Farmakokinetyka antybiotyków aminoglikozydowych.

Ustalanie dawki początkowej, podtrzymującej oraz przedziału dawkowania na podstawie danych farmakokinetyki populacyjnej

Arkadiusz Gruchlik^{1,2}, Marcin Kochan³

¹Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

²Apteka Szpitalna, Zespół Opieki Zdrowotnej w Świętochłowicach Spółka z o.o., Polska

³Apteka Szpitalna, Państwowy Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Będzinie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Arkadiusz Gruchlik, Katedra i Zakład Biofarmacji,
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
ul. Jedności 8, 41-200, Sosnowiec, Polska;
e-mail: agruchlik@sum.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.02.24

Zaakceptowano: 2021.03.22

Opublikowano on-line: 2021.03.26

DOI

10.32383/farmpol/134704

ORCID

Arkadiusz Gruchlik (ORCID id: 0000-0002-4805-1195)

Marcin Kochan (ORCID id: 0000-0002-1586-9134)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. Based on population pharmacokinetic data determination of the loading dose, maintenance dose and dosage interval

Aminoglycosides are natural or semisynthetic antibiotics derived from actinomycetes. They bind to the bacterial ribosome, leading to inhibition of protein synthesis. The spectrum of activity, rapid bactericidal activity, and favorable chemical and pharmacokinetic properties of aminoglycosides make them a clinically useful class of drugs. As aminoglycosides exhibit concentration-dependent killing, peak concentrations (C_{max}) and C_{max}/MIC ratios have been postulated to be the best predictors of therapeutic efficacy. Conventional and extended interval dosing is used in the administration of these drugs. Conventional dosing refers to a weight-based dose divided two to three times daily. Extended-interval therapy also known as once-daily dosing utilizes a higher weight-based dose administered at an extended interval (every 24 hours for those with normal renal function and longer for those with renal dysfunction). The main noted adverse effects of aminoglycosides are ototoxicity, nephrotoxicity, and neuromuscular blockade. Aminoglycoside antibiotics, due to their narrow therapeutic index, numerous side effects, and high toxicity, belong to the group of drugs whose blood concentration must be monitored. Because aminoglycosides are primarily renally eliminated, the elimination constant (K_{el}) is directly related to the creatinine clearance (CL_{cr}). The Cockcroft-Gault formula for estimating creatinine clearance is used to provide a reliable approximation of a residual renal function. Aminoglycosides weight-based dosing should be based on ideal, total, or adjusted body weight. In the event of renal failure, sepsis, burns, peritoneal dialysis leading to a change in the volume of distribution, the loading dose, maintenance dose and the dosing interval of

aminoglycosides should be adjusted to achieve the target maximum and minimum concentrations.

This study provides practical methods how to determine these parameters, based on data such as patient weight, creatinine clearance, patient age, comorbid disease, and population pharmacokinetics.

Keywords: pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, aminoglycoside antibiotics.

© Farm Pol, 2021, 77 (2): 63–70

Wstęp

Antybiotyki aminoglikozydowe (AA), ze względu na wąski indeks terapeutyczny, liczne działania niepożądane i wysoką toksyczność, należą do grupy leków, których stężenie we krwi powinno być monitorowane. Dane literaturowe sugerują, że czas trwania leczenia, wysokie stężenie AA w osoczu, choroby wątroby, zaawansowany wiek, inne leki potencjalnie nefro- i ototoksyczne zażywane jednocześnie z AA, wysoki początkowy szacowany klirens kreatyniny i prawdopodobnie płeć żeńska zwiększają ryzyko nefrotoksyczności/ ototoksyczności. AA wykazują działanie bakteriobójcze poprzez hamowanie syntezy białek bakterierynych i uszkodzenie struktury błony cytoplazmatycznej. Monitorowanie stężenia AA we krwi nie jest obowiązkowe, jeżeli podawane są nie dłużej niż 48 godzin [1].

Analizując profil farmakokinetyczny AA, uwzględnia się ich biodostępność, wiązanie z białkami surowicy, maksymalne ($C_{ss_max}^{ss}$) i minimalne ($C_{ss_min}^{ss}$) stężenie we krwi w stanie stacjonarnym, objętość dystrybucji (V_d), stałą szybkości eliminacji (K_{el}), okres biologicznego półtrwania ($T_{0,5}$) oraz całkowity klirens. Parametry te zależą przede wszystkim od dawki leku, przedziału dawkowania (τ), wieku chorego (wcześniaki, wiek podeszły), chorób współistniejących (w tym patologicznej otyłości) oraz od wydolności narządowej (zwłaszcza nerek).

Farmakokinetyka AA przebiega liniowo, tj. szybkość procesu eliminacji jest wprost proporcjonalna do stężenia leku we krwi, które z kolei jest wprost proporcjonalne do podanej dawki. Do obliczeń farmakokinetycznych stosuje się model jednokompartamentowy, co znacznie ułatwia wszystkie obliczenia i upraszcza wzory. W rzeczywistości farmakokinetyka AA jest opisana zgodnie z modelem trójkompartamentowym: faza alfa – faza szybkiej dystrybucji trwająca około godziny, beta – faza eliminacji i gamma – faza wolnej eliminacji z tkanek różnych narządów. Choć ilość AA eliminowana w fazie gamma jest bardzo mała, to przyczynia się do gromadzenia ich podczas długotrwałego

leczenia, co skutkuje występowaniem nefrotoksyczności. Przedstawiony model dokładnie opisuje przebieg zmian stężenia AA we krwi w czasie, nie można go jednak stosować klinicznie ze względu na jego złożoność. Obserwuje się również ścisłą zależność między farmakodynamiką PD, czyli *what does the drug do to the organisms* (efekt bakteriobójczy, bakteriostatyczny, minimalne stężenie hamujące MIC, minimalne stężenie bakteriobójcze MBC, wobec szczepu powodującego zakażenie, tzw. efekt poantybiotykowy PAE), a farmakokinetyką PK, czyli *what the body do to the drug* (wszystkie fazy losów leku w organizmie – LADME) [2].

AA praktycznie nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego po podaniu *p.o.*, dlatego podawane są wyłącznie drogą parenteralną. Bardzo słabo wiążą się z białkami osocza. Wydalają się głównie na drodze filtracji kłębuszkowej (85–95%) w postaci niezmienionej. Podczas ich stosowania nie obserwuje się zaburzenia funkcjonowania mikroflory przewodu pokarmowego, prowadzącego do poantybiotykowej biegunki i rzekomobłoniastego zapalenia jelita wywołanego przez *Clostridium difficile*, tak jak to ma miejsce w przypadku antybiotyków wydalanych z żółcią (cefalosporyny, fluorochinolony czy penicyliny) [3, 4]. W przeciwieństwie do antybiotyków lipofilnych, łatwo penetrujących do OUN, AA mają charakter hydrofilowy, słabo penetrują przez błony biologiczne, przez co charakteryzują się małą objętością dystrybucji. Dystrybucja AA zachodzi głównie do przestrzeni pozakomórkowej [5].

U nieotyłego dorosłego pacjenta z prawidłową funkcją nerek $T_{0,5}$ AA waha się między 1,5 a 3 godziny, średnio 2 godziny, objętość dystrybucji V_d wynosi średnio 0,26 L/kg (od 0,2 do 0,3 L/kg), a klirens ogólnoustrojowy (Cl) jest równy wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) [6].

Ze względu na zależność PK/PD aminoglikozydy należą do grupy antybiotyków, których efekt działania przeciwbakteryjnego zależy od wartości maksymalnego stężenia w surowicy. Parametrem opisującym tę zależność jest stosunek C_{max}/MIC . Stosunek ten dla AA powinien wynosić między 8 a 10. Znajac wartość MIC można łatwo wyliczyć C_{max} [8]. Problem kliniczny pojawia się wtedy, kiedy występuje duża wartość MIC, a obliczone stężenie C_{max} znacznie przekracza maksymalne dopuszczalne stężenie docelowe. W takich przypadkach, aby uniknąć efektu toksycznego, można zastosować inny antybiotyk lub też zaleca się obniżyć dawkę AA, stosując tzw. terapię skojarzoną, np. łącząc gentamycynę z penicyliną lub ampicyliną [9]. Według powyższych założeń AA powinny być podawane w wysokich dawkach raz na dobę. Czas utrzymywania się tak wysokiego stężenia ma

znaczenie drugorzędne, ponieważ o ich toksyczności nie decyduje C_{max}^{ss} , które utrzymuje się krótko, ale tzw. stężenie minimalne C_{trough} (C_{min}^{ss}) (stężenie we krwi zmierzone tuż przed podaniem kolejnej dawki) [8]. W praktyce klinicznej monitoruje się właśnie ten parametr jako wskaźnik występowania ewentualnych działań niepożądanych.

AA dawkuje się:

- konwencjonalnie – dawkę dobową podaje się najczęściej 3 x dziennie TID (łac. *ter in die*) lub rzadziej w przypadku niewydolności nerek, dostosowując przedział dawkowania do wartości klirensu kreatyniny. Dobowa dawka gentamycyny i tobramycyny wynosi 3–5 mg/kg m.c., dla netylmycyny 4–6 mg/kg m.c., a amikacyny 15 mg/kg m.c. Stężenia docelowe C_{max}^{ss} i C_{min}^{ss} przedstawiono w tabeli 1 [6, 7];
- stosując wydłużony przedział dawkowania – dawkę dobową podaje się 1 x dziennie lub rzadziej w przypadku niewydolności nerek, dostosowując przedział dawkowania do wartości klirensu kreatyniny. Gentamycynę i tobramycynę podaje się w dawkach 4–7 mg/kg m.c., netylmycynę 4–7 mg/kg m.c. i amikacynę 11–20 mg/kg m.c. C_{min}^{ss} powinno być <1 mg/L. Dla gentamycyny i tobramycyny C_{max}^{ss} powinno się mieścić między 15–25 mg/L, a dla amikacyny od 40 do 60 mg/L. [6, 7].

Nefrotoksyczność pojawia się zwykle po 3–5 dniach terapii. Wartości C_{min}^{ss} powyżej 2–3 mg/L dla tobramycyny, gentamycyny i netylmycyny oraz 10 mg/L dla amikacyny zwiększają ryzyko nefrotoksyczności. Zwykle jest to proces odwracalny. Ryzyko ototoksyczności pojawia się po przekroczeniu stężenia 12–14 mg/L dla tobramycyny, gentamycyny czy netylmycyny i 35–40 mg/L dla amikacyny przy stosowaniu konwencjonalnego sposobu dawkowania. W przeciwieństwie do nefrotoksyczności ototoksyczność jest nieodwracalna.

Efekt poantybiotyczny (PAE) polega na supresji wzrostu bakterii, pomimo spadku stężenia antybiotyku w surowicy do wartości poniżej MIC. Mierzony jest liczbą godzin. Dla AA wynosi od 2 do 6 godzin (przy skojarzeniu z β -laktamami do 9 godzin). Efekt jest proporcjonalny do C_{max}^{ss} . Zmiana dawkowania z konwencjonalnego na dawkowanie 1 x dziennie zmniejsza ryzyko nefro- i ototoksyczności [10].

W zależności od dostępności informacji, tj. czy znane są dane dotyczące stężenia leku we krwi, czy takich danych brak, przyjmuje się odpowiedni schemat postępowania celem ustalenia dawki inicjującej D^* , podtrzymującej MD oraz przedziału dawkowania τ :

- w przypadku braku znajomości oznaczonego stężenia AA we krwi, należy wziąć pod

Tabela 1. Zależne od ciężkości schorzenia, docelowe wartości C_{max}^{ss} i C_{min}^{ss} dla przykładowych antybiotyków aminoglikozydowych [6].

Table 1. Dependent on the severity of the disease, the target value C_{max}^{ss} and C_{min}^{ss} for exemplary aminoglycoside antibiotics [6].

	C_{max}^{ss} [mg/L]	C_{min}^{ss} [mg/L]
Amikacyna, kanamycyna		
ostre infekcje o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu, zakażenia tkanek miękkich	15–25	1–4
ostre zakażenia, sepsa, zapalenie płuc, oparzenia	25–30	4–8
Gentamycyna, tobramycyna, netylmycyna		
mniej ostre infekcje, zakażenia tkanek miękkich	5–7	1,5–2
ostre zakażenia, sepsa, zapalenie płuc, oparzenia	8–10	< 2

uwagę wagę pacjenta, klirens kreatyniny, wiek pacjenta, choroby współistniejące oraz dostępne wzory populacyjne;

- w przypadku, gdy znane jest jedno stężenie we krwi wyznaczone w odpowiednim czasie, do ustalenia dawki MD i τ wykorzystuje się różnego rodzaju nomogramy, np. nomogram Hartford Hospital, który ma zastosowanie jedynie dla dawkowania 7 mg/kg m.c., gdy stosowany jest wydłużony przedział dawkowania;
- w przypadku, gdy znane są wartości dwóch i więcej stężeń, stosuje się wzory i obliczenia oparte na metodzie Sawchuk’a-Zaske.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono postępowanie pozwalające na obliczenie indywidualnej dawki początkowej i podtrzymującej AA w oparciu o dostępne w literaturze równania populacyjne dla AA oraz wykorzystując nomogram Sarubbi i Hull’a [11]. Tok postępowania wraz z wszystkimi obliczeniami zostanie omówiony na przykładzie poniższego problemu klinicznego:

Problem kliniczny

Na oddziale wewnętrznym hospitalizowano 50 letniego mężczyznę o masie ciała 70 kg i wzroście 170 cm, ze zdiagnozowanym zapaleniem płuc. Zlecono podawanie gentamycyny 3 razy dziennie. Docelowe stężenie $C_{max}^{ss} = 9$ mg/L i $C_{min}^{ss} = 1$ mg/L. Stężenie kreatyniny we krwi 0,9 mg/dL.

Należy ustalić dawkę inicjującą D^* , podtrzymującą MD oraz przedział dawkowania τ , przyjmując godzinny wlew dożylny.

Parametry, które zostaną obliczone z wykorzystaniem ww. metod są oparte o dane populacyjne, zatem mogą się różnić od rzeczywistych wartości.

Tok postępowania jest następujący:

- oblicz i dobierz odpowiednią masę ciała celem ustalenia podstawowych parametrów farmakokinetycznych;
- oszacuj V_d ;
- oszacuj Cl i K_{el} ;

- oblicz $T_{0,5}$;
- oblicz τ , gdzie C_{ss}^{max} i C_{ss}^{min} są docelowymi stężeniami;
- oblicz dawkę D^* i MD.

Obliczanie i dobór odpowiedniej masy ciała

Ze względu na fakt, że AA nie przechodzą do tkanki tłuszczowej, tylko gromadzą się w płynach zewnątrzkomórkowych, u osób otyłych w obliczeniach należy wykorzystać tzw. skorygowaną masę ciała ABW [6].

Skorygowaną masę ciała ABW można obliczyć z następującego wzoru:

$$ABW = (TBW - IBW) \times 0,4 + IBW$$

gdzie idealna masa ciała IBW zgodnie ze wzorem Devine'a wynosi:

$$IBW = 45,5 \text{ (kobiety)} + 0,91 \times (\text{wzrost w cm} - 152 \text{ cm})$$

$$IBW = 50 \text{ (mężczyźni)} + 0,91 \times (\text{wzrost w cm} - 152 \text{ cm})$$

W przedstawianym przypadku aktualna masa ciała TBW wynosi 70 kg, natomiast IBW wynosi:

$$IBW = 50 + 0,91 \times (170 - 152 \text{ cm}) = 66,38 \text{ kg}$$

Aby dobrać odpowiedni wzór na masę ciała, należy sprawdzić stosunek TBW/IBW [6] (tabela 2):

$$\frac{TBW}{IBW} = \frac{70 \text{ kg}}{66,38 \text{ kg}} = 1,05$$

W przypadku pacjenta otyłego, u którego

$$\frac{TBW}{IBW} > 1,2,$$

należy obliczyć skorygowaną masę ciała ABW:

$$ABW = 66,38 + (70 - 66,38) \times 0,4 = 67,83 \text{ kg}$$

Zgodnie z powyższym do kolejnych obliczeń należy przyjąć TBW = 70 kg.

Ustalanie objętości dystrybucji V_d

Objętość dystrybucji determinuje wartość podanej dawki oraz stężenie leku we krwi. Objętość

dystrybucji leku zmienia się w stanach patologicznych i jest parametrem, którego wartość ustalana jest na podstawie danych populacyjnych. U przeciętnej osoby dorosłej V_d AA wynosi średnio 0,26 L/kg m.c. (0,2–0,3 L/kg m.c.), u pacjentów z mukowiscydozą $V_d = 0,35$ L/kg m.c., z wodobrzuszem około 0,32 L/kg m.c. W pediatrii parametr waha się od 0,3 do 0,5 L/kg m.c., a w neonatologii od 0,4 do 0,6 L/kg m.c. [6].

W przedstawianym przypadku objętość dystrybucji będzie wynosić:

$$V_d = 0,26 \left[\frac{L}{kg} \right] \times 70 [kg] = 18,2 L$$

Ustalanie klirensu nerkowego i stałej szybkości eliminacji

Jak już wcześniej wspomniano, AA wydala się głównie na drodze filtracji kłębuszkowej. Istnieje zależność liniowa między K_{el} a klirens kreatyniny (Cl_{cr}). K_{el} można obliczyć ze wzoru populacyjnego:

$$K_{el} \left[\frac{1}{h} \right] = 0,00293 \times Cl_{cr} + 0,014$$

Klirens kreatyniny zmienia się w zależności od wieku. U dzieci stabilizuje się między 3 a 6 miesiącem życia. U młodego człowieka (18–22 lata) wynosi 120–140 mL/min. U 65-latką wartość prawidłowa wynosi 50–60 mL/min, a u 80-latką normą jest wartość 30–40 mL/min. Gorączka zwiększa filtrację kłębuszkową (przekrwienie) i przyspiesza wydalania leku.

Klirens kreatyniny można obliczyć ze wzoru:

$$Cl_{cr} \left[\frac{mL}{min} \right] = \frac{U_{cr} V_{urine}}{S_{cr} T}$$

gdzie:

U_{cr} – stężenie kreatyniny w moczu,

V_{urine} – objętość moczu [mL],

S_{cr} – stężenie kreatyniny we krwi,

T – czas zbiórki moczu [min].

Stężenie kreatyniny (S_{cr}) w moczu ulega znacznym wahaniom, dlatego zaleca się 24-godzinną zbiórkę moczu. Sposób ten jest jednak bardzo czasochłonny. Dla oszacowania Cl_{cr} Amerykańska Agencja ds. Żywności i leków FDA rekomenduje wzór Cockcrofta-Gaulta. Można stosować jedynie w przypadku osób dorosłych (>18 r.ż.) z prawidłową masą ciała (wzór zawyża wynik u pacjentów z otyłością lub w stanie przewodnienia, a zaniża u osób z niską masą ciała oraz w podeszłym wieku) [5, 7]:

$$Cl_{cr} \left[\frac{mL}{min} \right] = \frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\text{wyznaczona wcześniej})}{72 \times S_{cr} \left[\frac{mg}{dL} \right]} \times 0,85 \text{ (dla kobiet)}$$

$$Cl_{cr} \left[\frac{mL}{min} \right] = \frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\text{wyznaczona wcześniej})}{72 \times S_{cr} \left[\frac{mg}{dL} \right]} \text{ (dla mężczyzn)}$$

gdzie S_{cr} oznacza stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dL].

Tabela 2. Dobór rodzaju masy ciała w zależności od stosunku TBW/IBW.

Table 2. The choice of the type of body weight depending on TBW/IBW.

Wartość stosunku TBW/IBW	Dobór rodzaju masy ciała w zależności od stosunku TBW/IBW
od 0,9 do 1,2	TBW
> 1,2	ABW
od 0,75 do 0,9	IBW
< 0,75	TBW x 1,3

Wzór Cockcrofta-Gaulta stosuje się tylko w przypadku, gdy stężenie kreatyniny w osoczu jest stabilne i gdy $TBW < 1,3 \times IBW$. U pacjentów chorych na nowotwory, HIV, kachetycznych, niedożywionych obserwuje się mniejszą masę mięśni i mniejszą produkcję kreatyniny. W tych przypadkach, gdy S_{cr} jest mniejsze niż 1, przyjmuje się w obliczeniach $S_{cr} = 1$ [mg/dL].

Klirens kreatyniny można wyznaczyć również ze wzoru MDRD:

$$CL_{cr} [ml/min] = 186,3 \times S_{cr}^{-1,154} \left[\frac{mg}{dl} \right] \times \text{wiek}^{-0,203} [lata] \times 0,742 \text{ (dla kobiet)}$$

$$CL_{cr} [ml/min] = 186,3 \times S_{cr}^{-1,154} \left[\frac{mg}{dl} \right] \times \text{wiek}^{-0,203} [lata] \text{ (dla mężczyzn)}$$

gdzie S_{cr} oznacza stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dL].

W przypadku osób otyłych, aby obliczyć CL_{cr} , należy zastosować wzór Salazara:

$$CL_{cr} [ml/min] = \frac{(137 - \text{wiek} [lata]) \times \{(0,285 \times \text{masa ciała} [kg]) + (12,1 \times \text{wzrost} [m]^2)\}}{51 \times S_{cr} \left[\frac{mg}{dl} \right]} \text{ (dla kobiet)}$$

$$CL_{cr} [ml/min] = \frac{(146 - \text{wiek} [lata]) \times \{(0,287 \times \text{masa ciała} [kg]) + (9,74 \times \text{wzrost} [m]^2)\}}{60 \times S_{cr} \left[\frac{mg}{dl} \right]} \text{ (dla mężczyzn)}$$

gdzie S_{cr} oznacza stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dL].

Więcej wzorów, na podstawie których można oszacować CL_{cr} oraz literaturę można znaleźć na stronie <http://www.rxkinetics.com/>

W przedstawianym przypadku CL_{cr} obliczono ze wzoru Cockcrofta-Gaulta:

$$CL_{cr} = \frac{(140 - 50 \text{ lat}) \times 70 [kg]}{72 \times 0,9 \left[\frac{mg}{dl} \right]} = 97,2 [ml/min]$$

zatem stała szybkości eliminacji

$$K_{el} = 0,00293 \times 97,2 + 0,014 = 0,298 \left[\frac{1}{h} \right]$$

Obliczanie $T_{0,5}$

U pacjentów z nieprawidłową funkcją nerek, wartość $T_{0,5}$ może wynieść nawet 50 godzin, przy oparzeniach czy mukowiscydozie 1,5 godziny [5, 7].

$$t_{0,5} = \frac{\ln 2}{k}$$

zatem

$$t_{0,5} = \frac{0,693}{0,298 \left[\frac{1}{h} \right]} = 2,32 [h]$$

Obliczanie przedziału dawkowania τ , gdzie C_{ss}^{max} i C_{ss}^{min} są docelowymi stężeniami

Stosując konwencjonalny sposób dawkowania, AA podaje się 2 lub 3 razy dziennie w 30-minutowym lub godzinnym wlewie. Przedział dawkowania τ można obliczyć z następujących wzorów [5, 7]: dla wielokrotnego podania we wlewie

$$\tau = \frac{\ln \left(\frac{C_{ssmax}}{C_{ssmin}} \right)}{K_{el}} + T_{inf}$$

gdy zamiast wlewu stosowany jest bolus [5, 7]:

$$\tau = \frac{\ln \left(\frac{C_{ssmax}}{C_{ssmin}} \right)}{K_{el}}$$

W przedstawianym przypadku

$$\tau = \frac{\ln \left(\frac{9}{2,32} \right)}{2,32} + 1 = 8,35 [h]$$

Ustalenie dawki podtrzymującej MD

Wzór dla wielokrotnego podania we wlewie [5, 7]:

$$MD = \frac{C_{ssmax} \times V_d \times K_{el} \times (1 - e^{(-K_{el} \times \tau)})}{1 - e^{(-K_{el} \times T_{inf})}} \times T_{inf}$$

Wzór dla wielokrotnego podania w bolusie [5, 7]:

$$D = C_{ssmax} \times V_d (1 - e^{(-K_{el} \times \tau)})$$

W przedstawianym przypadku:

$$MD = \frac{9 \times 0,26 \times 0,298 \times (1 - e^{(-0,298 \times 8,35)})}{1 - e^{(-0,298 \times 1)}} \times 1 = 173,87 \text{ mg}$$

Ustalenie dawki inicjującej D^*

Znając dawkę podtrzymującą MD możemy obliczyć dawkę inicjującą [5, 7]:

$$D^* = \frac{MD}{(1 - e^{-K_{el} \times \tau})} = \frac{173,87}{(1 - e^{-0,298 \times 8,35})} = 189,49 \text{ mg}$$

Dawkę inicjującą D^* stosuje się tylko w przypadku stabilnej funkcji nerek.

Podsumowanie

W przypadku pacjenta, gentamycynę należy dawkować 173,81 mg co 8,37 godziny, przy dawce początkowej 189 mg. Przedział dawkowania powinien być zaokrąglony do klinicznie akceptowanych czasów, można przyjąć dawkę 170 mg co 8 godzin, wówczas $D^* = 187$ mg, $C_{ss}^{max} = 8,90$ mg/L, a $C_{ss}^{min} = 1,1$ mg/L (**rycina 1**, niebieska linia). Jeżeli stężenie kreatyniny w osoczu wynosiłoby

One Compartment Open Model Parameters								
Color	Half-life	Vd	F	Route	Tinf / Ka	Dose	Interval	Starting level
Red	7,94	18,2	1	IV	60	170	8	0
Blue	2,32	18,2	1	IV	60	170	8	0

KinPlot Output

Rycina 1. Wykres zależności stężenia gentamycyny [$\mu\text{g/mL}$] od czasu [h] dla dawki podtrzymującej MD = 170 mg, czasu trwania wlewu – 1 godzina, dostępność biologiczna F – 100% (podanie i.v.), przedział dawkowania $\tau = 8$ h, Vd = 18,2 L. Linią niebieską przedstawiono symulowane wartości stężeń gentamycyny jako funkcja czasu dla wartości $T_{0,5} = 2,32$ h, a czerwoną dla $T_{0,5} = 7,94$ h (wykres wykonano przy użyciu darmowej wersji programu KinPlot® <http://www.rxkinetics.com/>).

Figure 2. The plot of gentamicin concentration [$\mu\text{g/mL}$] versus time [h] for the maintenance dose MD = 170 mg, infusion time – 1 h, bioavailability F – 100% (intravenous administration), dosing interval $t = 8$ h, Vd = 18,2 L. The blue line shows the simulated values of gentamicin concentrations as a function of time for $T_{0.5} = 2,32$ h, and the red line for $T_{0.5} = 7.94$ h (the plot was made using the free version of KinPlot® <http://www.rxkinetics.com/>).

One Compartment Open Model Parameters								
Color	Half-life	Vd	F	Route	Tinf / Ka	Dose	Interval	Starting level
Red	8	18,2	1	IV	60	45,5	32	0

KinPlot Output

3,5 mg/dL (osłabiona funkcja nerek) to wówczas $Cl_{cr} = 25$ mL/min, $K_{el} = 0,087$ 1/h, $T_{0,5} = 7,94$ godzin (**rycina 1**, czerwona linia). Zmniejszenie Cl_{cr} powoduje wydłużenie $T_{0,5}$ z 2,32 godziny do prawie 8 godzin. Przy konwencjonalnym sposobie dawkowania przedział dawkowania należy wydłużyć do 25,18 godzin. Po zaokrągleniu τ do 24 godzin, MD będzie wynosić 149,83 mg, $D^* = 171,02$ mg. Jeżeli nie zostanie uwzględniona w obliczeniach zmniejszona wartość klirensu i w konsekwencji nie zostanie zmniejszona MD i/lub wydłużony τ , zostanie przekroczony próg stężenie toksycznego.

Ustalanie nowej MD i τ na podstawie wzoru dostępnego w Karcie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Przedział dawkowania można skorygować według poniższego wzoru,

$$\text{nowe } \tau = \text{stare } \tau \times \frac{Cl_{cr \text{ prawidłowy}}}{Cl_{cr \text{ wyznaczony}}}$$

$$\text{nowa MD} = \text{stara MD} \times \frac{Cl_{cr \text{ wyznaczony}}}{Cl_{cr \text{ prawidłowy}}}$$

przyjmując $Cl_{cr} = 100$ mL/min dla pacjenta z prawidłową funkcją nerek i obliczony $Cl_{cr} = 25$ mL/min, można obliczyć

$$\text{nowe } \tau = 8 \times \frac{100}{25} = 32 \text{ h}$$

$$\text{nowa MD} = 170 \times \frac{25}{100} = 42,50 \text{ mg}$$

$$K_{el} = 0,00293 \times 25 + 0,014 = 0,087 \frac{1}{h}$$

$$t_{0,5} = \frac{0,693}{0,087} = 7,97 \text{ h}$$

Otrzymana tym sposobem dawka i przedział dawkowania τ znacznie zaniża docelowe $C_{ss}^{\max}$ (**rycina 2**).

Rycina 2. Wykres zależności stężenia gentamycyny [$\mu\text{g/mL}$] od czasu [h] dla dawki podtrzymującej MD = 45,5 mg, czasu trwania wlewu – 1 godzina, dostępność biologiczna F – 100% (podanie i.v.), przedział dawkowania $\tau = 32$ h, Vd = 18,2 L. (wykres wykonano przy użyciu darmowej wersji programu KinPlot® <http://www.rxkinetics.com/>).

Figure 2. The plot of gentamicin concentration [$\mu\text{g/mL}$] versus time [h] for the maintenance dose MD = 45,5 mg, infusion time – 1 h, bioavailability F – 100% (intravenous administration), dosing interval $t = 32$ h, Vd = 18,2 L (the plot was made using the free version of KinPlot® <http://www.rxkinetics.com/>).

Ustalanie schematu dawkowania z wykorzystaniem nomogramu Sarubbi i Hull'a

Początek obliczeń jest podobny jak w przypadku poprzedniego zadania, tj. należy ustalić odpowiednią masę ciała TBW = 70 kg i ustalić klirens kreatyniny $Cl_{cr} = 97,2$ mL/min, następnie przyjąć D^* równą 2 mg/kg m.c. – zatem $D^* = 140$ mg. Następnie, na podstawie obliczonego D^* i przyjętego przedziału dawkowania $\tau = 8$ godzin należy odczytać z tabeli jaki procent dawki D^* stanowi dawka MD [12]. Dawka podtrzymująca MD stanowi 84% x D^* i wynosi 117,6 mg, przy dawkowaniu 3 x na dobę (tabela 3) [11].

Nie ulega wątpliwości, że ustalanie wartości parametrów farmakokinetycznych na podstawie danych populacyjnych zwiększa bezpieczeństwo terapii. Jednakże, ze względu na wiele różnych zmiennych, które należy wziąć pod uwagę, przy szacowaniu parametrów, nie zawsze otrzymane

Tabela 3. Nomogram Sarubbi i Hull'a. *klirens kreatyniny obliczony ze wzoru Cockcroft-Gault'a, **dawka uderzeniowa LD jest równa 2 mg/kg m.c., a dawka podtrzymująca MD jest równa iloczynowi: (odczytany z tabeli procent) x (LD).

Table 3. Sarubbi and Hull nomogram. *creatinine clearance calculated using the Cockcroft-Gault formula, **initial dose D^* is equal to 2 mg/kg body-weight and the maintenance dose MD is equal to product (the percent from the table) x (D^*).

CL _{cr} [mL/min]*	Procent dawki LD do ustalenia dawki MD**	Przedział dawkowania [h]
>90	84	8
80	80	8
70	76	8
60	84	12
50	79	12
40	72	12
30	86	24
20	75	24–36
<20		

Tabela 4. Wykaz używanych skrótów.

Table 4. List of abbreviations.

Symbol	Znaczenie po angielsku	Znaczenie po polsku
C_{max}	maximum concentration	stężenie maksymalne po jednokrotnym podaniu leku
C_{min}	minimum concentration	stężenie minimalne po jednokrotnym podaniu leku
V_d	volume of distribution	objętość dystrybucji
$T_{0,5}$	half - life	czas półtrwania leku w organizmie
τ	dosage interval	przedział dawkowania
C_{max}^{ss} lub C_{peak}	maximum steady-state concentrations	stężenie maksymalne w stanie stacjonarnym
C_{min}^{ss} lub C_{trough}	minimum steady-state concentrations	stężenie minimalne w stanie stacjonarnym
K_{el}	Elimination rate constant,	stała szybkości eliminacji
T_{inf}	infusion time	czas trwania wlewu
MIC	minimum inhibitory concentration	minimalne stężenie hamujące
MBC	minimum bactericidal concentration	minimalne stężenie bakteriobójcze
PAE	post-antibiotic effect	efekt poantybiotykowy
Cl	clirence	klirens
Cl_{cr}	creatinine clearance	Klirens kreatyniny
GFR	glomerular filtration rate	szybkość przesączania kłębuszkowego
ODD	once-daily dosing	dawkowanie jeden raz dziennie
MDD	multiple daily dosing	dawkowanie kilka razy dziennie
D^*	initial dose	dawka początkowa, nasycająca lub inicjująca
MD	maintenance dose	dawka podtrzymująca
ABW	adjusted body weight	skorygowana masa ciała
TBW	total body weight	aktualna masa ciała
IBW	ideal body weight	należna masa ciała
FDA	Food and Drug Administration	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
AA	aminoglycoside antibiotics	antybiotyki aminoglikozydowe
MDRD	modification of diet in renal disease	modyfikacja diety pacjenta w przypadku niewydolności nerek
FDA	Food and Drug Administration	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

wyniki odpowiadają wartościom rzeczywistym. Wydaje się, że najdokładniejszym sposobem wyznaczania wartości parametrów farmakokinetycznych jest wykorzystanie oznaczonych wartości stężeń AA we krwi w odpowiednim czasie u indywidualnego pacjenta.

Więcej informacji na temat obliczeń farmakokinetycznych można znaleźć na stronach internetowych:

- <https://clincalc.com/Aminoglycoside/>,
- <https://globalrph.com/medcalcs/advanced-pharmacokinetics-2012-multiple-ke-choices/>,
- <http://www.rxkinetics.com/>

Piśmiennictwo

1. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, DL Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J.* 2011; 41(6): 441–449.
2. Logre E, Maya Enser M, Tanaka S, Dubert M, Claudinon A, Grall N, Mentec H, Montravers Ph, Pajot O. Amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic in intensive care unit: a prospective database. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 75.
3. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, Rosenvinge EC. Pseudomembranous Colitis. *Dis Mon.* 2015; 61(5): 181–206.
4. Amin NM. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am Fam Physician.* 1985; 31(5): 115–120.
5. Applied clinical pharmacokinetics, Larry A. Bauer, 2008. Dostępny w internecie: https://www.academia.edu/37546332/Applied_clinical_pharmacokinetics_LARRY_A_BAUER_PharmD. Dostęp 23.02.2021.
6. Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook, 2015. Dostępny w internecie: <https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/clinical-pharmacokinetic-pharmacy-handbook-final.pdf>. Dostęp 23.02.2021.
7. Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 2019. Dostępny w internecie: http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_584648957/panel_0/download_1194988017/file.res/Aminoglycoside%20Dosing%20Guide%202019-05-20.pdf. Dostęp 23.02.2021
8. Gonçalves-Pereira J, Martins A, Póvoa P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(8): 1258–1263.
9. Szpitalna lista antybiotyków. Propozycja kierowana do szpitali. Walerian Hryniewicz i Tomasz Ozorowski. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Narodowy Instytut Leków, 2011. Dostępny w internecie: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/szpitalna-lista-okl-cala.pdf>. Dostęp 23.02.2021.
10. Antybiotyki cefalosporynowe. Danuta Dzierżanowska. Medycyna Praktyczna, Kraków 1999.
11. Sarubbi FA, Hull JW. Amikacin serum concentrations: prediction of levels and dosage guidelines. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 612–618.
12. Lee J, Yoon S, Shin D, Han H, An H, Lee J, et al. Predictive performance of gentamicin dosing nomograms. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1097–1106.