

PRILAGAJANJE ODMERKOV PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

DOSE ADJUSTMENTS OF THE ANTIMICROBIAL DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

Polonca Drogenik, mag. farm., spec.

UKC Maribor, Lekarna

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

polonca.drogenik@triera.net

1 UVOD

Pri zdravljenju s protimikrobnimi zdravili se pogosto srečujemo z vprašanjem, ali je za vse bolnike ustrezen enak odmerni režim. Osnovne podatke o prilagajanju najdemo v povzetkih osnovnih značilnosti zdravil (SmPC), vendar se le-ti pogosto nanašajo zgolj na izbiro režima pri različnih indikacijah in najpogostejših pridruženih boleznih. Ko iščemo podrobnejše napotke, pa se pogosto srečamo z navedkom, da pri določeni skupini bolnikov zdravilo ni bilo preizkušeno ali da obstaja premalo podatkov, zato se uporaba odsvetuje. Zaradi omejenega nabora učinkovin in naraščajoče bakterijske odpornosti mnogokrat nimamo veliko alternativnih možnosti. V takem primeru skušamo izbrati za bolnika najoptimalnejše odmerjanje, upoštevaje lastnosti izbranega protimikrobnega zdravila, bolnikove fiziološke in patofiziološke značilnosti ter značilnosti okužbe. Namen prispevka je prikazati bistvene elemente pri procesu optimizacije odmerkov protimikrobnih zdravil.

POVZETEK

Osnovni principi prilagajanja odmerjanja protimikrobnih zdravil temeljijo na njihovi hidro- oz. liposolubilnosti ter na njihovih FK/FD profilih učinkovitosti. Za učinkovine s časovno odvisnim delovanjem je optimalni indeks učinkovitosti čas, ko je koncentracija proste učinkovine večja od MIK, medtem ko je za koncentracijsko odvisne najboljši indeks učinkovitosti C_{max}/MIK . Za nekatere učinkovine je pomembno tudi razmerje med AUC/MIK , tem pripisujemo mešani tip delovanja.

Pri bolnikih s povečano telesno je navodil za prilagajanje odmerjanja malo; študije nakazujejo, da je pri nekaterih učinkovinah potrebno odmerke povečati. Prilagajanje odmerkov pri spremenjeni ledvični funkciji je potrebno zlasti za hidrofilne učinkovine. Pri napredovali jetrni okvari prilagajamo odmerke učinkovin, ki imajo zmanjšan očistek. Najbolj kompleksno je prilagajanje odmerkov pri kritično bolnih. Pri stanjih s povečanim volumnom distribucije je potrebno preprečiti subterapevtsko odmerjanje, pri stanjih zmanjšane eliminacije pa preprečiti kumulacijo in toksične učinke zdravil, pri čemer nam je lahko v veliko pomoč TDM.

KLJUČNE BESEDE:

protimikrobna zdravila, prilagajanje odmerkov, FK/FD indeks učinkovitosti, kritično bolni

ABSTRACT

The basic principles of dose adjustments of the antimicrobial drugs are based on their hydro- or liposolubility as well as on their specific PK/PD goals. For the time-dependent antibiotics, the goal is to optimize the duration of drug exposure above the MIC. For the concentration-dependent antibiotics, the goal is to achieve a certain C_{max}/MIC ratio. For some antimicrobials with a mixed profile of action, the best goal is AUC/MIC ratio.

In overweight patients there are very few recommendations on how to adjust the dose; newer data suggests that larger doses are required for certain drugs. In renal failure we adjust doses for the hydrophilic antibiotic. In advanced liver disease there should be some dose adjustments for the drugs with reduced elimination. The most complex dose adjustments are needed in the critically ill. When the volume of distribution is enlarged, subtherapeutic

drug levels should be prevented, and when the elimination of the drug is reduced, we must prevent cumulation and toxic effects. In both cases we could profit from the use of TDM.

KEY WORDS:

antimicrobial agents, dose adjustment, specific PK/PD goal, critically ill

V pregled ni zajeto prilagajanje odmerkov pri otrocih, bolnikih na nadomestnem ledvičnem zdravljenju in zdravljenju kroničnih okužb s protivirusnimi zdravili.

FARMAKOKINETIČNE IN FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

Protimikrobna zdravila so po svojem delovanju edinstvena, saj učinkujejo tako na povzročitelja bolezni kot na gostitelja. Uspeh zdravljenja tako ni odvisen zgolj od farmakoloških lastnosti zdravila, ampak tudi od mesta okužbe, lastnosti patogena, njegove virulentosti, odpornosti in sposobnosti tvorbe biofilma, pa tudi različnih z bolnikom povezanih dejavnikov, ki vplivajo na proces zdravljenja (1).

1.1 FARMAKOKINETIKA (FK) PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

Farmakokinetika učinkovin je opisana s spremembo koncentracije skozi čas. Pri protimikrobnih zdravilih iz praktičnih razlogov uporabljamo plazemsko ali serumsko koncentracijo kot nadomestilo za koncentracijo v tkivih (1). Način in hitrost vstopa učinkovine v telo, njeno porazdelitev po telesu, metabolizem in eliminacijo iz telesa lahko poenostavljeno prikažemo s koncentracijsko-časovno krivuljo. Oblika krivulje se spremeni, če se spremeni kateri koli del procesa.

1.1.1 ABSORPCIJA

Za dobro absorpcijo učinkovine iz prebavil so pomembne njene fizikalno kemijske lastnosti: molekulska masa, topnost v vodnih raztopinah, relativna lipofilnost za prehajanje fizioloških membran v prebavilih, ionizacija in kemijska stabilnost v kislem pH (2). Biološko uporabnost učinkovin je lahko zmanjšana zaradi močno izraženega fenomena prvega prehoda skozi jetra. Na obseg absorpcije lahko pomembno vplivajo tudi hrana, druga zdravila in nekatera bolezenska stanja. Pri kritično bolnih pacientih peroralna aplikacija pro-

timikrobnih zdravil ni primerna zaradi nezanesljivosti in počasnega začetka delovanja (2, 3, 4). Na obliko absorpcijskega dela krivulje lahko vplivamo na različne načine: npr. izbira farmacevtske oblike definira obseg absorbirane učinkovine, z večjo hitrostjo dovajanja učinkovine v sistem pa se poveča največja dosežena koncentracija (C_{max}).

1.1.2 DISTRIBUCIJA

Kolikšen navidezni porazdelitveni volumen (V_d) bo učinkovina dosegla, je odvisno od njene liposolubilnosti, porazdelitvenega koeficienta med tkivi, prekrvljenosti posameznega tkiva, od pH in od vezave na plazemske proteine (2). Pri nekaterih bolezenskih stanjih se V_d lahko izrazito poveča, kar ima za posledico nižje plazemske koncentracije (2, 3). Za učinkovine, ki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine, predstavlja vezana frakcija rezervoar, iz katerega se učinkovina počasi sprošča. Le prosta, nevezana učinkovina je protimikrobno učinkovita. Pri stanjih, ko je plazemskih beljakovin premalo, je več učinkovine proste, kar pomeni po eni strani večji učinek, po drugi strani pa tudi hitrejši metabolizem in eliminacijo (4).

1.1.3 METABOLIZEM

Reakcije metabolizma potekajo dvostopenjsko. Prva faza poteka pretežno preko encimskega sistema citokroma P-450 (CYP). Med tem procesom se učinkovine bodisi inaktivirajo, aktivirajo ali pretvorijo iz aktivnih substratov v druge, prav tako aktivne substrate (1). Učinek presnovka je lahko večji, manjši ali enak tistemu, ki ga izkazuje prvotna učinkovina. Hrana, druga zdravila in različna bolezenska stanja lahko povzročijo inhibicijo ali indukcijo tega procesa, aktivnost encimov pa je odvisna tudi od genskega polimorfizma. V drugi fazi metabolizma poteka konjugacija učinkovin z večjimi molekulami, kar poveča polarnost spojine in omogoči njeno eliminacijo.

1.1.4 ELIMINACIJA

Površina pod krivuljo (Area Under the Curve - AUC) v nekem časovnem obdobju je sorazmerna z velikostjo odmerka in obratno sorazmerna s celokupnim očistkom zdravila. Le-ta je vsota ledvičnega in neledvičnega očistka. Zlasti ledvični očistek je neredko ozko grlo systemske eliminacije protimikrobnih zdravil.

Farmakokinetika protimikrobnih zdravil izkazuje pomembno inter-individualno variabilnost. Pri strategiji optimizacije odmerjanja nam je lahko v pomoč populacijska farmakokinetika, saj povezuje vzroke variabilnosti in vrednoti njihov pomen z uporabo systemske analize.



1.1.5 HIDROFILNE IN LIPOFILNE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE

Na FK posamezne učinkovine bistveno vpliva njena hidro- ali lipofilnost (preglednica 1). Lipofilne učinkovine imajo običajno večji Vd, v večji meri se vežejo na plazemske beljakovine in se pogosteje presnavljajo v jetrih. Hidrofilne učinkovine imajo manjši Vd, manj se vežejo na plazemske proteine in se praviloma izločajo nespremenjene skozi ledvice (2). Na FK hidrofilnih učinkovin zato zelo vplivajo tista stanja in bolezni, ki spremenijo delež telesne vode, npr. dehidracija, hipervolemija, edemi, izgube v tretji prostor, ker se ob teh stanjih učinkovinam bistveno spremeni Vd. Eliminacija teh učinkovin je odvisna od ledvične funkcije, kar zasledimo v primeru ledvične okvare ali v stanju povečanega ledvičnega očistka (Augmented Renal Clearance - ARC) (2, 3, 4). Lipofilnim učinkovinam se ob spremembah v telesni vodi Vd manj spremeni, toliko bolj pa nanj vpliva povečan delež maščobnega tkiva pri debelosti.

Razdelitev učinkovin na relativno hidrofilne ali lipofilne je le približen napovednik njihovih FK lastnosti, nudi pa osnovo za strategijo prilagajanja odmerkov (3).

1.2 FARMAKODINAMIKA (FD) PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN

Farmakodinamika opisuje razmerje med koncentracijo učinkovine in učinkom na izbrani patogen. Nekatere pro-

timikrobne učinkovine delujejo bakteriostatično na način, da inhibirajo bakterijsko rast in razmnoževanje, druge, baktericidne, pa povzročijo smrt bakterijske celice. Nekatere učinkovine izkazujejo oba načina delovanja: v nižjih koncentracijah delujejo bakteriostatično, v višjih baktericidno (1).

Protimikrobna učinkovitost posamezne učinkovine je odvisna od številnih dejavnikov, med drugim od razmerja med doseženo koncentracijo na mestu okužbe in minimalno inhibitorno koncentracijo patogena (MIK). Ker spremembe v farmakokinetiki učinkovine vplivajo na njeno koncentracijo in posledično na razmerje C_{max}/MIK, vplivajo tako na učinkovitost zdravljenja kot tudi na terapevtske izide. Z ustreznimi strategijami prilagajanja odmerkov lahko optimiziramo omenjeno razmerje in s tem pozitivno vplivamo na hiter kliničen odgovor, hkrati pa zmanjšamo ali preprečimo razvoj odpornosti pri patogenu.

1.3 FARMAKOKINETIČNI/ FARMAKODINAMIČNI INDEKSI UČINKOVITOSTI

Glede na razmerje med koncentracijo in odgovorom delimo protimikrobne učinkovine na časovno in na koncentracijsko odvisne (slika 1).

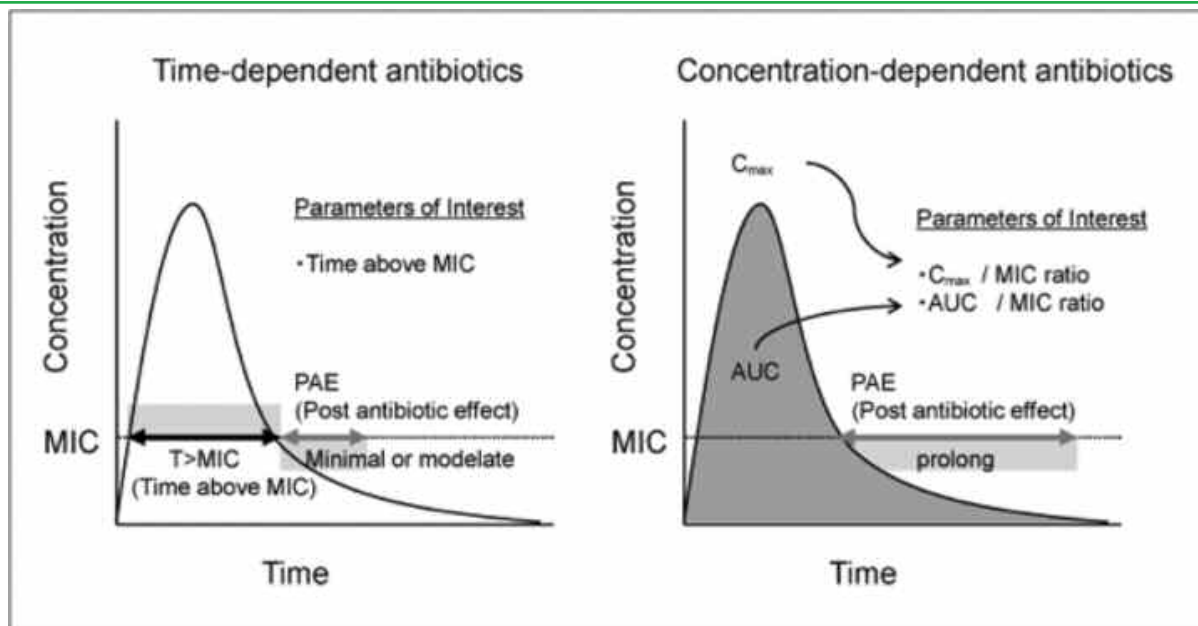
Takšna razdelitev je precej poenostavljena, saj je na podlagi različnih in vitro ter in vivo študij ugotovljeno, da imajo učinkovine pogosto več kot en kriterij učinkovitosti.

Preglednica 1: FK lastnosti nekaterih najpomembnejših protimikrobnih zdravil (2).

Table 1: Pharmacokinetic properties of some important antimicrobial agents (2).

	HIDROFILNE	LIPOFILNE
UČINKOVINE	penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktami, fluorokinoloni*, aminoglikozidi, vankomicin, daptomicin, linezolid, kolistin, flukonazol, aciklovir	fluorokinoloni*, makrolidi, klindamicin, tigeciklin, rifampicin, vorikonazol, posakonazol, itraconazol, amfotericin B
FK lastnosti	Vd < 0,8 L/kg	Vd > 0,8 L/kg
	Porazdelitev v telesno vodo, slaba intracelularna penetracija	Dobra intracelularna penetracija, porazdelitev v maščobno tkivo
	Ledvična eliminacija nespremenjene učinkovine	Primarna eliminacija z metabolizmom v jetrih, ledvična eliminacija presnovkov

*fluorokinoloni imajo lastnosti tako hidrofilnih kot lipofilnih spojin



Slika 1: Časovno in koncentracijsko odvisno delovanje (5).

Figure 1: Time dependent and concentration dependent mode of action (5).

2.3.1 POANTIBIOTIČNI UČINEK - PAU

Poantibiotični učinek je definiran kot čas podaljšane supresije bakterijske rasti in vitro po enkratni izpostavljenosti antibiotiku. Ta čas je odvisen od učinkovine in patogena, pa tudi od koncentracije učinkovine, časa izpostavljenosti, velikosti bakterijske populacije in njene faze rasti, od gojišča in pH (1).

Mehanizem PAU ni popolnoma razjasnen, pripisuje se pa neusodni poškodbi bakterije in posledični motnji v sintezi beljakovin in nukleinskih kislin (1). Učinkovine, ki delujejo ne te faze bakterijske replikacije, izkazujejo večji PAE, npr. aminoglikozidi in fluorokinoloni.

2.3.2 ČASOVNO ODVISNO DELOVANJE

Za učinkovine s časovno odvisnim delovanjem je značilno, da je njihov protimikrobni učinek opredeljen kot kumulativni odstotek časa znotraj 24-urnega intervala, ko je koncentracija nevezane učinkovine nad MIK ($f T > \text{MIK}$). Učinek je optimalen, ko je ta delež 90-100%, medtem ko koncentracije visoko nad MIK (4-6-kratnik MIK) ne prispevajo k boljši protimikrobni učinkovitosti. Te učinkovine imajo zanemarljiv ali zelo majhen poantibiotični učinek. Nekaj PAU izkazuje imipenem (1).

V skupino časovno odvisnih protimikrobnih zdravil prištevamo betalaktamske antibiotike (peniciline, cefalosporine, monobaktame in karbapeneme), pa tudi glikopeptide in linezolid, čeprav je pri slednjih pomemben napovednik

učinkovitosti tudi razmerje med celokupno izpostavljenostjo, ki jo opredelimo kot AUC v 24-ih urah (AUC_{0-24}), in MIK, torej izkazujejo t. i. »mešani« tip delovanja (preglednica 2).

Preglednica 2: Časovno odvisni antibiotiki (2).

Table 2: Time dependent antibiotics (2).

PROTIMIKROBNO ZDRAVILO	FK/FD INDEKS UČINKOVITOSTI
penicilini	50% $fT > \text{MIK}$
cefalosporini	60%-70% $fT > \text{MIK}$
monobaktami	60%-70% $fT > \text{MIK}$
karbapenemi	40% $fT > \text{MIK}$
vankomicin	$\text{AUC}_{0-24}/\text{MIK} \geq (350-400)$, TDM: $C_{\min} 15-20 \text{ mg/L}$ za hude okužbe
linezolid	$>85\% fT > \text{MIK}$, $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIK} >85$

2.3.3 KONCENTRACIJSKO ODVISNO DELOVANJE

Pri koncentracijsko odvisnih učinkovinah se hitrost in obseg baktericidnega delovanja in vitro povečujeta, ko se povečuje razmerje med C_{\max} in MIK (1, 2, 3). Značilni pred-

stavniki te skupine zdravil so aminoglikozidi, pri katerih znaša optimalno razmerja C_{max}/MIK vsaj 8-10, ter fluorokinoloni, pri katerih naj bo C_{max}/MIK najmanj 10-12. Dodatni napovednik učinkovitosti je v tej skupini tudi razmerje med AUC_{24}/MIK (preglednica 3). Tako aminoglikozidi kot fluorokinoloni imajo dobro izražen poantibiotski učinek, ki znaša 2-6 ur (1). Prav na podlagi ugotovitev iz študij indeksov učinkovitosti se je pri aminoglikozidih uveljavilo odmerjanje s podaljšanim odmernim intervalom, ki zagotavlja visoke C_{max} za dobro učinkovitosti in čim nižje C_{min} za izboljšano varnost zdravljenja.

Preglednica 3: Koncentracijsko odvisne protimikrobne učinkovine (2).

Table 3: Concentration dependent antimicrobials (2).

UČINKOVINE	FK/FD INDEKS UČINKOVITOSTI
aminoglikozidi	$C_{max}/MIK > 8-10$, AUC_{0-24}/MIK 80-125
fluorokinoloni	$C_{max}/MIK > 10-12$, AUC_{0-24}/MIK 125-250 (G-), AUC_{0-24}/MIK 30-50 (Strep. p.)
daptomicin	C_{max}/MIK (območje ni definirano)
tigeciklin	$fAUC_{0-24}/MIK > 0,9$
kolistin	$AUC_{0-24}/MIK > 60$
metronidazol	$AUC_{0-24}/MIK > 70$
flukonazol	$fAUC_{0-24}/MIK > 25$ ali D (mg)/ $MIK > 50$
itrakonazol	$fAUC_{0-24}/MIK > 25$, TDM: $C_{min} > 1,0 \mu g/mL$
vorikonazol	$fAUC_{0-24}/MIK > 25$; TDM: $C_{min} 2 \mu g-5,5 \mu g/mL$
posakonazol	$fAUC_{0-24}/MIK > 25$
ehinokandini	$fAUC_{0-24}/MIK > 10$ (za <i>Candida</i> in <i>Aspergillus</i> spp.)
amfotericin B deoksiholat	$fAUC_{0-24}/MIK > 10$

3 PRILAGAJANJE ODMERKOV GLEDE NA TELESNOMASO (TM)

Informacije za odmerjanje pri bolnikih s preveliko ali zelo majhno telesno maso so skope ali jih sploh ni, zlasti jih pogrešano v navodilih proizvajalcev. Kadar je priporočeni od-

merek podan v številu enot/kg, ni vedno nedvoumno pojasnjeno, katero telesno maso bolnika je potrebno uporabiti za optimalen odmerek (6, 7). Preglednica 4 predstavlja, na kakšne načine lahko interpretiramo bolnikovo telesno maso.

Preglednica 4: Različni deskriptorji telesne mase (TM).

Table 4: Different descriptors of body weight (BW).

DESKRIPTOR	KAKO IZMÉRIMO, IZRAČUNAMO
DEJANSKA TM (TOTAL BW, ACTUAL BW)	Masa bolnika na tehtnici
INDEKS TM-ITM (BODY MASS INDEX-BMI)	$\frac{\text{dejanska TM (kg)}}{[TV (m)]^2}$
IDEALNA TM (IDEAL BODY WEIGHT-IBW)	$45,4 + [0,89 \times (\text{telesna višina[cm]} - 1,52)] (+4,5 \text{ za moške})$
MAKSIMALNA TM (MAXIMUM BW)	Idealna TM $\times 1,2$
PUSTA TM (LEAN BODY WEIGHT-LBW)	Moški: $(9270 \times \text{dejanska TM [kg]})$ $[6680 + (216 \times \text{indeks TM})]$ Ženske: $(9270 \times \text{dejanska TM [kg]})$ $[8780 + (244 \times \text{indeks TM})]$
PRILAGOJENA TM (ADJUSTED BODY WEIGHT-AdjBW)	Idealna TM + $(0,4 \times [\text{dejanska TM} - \text{idealna TM}])$

TM = telesna masa, TV = telesna višina

3.1 ODMERJANJE PRI PREVELIKI TELESNI MASI

Debelost je definirana kot 20% presežek idealne telesne mase, ali kot indeks telesne mase, ki presega 30 (8).

Izrečnih navodil za odmerjanje pri prekomerni telesni masi v SmPC-jih ne najdemo (7). Debelost pomembno vpliva na različne FK parametre: zaradi povečane količine maščobnega tkiva je V_d lipofilnih učinkovin povečan, medtem ko je vpliv na V_d hidrofilnih učinkovin manjši, vendar ne zanemarljiv (6, 8). Glomerulna filtracija je pri debelih osebah povečana v primerjavi s tistimi z normalno maso, kar bi lahko povezovali s povečanim očistkom učinkovin, ki se izločajo skozi ledvice (6, 9, 10). Po drugi strani debelost poveča verjetnost za kronične bolezni in druge zaplete, zato avtorji odsvetujejo poenostavljene interpretacije. Za

izračun ocene ledvične funkcije pri teh bolnikih namesto idealne TM uporabimo prilagojeno TM (6).

Le redka protimikrobna zdravila imajo jasna navodila, da se odmerjajo glede na dejansko TM, med njimi vankomicin. Nekateri študije kažejo, da kljub navodilom pretežki bolniki ne dobivajo ustreznih odmerkov, verjetno iz strahu pred ledvično okvaro, in so zato praviloma zdravljeni s subterapevtskimi odmerki (10, 11).

Betalaktamski antibiotiki delujejo časovno odvisno, zato lahko vsakršno povečanje Vd vpliva na njihov indeks učinkovitosti. Kljub temu je na voljo izrazito malo uporabnih podatkov o morebitnih odmernih strategijah pri debelih, študij je malo in vključujejo majhno število bolnikov. Izjema so le posamezni podatki o povečanem odmerku cefazolina v kirurški profilaksi (2g namesto 1g), z možnostjo ponovitve vsake 3 ure, dokler traja poseg (8). Cefepim bi lahko ekstremno debeli prejeli v odmerku 2g/8h (8). Piperacilin / tazobaktam je bil uporabljen v odmerku 6,75g/8 h v podaljšanem štiriurni infuziji (8).

Kljub pomanjkljivim podatkom o priporočenih odmerkih je v literaturi zaslediti splošno usmeritev, da je pri zdravljenju z betalaktami zaradi sorazmerno dobrega varnostnega profila in širokega terapevtskega okna pri bolnikih s prekomerno telesno maso potrebno uporabiti dovolj velik polnilni odmerek, za vzdrževalne odmerke izbrati tiste z zgornje

priporočene meje, pri parenteralni aplikaciji pa podaljšati infuzijski čas (6).

Odmerki aminoglikozidov se določajo na podlagi prilagojene TM s 40% korekcijskim faktorjem. Pri ekstremno veliki telesni masi je tako izračunani odmerek lahko zelo velik, kar utegne privedi do omejevanja odmerka zaradi strahu pred toksičnostjo. Najboljši pristop je terapevtsko spremljanje koncentracij in prilagajanje odmerkov (Therapeutic Drug Monitoring – TDM).

3.2 ODMERJANJE PRI EKSTREMNO NIZKI TELESNI MASI

Svetovna zdravstvena organizacija definira premajhno telesno maso kot ITM < 18,5. Ta definicija se zdi v praksi preveč poenostavljena, saj nizek ITM sam po sebi še ne pomeni majne absolutne mase. Priporočil za odmerjanje pri osebah z nizko telesno maso v SmPC-jih ni, razen kadar je splošno navodilo za izračun odmerka izraženo na kilogram TM. Praviloma se ravnamo tako, da izberemo manjše priporočene odmerke. Pri bolniku moramo pozorno spremljamo morebitne neželene oz. toksične učinke zaradi prevelikega odmerjanja (2, 9).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s kaheksijo. Kaheksija je sindrom, pri katerem zaradi kroničnega vnetja pod vplivom citokinov in stresnih hormonov propadajo

Preglednica 5: Odmerjanje protimikrobnih zdravil pri bolnikih s preveliko telesno maso (6).

Table 5: Antimicrobial drug-dosing in overweight patients(6).

UČINKOVINE	ODMERJANJE OB h TM
betalaktami	h Vd, i AUC. Jasnih priporočil ni. Kritično bolni? TDM?
aminoglikozidi	Za izračun odmerka: prilagojena TM. Spremljati koncentracije, TDM!
vankomicin	Za izračun odmerka: dejanska TM, zlasti polnilni odmerek. TDM!
fluorokinoloni	Ni priporočil za povečanje odmerkov
linezolid, makrolidi, tetraciklini	Ni priporočil za povečanje odmerkov, odmerjanje na podlagi idealne TM
kolistin	Na podlagi idealne TM
klindamicin	Na podlagi dejanske TM ali v zgornjem delu priporočenih odmerkov
SMX/TMP	Ni posebnih priporočil, nekateri viri na podlagi prilagojene TM
tuberkulostatiki	Na podlagi idealne TM
azoli	Flukonazol: višji odmerki. Vorikonazol: prilagojena ali idealna TM
ehinokandini	Običajno odmerjanje, izjemoma h pri kritično bolnih ali hhhTM
amfotericin B (vsi)	Polnilni odmerek na podlagi dejanske TM, vzdrževalni po idealni
aciklovir	Na podlagi idealne TM
oseltamivir	Običajno odmerjanje

mišice in maščobno tkivo, kar vodi v hudo telesno shiranost. Bolniku peša telesna zmogljivost, organi odpo-vedujejo, v telesu se nabira voda. Zaradi edemov in izgube mišične mase je spremenjen volumen distribucije, zaradi hipoalbuminemije je zmanjšana vezava na proteine, zaradi katabolizma pa je prizadet tudi metabolizem učinkovin (2). Priporočeno je previdno odmerjanje in monitoring zdravljenja, zlasti za potencialno toksične učinkovine.

4 PRILAGAJANJE ODMERKOV GLEDE NA LEDVIČNO FUNKCIJO

Priporočila za prilagajanje odmerkov protimikrobnih zdravil na podlagi zmanjšane ledvične funkcije so dobro dokumentirana in podprta z literaturo. Tovrstno prilagajanje je v vsakodnevni klinični praksi tudi najpogostejše.

V vsakodnevni praksi kot prvi vir uporabimo SmPC, kjer najdemo informacije, ali je odmerjanje potrebno prilagoditi in kako (7). Pri nekaterih zdravilih SmPC-ji še niso usklajeni z novejšimi priporočili, zato uporabljamo različne bolnišnične protokole, domače in mednarodne smernice ter priročnike za odmerjanje ali drugo literaturo (12, 16, 17).

4.1 DOLOČITEV LEDVIČNE FUNKCIJE

V vsakodnevni praksi se ledvična funkcija določa na osnovi serumskega kreatinina. Večina laboratorijev sočasno s tem rezultatom poda tudi oceno glomerulne filtracije (oGF), ki je podana v mL/min/1,73 m², torej na povprečno telesno površino. Za izračun oGF se uporabljata formuli MDRD in CKD-EPI, tako dobljeni rezultati pa niso namenjeni prilagajanju odmerkov zdravil, temveč določitvi stopnje kronične ledvične bolezni (13, 14).

Večina SmPC in drugih virov vsebuje priporočilo za odmerjanje na podlagi kreatininskega očistka (Creatinine Clearance – CrCl), izračunanega s pomočjo Cockroft-Gaultove enačbe. Ta upošteva razen starosti, spola, in serumskega kreatinina (S-krea) še telesno maso.

Cockroft-Gaultova enačba (13):

$$CrCl = F \times \frac{140 - \text{starost} \times TM(\text{kg})}{Skrea \left(\frac{\mu\text{mol}}{L} \right)}$$

pri čemer je F za moške 1,23 in za ženske 1,04.

Za oceno ledvične funkcije tudi ta enačba ni idealna, uporabnost ji daje dejstvo, da je uporabljena kot osnova za odmerjanje v večini registracijskih študij. Kreatininski očistek najhitreje izračunamo s pomočjo kalkulatorjev (15). Le-ti nam nudijo tudi izračune glede na različne telesne mase (idealno, prilagojeno, dejansko), kar je uporabno zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso.

Opozoriti pa je potrebno, da ima serumski kreatinin kot označevalec ledvične funkcije številne pomanjkljivosti. Kreatinin je mišični razgradni produkt, zato na njegovo koncentracijo vplivajo mišična masa, spol, telesna aktivnost oz. neaktivnost, prehrana, itd. Nizke vrednosti serumskega kreatinina nas zlasti pri starejših ljudeh rade zavedejo, ker jih dojemamo kot pokazatelj dobre oz. normalne ledvične funkcije, so pa le posledica sarkopenije in nepomičnosti.

Hitro spreminjaje koncentracije serumskega kreatinina je znak za nestabilno ledvično funkcijo, in v tem primeru ocena ledvične funkcije s pomočjo formul ni mogoča.

4.2 PRILAGAJANJE ODMERKOV PRI ZMANJŠANI LEDVIČNI FUNKCIJI

Pri zdravilih, ki se sama ali njihovi metaboliti izločajo skozi ledvice, je potrebno pri slabšanju ledvične funkcije odmerke prilagoditi. V nasprotnem primeru se učinkovine kumulirajo ter povzročajo neželene učinke, nekatere pa še dodatno prispevajo k poslabšanju ledvične okvare, npr. aminoglikozidi, vankomicin, amfotericin B. Če je le mogoče, naštetih nefrotoksičnih zdravil med seboj ne kombiniramo.

Kakor že omenjeno, oGF ni namenjena prilagajanju odmerkov. Pogojno jo lahko uporabimo pri aktivnih bolnikih z normalno telesno konstitucijo in pri zdravilih, ki imajo široko terapevtsko okno. Kadar pa imamo bolnika z ekstremitetami v telesni višini in/ali telesni masi, z indeksom telesne mase manjšim od 18,5 ali večjim od 30, starostnika, ali pa ima bolnik predpisano potencialno toksično zdravilo, je potrebno za oceno ledvične funkcije izračunati očistek kreatinina po Cockroft-Gaultovi enačbi. To enačbo je potrebno vedno uporabiti pri zdravljenju z vankomicinom, aminoglikozidi, foskarnetu, ganciklovirju in valganciklovirju (16).

Vsa priporočila so si enotna, da je za prilagajanje odmerkov aminoglikozidov in vankomicina potrebno spremljanje plazemskih koncentracij (1, 2, 3, 12, 16, 17). To priporočata tudi SmPC za vankomicin in gentamicin, čeprav navajata zastarele podatke o priporočenih plazemskih koncentracijah (7).

Ker so zdravila, pri katerih prilagoditev odmerka ob ledvični okvari ni potrebna, izredno redka, jih navajamo v preglednici 6.

Preglednica 6: Zdravila, ki ne potrebujejo prilagoditve odmerjanja pri zmanjšani ledvični funkciji (8).

Table 6: No dosage adjustment with renal insufficiency (8).

ANTIBIOTIKI		SISTEMSKE PROTIGLIVNE UČINKOVINE	TUBERKULOSTATIKI
azitromicin	moksifloksacin	anidulafungin	izoniazid
ceftriakson	polimiksin B	kaspofungin	rifampicin
kloramfenikol	pirimetamin	ittrakonazol susp.	rifabutin
ciprofloksacin xl	rifaksimim	mikafungin	
klindamicin	tedizolid	posakonazol per os	
doksiciklin	tigeciklin	vorikonazol per os	
linezolid			

5 PRILAGAJANJE ODMERKOV GLEDE NA JETRNO FUNKCIJO

Jetrna okvara, zlasti kronična s pridruženo cirozo, lahko neposredno ali posredno vpliva na FK in FD protimikrobnih zdravil. Enoznačnega označevalca za jetrno okvaro ni, zato se za oceno okvare uporablja Child-Pugh-Turcottov točkovnik (preglednica 7).

Preglednica 7: Child-Pugh-Turcottov točkovnik (13).

Table 7: Child-Pugh-Turcotte Score (13).

	1 točka	2 točki	3 točke
Bilirubin (µmol/L)	< 34,2	34,2 – 51,3	>51,3
Albumin (g/L)	>35	28-35	<28
INR	<1,7	1,7-2,2	<2,2
ascites	ne	Blag, odziven na diuretike	neodziven
encefalopatija	ne	Stopnja 1-2	Stopnja 3-4

Rezultat: do 6 točk stopnja A
7-9 točk stopnja B
10-15 točk stopnja C

Zaradi slabšega pretoka skozi jetra je zmanjšan učinek prvega prehoda, posledično se poveča biološka uporabnost učinkovine in plazemska koncentracija (18, 19). Ta pojav je še bolj izražen pri portosistemskih obvodih. Zaradi prizadete sinteze albuminov imajo učinkovine manj vezavnih mest, zato se poveča delež proste učinkovine in s tem njen učinek. Ascites in edemi, povezani s cirozo, povečajo Vd hidrofilnih učinkovin. Zaradi prizadete metabolne aktivnosti citokromov je zmanjšan očistek učinkovin, ki potrebujejo za eliminacijo predhodno presnovo. Ta učinek se klinično izrazi šele, ko je metabolna aktivnost jeter prizadeta za več kot 90% (19). Zmanjšana rezerva glutationa onemogoča konjugacijo toksičnih metabolitov in s tem njihovo eliminacijo. Prizadeto je tudi izločanje učinkovin z žolčem. Obsežna jetrna okvara lahko generira ledvično okvaro, t.i. hepatorenalni sindrom, zato se zmanjša tudi eliminacija zdravil, ki se v jetrih ne presnavljajo in se izločajo izključno skozi ledvice (18, 19, 20).

Preglednica 8: Zdravila, ki potrebujejo prilagoditev odmerkov pri jetrni okvari (8).

Table 8: Antimicrobials which need dose adjustment in hepatic disease (8).

ANTIBIOTIKI		SISTEMSKA PROTIGLIVNA ZDRAVILA
ceftriakson	izoniazid	kaspofungin
kloramfenikol	metronidazol	ittrakonazol
klindamicin	rifampicin	vorikonazol
fusidna kislina	tigeciklin	

Za odmerjanje zdravil pri akutni jetrni okvari specifičnih navodil ni. Za oceno obsega okvare se iz praktičnih razlogov uporablja Child-Pugh-Turcottov točkovnik, čeprav pri teh bolnikih ni bil validiran (20).

6 PRILAGAJENJE ODMERKOV PRI KRITIČNO BOLNIH

Farmakokinetika protimikrobnih zdravil je pri življenjsko ogroženih bolnikih spremenjena na vseh stopnjah ADME procesa.

6.1 ABSORPCIJA

Na absorpcija peroralno zaužitih vplivajo naslednji dejavniki: povečan pH želodca zaradi uporabe zaviralcev protonske črpalke, hipoperfuzija prebavil zaradi šokovnega stanja ali uporabe vazoaktivnih substanc, zmanjšana motiliteta zaradi uporabe opiatov.

Peroralna uporaba protimikrobnih zdravil je zato pri teh bolnikih neprimerna; če pa jo v izjemnih primerih moramo uporabiti, se moramo zavedati naštetih omejitev.

6.2 DISTRIBUCIJA

Volumen distribucije hidrofilnih učinkovin je pri kritično bolnih praviloma zelo povečan. Prvi razlog je velika volumnska obremenitev s parenteralnimi raztopinami. Sistemski vnetni odgovor pri septičnem stanju povzroča iztekanje plazme iz kapilar v intersticij (t.i. kapilarni »leak«, »puščanje« kapilar), zato nastajajo edemi, ki prav tako povečujejo Vd. Izgube v tretji prostor kot posledica napredovale jetrne ciroze, pleuralnega izliva, pa tudi obsežne opekline, kirurški dreni, izventesni krvni obtok in druge terapevtske intervencije prav tako povečajo Vd hidrofilnih učinkovin (3). Za časovno odvisne antibiotike literaturni viri zato priporočajo dovolj velik polnilni odmerek (2, 3, 4). Enako velja za hidrofilne koncentracijsko odvisne učinkovine. Polnilnega odmerka ni potrebno prilagajati ledvični funkciji. Bistvenih sprememb v Vd lipofilnih učinkovin pri kritično bolnih, z izjemo predebelih bolnikov, ne pričakujemo (2).

Pri kritično bolnih je pogosta hipoalbuminemija. Tiste hidrofilne učinkovine, ki se sicer v veliki meri vežejo na albumine, imajo povečan delež proste frakcije. Ker je prosta učinkovina izpostavljena metabolizmu in eliminaciji, je lahko učinek teh zdravil v stanjih resne hipoalbuminemije bistveno zmanjšan. Literatura navaja podatke za ceftriakson, flukloksacilin ter ertapenem; zlasti slednjega je potrebno v takih stanjih odmerjati pogosteje in v večji količini (2).

6.3 POVEČAN LEDVIČNI OČISTEK (AUGMENTED RENAL CLEARANCE – ARC)

ARC označuje pospešeno izločanje metabolitov, toksinov in tudi zdravil, in je posledica glomerulne hiperfiltracije ($CrCl > 130$ mL/min) (2). Vzrok bi naj bil SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom – sindrom sistemskega vnetnega odgovora), ki povzroča zmanjšanje sistemskega žilnega upora in povečanje minutnega volumna srca (3). ARC pogosto zasledimo v povezavi s sepsa, poškodbami, velikimi opeklinami, pankreatitisom, avtoimunskimi boleznimi, ishemijo in velikimi operacijami. To so stanja, ki so povezana s povečanjem Vd hidrofilnih učinkovin, kar ob glomerulni hiperfiltraciji pomeni, da bo delovanje časovno odvisnih antibiotikov, npr. betalaktamov, potencialno neučinkovito. Zaradi povečanega Vd in ob pospešeni eliminaciji z običajnimi odmernimi shemami ni mogoče zagotoviti zahtevanega indeksa učinkovitosti ($fT > MİK$). Na začetku zdravljenja so izredno pomembni dovolj veliki polnilni odmerki, v nadaljevanju pa vsi ukrepi, ki podaljšajo čas koncentracije nad MİK: večji posamezni odmerki, podaljšani čas infundiranja in krajši odmerni interval.

V klinični praksi se zato uveljavlja aplikacija betalaktamov v podaljšani (kontinuirani) infuziji, ki zagotavlja konstantno dovolj visoko koncentracijo znotraj celega odmernega intervala (2, 3, 8, 21). Pogoji za tak način odmerjanja je ustrezna stabilnost učinkovine v infuzijski raztopini. V priporočilih je največ podatkov za ta način odmerjanja za cefepim, ceftazidim, meropenem in piperacilin s tazobaktamom (8, 21).

Podobno kot za betalaktame velja tudi za vankomicin, ki izkazuje mešani tip delovanja. AUC je obratno sorazmerna očistku, zato ARC pomembno vpliva na učinkovitost delovanja vankomicina. S standardnim odmerjanjem pri kritično bolnih z ARC so terapevtski izidi dokazano slabi (3). Zaradi ozkega terapevtskega okna je ob agresivnih odmernih shemah potrebno dosledno spremljanje koncentracij s TDM podporo (3). Tudi fluorokinoloni ob neprilagojenem odmerjanju ob ARC ne dosegajo ciljnih plazemskih koncentracij. Na učinkovitost koncentracijsko odvisnih antibiotikov, npr. aminoglikozidov, ima ARC nekoliko manjši vpliv, ker je pri njih $C_{max}/MİK$ najpomembnejši indeks učinkovitosti, C_{max} pa je odvisna od Vd in ne od očistka. Tudi pri teh zdravilih je priporočljivo povečati polnilni odmerek, kadar je pri bolniku sočasno povečan Vd (3). Učinkovitost in varnost zdravljenja je potrebno spremljati z merjenjem plazemskih koncentracij in po potrebi prilagajati s pomočjo TDM.

6.4 ZMANJŠAN LEDVIČNI OČISTEK

Akutna ledvična okvara (ALO) je pogost zaplet pri kritično bolnih, zlasti v sklopu sepse. Vzrokov je več, najpogostejši sprožilec je šok. Ob ALO je prizadeto izločanje hidrofilnih učinkovin, zato je potrebno odmerjanje prilagoditi stopnji in obsegu okvare. Način prilagajanja je odvisen od načina delovanja posameznih učinkovin. Pri koncentracijsko odvisnih, npr. pri aminoglikozidih in daptomicinu, praviloma podaljšujemo odmerni interval, velikosti odmerka pa ne spreminjamo, zato da ohranimo razmerja med C_{max}/MIK (2, 3). Nasprotno pa pri časovno odvisnih učinkovinah zmanjšamo odmerke in ohranimo dolžino odmernega intervala, da ohranimo razmerje $t > MIK$ (2, 3).

ALO in okrevanje po ALO zaznamujejo obdobja hitrega spreminjanja glomerulne filtracije, kar dodatno zaplete situacijo. Prilagajanje odmerjanja pri kritično bolnih z ALO je zahtevno, saj je kljub potrebni previdnosti zaradi zmanjšane očistka potrebno predvsem zagotoviti uspešnost zdravljenja okužbe. Pri učinkovinah z veliko terapevtsko širino je lahko prilagajanje odmerkov manj rigorozno, medtem ko je pri toksičnih priporočena večja previdnost in če je mogoče, terapevtsko spremljanje koncentracij (1, 2, 3). Dobre prakse sistematičnega individualiziranega zdravljenja z uporabo TDM se v zadnjem obdobju uveljavljajo tudi v slovenskem prostoru (22, 23). V vsakem primeru je najboljša rešitev individualno načrtovanje odmerjanja ob sodelovanju celotnega zdravstvenega tima.

7 SKLEP

V vsakodnevni praksi pogosto pogrešamo nadrobnejše napotke za optimalno odmerjanje v posebnih primerih. Poznavanje farmakokinetike in farmakodinamike protimikrobnih zdravil je ključno za izdelavo strategije in optimizacijo zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku.

8 VIRI

1. Pai MP, Contrell ML, Kashuba ADM, Bertino JS. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-infective Agents. In: Dolin R, Blaser MJ, Bennet JE. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition.* Saunders, 2014: 252-262.e2.
2. DN, Fish. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Antimicrobial Use in Critically Ill Patients. In: Erstad B. *Critical Care Pharmacotherapy. ACCP*; 2016: 252-282.
3. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on Pharmacokinetics in the critically ill patient – Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews* 77; 2014: 3-11.
4. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 suppl 2: ii25-ii31
5. Sako K, Haniu H, Hasegawa M, et al. The Application of Proteomics to PK-PD Modelling and Simulation. *J Bioequiv Availab.* 2011: 10.4172/jpp.S2-002.
6. Flannery AH, Cook AM, Martin CA. Antimicrobial Dosing in Obesity. In: Zimmerman DE, Shank BR. *Demystifying drug dosing in obese patients. American Society of Health-System Pharmacists, Inc.*; 2016.: 31 -65.
7. <http://www.cbz.si/>
8. Gilbert DN, Chambers H, Eliopoulos G, et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2015. Antimicrobial therapy* 45 Ed 2015.
9. Sareen A, Hill A, Clarkson A. *Guide for Antimicrobial Drug Dosing in Extremes of Body Weight.* Nottingham University Hospitals, NHS Trust, januar 2016. http://www.nuh.nhs.uk/handlers/downloads.ashx?id_64237. Dostop: februar 2017.
10. Lawson W, Nathwani D, Eckmann C, et al. Weight-based antibiotic dosing in a real-world European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 40-46.
11. Buehler KS, Yancey AM. Underdosing in obesity – an epidemic focus on antibiotics. *Formulary Watch*, 2013. <http://www.formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/contents/tags/antibiotics/underdosing-obesity-epidemic-focus-antibiotics>. Dostop: marec 2017.
12. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook (Third Edition)*, UK Renal Pharmacy Group. Radcliffe Publishing Oxford, New York; 2009.
13. <http://www.globalrph.com/medcalcs.htm>. Dostop: februar in marec 2017.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
16. Clarkson A, Hogg I, Fawcett N, et al. *Guideline for antimicrobial dosing for adults in renal impairment.* Nottingham University Hospitals, NHS Trust, June 2015, last update December 2016. <https://www.nuh.nhs.uk/handlers/downloads.ashx?id=60983>. Dostop marec 2017.
17. *Stanford Hospital & Clinics Antimicrobial Dosing Reference Guide* 2014. <http://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/dosingprotocols/2014%20SHC%20ABX%20Dosing%20Guide.pdf>. Dostop: marec 2017.
18. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1132-1156.

19. Halilovic J, Heintz BH. Antibiotic dosing in cirrhosis. *Am J Health-Syst Pharm* 2014; 71: 1621-1634.
20. Fritschle Hilliard AC, Foster DR. Management and Drug Dosing in Acute Liver Failure. In: Erstad B. *Critical Care Pharmacotherapy*. s.l. : ACCP. 2016; 573-589.
21. Moehring R, Sarubbi C. Prolonged infusion of beta-lactam antibiotics. www.uptodate.com. Dostop: februar 2017.
22. Mavsar-Najdenov B, Koder B, Grabnar I, Mrhar A. Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 659-700.
23. Cvikl M, Drofenik P, Mrhar A, Gorišek-Miksić N, Gorenjak M. Optimizacija režima odmerjanja vankomicina v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 909-16.