

Αρχές φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής αντιβιοτικών

Ελένη Ε. Μάγαιρα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας

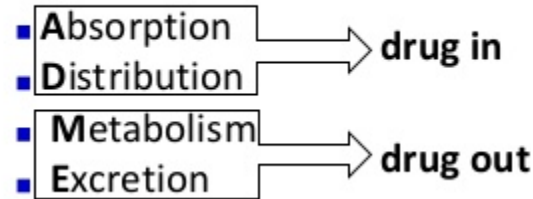
Α΄Κλινική Εντατικής Θεραπείας - Ιατρικής Σχολής

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ELENI MAGIRA

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

Γιατί έμφαση στη δόση των αντιμικροβιακών;

Εξαιρετικό ενδιαφέρον γιατί:

- Η δόση των αντιμικροβιακών **δεν τιτλοποιείται** 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)

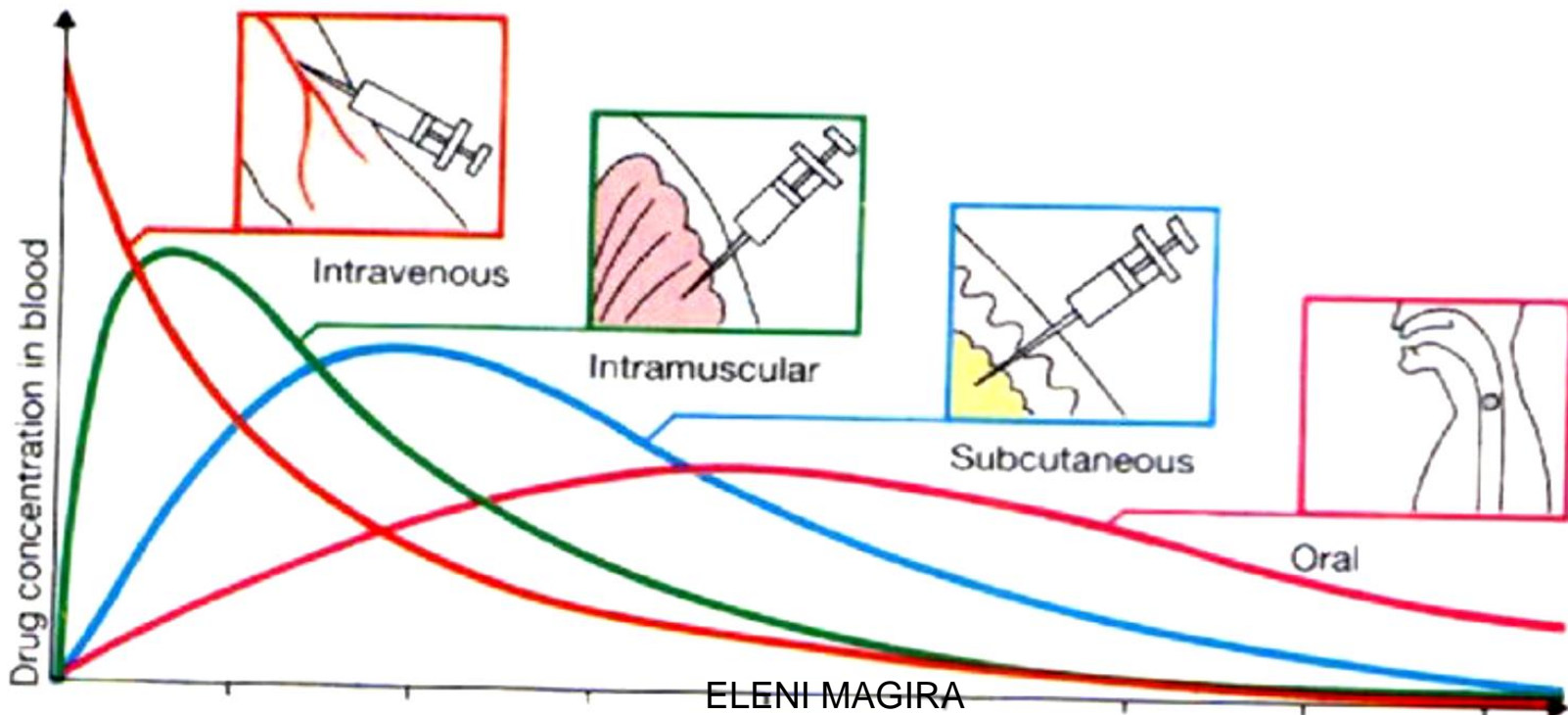
ούρα
Κόπρανα
ηπαρ
μεταβολίτες
ιδρωτας

αποτέλεσμα

pharmacodynamics
toxicodynamics

Χορήγηση

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

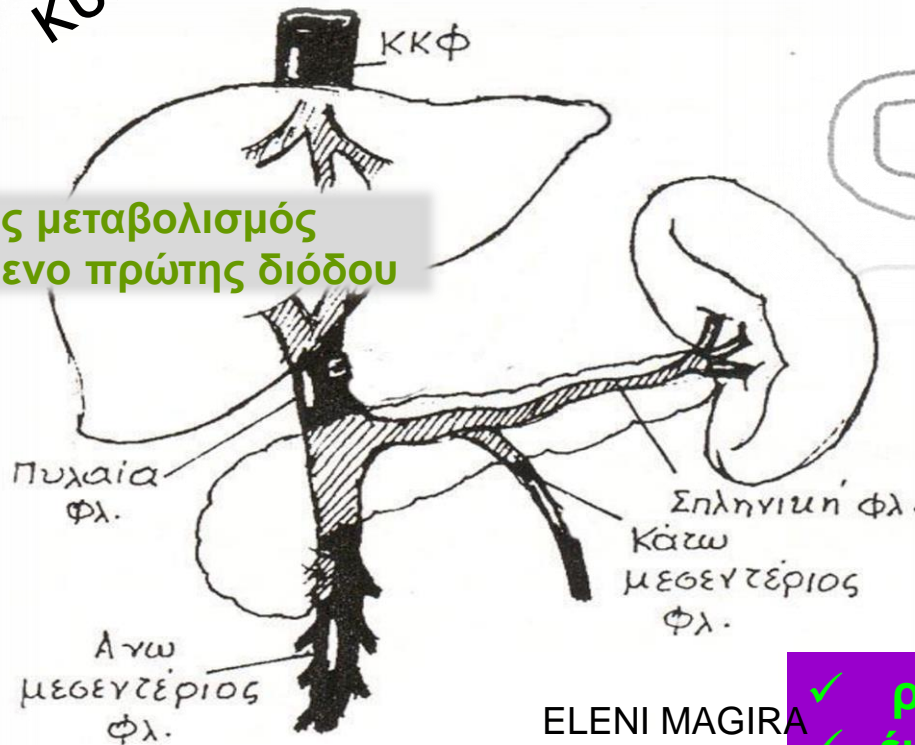


Απορρόφηση (Absorption)

per os χορήγηση

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

πιθανός μεταβολισμός
φαινόμενο πρώτης διόδου



↓ pH

↑ pH

Λεπτό εντερο:

- αυξημένη απορρόφηση
- περισσότερος χρόνος για απορρόφηση

ELENI MAGIRA

✓ ρυθμός απορρόφησης
✓ έκταση της απορρόφησης

Απορρόφηση (Absorption)

A. Slow Absorption

Rectal	5-30 min
Oral	30-90 min
Transdermal	min to hours
Nasal Mucosa (e.g. insufflated)	

B. Faster Absorption

- Intravenous 30-60 sec
- Intraosseous 30-60 sec
- Endotracheal 2-3 min
- Inhalation 2-3 min
- Sublingual 3-5 min
- Intramuscular 10-20 min
- Subcutaneous 15-30 min
- Intracerebroventricular (into brain ventricles)

Απορρόφηση (Absorption)

Γενική αρχή: Όσο πιο γρήγορη είναι η απορρόφηση, τόσο πιο γρήγορη έναρξη της δράσης, τόσο υψηλότερη είναι η εθιστικότητα, αλλά τόσο μικρότερη η διάρκεια

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, εκβάλλουν 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

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)

Β-λακτάμες

Υδρόφιλα

B-lactams

Penicillins

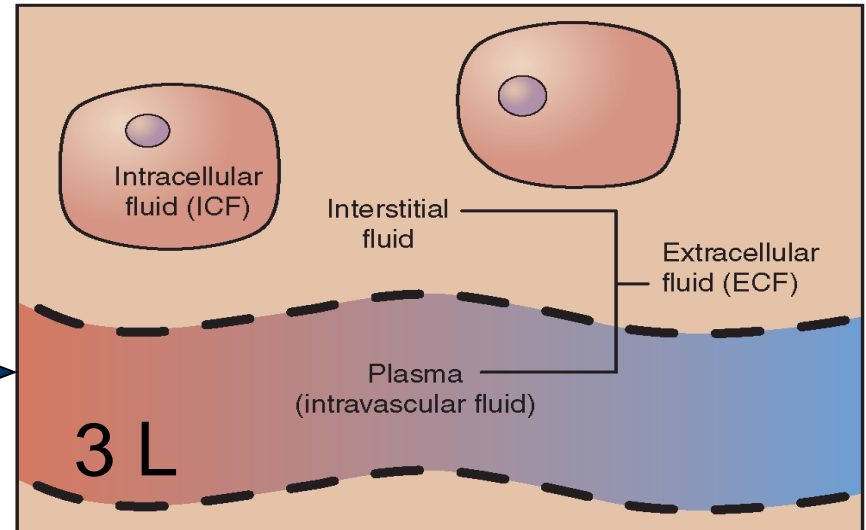
Cephalosporins

Carbapenems

Daptomycin

Aminoglycosides

Colistin



Αντιμικροβιακά που **κατανέμονται**
εξολοκλήρου στο πλάσμα-Intravascular Fluid

ΠΡΟΒΛΗΜΑ όταν

- Υπερφόρτωση με υγρά
- Αύξηση της καρδιακής παροχής
- Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής
- Υπολευκωματαιμία

Αύξηση του όγκου κατανομής

ELENI MAGNI **Volume of distribution (VD)**

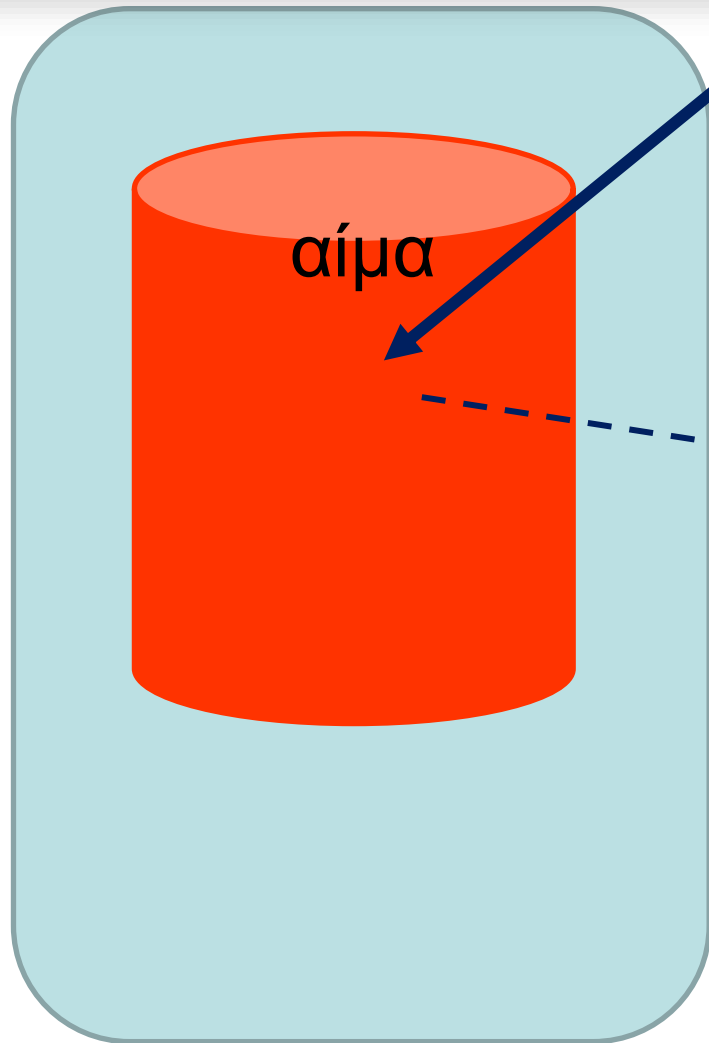
Volume of distribution (Vd)

Κύρια φαρμακοκινητική παράμετρος

Εκφράζει τον υποτιθέμενο όγκο τον οποίο θα έπρεπε να καταλαμβάνει το φάρμακο εάν ήταν διανεμημένο παντού με την ίδια συγκέντρωση

$$Vd = \frac{\text{ολική ποσότητα φαρμάκου που χορηγήθηκε}}{\text{συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα}}$$

Volume of distribution (Vd)



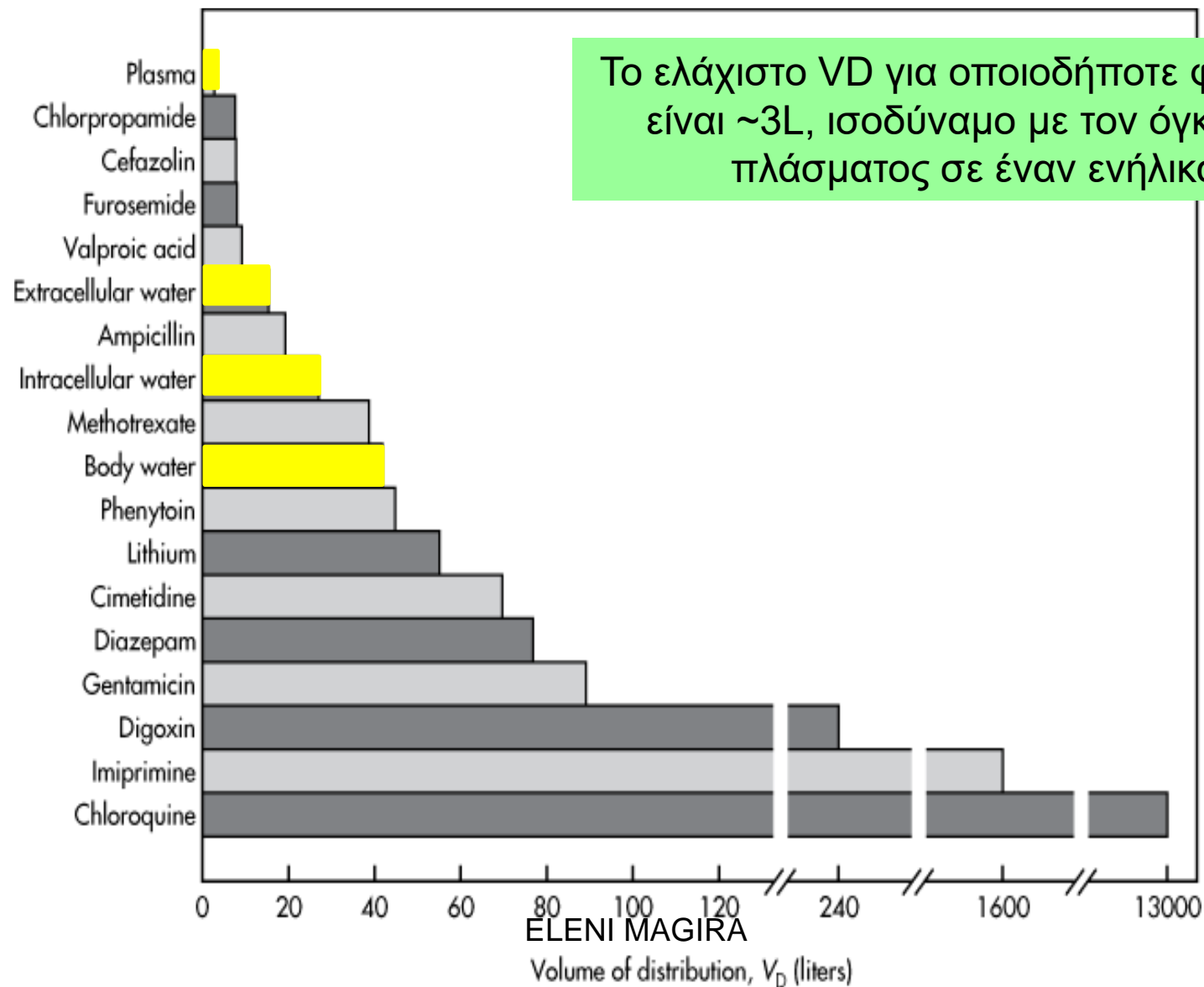
Χορήγηση 1000mg iv.

Συγκέντρωση στο πλάσμα 50mg/L

$$Vd = \frac{1000 \text{ (dose)}}{50 \text{ (plasma concentration)}} = 20L$$

Vd: **χρήση στον υπολογισμό της δόσης του φαρμάκου ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή συγκέντρωσή του στο πλάσμα**

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
- Καταλληλα για extracellular infections πχ. βακτηραιμία

- 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 (εξαίρεση 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 βακτηραιμία

Όγκος κατανομής (V_d) και η σημασία του

Antibiotics that Stay in Extracellular Fluid ($V_d < 0.3$ L/kg)	Drugs that Distribute into Total Body Water ($V_d 0.7-1$ L/kg)	Drug with High Distribution to Tissues ($V_d > 1$ L/kg)
<ul style="list-style-type: none">- Aminoglycosides- Beta-lactams- Penicillins- Cephalosporins- Carbapenems- Daptomycin	<ul style="list-style-type: none">- Clindamycin- Linezolid- Metronidazole- Vancomycin	<ul style="list-style-type: none">- Colistin- Fluoroquinolones- Macrolides- Azithromycin- Clarithromycin- Tigecycline

Δόση εφόδου (LD), $\uparrow V_d$, AKI

- ✓ Καμία τροποποίηση της LD σε νεφρική βλάβη ή CVVHD
- ✓ **Loading dose** = desired peak concentration (mg/L) \times volume of distribution (L)

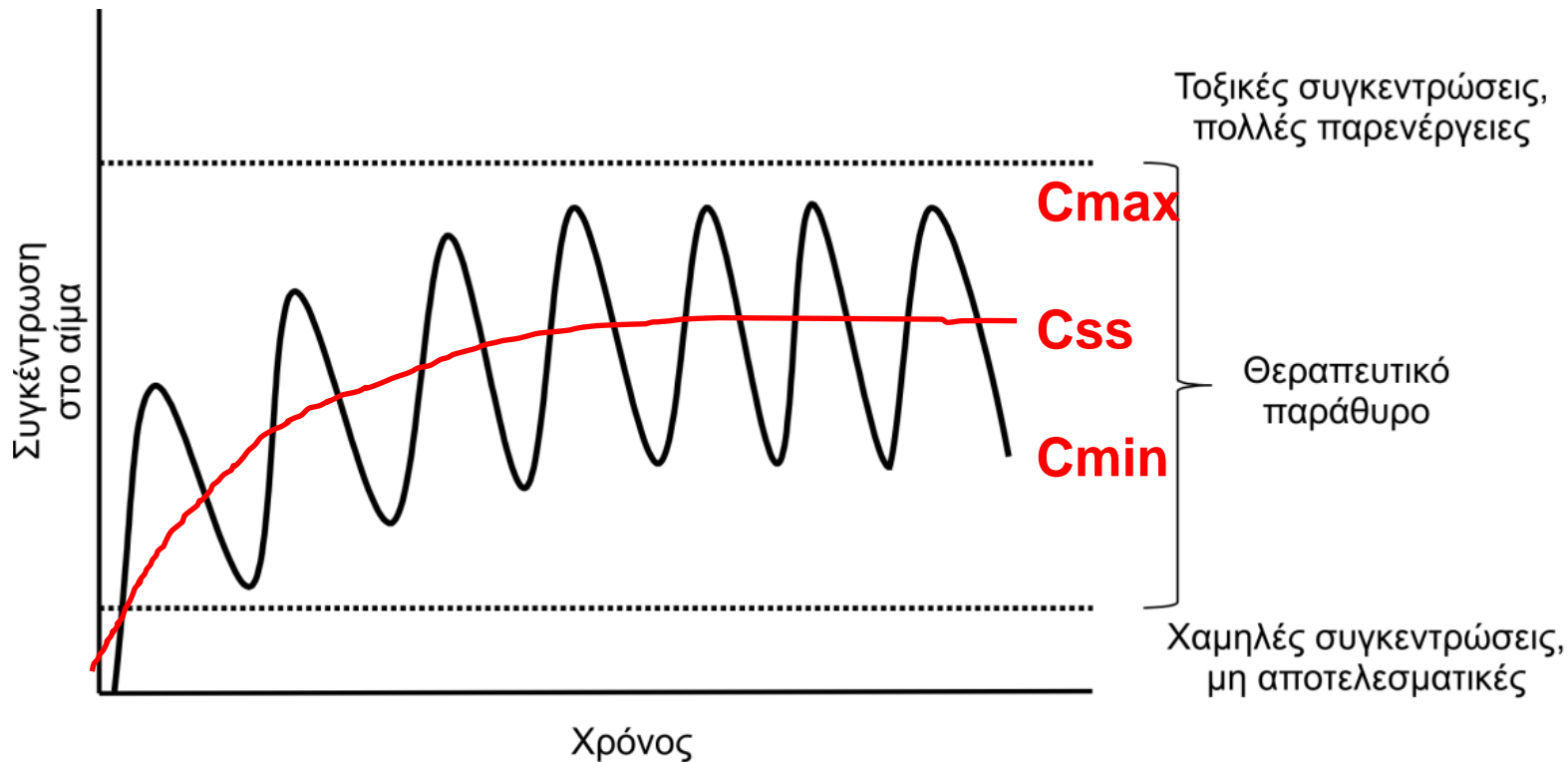
Στόχος να επιτευχθεί **C_{ss} – steady state**

Συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{ss}) **την κρίσιμη**

1^η ημέρα της λοίμωξης

Συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης (C_{ss})

Ρυθμός εισόδου = Ρυθμός εξόδου



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

Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) 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}

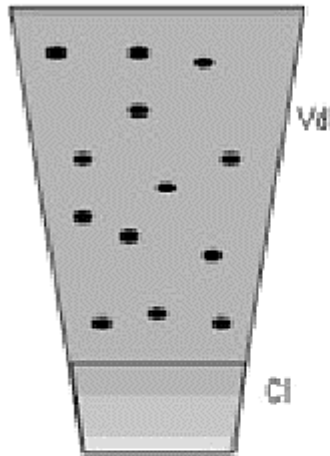
Αν ένα φάρμακο έχει μακρύ $t_{1/2}$, η επίτευξη του **target steady state** γρηγορότερα γίνεται με τη χορήγηση LD

$t_{1/2}$ ενός φαρμάκου αυξάνεται

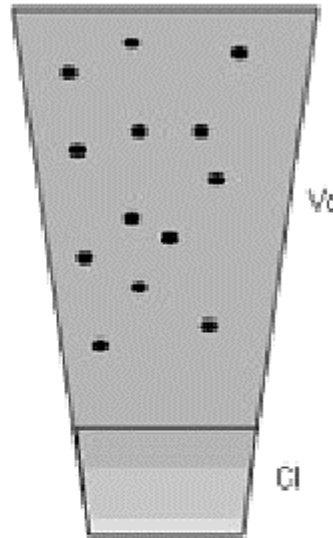
- ↓ ροή του πλάσματος στους νεφρούς π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιμορραγία, σηπτική καταπληξία
- ↑ ο όγκο κατανομής ενός φαρμάκου (δεύτερου φαρμάκου που εκτοπίζει το πρώτο από την αλβουμίνη)
- ↓ νεφρική κάθαρση, π.χ. σε νεφρική νόσο.

Η βαρύτητα της νόσου επηρεάζει τον όγκο κατανομής

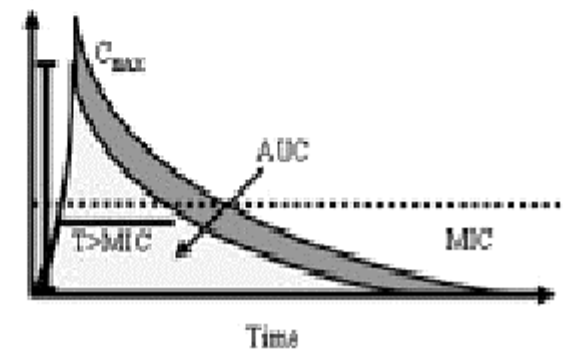
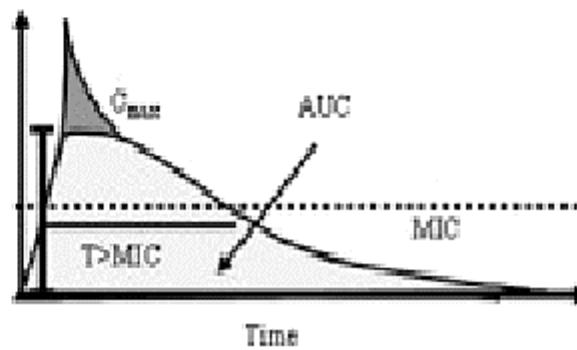
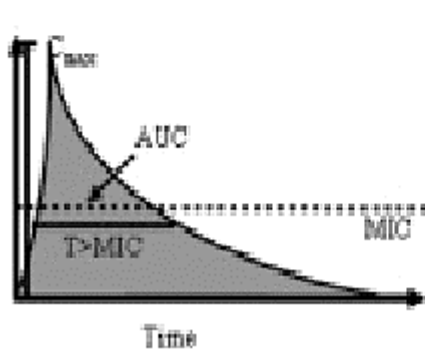
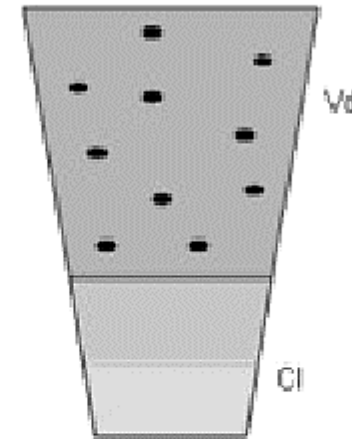
Healthy



Organ Failure



Sepsis

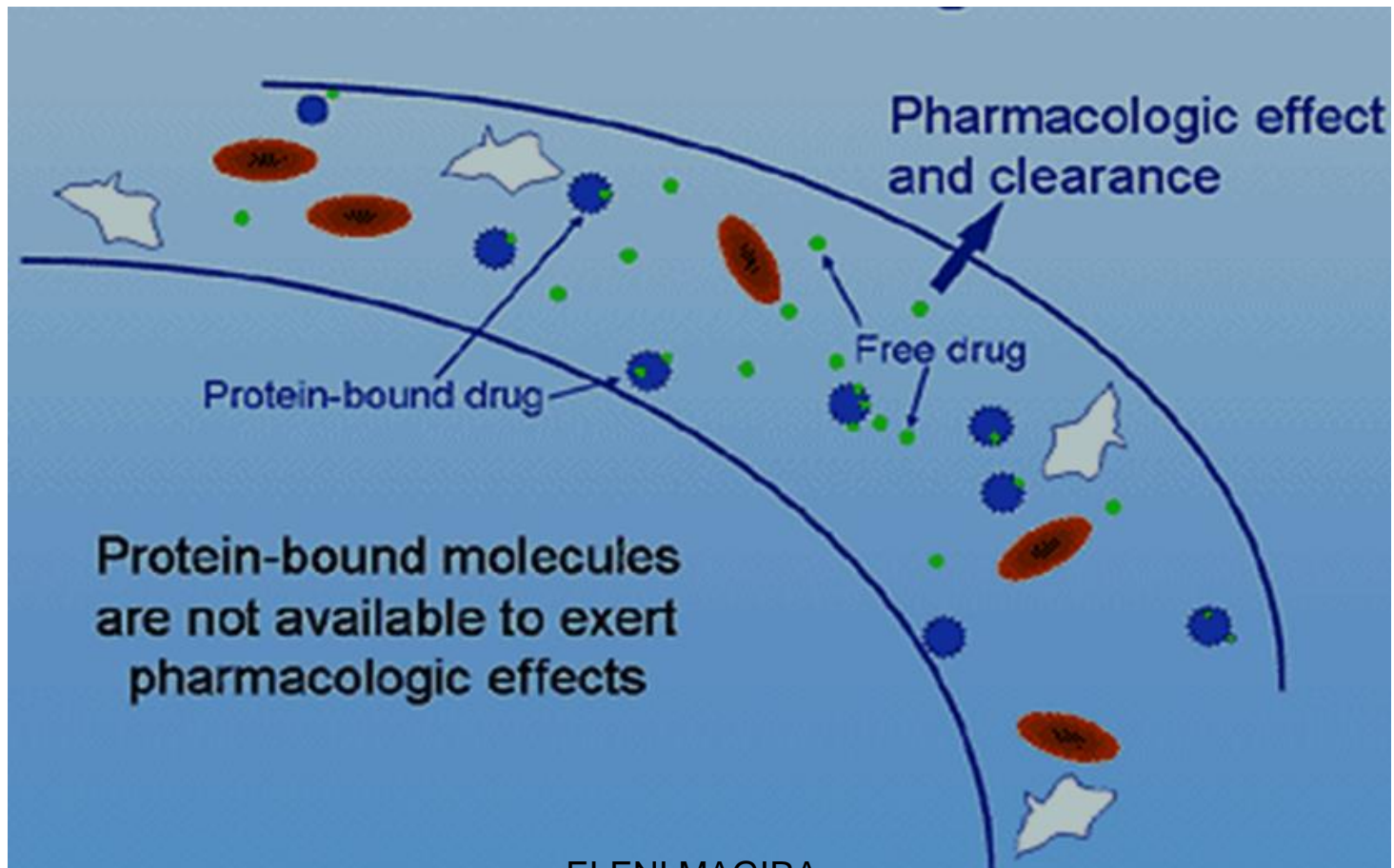


ICU patients present pharmacokinetic changes of antibiotics that may alter bacterial

ELENI MASIRA

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%

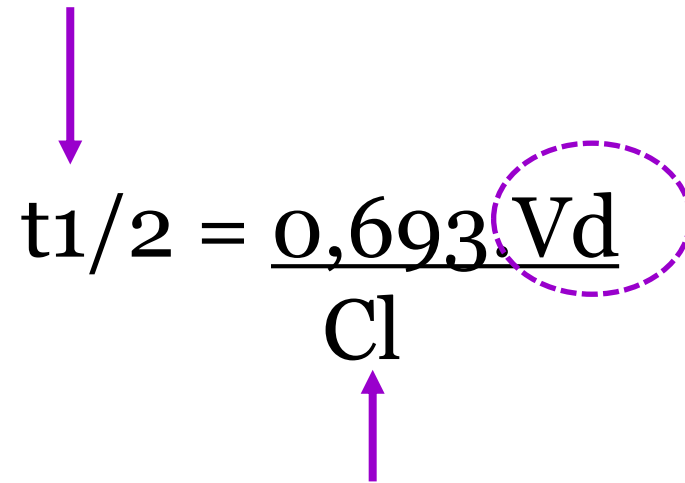
ELENI MAGIRA

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%)

Απομάκρυνση του φαρμάκου-Κάθαρση- Clearance


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

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

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
- renal blood flow follow cardiac output

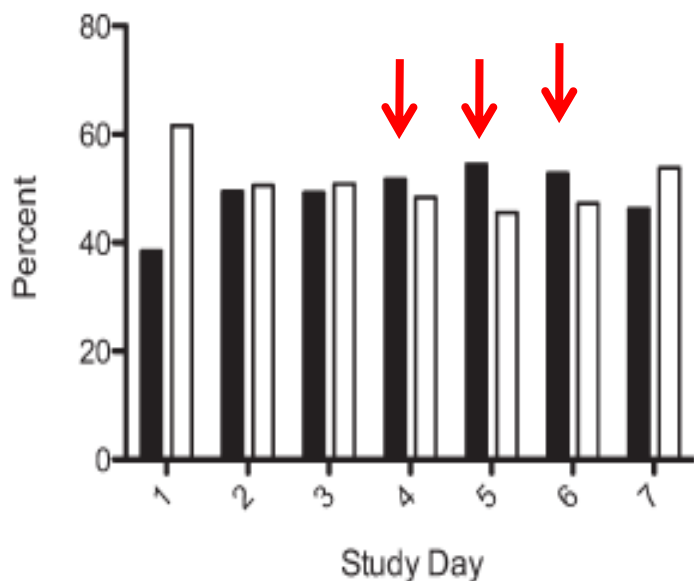
αύξηση αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων, αύξηση GFR

(high cardiac output associated with increased renal blood flow)

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

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



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

Συμπεράσματα

- Σημαντικός αριθμός ασθενών ΜΕΘ παρουσιάζουν ARC τις πρώτες 7 μέρες

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)
- (or Low APACHE II or high systolic)

	ARC Scoring System ⁵	ARCTIC ⁶ (for trauma patients)
Criteria	Age \leq 50 years old: 6 points Trauma: 3 points SOFA \leq 4: 1 point	Serum creatinine <62 μ mol/L: 3 points Sex: male: 2 points Age <56 years old: 4 points Age 56–75 years old: 3 points
Interpretation	0–6 points: low risk 7–10 points: high risk	<6 points: low risk >6 points: high risk

ARC, augmented renal clearance; ARCTIC, augmented renal clearance in trauma intensive care.

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

Κλινική αξία του ARC

- Οποιοδήποτε φάρμακο καθαρίζεται μέσω ούρων επηρεάζεται από την ARC
- ARC σε αυτές τις περιπτώσεις ελαττώνει 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

Αντιμικροβιακά ιδιαίτερα ευάλωτα στο ARC

β- lactams
aminoglycosides
vancomycin
quinolones

Αντιμικροβιακά ιδιαίτερα ευάλωτα στο ARC

Drug	Normal dose (normal GFR) (Mensa 2017)	Dose suggested for ARC ⁴	Special cases
levofloxacin	500 mg/24 h iv	750 mg/24 h iv	For infections due to <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> and <i>S. aureus</i> 1000 mg/24 h iv
Cefepime	1–2 g/8–12 h iv	2 g/8 h iv	>8 g/day may be necessary to achieve the therapeutic goal
Meropenem	0,5–1 g/6–8 h iv	2 g/8 h iv	
Piperacillin-tazobactam	2–4 g/6–8 h iv Maximum dose 4 g/4 h iv	4.5 g/4–6 h	36 g/day may be necessary to achieve the therapeutic goal
Vancomycin	15–20 mg/kg/8–12 h iv Maximum dose 4 g/day	45 mg/kg/day in 3 doses or continuous infusion	Based on nomogram and ARC stratification: If mild ARC (CrCl 130–150 mL/min/1.73 m ²) give the highest doses usually recommended If moderate ARC (CrCl 150–200 mL/min/1.73 m ²) give between 3–4 g/day If high ARC (CrCl 200–250 mL/min/1.73 m ²) give between 4–4.5 g/day If very high ARC (CrCl 250–300 mL/min/1.73 m ²) give between 4.5–5.5 g/day

In the case of aminoglycosides, it is recommended to shorten the interval of administration to 18 h instead of using daily administration

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

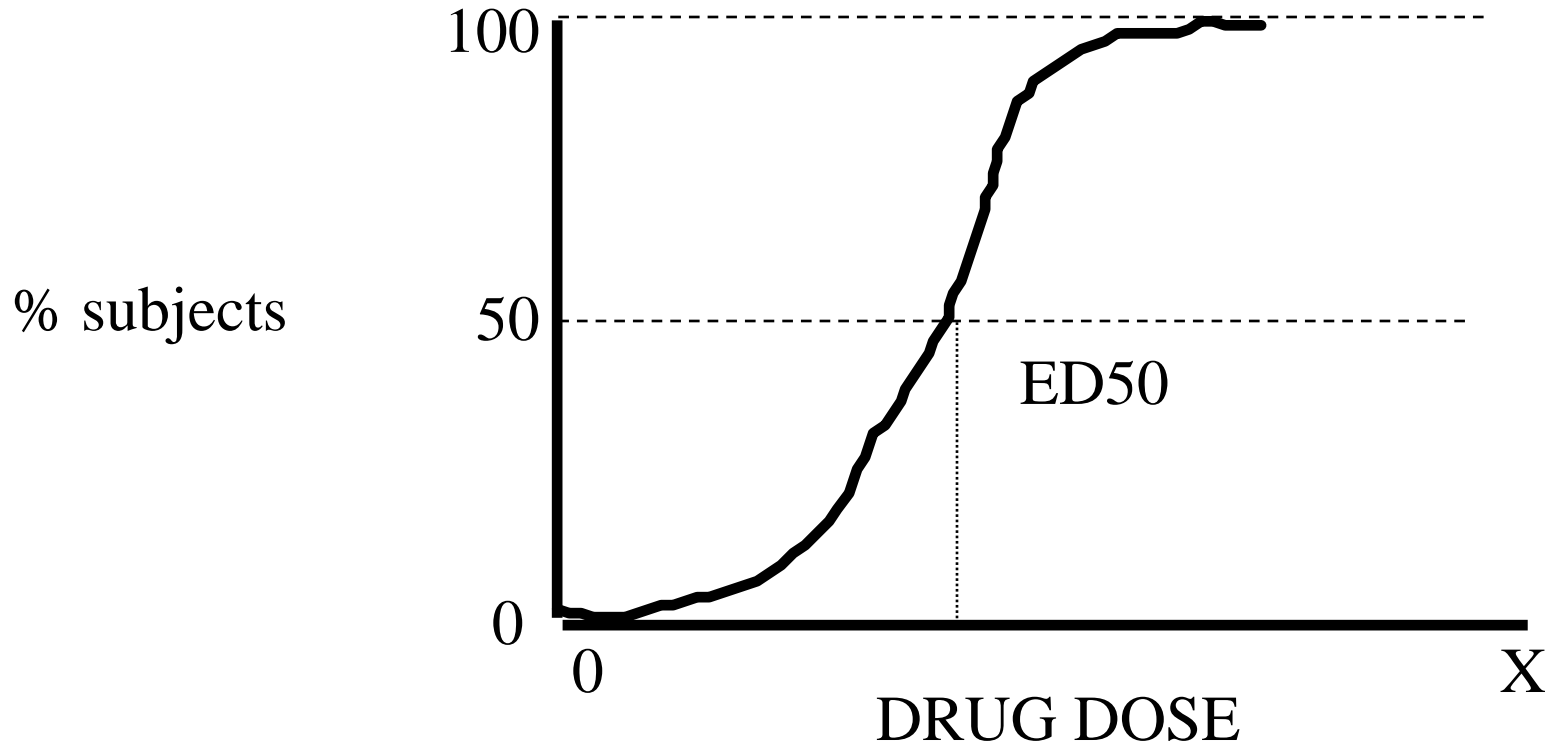
απομάκρυνση (Excretion)

ούρα
Κόπρανα
ηπαρ
μεταβολίτες
ιδρωτας

αποτέλεσμα

pharmacodynamics
toxicodynamics

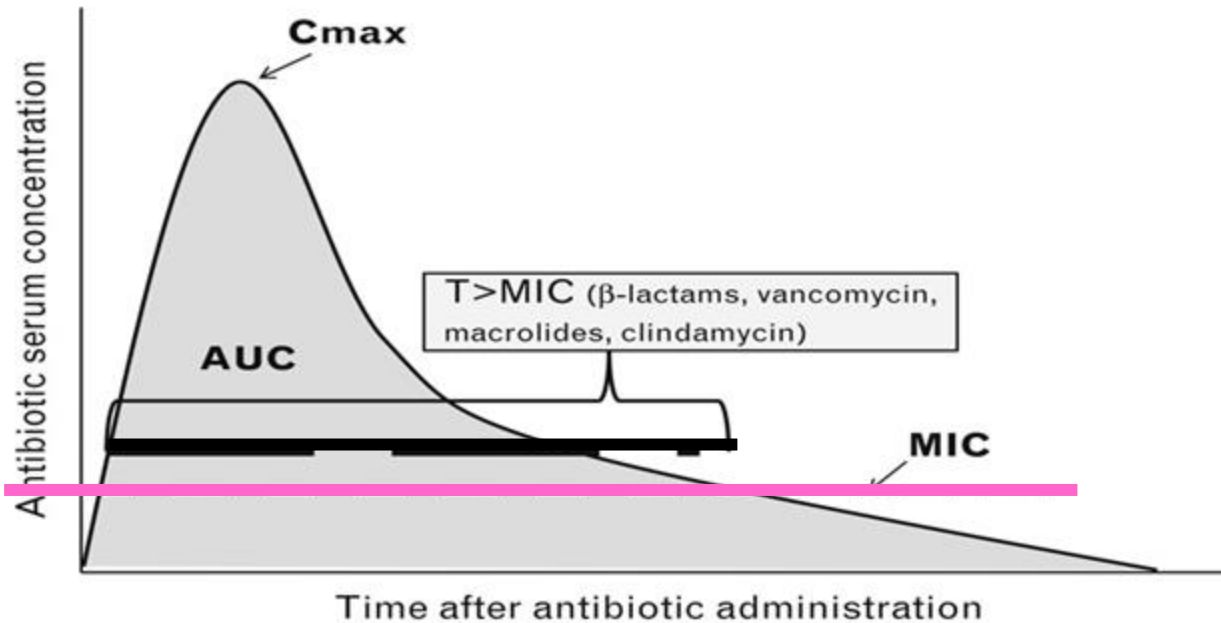
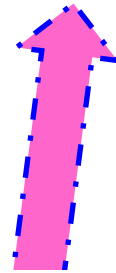
Φαρμακοδυναμική (PD): αποτελεσματικότητα / τοξικότητα



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

Φαρμακοδυναμική παράμετρος β-λακταμικών

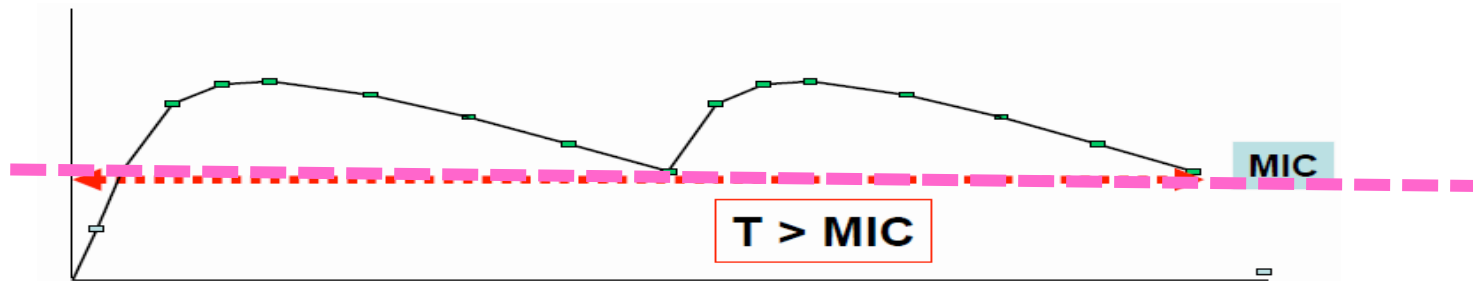
b-lactams: $f\%Time > MIC$



Η μικροβιολογική παράμετρος MIC

- ✓ Ποσοτική γνώση της MIC βοηθά στη καθοδήγηση της δόσης
- ✓ **SS/ IS (Susceptible, standard/increasing dosing regimen) R**
"S" δεν είναι ταυτόσημο με ίαση
ενώ, R ακόμη και βελτίωση και επιβίωση
- ✓ **EUCAST CLSI NCCLS**
Breakpoints: όχι υποχρεωτικά από αρρώστους ΜΕΘ
- ✓ **Μεταβολές της MIC κατά τη διάρκεια της θεραπείας**
- ✓ Carbapenems και σχέση με την **MIC στα συνεργικά σχήματα**
“**carbapenem effect**” unlikely when their MICs are 16 g/ml

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

ELENI MAGIRA

%fT \geq 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

b-lactams are unstable molecules

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

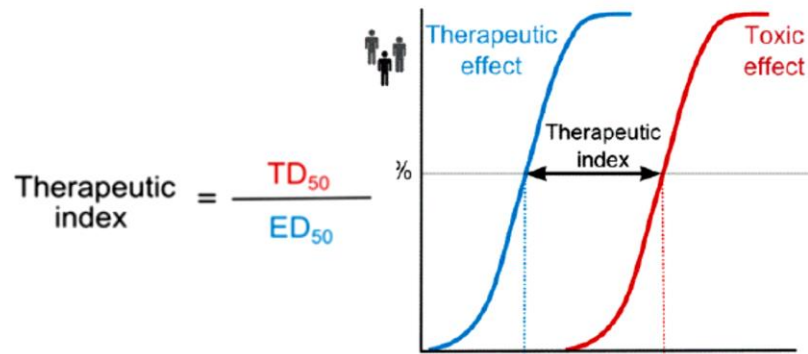
• key: 37°C 25°C 4°C

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

ELENI MAGIRA

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of beta-lactam στην ΜΕΘ

Γιατί?



- ✓ Μεταβολές στην κλινική εικόνα
- ✓ Θεραπευτική αποτυχία
- ✓ Τοξικότητα

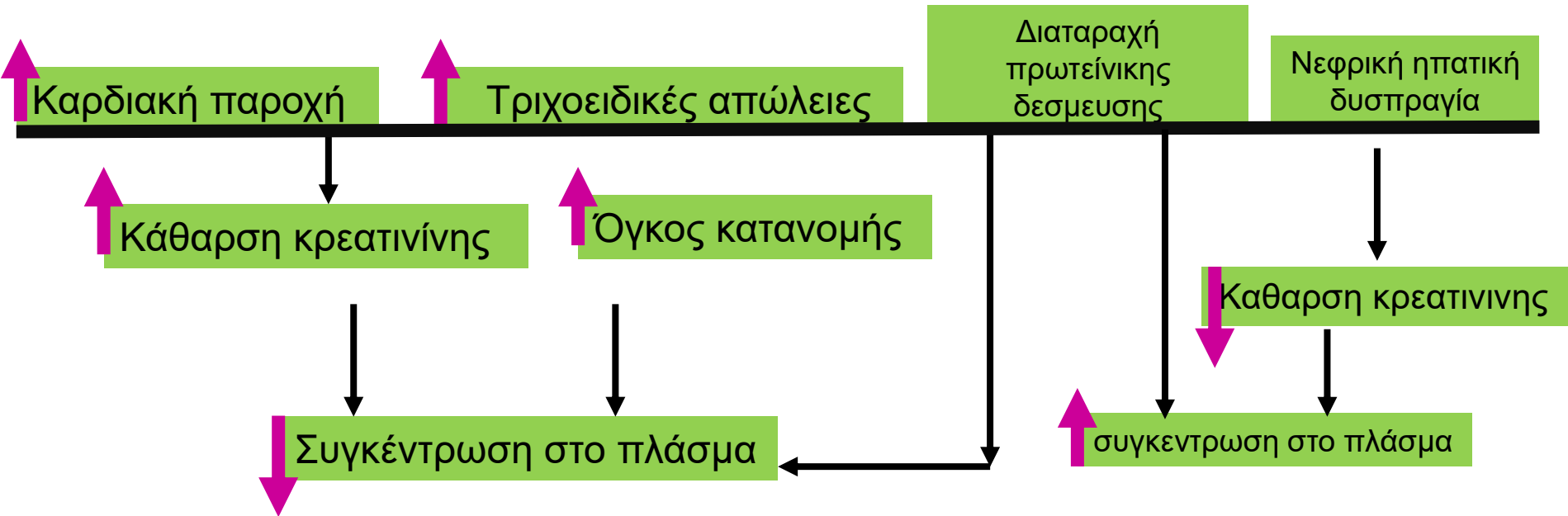
- ✓ στενό θεραπευτικό παράθυρο
- ✓ **φαρμακοκινητική μεταβλητότητα**
- ✓ καθορισμός target concentration

Πότε?

όταν σε συνεχή/παρατεταμένη έγχυση → C_{ss}

όταν με το συμβατικό τρόπο → C through

ΜΕΘ



ΜΕΘ

Καρδιακή παροχή

Τριχοειδικές απώλειες

Διαταραχή πρωτεϊνικής δεσμευσης

Νεφρική ηπατική δυσπραγία

Κάθαρση κρεατινίνης

Όγκος κατανομής

Καθαροση κρεατινίνης

Συγκέντρωση στο πλάσμα

συγκέντρωση στο πλάσμα

Κάθαρση κρεατινίνης

Όγκος κατανομής

Καρδιακή παροχή

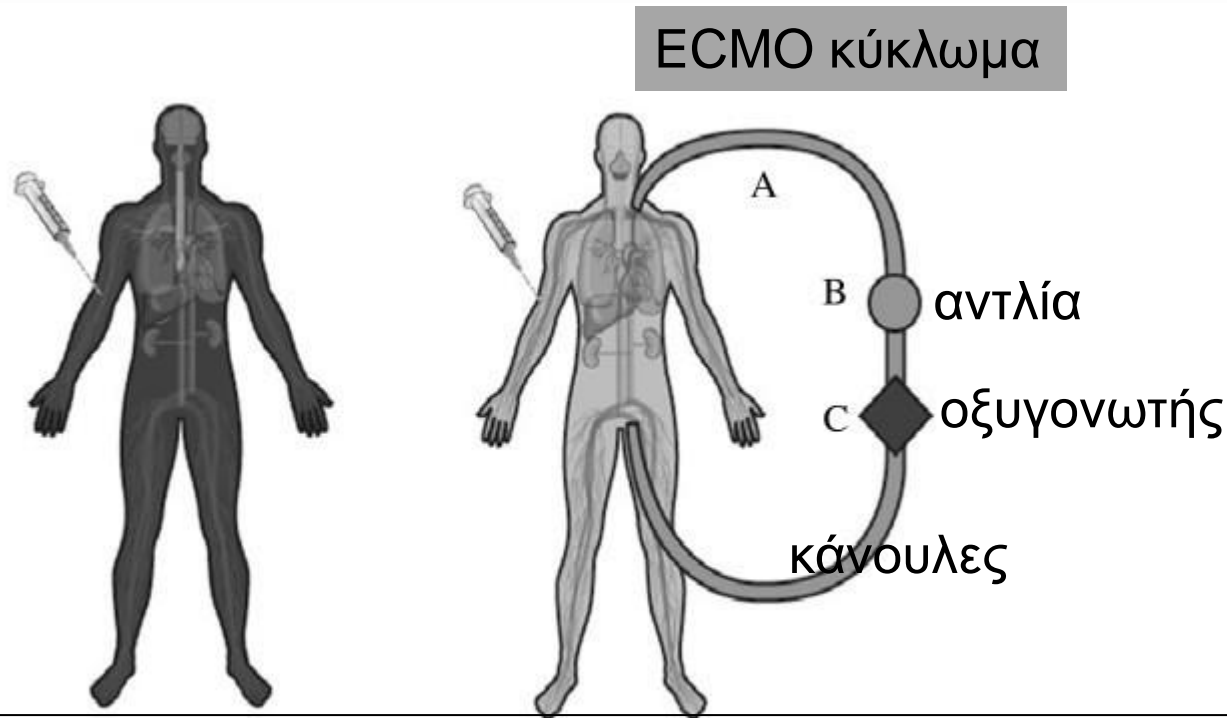
Αιμοδιαλυση

Εκλωβισμός

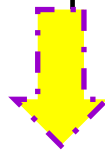
Μεγαλύτερη πρόκληση στην συνταγογράφηση

ECMO

Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική αντιβιοτικών και ECMO



✓ **Εγκλωβισμός** των φαρμάκων στο κύκλωμα



αύξηση του όγκου κατανομής



υποθεραπευτικά επίπεδα

✓ **Αιμοδιάλυση** εξαιτίας του **επιπρόσθετου κυκλώματος** και ή του **υψηλού κυκλοφορούντος όγκου υγρών** (Priming solution)

PK variability b-lactams :ECMO circuit with an *in-vitro* approach

cefotaxime
ceftriaxone
ceftazidime
cefepime

imipenem
meropenem
ertapenem

- ✓ Ελάχιστα συμμετέχει ο μηχανισμός του εγκλωβισμού, κυρίως λόγω των υδρόφιλων ιδιοτήτων τους
- ✓ Αλλά, σημαντικός παράγοντας η αιμοδιάλυση
- ✓ Χρόνος ζωής κυκλώματος (?)

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

παράδειγμα

Συνταγογράφηση των β-λακταμικών

Τί πρέπει να λάβω υπόψη :

Αίτια (πιθανά) φαρμακοκινητικής μεταβλητότητας του αρρώστου

Μεταβολές του Όγκου Κατανομής (Vd)

Μεταβολές Κάθαρσης Κρεατινίνης

Augmented Renal Clearance (ARC)

Αυξημένο BMI

Χαμηλή Albumin

ECMO (?)

Τί πρέπει να κάνω:

Loading dose

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

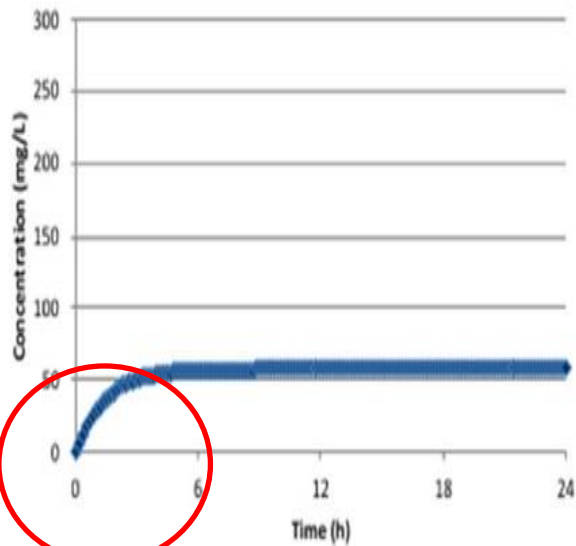
Prolonged or continuous infusions

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

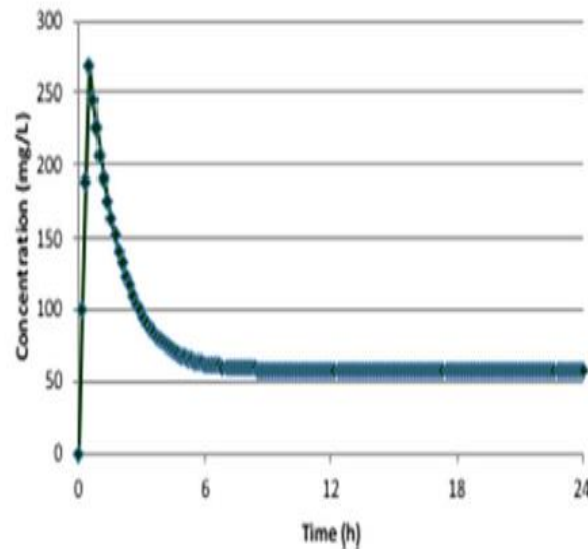
Loading dose in b lactams

Πριν την έναρξη της continuous or prolonged infusion

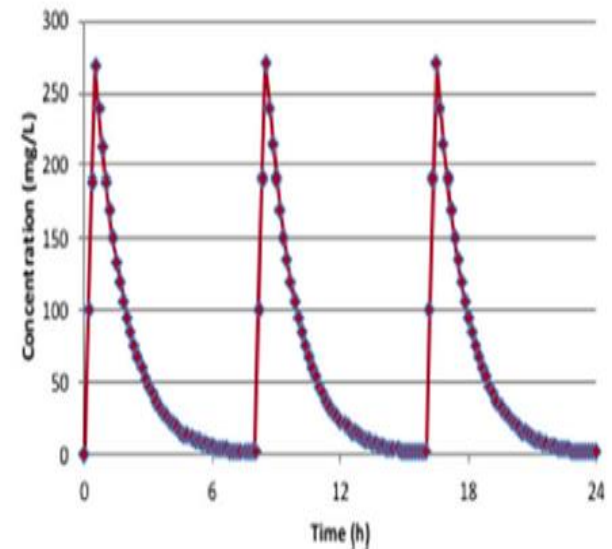
CI 12g/24h



Bolus 4g/30 min + CI



IA 4g x3/24h



achieves the greatest % fT \geq MIC

Loading dose in b-lactams

Ναι αλλά ο άρρωστος έχει εγκαταστήσει νεφρική βλάβη και ανεπάρκειες οργάνων

θα χορηγήσω δόση εφόδου??

TDM

$C < 4 \times \text{MIC}$

$4 \times \text{MIC} < C < 8 \times \text{MIC}$

$C > 8 \times \text{MIC}$

συνεχή χορήγηση

↑ ημερήσιας δόσης ή rescue LD

↑ ή συμβατικό τρόπο

δόση 25 to 50%

ή κατανομούμε σε συχνότερα χρονικά διαστήματα την δόση με συνεχή εγχυση

ή +/- rescue LD

↓
όμοια

συνεχή χορήγηση

↓ ημερήσιας δόσης

ή stop

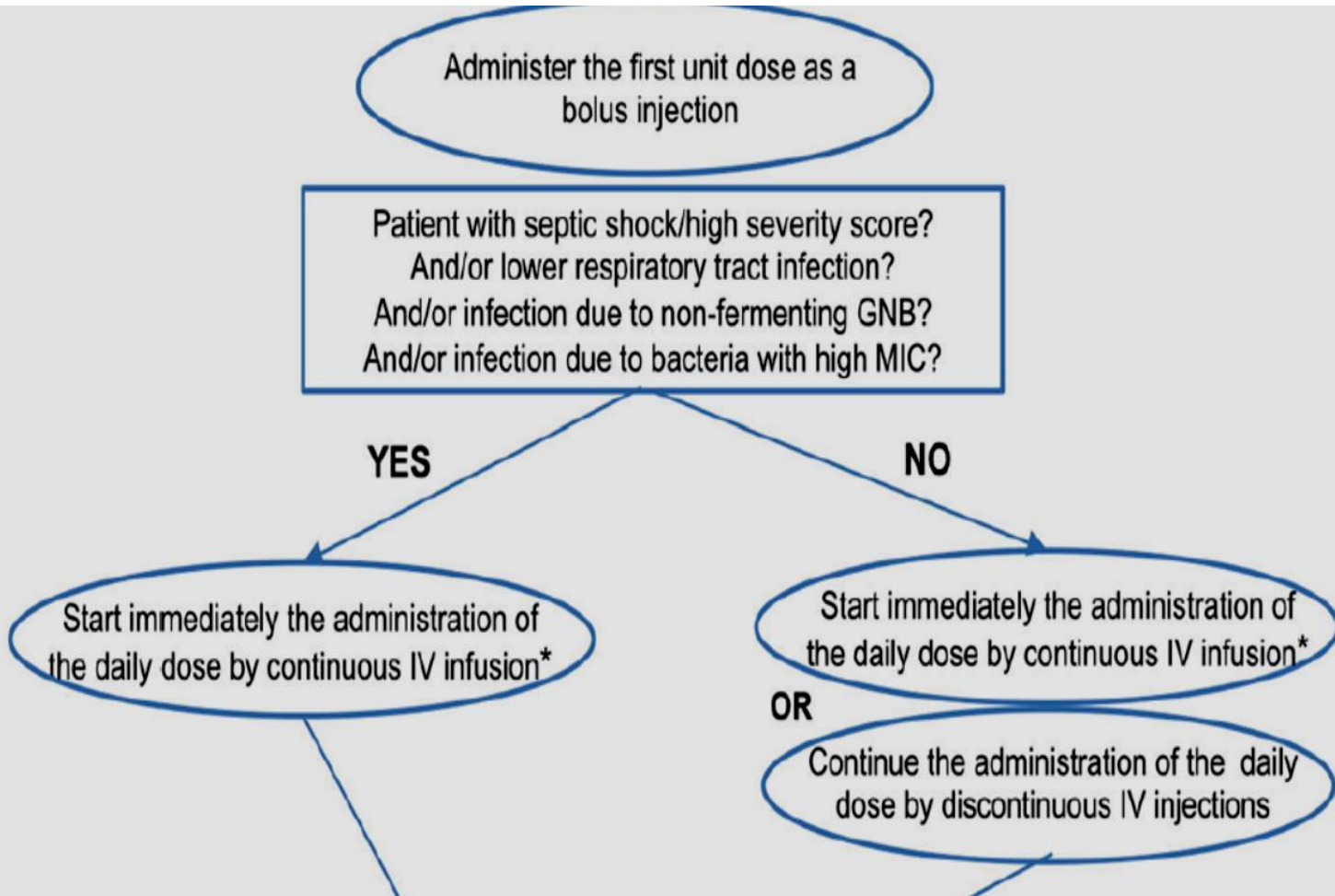
ή CRRT

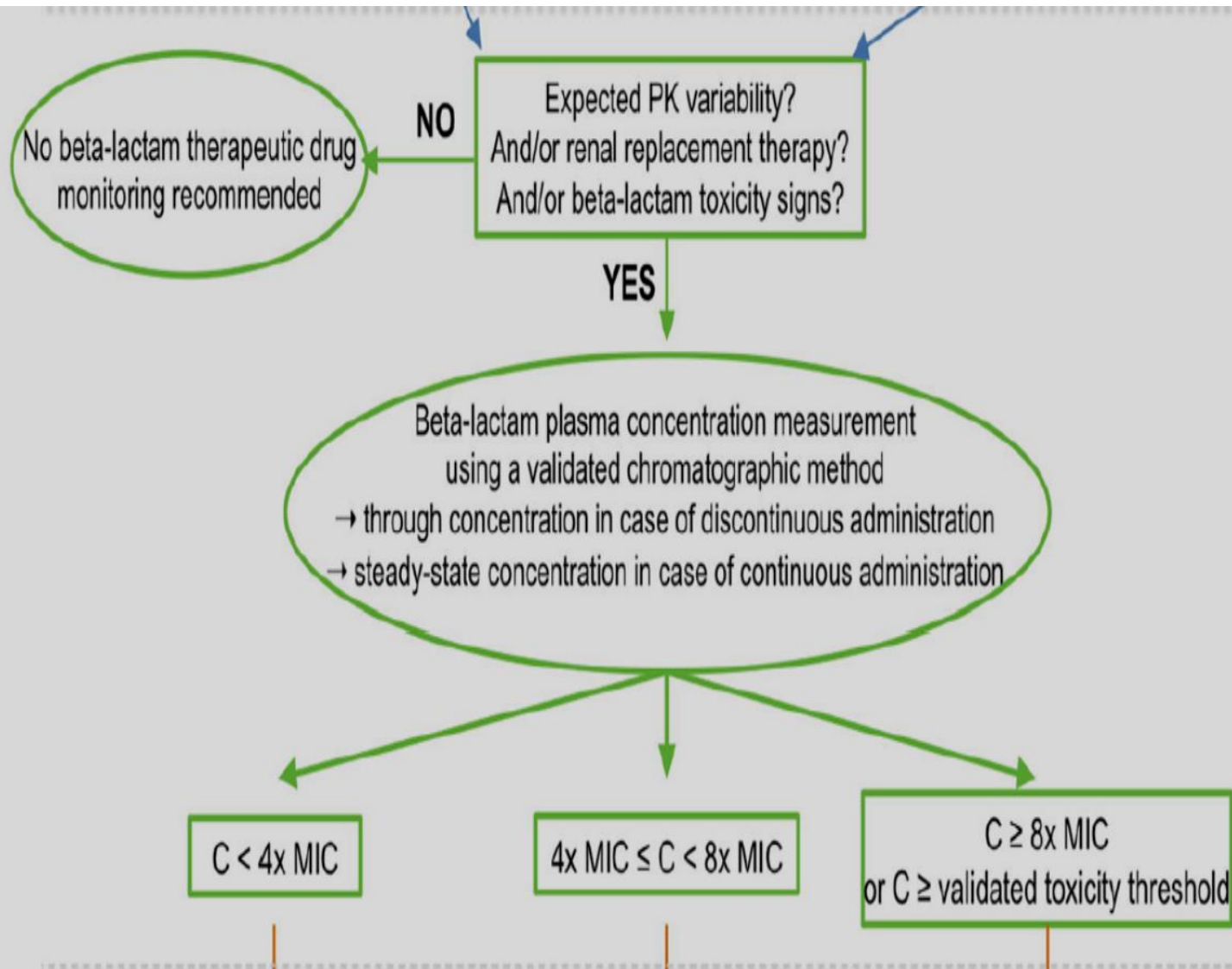
↓ συμβατικό τρόπο

δόση 25 to 50%

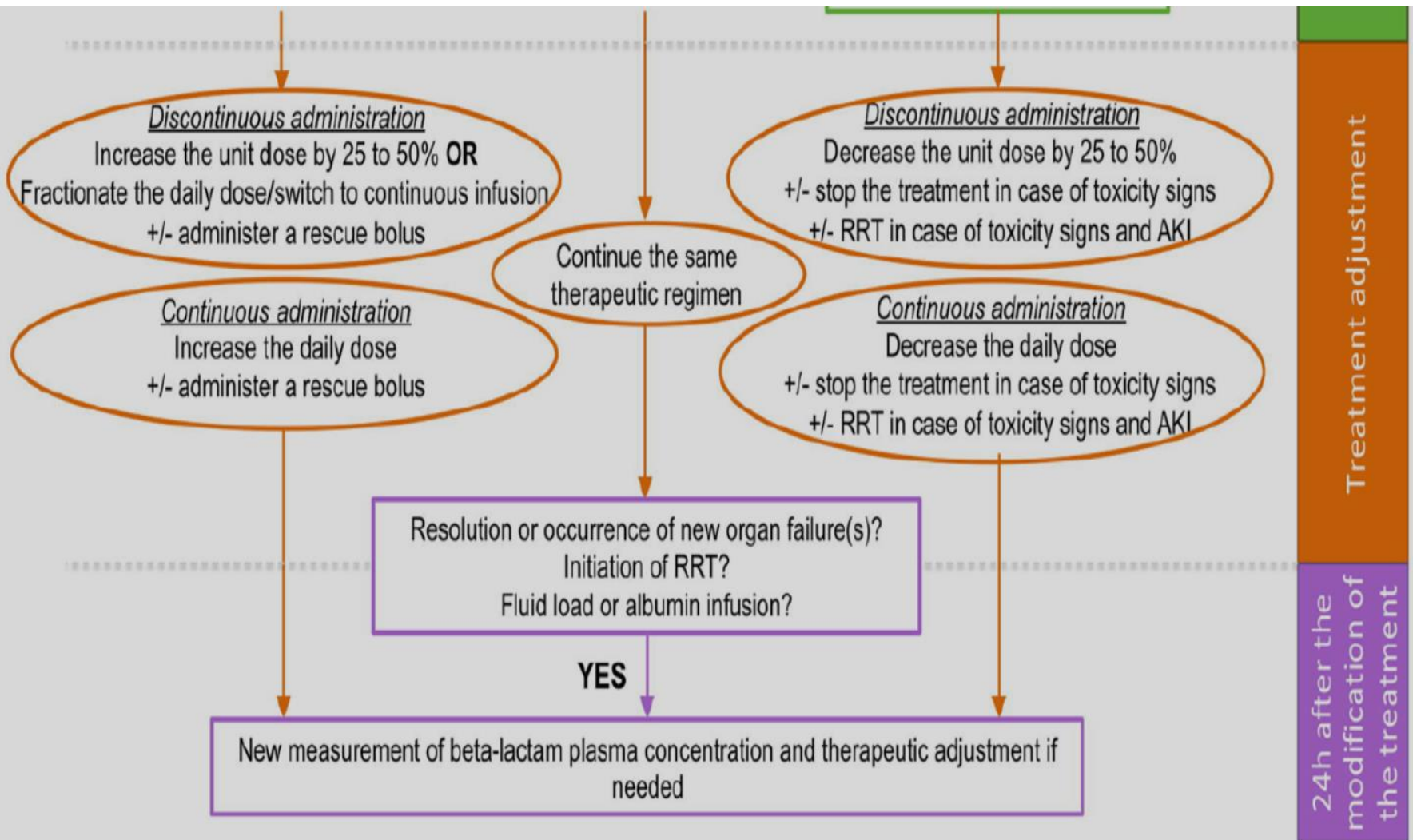
ή stop ή

CRRT





After 24-48h of treatment



Συμπεράσματα

- **Κατανοώντας τις βασικές PK/PD αρχές** ενδέχεται να εξατομικεύσουμε την δόση β-λακταμικών στην ΜΕΘ
- Οι μερήσεις (TDM, C_{max}, etc), **χωρίς την αντίστοιχη κλινική ενσωμάτωση και ερμηνεία κατά την φαρμακοκινητική στιγμιαία μεταβολή**, είναι μη σημαντικές
- **Δεν υπάρχει consensus** για το PK/PD target των β-λακταμικών
- %fT >4-8 MIC 100%

Συμπεράσματα-ερωτήματα

- περισσότερο **αποτελεσματική** extended or continuous infusion?
- καθορισμός **target C_{max}** για κάθε **β-λακτάμη**, βάση της **MIC** ειδικά για τα παθογόνα με περιορισμένη ευαισθησία
- **TDM πρόσβαση** για τα όλα τα β λακταμικά
- Clinical cure?
- Mortality?

Ο άρρωστος απαιτεί από το γιατρό :

εξατομίκευση





σας ευχαριστώ

ELENI MAGIRA