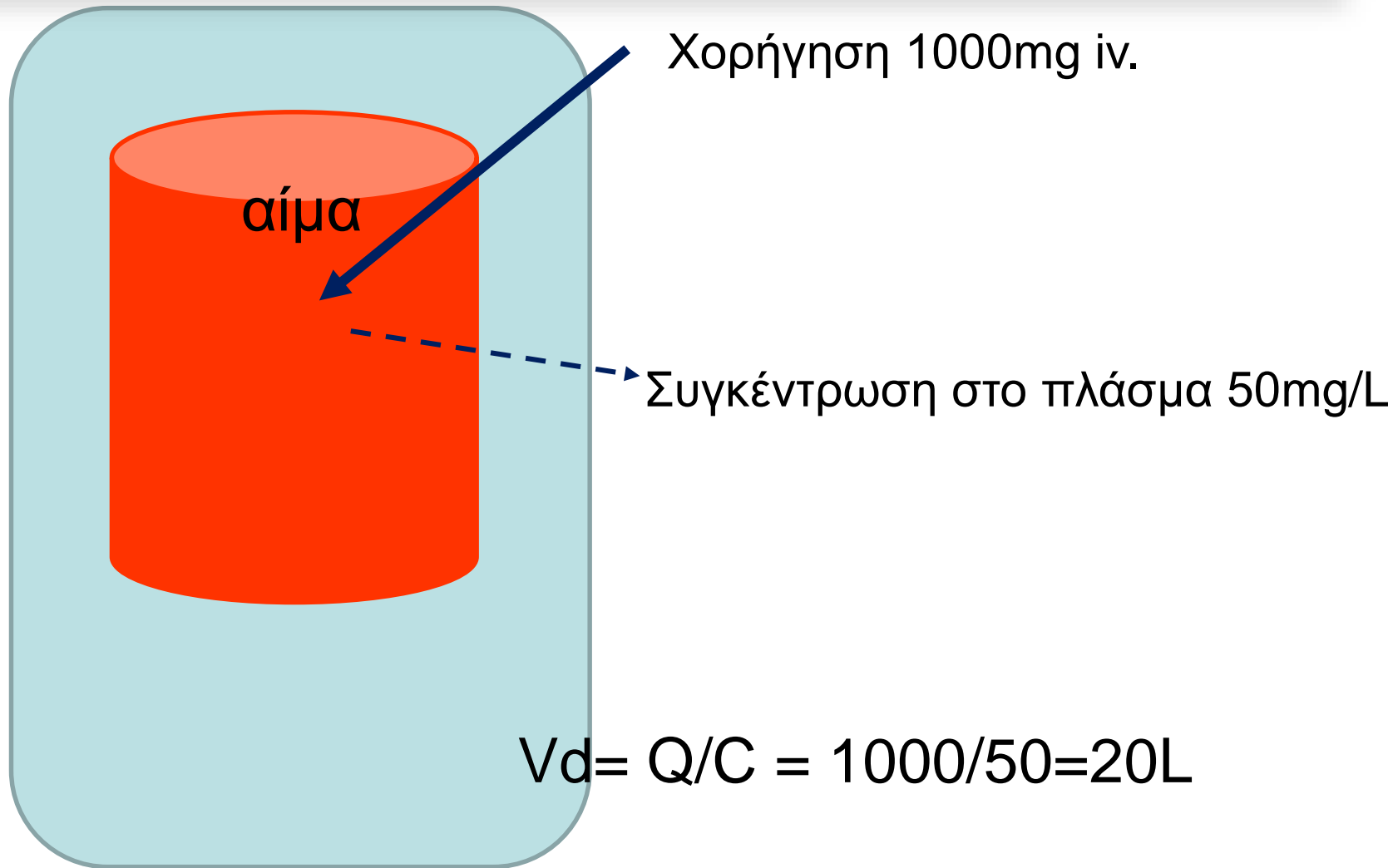
παράγοντας αναλογικότητας (proportionality factor)

$$Vd = Q/C$$

Q: ολική ποσότητα φαρμάκου στο σώμα που χορηγήθηκε

C: συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ή στο αίμα

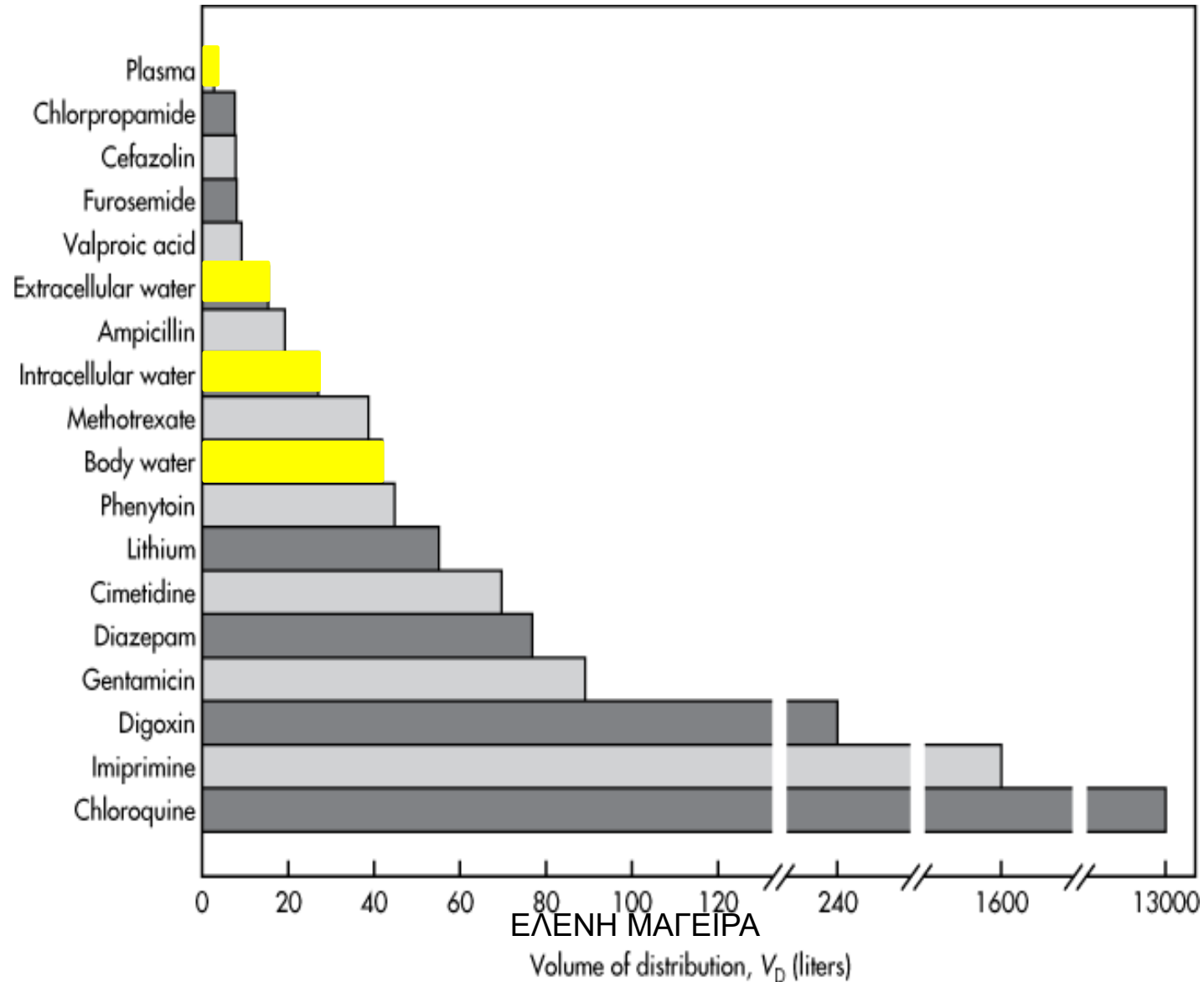
Volume of distribution (Vd)



Θεωρητικός όγκος που θα περιελάμβανε όλη την ποσότητα του φαρμάκου στον οργανισμό, εφόσον η συγκέντρωση σε όλα τα διαμερίσματα του οργανισμού ήταν η ίδια με την συγκέντρωση του πλάσματος

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Συχνά ο V_D πολύ μεγαλύτερος από τα τυπικά 70 L του σώματος



Volume of distribution (Vd)

- ✓ ο όγκος κατανομής είναι ο φαινομενικός όγκος στον οποίο μπορεί να διαλυθεί ένα φάρμακο.
- ✓ χρησιμοποιείται επίσης **για τον υπολογισμό της δόσης του φαρμάκου** που απαιτείται για να επιτευχθεί μια επιθυμητή συγκέντρωσή του στο πλάσμα

Όγκος κατανομής (V_d) και η σημασία του

- Αντιμικροβιακά που κατανέμονται εξολοκλήρου στο πλάσμα (extracellular fluid)

~0.3 L/kg

- Άρα, αντιβιοτικά $V_d \sim 0.1-0.3$ L/kg
- Κατάλληλα για extracellular infections πχ. βακτηριαιμία

- Αντιμικροβιακά που κατανέμονται στο σύνολο των υγρών (intracellular and extracellular fluid)

~0.7 L/kg

- Άρα, αντιβιοτικά $V_d \sim 0.7-1.0$ L/kg
- Κατάλληλα για κυτταρική διείσδυση (εξαιρέση η βανκομυκίνη)

- Αντιμικροβιακά που φευγουν από το αίμα, γρήγορη εναπόθεση στο λίπος

>0.7 L/kg

- Άρα, αντιβιοτικά $V_d > 1.0$ L/kg
- εξαιρετική κυτταρική διείσδυση πχ. για βακτηριαιμία

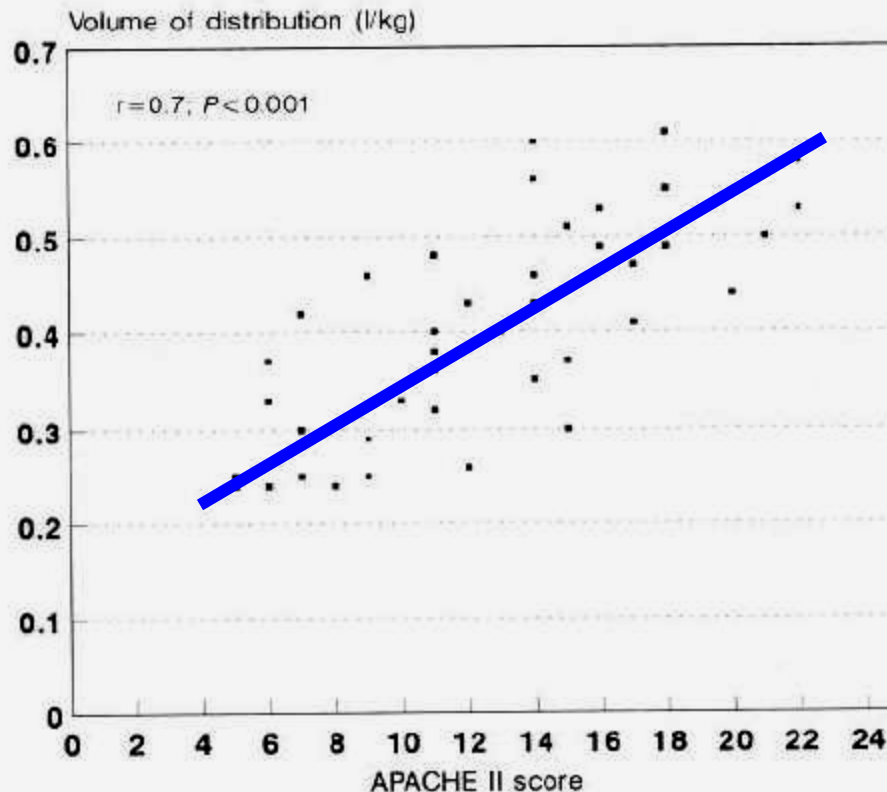
Όγκος κατανομής (Vd) και η σημασία του

Drugs that stay in extracellular fluid (Vd < 0.3 L/kg)	Drugs appearing to distribute into total body water (Vd 0.7-1 L/kg)	Drugs that enter the tissues (Vd > 1 L/kg)
Aminoglycosides Beta-lactams (nearly all) <ul style="list-style-type: none">- Penicillins- Cephalosporins G1-G4- Carbapenems Daptomycin	Clindamycin Doxycycline Linezolid Metronidazole Rifampin Vancomycin	Ceftaroline (20 L/kg) Macrolides <ul style="list-style-type: none">- Azithromycin (30 L/kg)- Clarithromycin (3 L/kg) Tigecycline (8 L/kg) Trimethoprim (2 L/kg)

[The Internet Book of Critical Care](#), by @PulmCrit

Η βαρύτητα της νόσου επηρεάζει τον όγκο κατανομής

Volume distribution - VD



- Υπολευκωματαιμία
- Εγκαύματα
- ΑΚΙ
- Πλευριτικές συλλογές
- Χειρουργικές παροχетеύσεις
- Εξωσωματική κυκλοφορία
- Παχυσαρκία
- ΧΝΑ
- ΣΚΑ
- Κίρρωση
- Πλασμαφαίρεση
- Χειρουργικές παροχетеύσεις
- Μεσοθωρακιτιδα
- Τραύμα – λύση μικροαγγειακής ακεραιότητας
- σηψη
- σηπτική καταπληξία

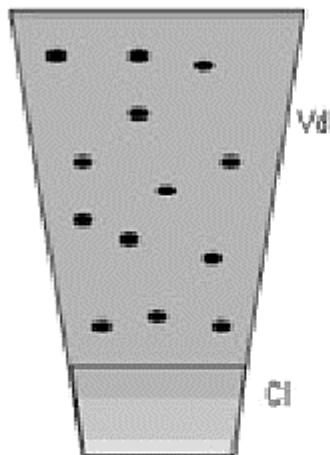
Όσο αυξάνει η βαρύτητα αυξάνει ο Vd

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

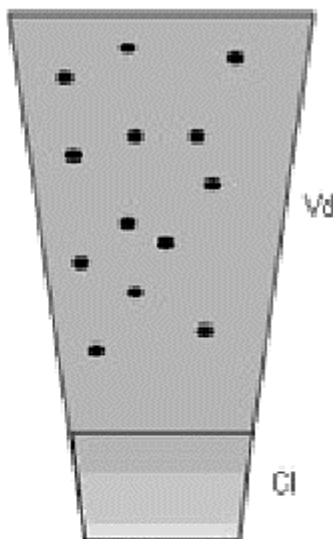
Marik PE et al. J Antimicrobial Chemother 1991;27 Suppl C:81-9.

Η βαρύτητα της νόσου επηρεάζει τον όγκο κατανομής

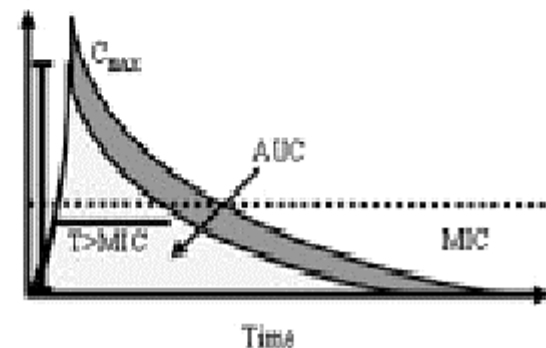
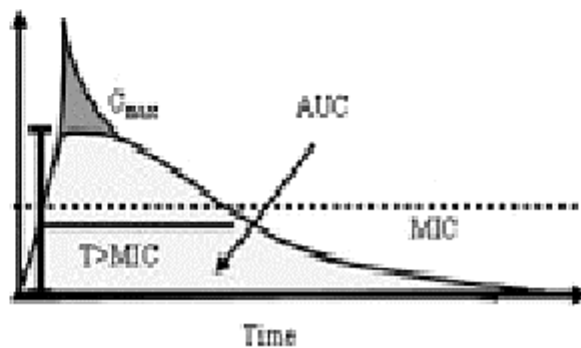
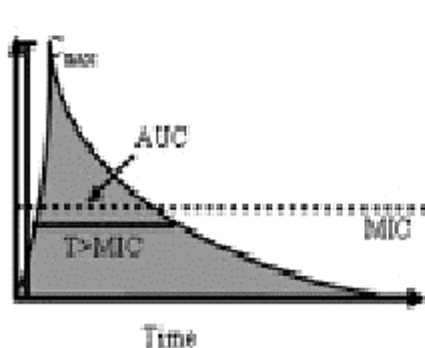
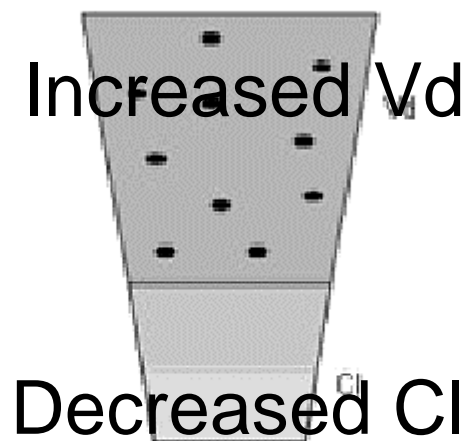
Healthy



Organ Failure



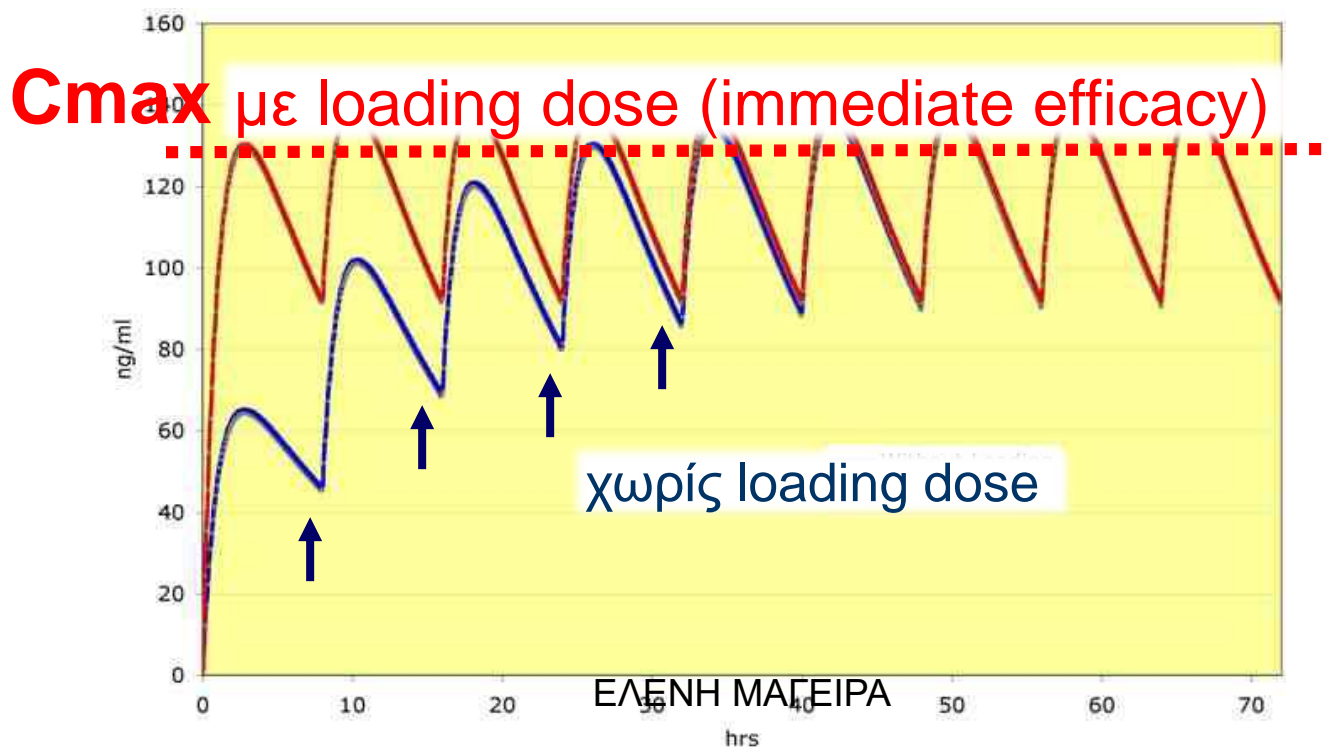
Sepsis



Κλινική σημασία του αυξημένου Vd

ουσιαστικότερη για τα υδρόφιλα αντιβιοτικά

1. Ο Vd για τα υδρόφιλα αυξάνει κατά 2x στους βαρέως πάσχοντες
2. Συμβατική δόση την 1^η μέρα θεραπείας οδηγεί σε αποτυχία
3. **Loading dose (in mg) = Ct (mg/L) x Vd (L)**



Δόση εφόδου (LD)

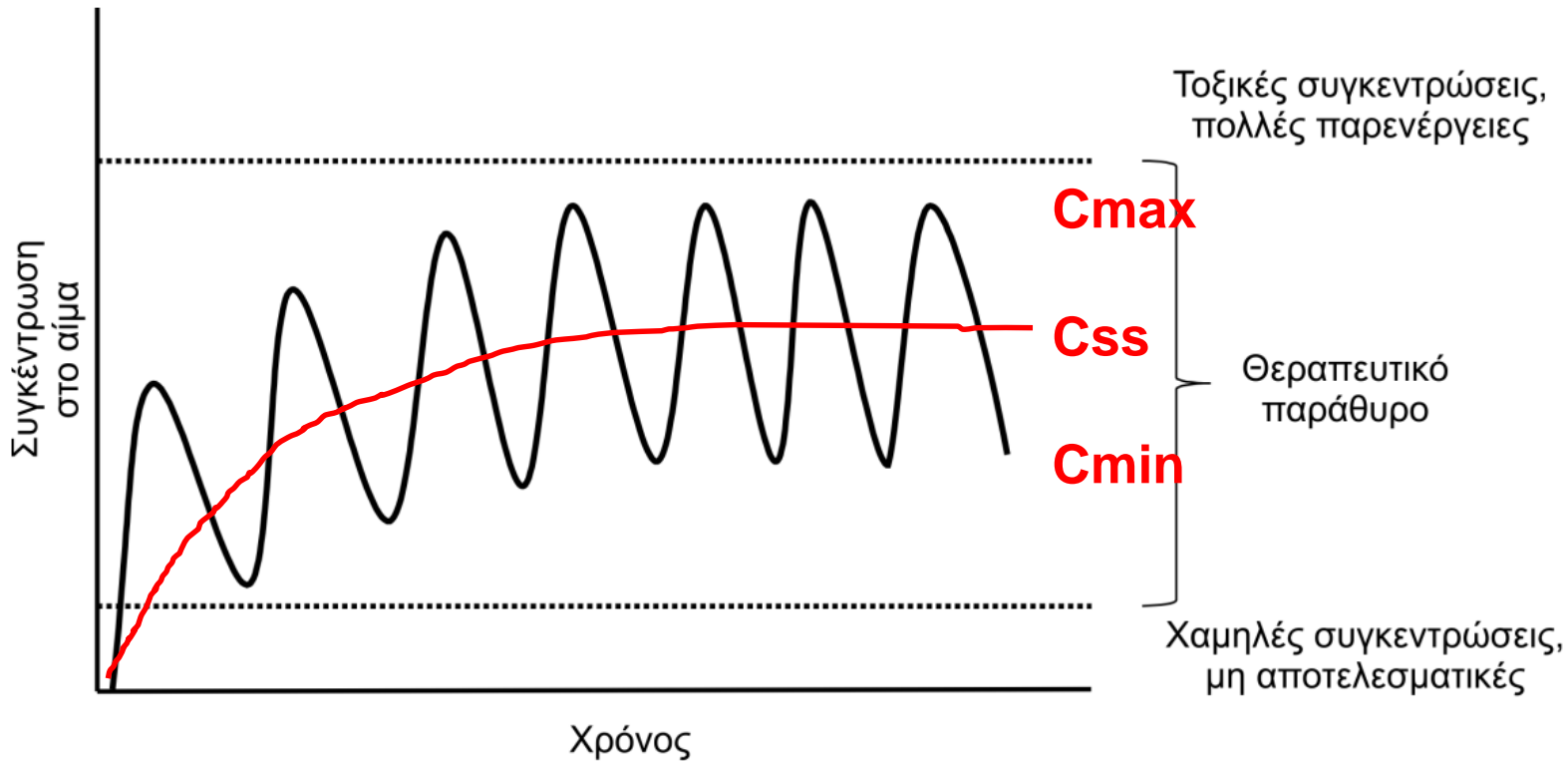
- ✓ Κυρίως εξαρτάται **από τον όγκο κατανομής** όχι την απέκκριση
- ✓ **Καμία τροποποίηση της LD** σε νεφρική βλάβη ή CVVHD
- ✓ Στόχος να επιτευχθεί C_{ss}

Η συγκέντρωση **σταθερής κατάστασης (C_{ss})** είναι ανάλογη προς την ταχύτητα έγχυσης (R_0) και αντιστρόφως ανάλογη προς την κάθαρση (CL)

$$C_{ss} = R_0 / CL$$

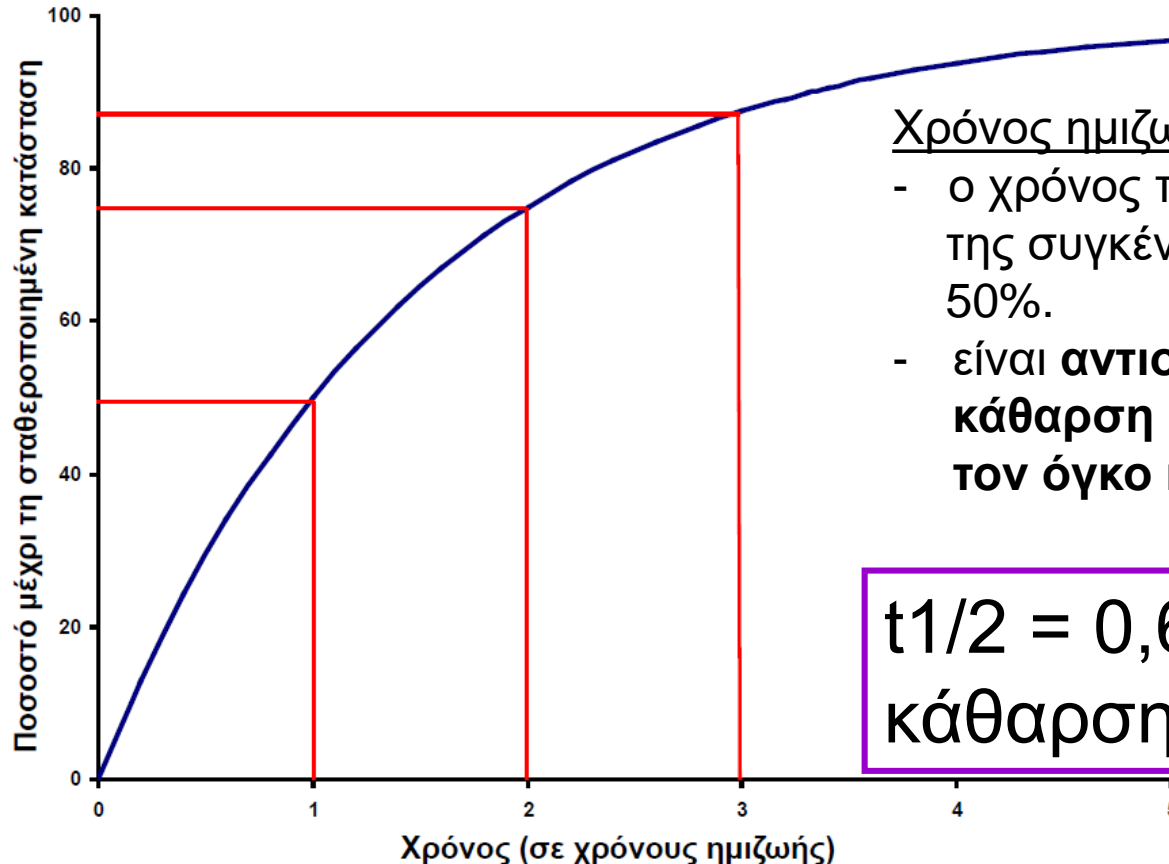
Σταθεροποιημένη κατάσταση (C_{ss})

Ρυθμός εισόδου = Ρυθμός εξόδου



Η στιγμή που επιτυγχάνεται steady state καθορίζεται από το χρόνο **half-life** του φαρμάκου

Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$)



Χρόνος ημιζωής (ή ημίσειας ζωής) $t_{1/2}$

- ο χρόνος που απαιτείται για τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου κατά 50%.
- είναι **αντιστρόφως ανάλογος προς την κάθαρση** και **ευθέως ανάλογος προς τον όγκο κατανομής**

$$t_{1/2} = 0,693Vd / \text{συνολική κάθαρση από το σώμα}$$

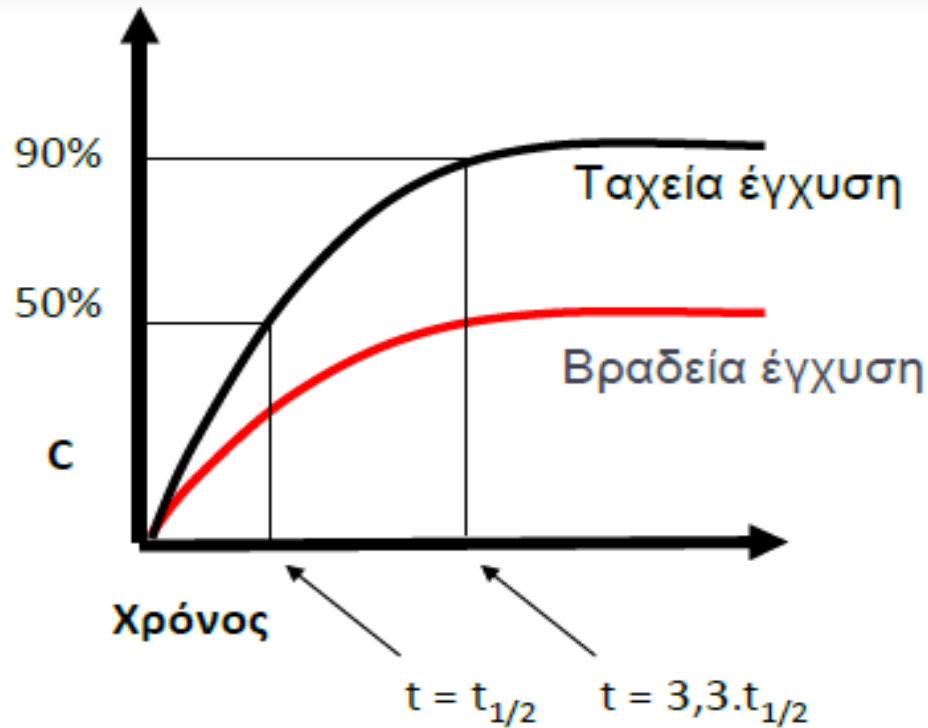
4-5 χρόνους $T_{1/2}$ για να επιτευχθεί C_{ss} (steady state)

Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) και LD

Μετά από 1 ($t_{1/2}$)	επιτυγχάνεται	50% C _{ss}
Μετά από 2 ($t_{1/2}$)	«»	75% C _{ss}
Μετά από 3 ($t_{1/2}$)	«»	87.5% C _{ss}
Μετά από 5 ($t_{1/2}$)	«»	97 % C _{ss}

Αν ένα φάρμακο έχει μακρύ $t_{1/2}$, η επίτευξη **του target steady state** γρηγορότερα γίνεται με τη χορήγηση LD

steady state



Η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{ss}) είναι ανάλογη προς την ταχύτητα έγχυσης (R_0) και αντιστρόφως ανάλογη προς την κάθαρση

$$C_{ss} = R_0/CL$$

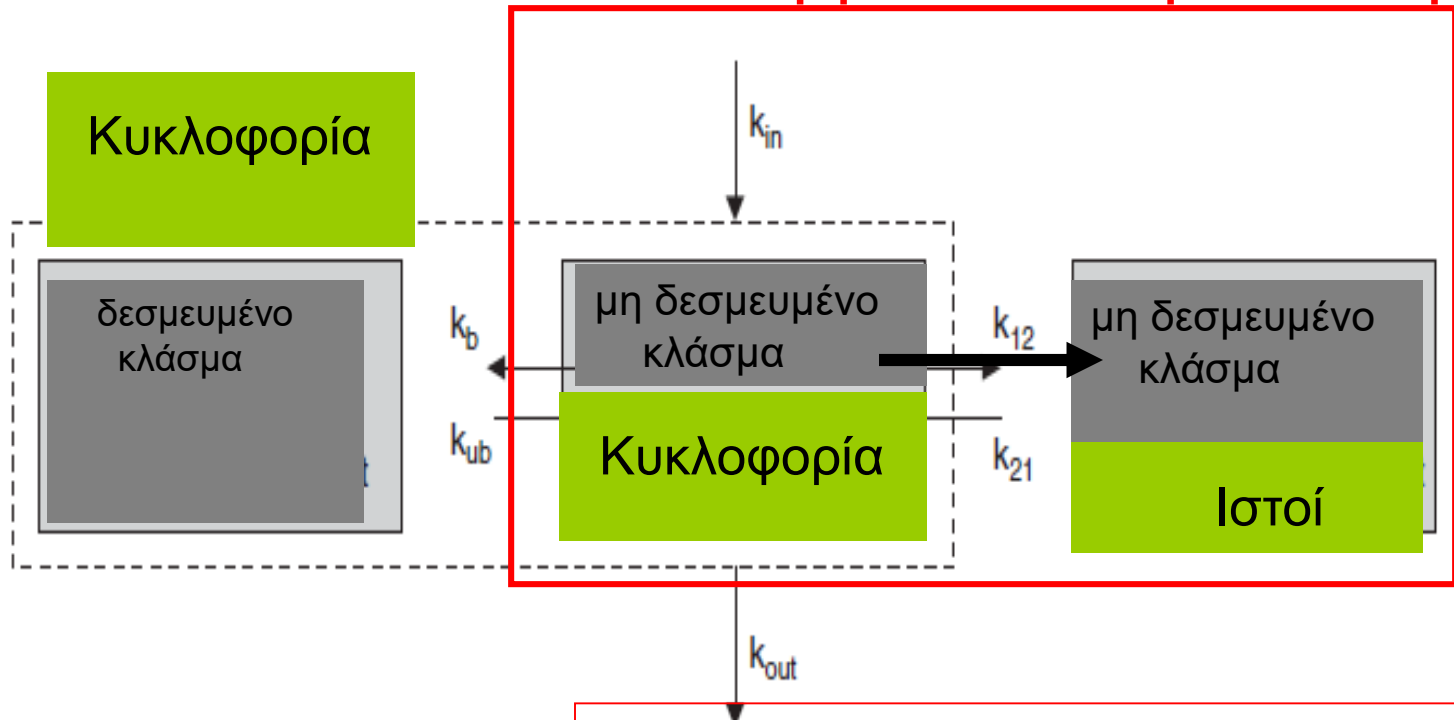
$t_{1/2}$ ενός φαρμάκου αυξάνεται

- ↓ ροή του πλάσματος στους νεφρούς π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιμορραγία, σηπτική καταπληξία
- ↑ ο όγκο κατανομής ενός φαρμάκου (δεύτερου φαρμάκου που εκτοπίζει το πρώτο από την αλβουμίνη)
- ↓ νεφρική κάθαρση, π.χ. σε νεφρική νόσο.

Πρωτεϊνική σύνδεση

- albumin
- συνδέεται με τα αντιμικροβιακά (όξινα)
- υψηλής συγκέντρωσής της

Φαρμακοδυναμικά ενεργό

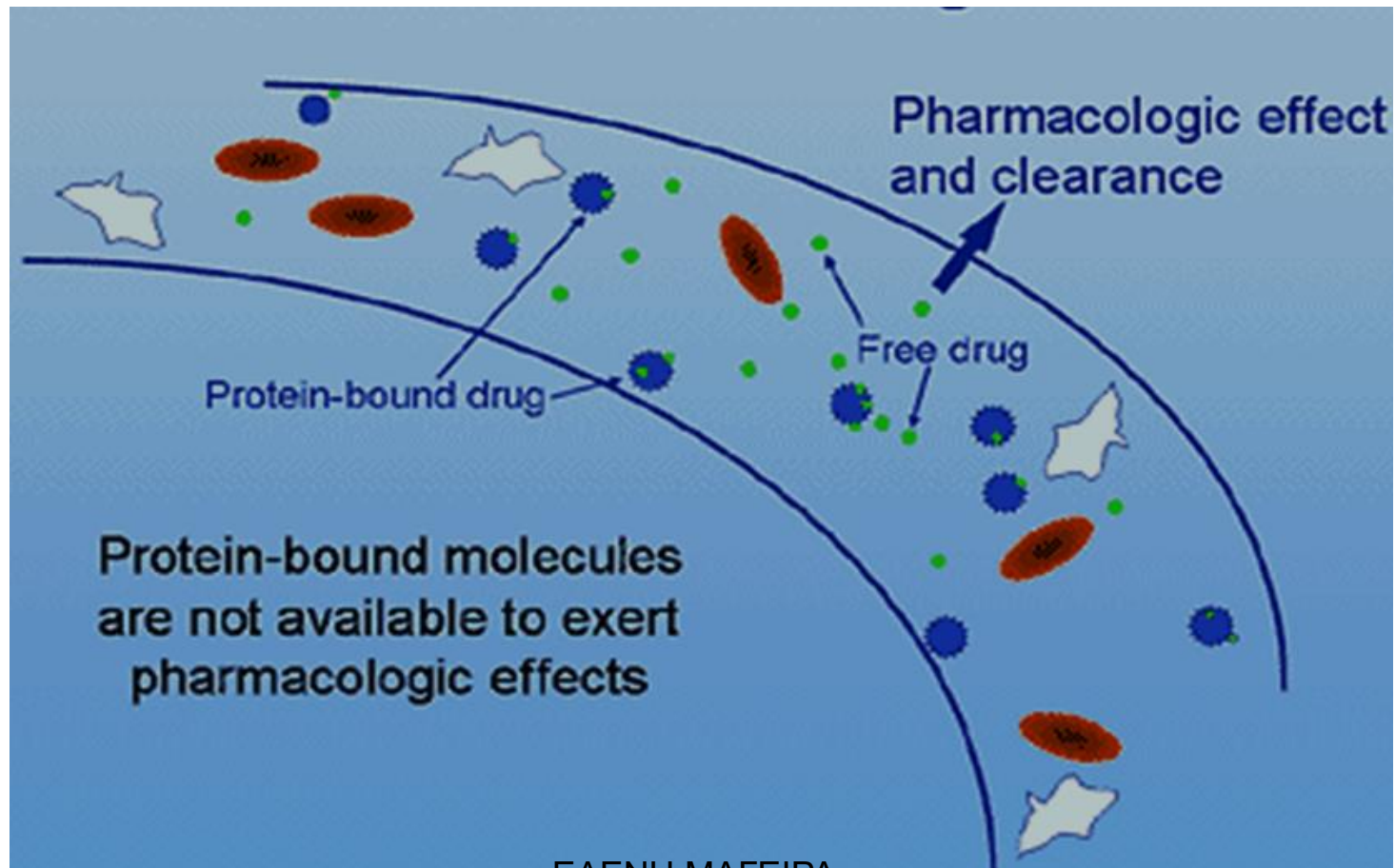


Διαπερνά τις μεμβράνες
Συνδέεται με υποδοχείς
Μεταβολίζεται ή απεκκρίνεται

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Πρωτεϊνική σύνδεση

- Το **μη δεσμευμένο κλάσμα** είναι φαρμακοδυναμικά **ενεργό** (%fC)
- Το μη δεσμευμένο κλάσμα **αποβάλλεται** από τους νεφρούς, ήπαρ
- Η αλβουμίνη όταν δεσμεύεται μειώνεται



Υπολευκωματαιμία

Albumin <25 gr/L

Characteristic	Albumin group	Saline group
Baseline serum albumin concentration ≤ 25 g/l*		
Mean (SD) age (years)	61.5 (18.4)	61.1 (17.7)
Men	725 (59.0)	715 (58.5)
Admitted to intensive care unit for postoperative care	679 (55.3)	654 (53.5)
Present at baseline:		
Traumatic brain injury	52 (4.2)	46 (3.8)
Severe sepsis	290 (24.1)	314 (26.5)
Acute respiratory distress syndrome	33 (2.7)	45 (3.7)
Mean (SD) acute physiology and chronic health evaluation II score	19.0 (7.6)	19.1 (7.9)
Mean (SD) urine output (ml/h)	85.0 (114.9)	91.9 (174.0)
Mean (SD) mean arterial pressure (mm Hg)	75.8 (15.3)	76.9 (15.7)
Receiving renal replacement therapy	23 (1.9)	23 (1.9)
Receiving mechanical ventilation	744 (60.7)	762 (62.4)
Prior treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor	163 (13.3)	159 (13.1)

SAFE study

6045 ασθενείς RCT, double blind, multidisciplinary ICU

16 hospitals Australia, New Zealand

incidence of hypoalbuminaemia in critically ill patients of 40–50%

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Highly protein bound antibiotics

Flucloxacillin (95%)
Fusidic acid (95–97%)
Lincomycin (80–90%)
Nafcillin (90%)
Oxacillin (93%)
Rifampicin (80%)
Sulfisoxazole (92%)
Teicoplanin (90–95%)
Telavancin (92–94%)
Tigecycline (71–89%)

Cefazolin (75–85%)
Cefonicid (98%)
Cefoperazone (90%)
Ceftriaxone (85–95%)
Clindamycin (90%)
Cloxacillin (94%)
Dalbavancin (93%)
Daptomycin (90–93%)
Dicloxacillin (97%)
Doxycycline (93%)
Ertapenem (85–95%)

Η υπολευκωματιναιμία συνδυάζεται με $\uparrow V_d$ και $\uparrow CL_{cr}$

- ✓ συντελεί παροδικά σε αυξημένο %f αντιμικροβιακού άρα επίτευξη PK στόχου
- ✓ όμως, συνοδεύεται και από αυξημένο V_d per se σε αρρώστους π.χ. ΜΕΘ
- ✓ αυξημένο %f κάθαρση από τους νεφρούς και ήπαρ

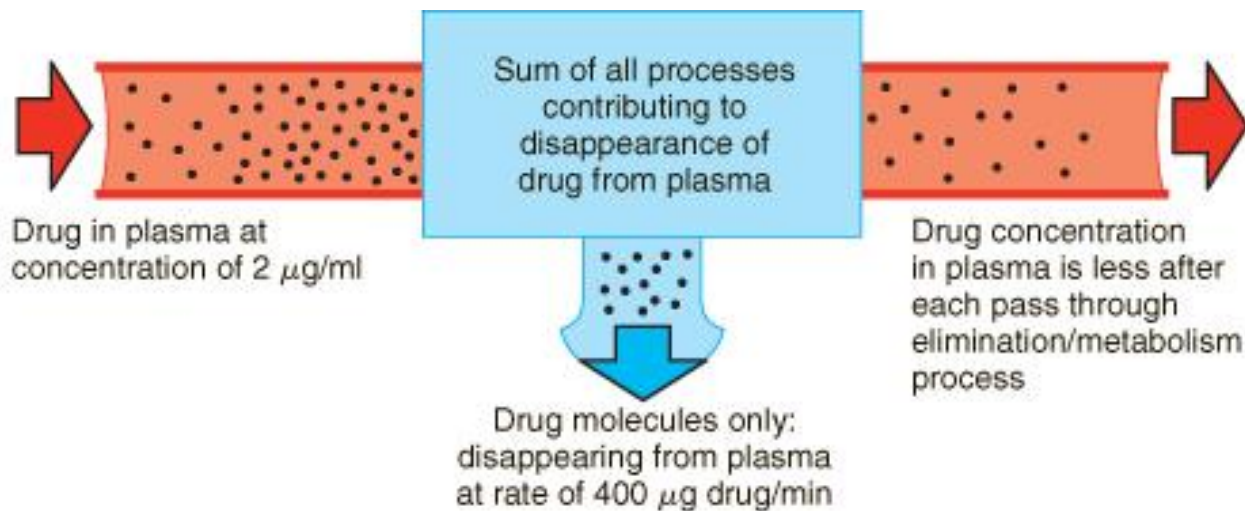
Άρα, συνολικά ανεπαρκής η δόση συντήρησης μεταξύ των μεσοδιαστημάτων

Joynt G.M., et al. J. Antimicrob. Chemother. 47 (2001) 421–429.
Ulldemolins M., et al. J. Antimicrob. Chemother. 65 (2010) 1771–1778.
Burkhardt O. et al. J. Antimicrob. Chemother. 59 (2007) 277–284.
Brink A.J., et al. Int. J. Antimicrob. Agents 33 (2009) 432–436.

Απομάκρυνση του φαρμάκου-Κάθαρση- Clearance

Η κάθαρση εξαρτάται από την ελεύθερη
συγκέντρωση φαρμάκου

$$CL = 0,693 \cdot V_d / t_{1/2}$$



• • = drug

$$(CL)_p = \frac{400 \mu\text{g/min}}{2 \mu\text{g/ml}} = 200 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$$

Augmented Renal Clearance (ARC)

Ορισμός ARC

GFR > 130ml/1.73m² in men and > 120ml/1.73m² in women

Αίτια (animal models Gram-negative sepsis):

- σήψη, τραύμα
- ανάνηψη με κρυσταλλοειδή,
- ανάνηψη με αγγειοσυσπαστικά
- αύξηση CO

αύξηση αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων, αύξηση GFR

Φυσιολογική κρεατινίνη ορού ενδέχεται να συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία (υψηλή κάθαρση με φυσιολογική κρεατινίνη)

Di Giandomasso D, et al. Chest 2003, 124:1053-1059.

Wan L, et al. Anaesth Intensive Care 2007, 35:924-931.

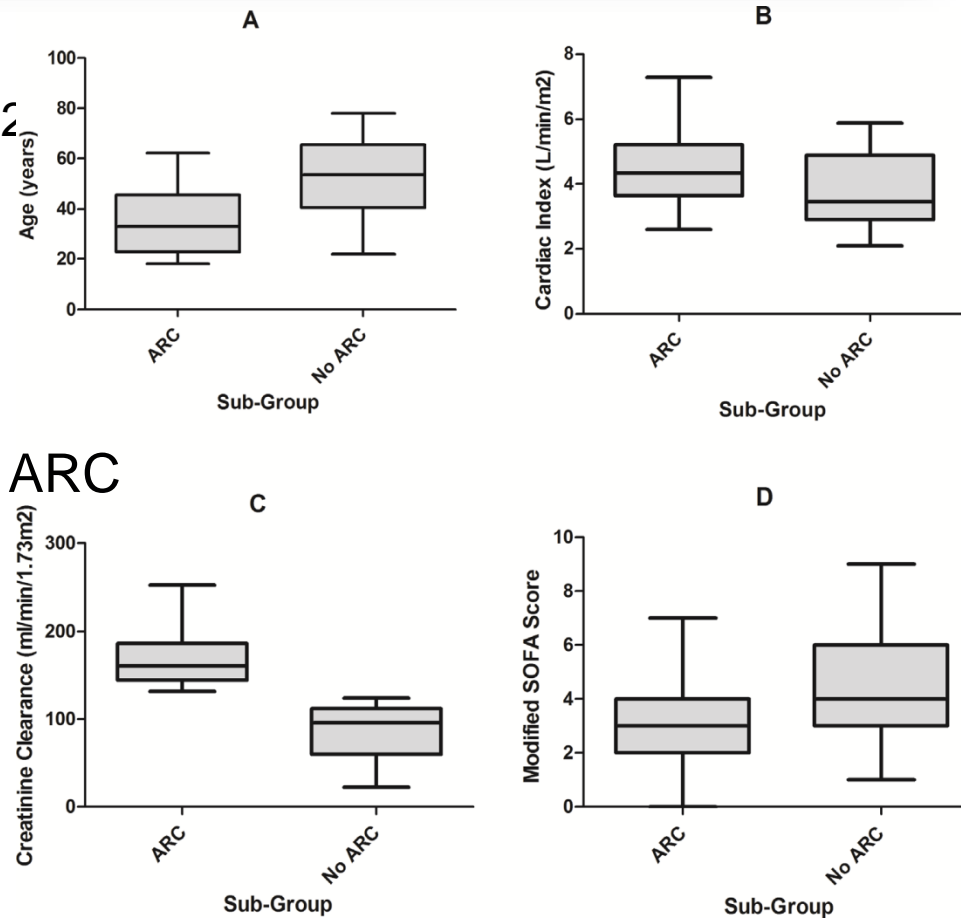
Di Giandomasso D, et al. Intensive Care Med 2003, 29:1774-1781.

Ασθενείς υποψήφιοι για ARC

prospective observational study
71 ICU ασθενείς (sepsis n=43, trauma n=28)
Cr plasma $\leq 110 \mu\text{mol/L}$,
Στόχος: CLcr ούρων (isotope dilution mass spectrometry assay)

multivariate significant risk factors for ARC

- ✓ Νέοι ασθενείς <50 ετών
- ✓ Πολυτραυματίες
- ✓ modified SOFA score (≤ 4)



Συμπέρασμα:

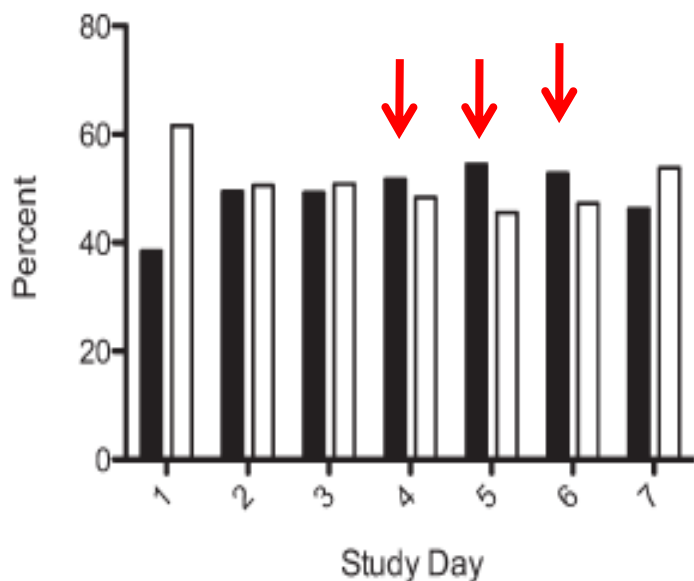
- ARC συχνή στη ΜΕΘ και σε αρρώστους με κφ κρεατινίνη πλάσματος
- Νέοι ασθενείς, πολυτραυματίες, χωρίς σημαντική MODS-μεγαλύτερος κίνδυνος

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Udy et al. Critical Care 2013, 17:R35

Κρίσιμη χρονική περίοδος για την εμφάνιση ARC

- Multicenter, prospective, observational study 4 ICUs
- 281 ICU patients admission plasma creatinine < 120 $\mu\text{mol/L}$ (normal)
- 8hr urinary creatinine clearances

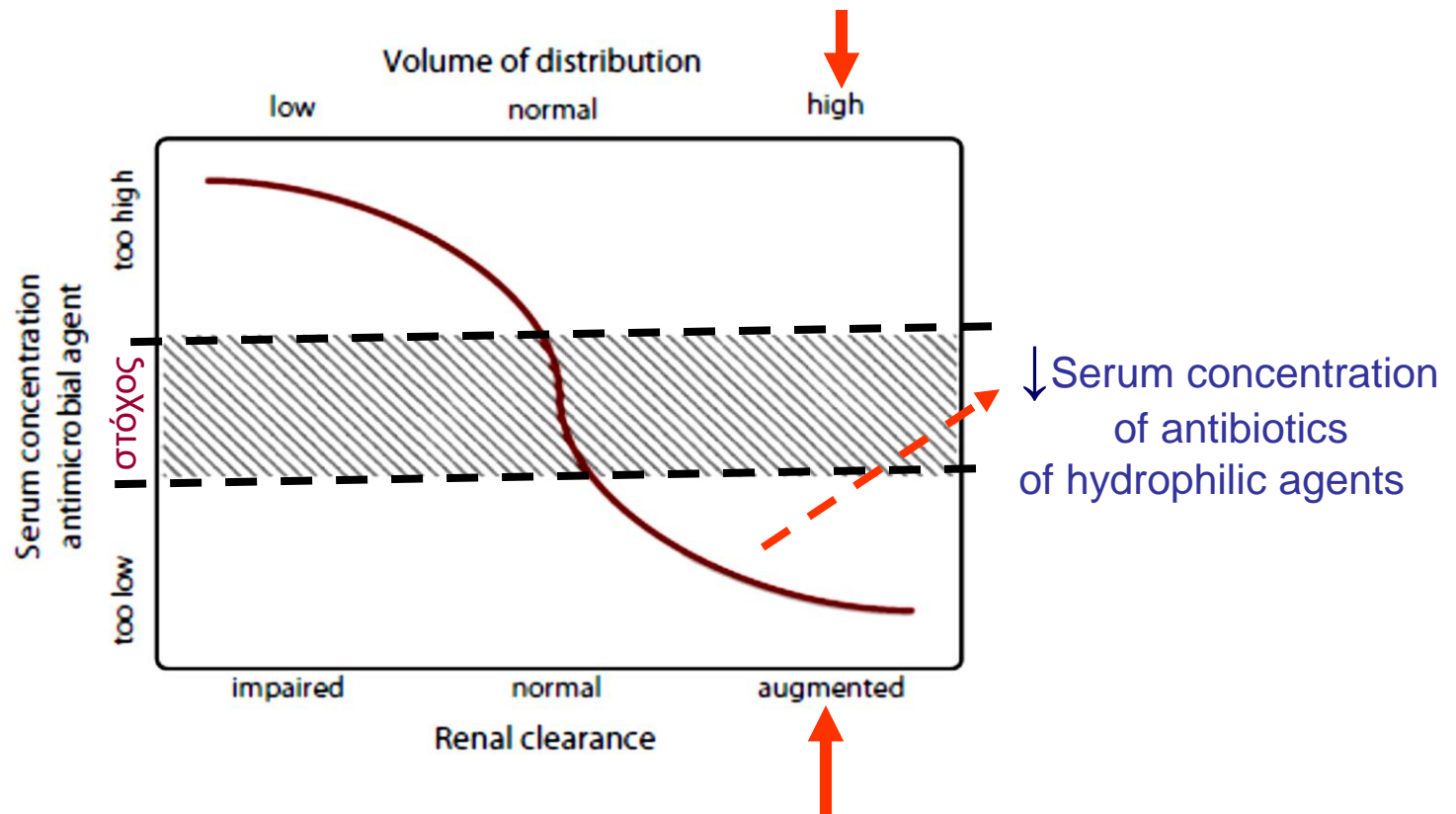


Συμπεράσματα

- Σημαντικός αριθμός ασθενών ΜΕΘ παρουσιάζουν ARC τις πρώτες 7 μέρες

ARC = 108	114	87	74	67	56	43
n = 281	231	177	143	123	106	93

Augmented Renal Clearance (ARC): οδηγεί σε υποθεραπεία



Augmented Renal Clearance (ARC) >40% σηπτικών ασθενών ICU

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Blot SJ et al. Advanced Drug Delivery Reviews;2014:

Scoring system for Augmented Renal Clearance (ARC)

Age = 50 years or younger	Y (6) N (0)
Trauma is primary reason for admission?	Y (3) N (0)
SOFA score on ICU admission is 4 or less?	Y (1) N(0)

ARC score >6: - 100% sensitivity 71.4% specificity for detecting ARC
- 75% positive predictive value and a 100% negative predictive value

Υπολογισμός creatinine clearance

creatinine clearance formulas (sMDRD, CKD-EPI, Cockcroft and Gault)

- σταθερούς ασθενείς
- σταθερούς ασθενείς με ΧΝΑ
- δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς ΜΕΘ ή σε οξεία φάση λοίμωξης στους οποίους παρουσιάζεται φυσιολογική κρεατινίνη ορού παρά του ότι η GFR μεταβάλλεται

To estimate the GFR:

$$U_{\text{creat}} \times V / P_{\text{creat}}$$

“Ucreat” being the urinary creatinine concentration (in mmol/L) measured in an urine sample collected over a period of at least 1 h,
“V” the urinary volume expressed in mL per time unit, and
“Pcreat” the serum creatinine concentration (in mmol/L)

Κλινική αξία του ARC

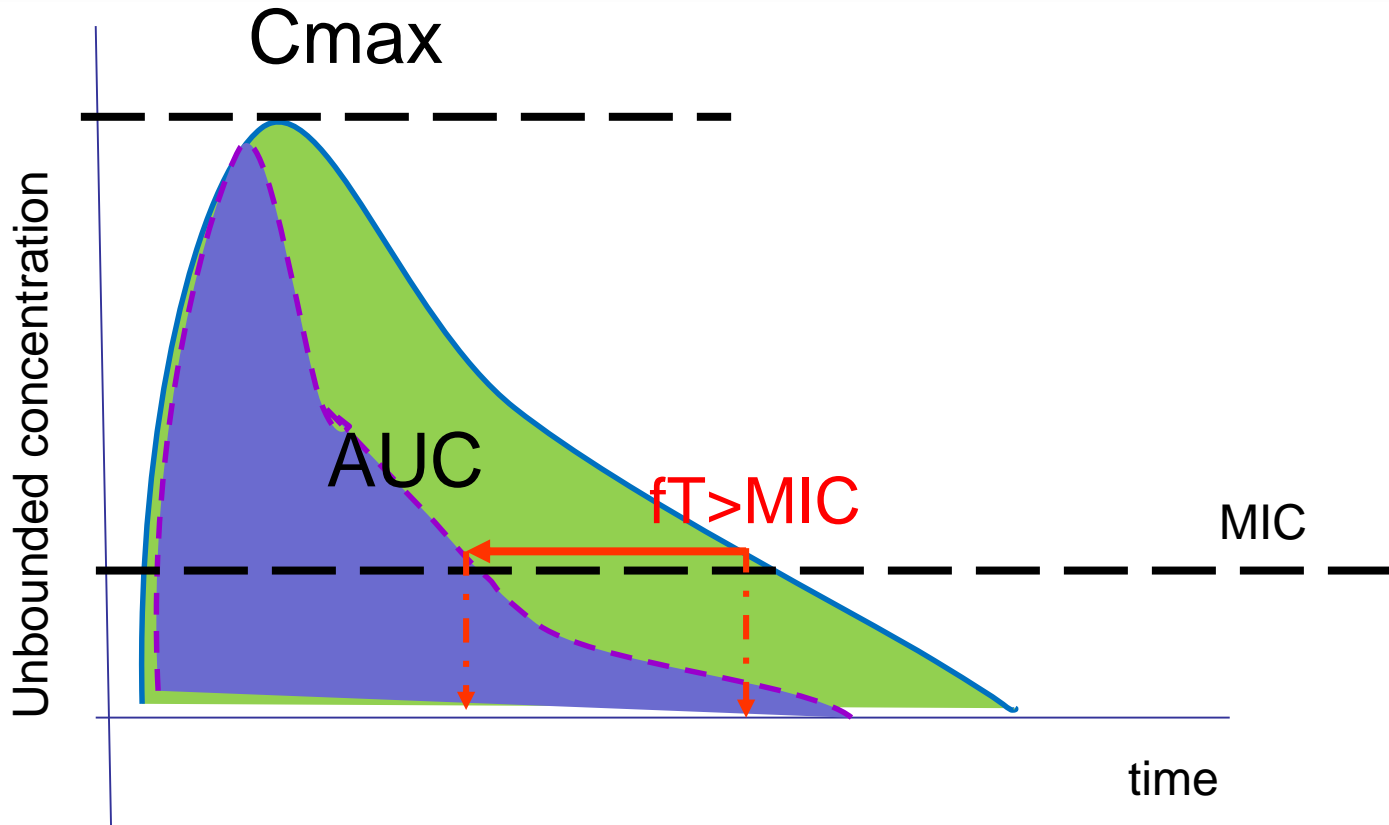
- Οποιοδήποτε φάρμακο καθαρίζεται μέσω ούρων επηρεάζεται από την ARC.

Η ARC σε αυτές τις περιπτώσεις ελαττώνεται το half-life ($t_{1/2}$).

- Ιδιαίτερα σημαντικό στα time-dependent antibiotics.

Οι **β -lactams** ιδιαίτερα ευάλωτες στο φαινόμενο αυτό και όχι τόσο οι αμινογλυκοσίδες

Κλινική αξία του ARC



Η κάθαρση είναι αντιστρόφως ανάλογη της παρουσίας του φαρμάκου στον οργανισμό $CL = Dose / AUC$

ARC: επηρεάζει την AUC και το $T > MIC$

ARC: πώς εξομαλύνεται;

31 ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία
Monte Carlo simulation

Στόχος:
Ρόλος \uparrow Cr Cl, βάρους, και τρόπου
έγχυσης επίτευξη του % target attainment
by MIC

Συμπέρασμα:
Παρατεταμένη (4 hour) έγχυση εξομαλύνει
τις περισσότερες αποκλείσεις του στόχου
(% target attainment of MIC) που
προκύπτουν εξαιτίας αυξημένου βάρους
και \uparrow CrCl

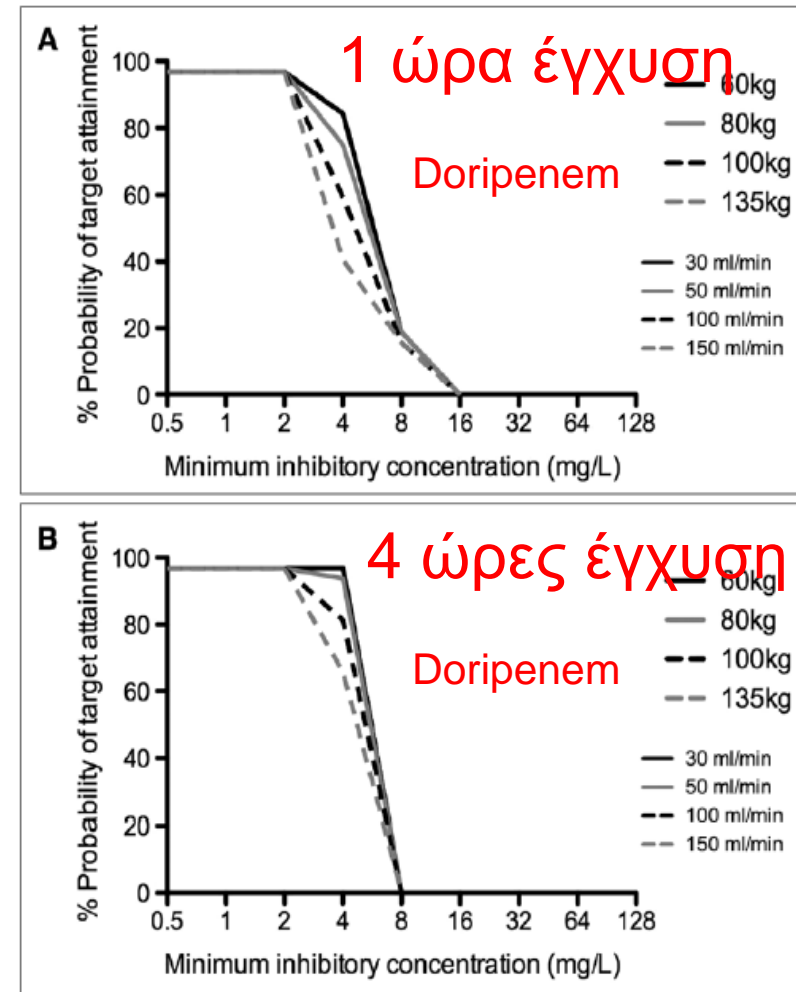


Figure 2. The probability of target attainment for achieving 40% $fT_{>MIC}$ for various simulated patient weights for 500 mg IV doripenem doses administered as (A) 1-hr infusion or (B) 4-hr infusion to patients with a glomerular filtration rate of 100 mL/min against a theoretical minimum inhibitory concentration range.

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Roberts JA, Lipman J. Crit Care Med 2013; 41

Και μετά την Φαρμακοκινητική...???

Φαρμακινητική συναντά την Φαρμακοδυναμική

Η διαδρομή ενός φαρμάκου στον οργανισμό (ADME)

χορήγηση → απορρόφηση (Absorption) ↔ κατανομή (Distribution)

iv,
im,
sc,
intrathecal
Inh,
rectal

κυκλοφορία

μεταβολισμός (Metabolism)

ΙΣΤΟΪ

απομάκρυνση (Excretion)

ούρα
Κόπρανα
ηπαρ
μεταβολίτες
ιδρωτας

αποτέλεσμα

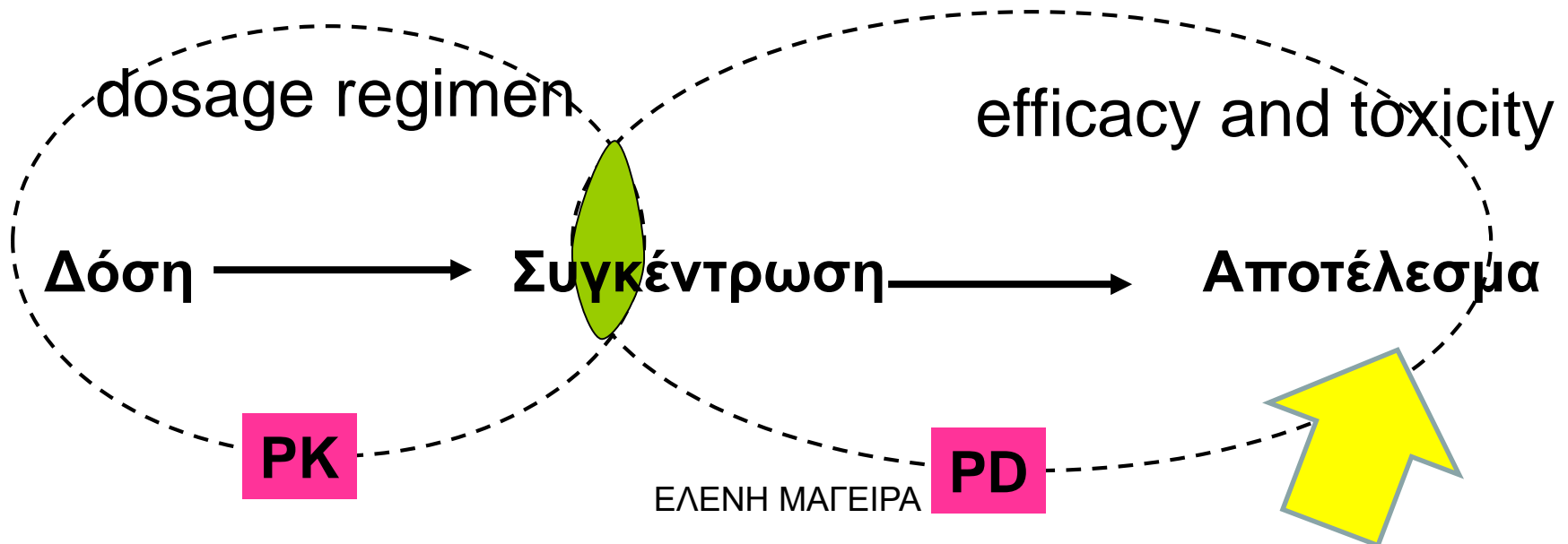
pharmacodynamics
toxicodynamics

PK/PD index (PDI)

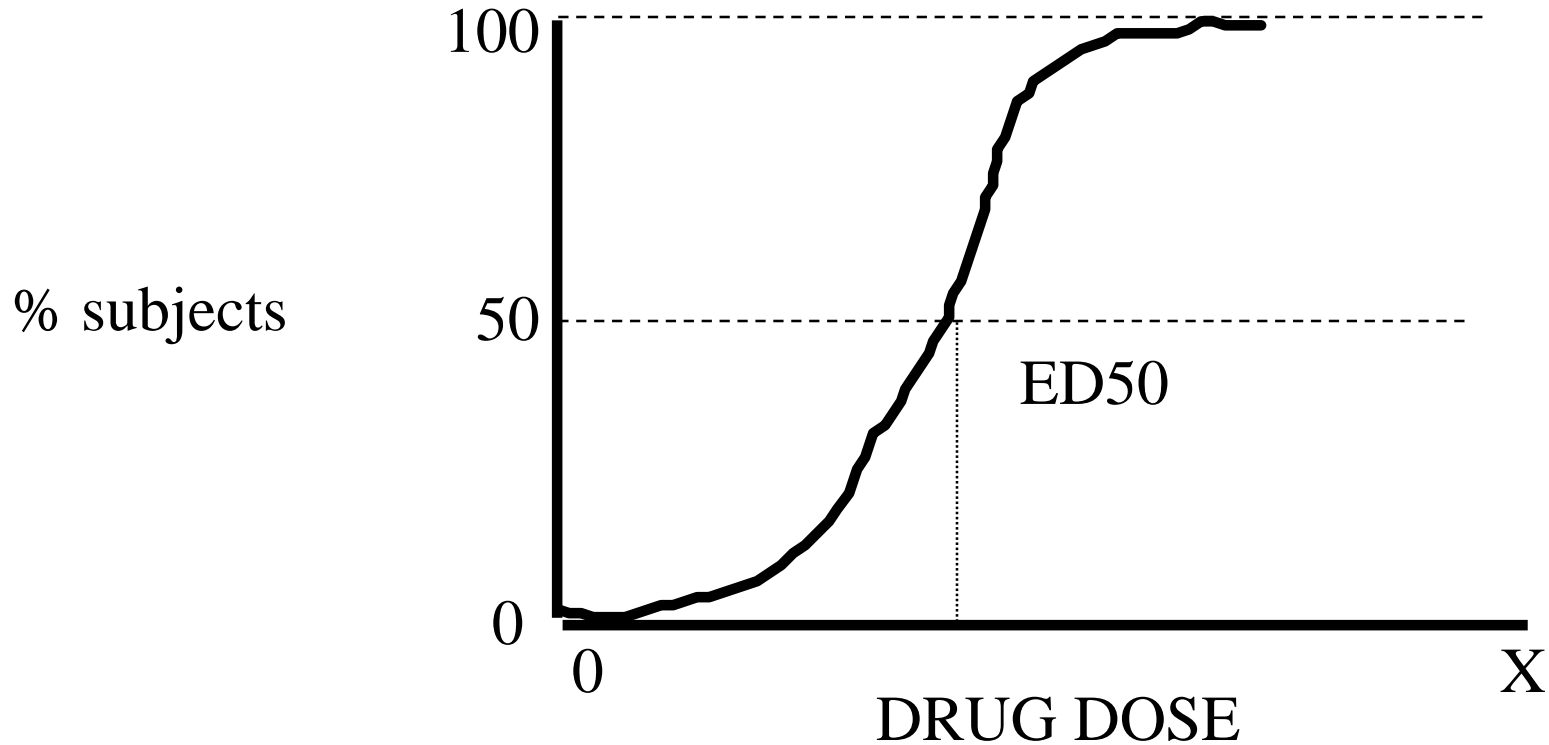
PK/PD index ποσοτική σχέση δύο ανεξάρτητων παραμέτρων: φαρμακοκινητικών και μικροβιολογικών

Ίσως όλα τα αντιβιοτικά είναι συγκέντρωση-εξαρτώμενα

fT/MIC	β -lactams
$fAUC_{0-24}/MIC$	glycopeptides, macrolides, fluconazole
fC_{max} / MIC	aminoglycosides, daptomycin, fluoroquinolones



Φαρμακοδυναμική: αποτελεσματικότητα



ED50: Η δόση που προκαλεί την επιθυμητή απάντηση στο 50% του πληθυσμού

Φαρμακοδυναμική: αποτελεσματικότητα/τοξικότητα

- Efficacy (ED_{50} = median effective dose)
- Lethality (LD_{50} = median lethal dose)
- Therapeutic Index = LD_{50} / ED_{50}

Φαρμακοδυναμικές παράμετροι

Time-dependent

PK/PD index: **f%Time > MIC**

b-lactams

Concentration-dependent

PK/PD index:

C_{max}/MIC,

aminoglycosides,

daptomycin,

Fluoroquinolones

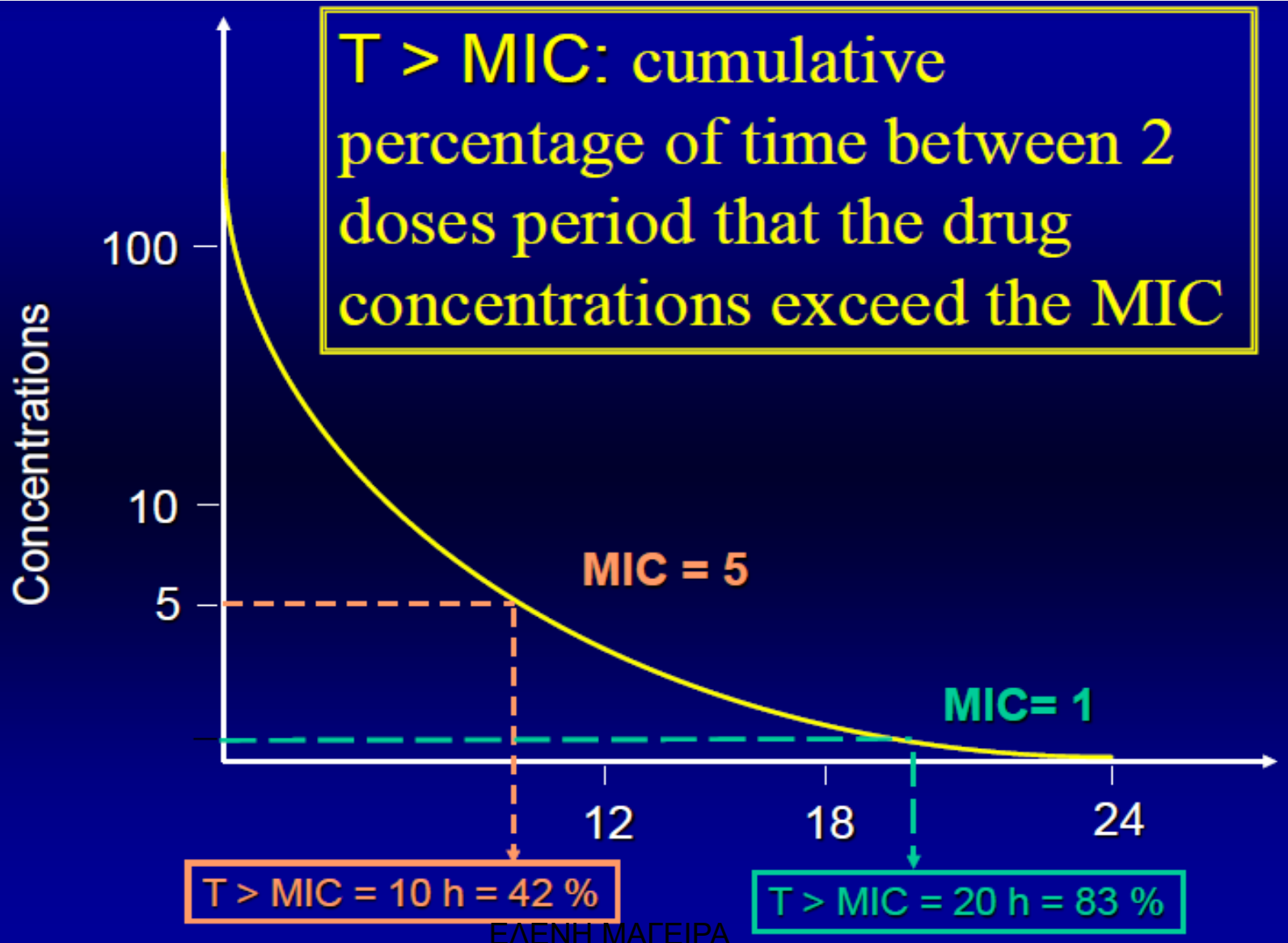
fAUC/MIC

glycopeptides,

macrolides,

fluconazole

Χρήσιμες φαρμακοδυναμικές παραμετροι



PK/PD index: η μικροβιολογική παράμετρος MIC

T/MIC, $fAUC_{0-24}/MIC$, fC_{max}/MIC

A. Ποσοτική γνώση της MIC βοηθά στη καθοδήγηση της δόσης (στοχευμένη θεραπεία)

Vancomycin HAP

if MRSA MIC 0.5 mg/l
If MRSA MIC 2 mg/l

$fAUC_{0-24}/MIC = 400$ (target ratio)

$AUC_{0-24} = 200$ mg/l/h

$AUC_{0-24} = 800$ mg/l/h

$C_{min} = 10$ mg/L

$C_{min} = 20-25$ mg/L ←

τοξικά όρια

αναζήτηση αλλού αντιβιοτικού

B. Ο διαχωρισμός **S** **R** **I**

When "S" does not mean success: the importance of choice of antibiotic and dose on clinical and economic outcomes of severe infection.

Gillespie EL, Kuti JL, Nicolau DP. *Conn Med*;2005;69(4):203-10.

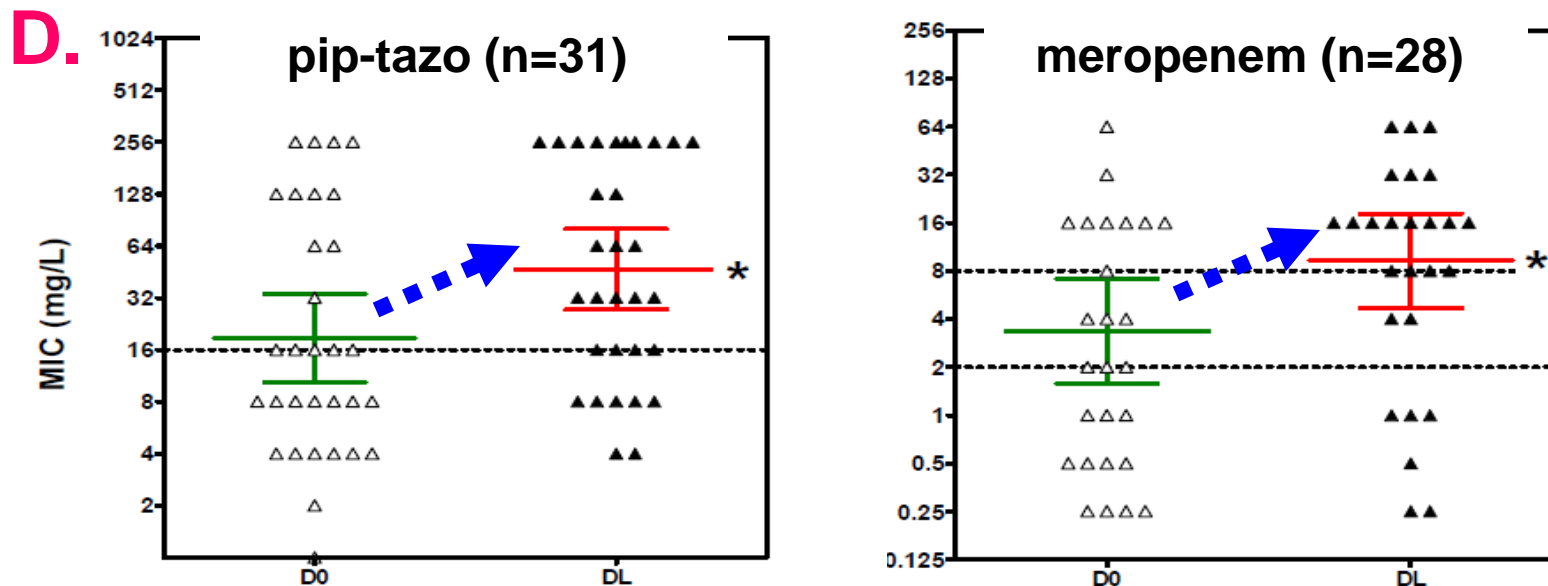
C. **EUCAST** **CLSI** **NCCLS**

Breakpoints: δεν προέρχονται υποχρεωτικά από αρρώστους
ΜΕΘ, οξέος πάσχοντες

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Roberts JA et al. *Lancet Inf Dis* 2014;14:489-509

PK/PD index: η μικροβιολογική παράμετρος MIC



**Μεταβολές της MIC (low-level resistance) κατά τη διάρκεια της θεραπείας
Ίδιος κλώνος *P. aeruginosa* in ICU patients HAP**

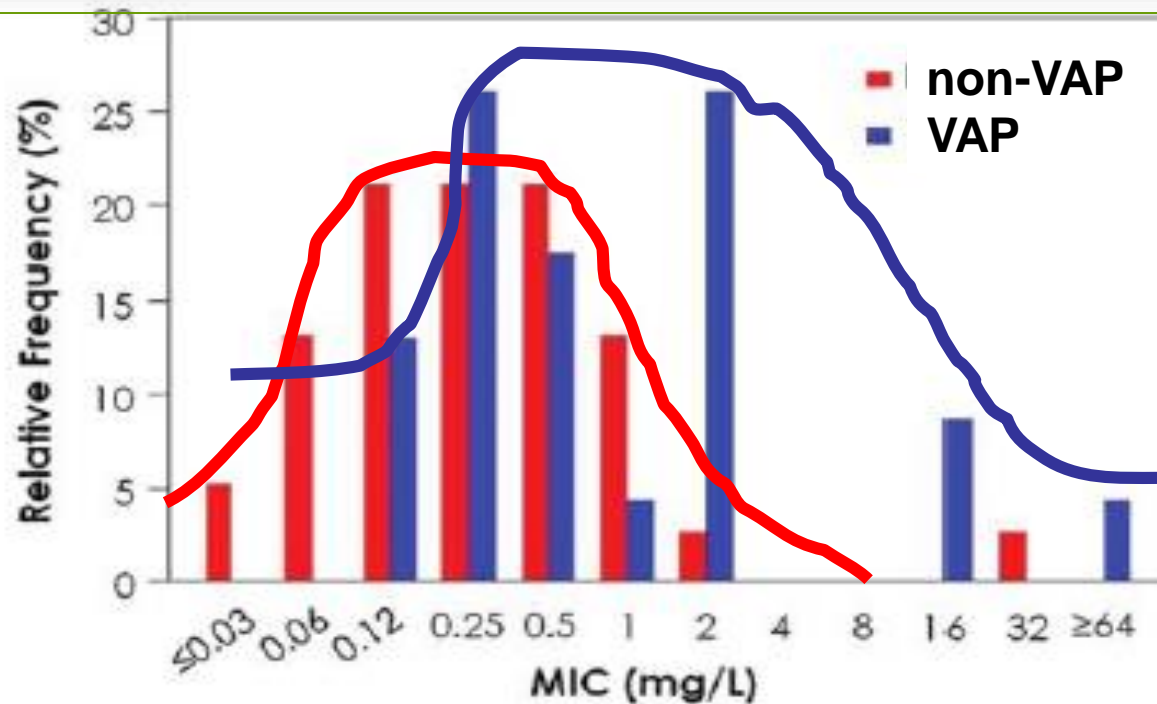
Riou et al. *Int J Antimicrob Agents*; 2010;36(6):513-22

E. DALI study Roberts J, et al. *CID* 2014; 58:1072-83

Limitations: 70% από τους 246 ασθενείς με λοίμωξη δεν είχαν τιμή MIC
Graig WA. *CID* 2014

PK/PD index: η μικροβιολογική παράμετρος MIC

F.



Η κατανομή της διακύμανσης της MIC διαφέρει ανάλογα με το είδος της λοίμωξης μεταξύ αρρώστων

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Ambrose PG et al. CID;2010;51(S1):S103–S110

Bhavnani SM et al. AAC;2012:1065–1072

- G.** Carbapenems και σχέση με την **MIC** στα συνεργικά σχήματα
“**carbapenem effect**” unlikely when their MICs are 16 g/ml

Τι πρέπει να λάβω υπόψιν πριν και
μετά την συνταγογράφηση των β-
λακταμικών αντιμικροβιακών

παράδειγμα

1. Φαρμακοκινητική μεταβλητότητα αρρώστου

Inter-individual variability

Intra-individual variability

- ✓ Σημαντική PK μεταβλητότητα για το ίδιο β-λακταμικό ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς αλλά και στον ίδιο τον άρρωστο π.χ. της ΜΕΘ

PK variability στους ασθενείς, πότε?

Absorption

Decreased perfusion of muscles, skin and splanchnic organs
Lower and **less reliable absorption** from per os, IV, IM SC

Distribution

Vasodilation and increased **vascular permeability**

Capillary leak syndrome and fluid shift from intravascular to interstitial space
Edema and **"third spacing"**

Infusion of fluids to maintain pressure

Hypoalbuminemia

Microvascular failure (tissue distribution decreases)

Renal elimination/Metabolism

Glomerular hyperfiltration, fluid resuscitation, vasopressin use

Reduced kidney perfusion and **acute kidney injury**

Decreased renal CL, potential need of renal replacement therapy

High inter-individual variability

Hepatic elimination/Metabolism

Reduced hepatic blood flow, liver failure, hypoproteinemia cholestasis,
hepatocellular injury

2.

Volume of distribution (Vd)

Υδρόφιλα και λιπόφιλα και Vd

Υδρόφιλα

General PK parameters

- Low Vd
- Predominant renal CL
- Low intracellular penetration

Examples:

- Aminoglycoside
- β -lactams
- Carbapenems
- Linezolid
- Glycopeptides
- Colistin
- Daptomycin

Λιπόφιλα

General PK parameters

- High Vd
- Predominant hepatic CL
- Good intracellular penetration

Examples:

- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Lincosamides
- Tigecycline
- Clindamycin

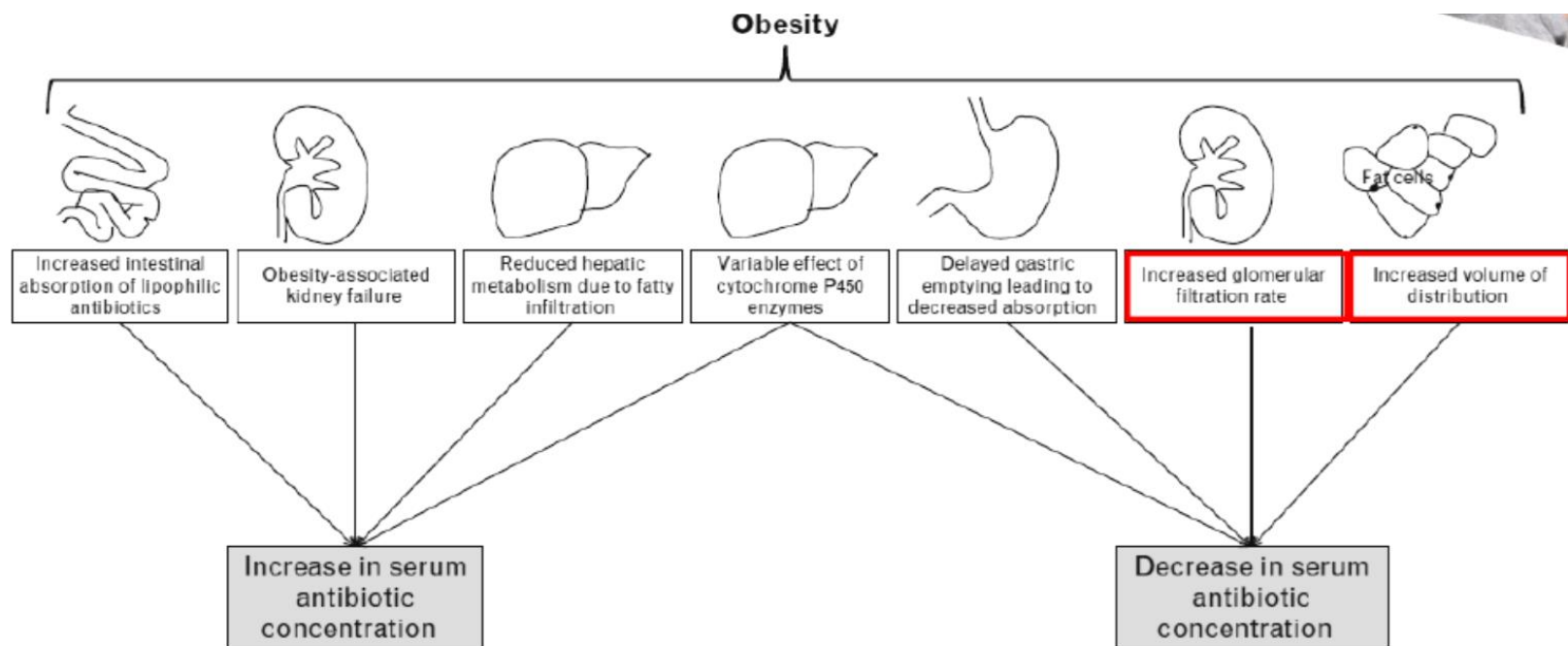
3. Obese patients (BMI>30)

- increases in adipose and lean masses
 - increase in blood volume
- increase the Vd** of both lipophilic and hydrophilic antimicrobials

- increased plasma concentrations of fatty acids and α 1-acid glycoprotein
- protein binding** may be modified

Obese patients

- increased kidney size and renal blood flow } present an **augmented renal clearance (ARC)**



ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Al-Dorzi et al, Curr Opin Infect Dis. 2014;27:165-73

4. Υπολευκωματιναιμία και δόση αντιμικροβιακού

Προσοχή:

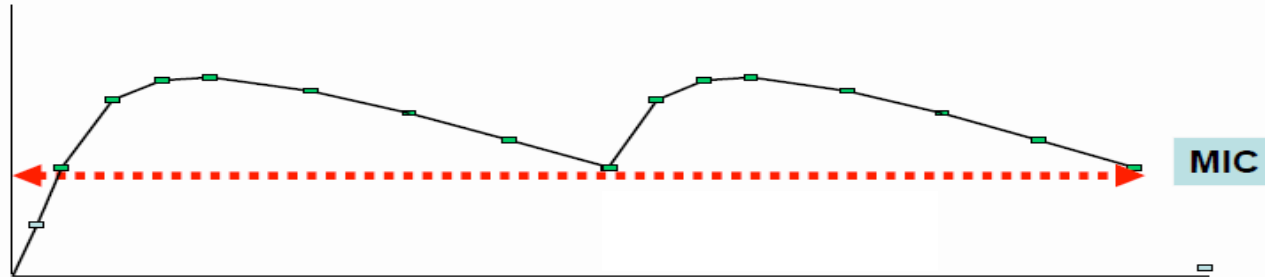
Συν χορήγηση κατασταλτικών: τροποποιούν επιπλέον την πρωτεϊνική δέσμευση των β-λακταμικών

5. PK/PD index: $\%fT > k \times MIC$

- ✓ **free plasma concentration** of beta-lactams > **multiple (“k”)** of the **minimum inhibitory concentration (MIC)** of the **causative bacteria** ($\%fT > k \times MIC$)

- ✓ **ECOFF**: που αντιστοιχεί στο ψηλότερο MIC για τους οργανισμούς που στερούνται φαινοτυπικά ανιχνεύσιμων μηχανισμών αντίστασης

5. PK/PD index: $fT \geq 4-8 \times \text{MIC} = 100\%$



πόσο πάνω από την MIC; 4-8 x the MIC (C_{ss}):
maximum kill rate

και για πόσο χρονικό διάστημα; 100 % Maximal
effect ICU Infections

$T > \text{MIC}$ to be bactericidal: 60-70% cephalosporins;
50% PCNs;
40% carbapenems

Target a steady state concentration of 4X MIC during continuous infusion

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

$$fT \geq 4 \times MIC = 100\%$$

fC_{min} τουλάχιστον >4x MIC απαιτείται για το καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα, ενώ φαίνεται να αποτρέπει την επιλογή ανθεκτικών υποπληθυσμών

fT ≥ 8 x MIC ???

- it is **useless, and even dangerous**, to exceed plasma free concentrations of beta-lactam antibiotics above eight times the MIC (i.e., %fT > 8× MIC).

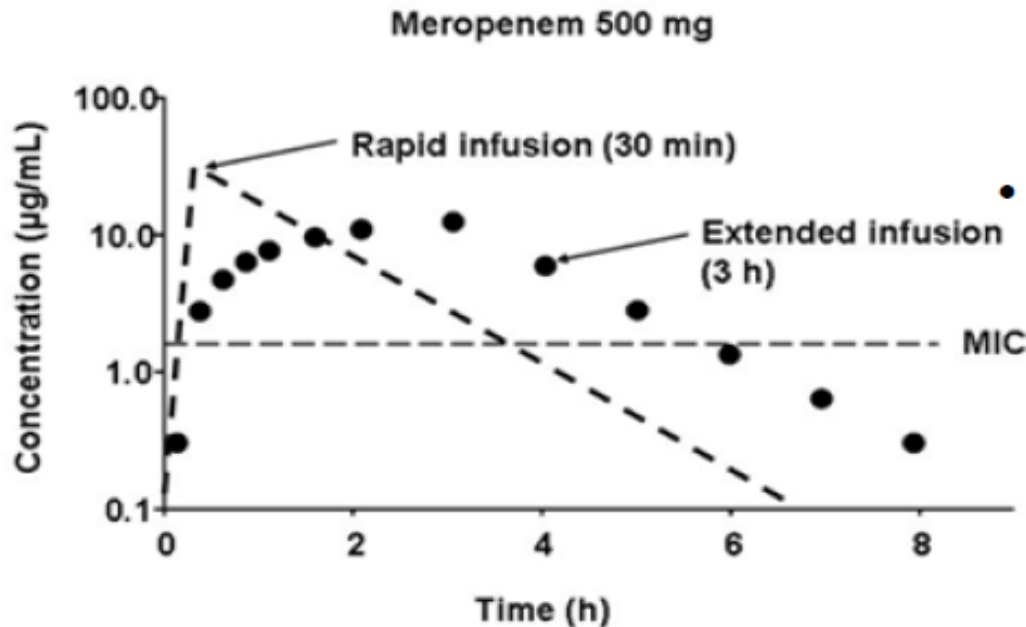
Table 1 Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G, from [67, 69, 70]

Beta-lactam	Relative pro-convulsive activity (reference: penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
<i>Penicillin G</i>	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

6. Prolonged or continuous infusions

A. for infections due to bacteria with **high MIC** in order to increase the probability **of achieving the PK-PD targets**

Prolonged or continuous infusions



β -lactam Pharmacodynamics

- %fT>MIC
 - Vary among β -lactam subclasses & organisms

- Provide maximal kill
- Utilization of optimal amount of drug
- Prolong utility of drug in clinical practice
- Overcome elevated MIC's

Παρατεταμένη χορήγηση (prolonged infusions) για τις β-lactams

Το όφελος μεγαλύτερο όταν:

- ✓ σε ασθενείς ΜΕΘ
- ✓ Gram (-) MDR λοίμωξη
- ✓ MICs υψηλά
- ✓ με συνοδό χορήγηση LD

Δεν προκύπτει όφελος όταν:

- ✓ δεν έχει βελτιστοποιηθεί η δόση χορήγησης ειδικά για MDR λοιμώξεις

[Arnold HM et al. Ann Pharmacother 2013.](#)

Προβλήματα :

- ✓ Vd, Clearance ποικίλει
- ✓ ανάγκη για παρακολούθηση αποτελεσματικότητας (TDM)
- ✓ β-lactams ασταθείς
temocillin > piperacillin > ceftazidime > cefepime ...
carbapenems are unstable (3–4h max)

Prolonged or continuous infusions

B. in critical care patients **with septic shock and/or a high severity score** in order to improve the clinical cure rate.

APACHE II score > 17

SoFA >9

Prolonged or continuous infusions

C. in critically ill patients **suffering from lower respiratory tract infections** in order to improve the clinical cure rate.

D. in critically ill patients **suffering from infections due to non-fermenting Gram-negative bacilli** in order to improve the clinical cure rate.

β -lactams are unstable molecules

temocillin > piperacillin > ceftazidime > cefepime ...
carbapenems are unstable (3–4h max)

• key: 37°C 25°C 4°C

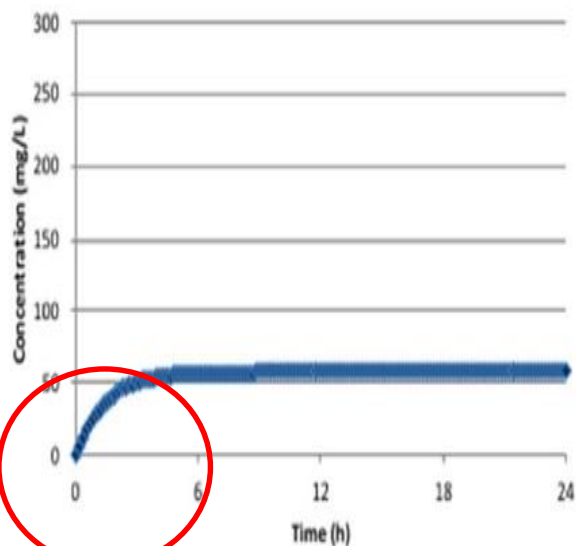
molecule	time (h)			
	≤ 6 h	12 h	24 h	> 24 h
penicillin G	■	■		■
ampicillin	■		■	■
oxacillin				■
piperacillin		■		■
temocillin			■	■
cefazolin			■	■
cefotaxime	■		■	■
ceftriaxone	■		■	■
ceftazidime		■	■	
cefepime		■	■	
imipenem	■		■	
meropenem	■		■	

EAENH MAFEIPA

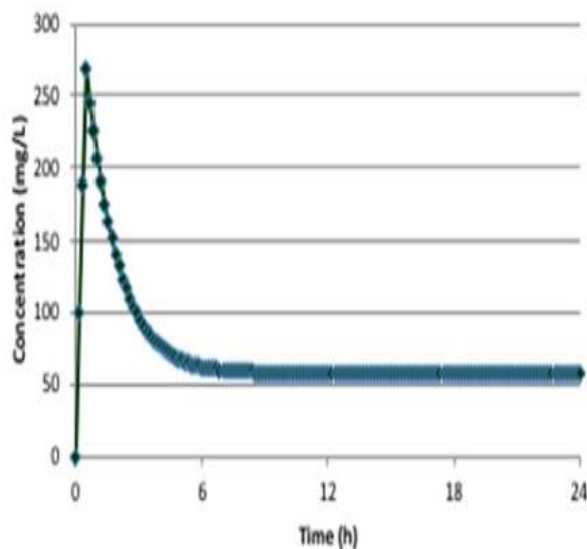
7. Loading dose in b lactams

Πριν την έναρξη της continuous or prolonged infusion

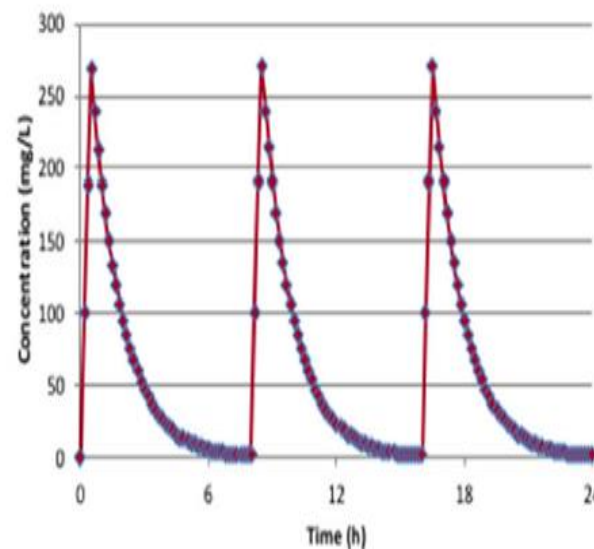
CI 12g/24h



Bolus 4g/30 min + CI



IA 4g x3/24h



achieves the greatest % fT \geq MIC

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Loading dose in b-lactams

Ναι αλλά ο άρρωστος έχει εγκαταστήσει νεφρική βλάβη και ανεπάρκειες οργάνων

θα χορηγήσω δόση εφόδου??

Η παρατεταμένη έγχυση για τις β- lactams απαιτεί:

- 1^ο Loading dose (πχ. Meropenem 2gr/30 min,
Pip-tazo 4,5gr/30min
Imipenem 1 gm/30 min)
- 2^ο Αμέσως μετά, συνεχή έγχυση για 3ώρες της κάθε δόσης
(πχ Meropenem 2gr q6h για 3 h έως max 8gr,
Imipenem 1gr over 2-3 hours to target up to MIC of 4 mg/L)

8. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of beta-lactam antibiotics in critical care patients

- Μετά-τραυμα, χειρουργείο, έγκαυμα
- Εξωσωματική κυκλοφορία
- ARC
- Sepsis
- Volumes of distribution (Vd)
- BMI>28
- Elderly
- CEFEPIME

Τί πρέπει να λάβω υπόψη :

Αίτια (πιθανά) φαρμακοκινητικής μεταβλητότητας του αρρώστου

Μεταβολές του όγκου κατανομής (V_d)

Κάθαρση κρεατινίνης

Augmented Renal Clearance (ARC)

Αυξημένο BMI

Albumin

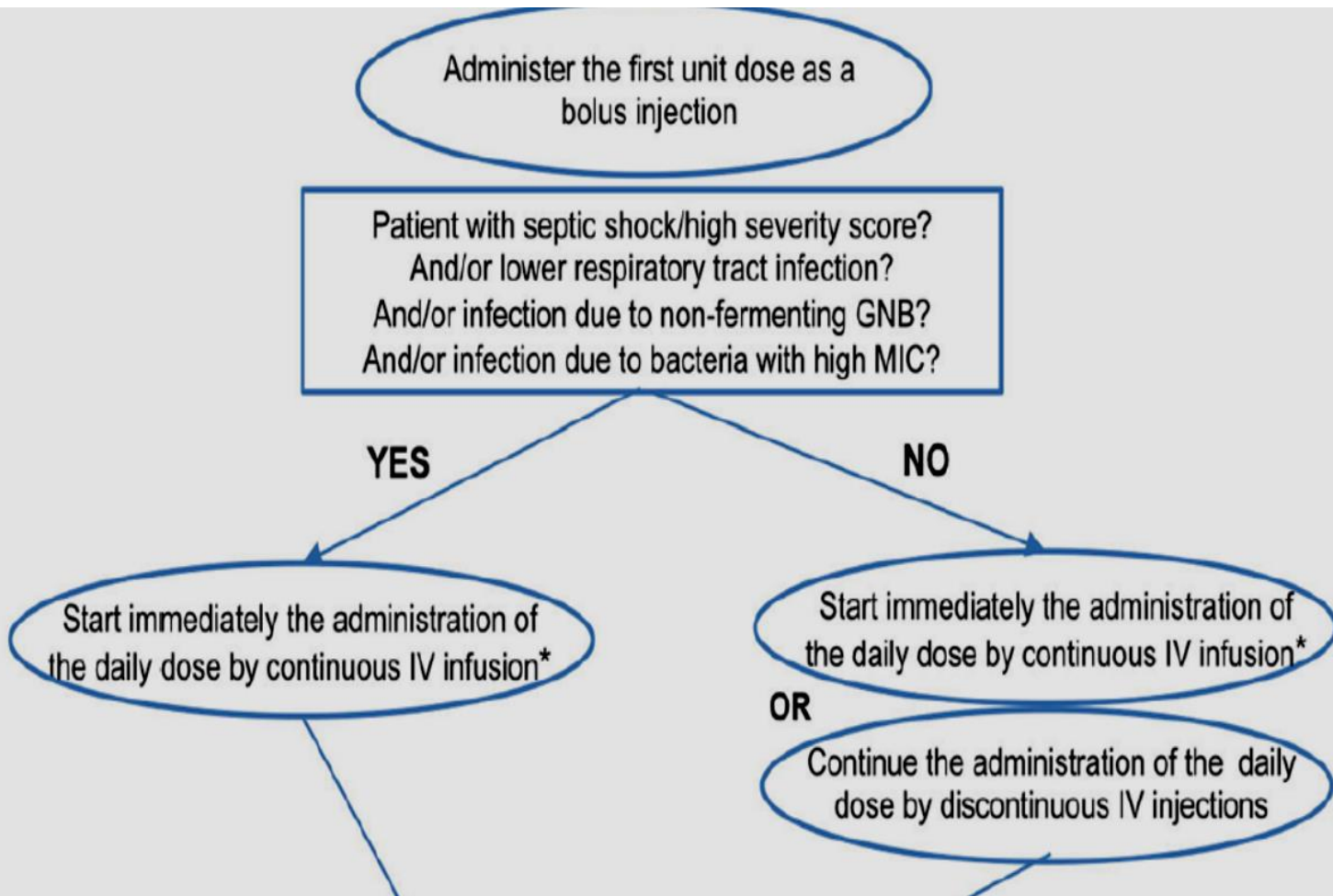
Τί πρέπει να κάνω:

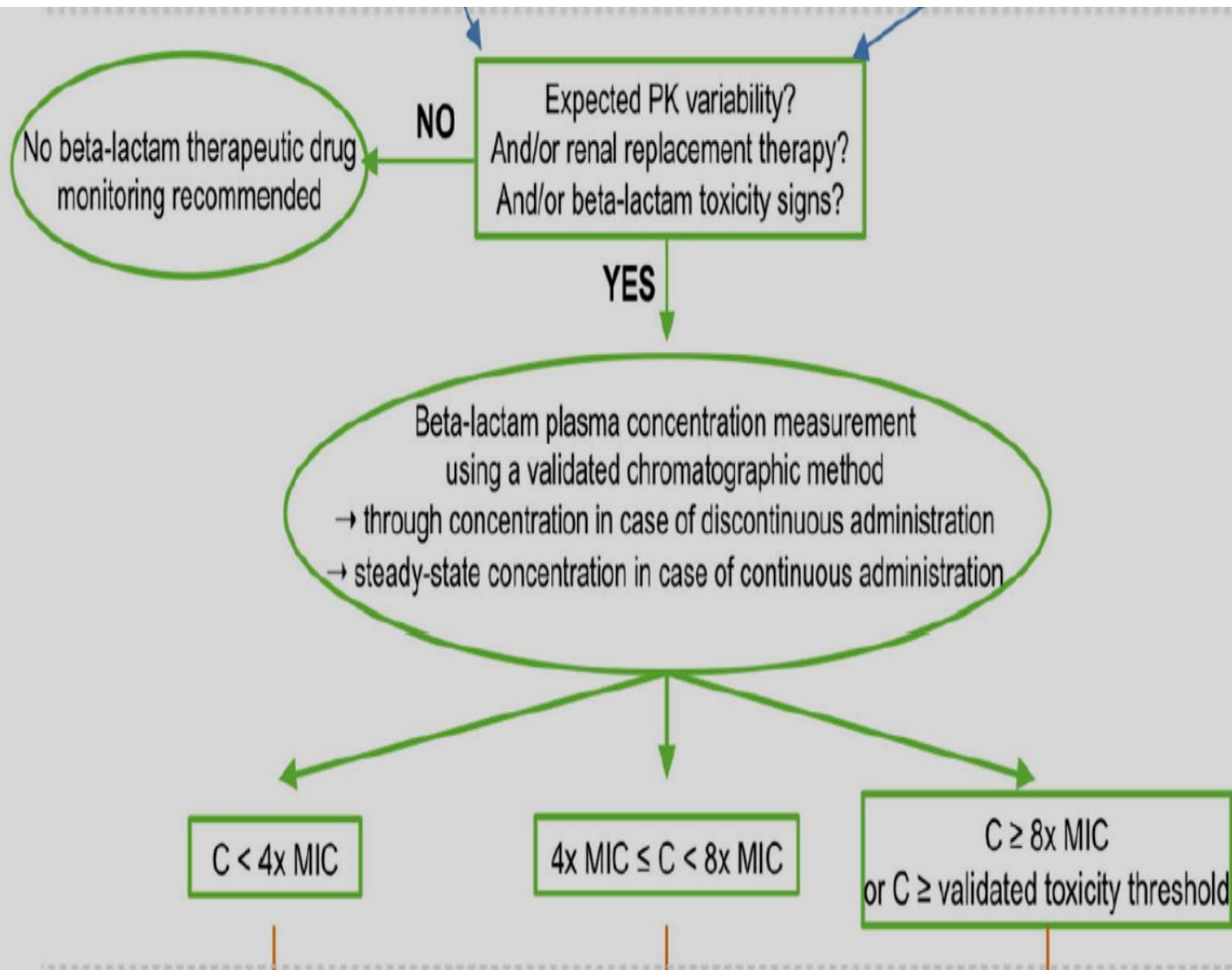
Loading dose in b-lactams – χρόνος έγχυσης

$\%fT > 4-8 \times \text{MIC}$

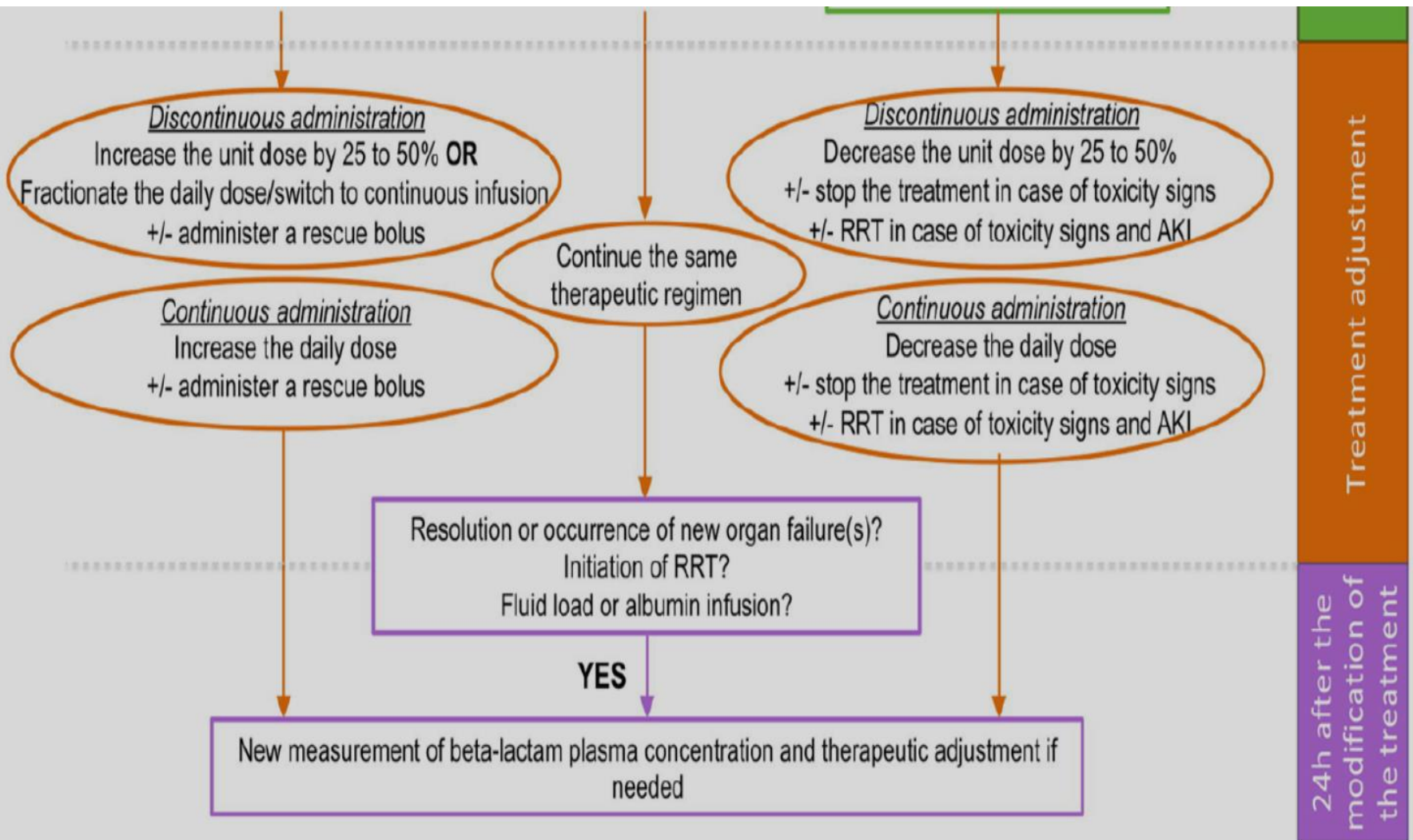
Prolonged or continuous infusions

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)





After 24-48h of treatment



Δεν επιτυγχάνεται η θεραπευτική συγκέντρωση β- λακταμικών

1. Αυξανω την συχνότητα των δόσεων ή συνεχή χορηγηση με την ιδια ημερησια δωση
2. ή αυξάνω τη δόση 25 to 50% χορηγώντας με τον παραδοσιακο τροπο διατηρωντας την ιδια συχνότητα χορηγησεων

Ο άρρωστος απαιτεί από το γιατρό :

εξατομίκευση





σας ευχαριστώ

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ