

Ćwiczenie 8

Optymalizacja farmakokinetyki gentamycyny po podaniu wielokrotnym w postaci wlewu dożylnego i iniekcji domięśniowej

Cel ćwiczenia

Analiza podania wielokrotnego wlewu dożylnego i iniekcji domięśniowej gentamycyny w modelu dwukompartmentowym. Optymalizacja schematów dawkowania na podstawie wyznaczonych parametrów farmakokinetycznych

Wymagane zagadnienia

Farmakokinetyka leku po podaniu wielokrotnym dożylnym i pozanaczyniowym w modelu jedno- i dwukompartmentowym; stan stacjonarny.

Wprowadzenie

1. Farmakokinetyka podania wielokrotnego w modelu jednokompartmentowym

Stan stacjonarny

Podawanie zdecydowanej większości leków, zwłaszcza tych stosowanych w chorobach przewlekłych, powtarza się wielokrotnie w określonych przedziałach dawkowania. Prowadzi to do kumulacji leku w organizmie i uzyskania stanu stacjonarnego (ang. *steady state*). Stan stacjonarny definiuje się jako sytuację, w której szybkość podawania leku, R_a (ang. *Rate of administration*), potocznie określana dawką (D), jest równa szybkości eliminacji leku z ustroju, tak więc ilość leku w organizmie, a zatem średnie stężenie leku w osoczu pozostaje stałe.

- *Szybkość podawania dawki podtrzymującej (R_a) = szybkość eliminacji*

Klirens jest podstawowym parametrem opisującym eliminację leku z ustroju, stąd wyłącznie klirens decyduje o wielkości *dawki podtrzymującej*:

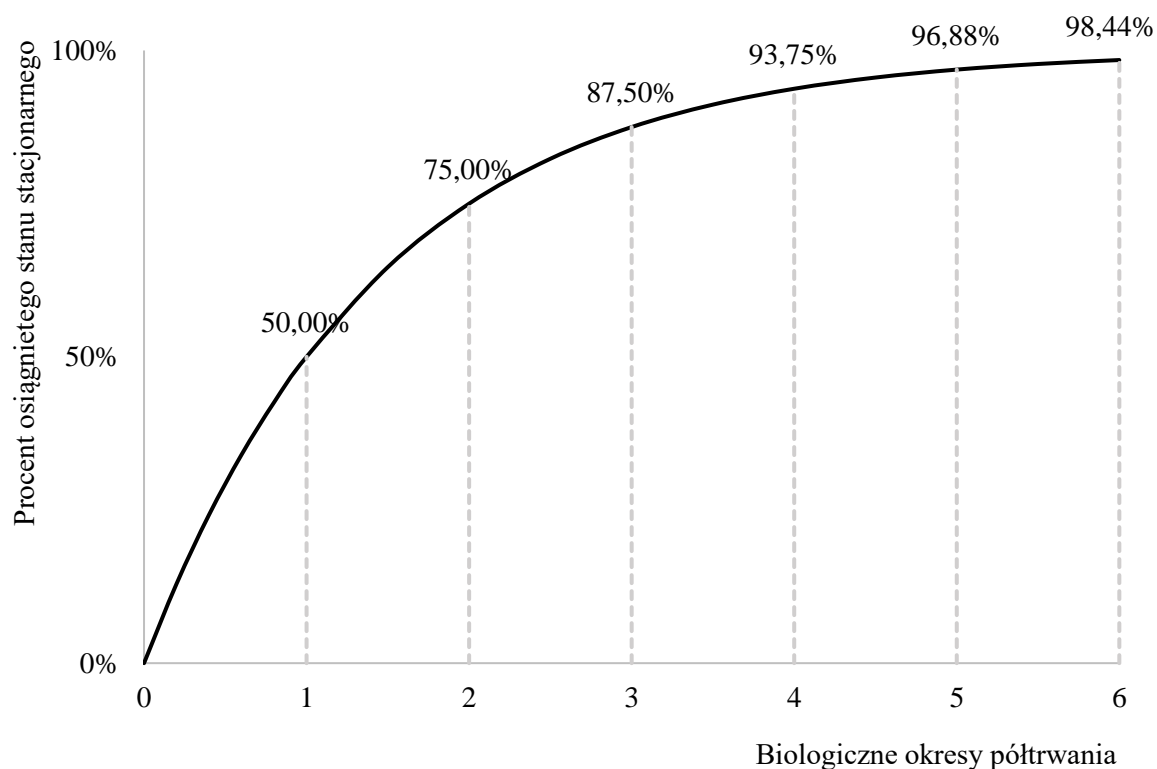
- *dawka podtrzymująca (mg) = szybkość podawania, R_a (mg/h) x przedział dawkowania, τ (h)*

$$R_a = Cl \cdot C_{ss} \Rightarrow C_{ss} = \frac{R_a}{Cl}$$
$$C_{ss} = \frac{R_a}{Cl} \quad (8.1)$$

Klirens wiąże objętość dystrybucji, V_d i stałą szybkości eliminacji leku z ustroju, k_e :

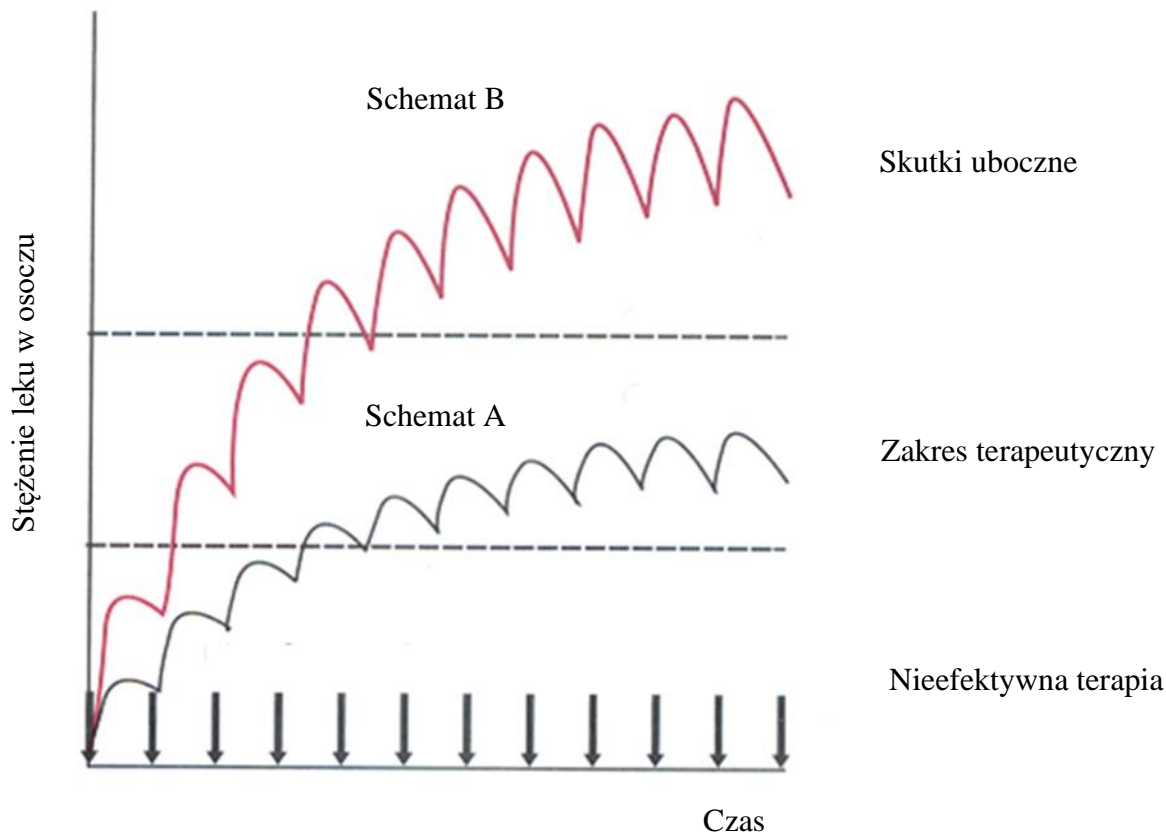
$$Cl = V_d \cdot k_e \quad (8.2)$$

Czas ustalania się stanu stacjonarnego zależy od biologicznego okresu półtrwania leku $t_{0,5}$. Z teorii kumulacji wynika, że jeśli lek podaje się w przedziale dawkowania $\tau = t_{0,5}$, wówczas 97% wartości stężenia charakterystycznego dla stanu stacjonarnego osiąga się po upływie pięciu $t_{0,5}$. Stąd przyjmuje się, że stan stacjonarny ustala się po czasie równym $5-7 \cdot t_{0,5}$, najczęściej przyjmuje się po pięciu $t_{0,5}$ (Ryc. 8.1).



Ryc. 8.1 Zakres procentowy osiągniętego stanu stacjonarnego w zależności od liczby podanych dawek leku w przedziałach czasowych, τ , równych biologicznemu okresowi półtrwania (Źródło: Opracowanie własne)

Schemat wielokrotnego dawkowania leku powinien być ustalony w taki sposób, aby zmiany jego stężenia w stanie stacjonarnym mieściły się w oknie terapeutycznym. Błędny schemat podawania leku będzie również skutkowało uzyskaniem stanu stacjonarnego, ale charakteryzującego się nieodpowiednimi wartościami C_{max}^{SS} i C_{min}^{SS} . Wówczas pacjent, mimo uzyskanego stanu stacjonarnego, nie jest leczony prawidłowo.



Ryc. 8.2 Kumulacja leku w organizmie po podaniu stałej dawki w ustalonym przedziale czasu (↓) aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Przy zastosowaniu schematu dawkowania A osiągnięto zakres terapeutyczny. Przy zastosowaniu schematu B zakres terapeutyczny osiąga się szybciej, ale stężenie leku jest ostatecznie zbyt wysokie, powodując nadmierne działania niepożądane (Źródło: Tozer TN. & Rowland M. Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2006)

Istnieją schematy terapeutyczne, w których leki podaje się wielokrotnie, ale z zachowaniem tak długich przedziałów dawkowania, że nie uzyskuje się stanu stacjonarnego. Przykładem jest tzw. terapia pulsowa antybiotykami aminoglikozydowymi ($t_{0,5} = 2-3$ h), podczas której lek podaje się co 24 h.

1.1. Wielokrotne dawki donaczyniowe

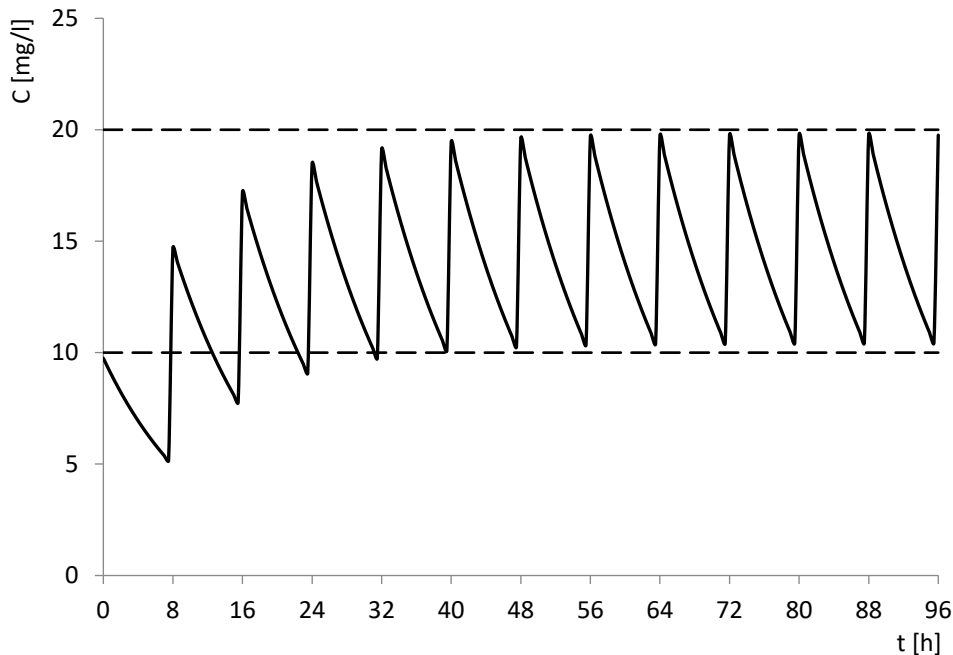
Podczas dawkowania leku w postaci bolusów dożylnych, wartości maksymalnego i minimalnego stężenia leku w stanie stacjonarnym opisują wzory:

$$C_{max}^{ss} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-ke\tau}} \quad (8.3)$$

$$C_{min}^{ss} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{e^{-k_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} \quad (8.4)$$

Odejmując równanie 8.4 od równania 8.3 uzyskujemy informację, że różnica pomiędzy powyższymi stężeniami równa jest stężeniu początkowemu C_0 niezależnie od wartości k_e , $t_{0,5}$ oraz τ :

$$C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1 - e^{-k_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} = \frac{D}{V_d} = C_0 \quad (8.5)$$



Ryc. 8.3 Wykres zależności $C = f(t)$ dla wielokrotnego podania dożylnego. Okno terapeutyczne zaznaczone jest za pomocą linii przerywanej (Źródło: Opracowanie własne)

Stopień fluktuacji stężeń w stanie stacjonarnym po podaniu wielokrotnym ($C_{max}^{ss}/C_{min}^{ss}$) jest uzależniony od parametrów eliminacji, takich jak k_e oraz $t_{0,5}$, a także od przedziału dawkowania; nie zależy od wielkości podanej dawki. Wielkość kumulacji leku w organizmie jest natomiast wprost proporcjonalna do jego $t_{0,5}$, dawki i częstości podawania leku. W przypadku gdy $\tau = t_{0,5}$, ilość leku w stanie stacjonarnym oscyluje pomiędzy wartościami D i $2D$, a stężenie maksymalne jest równe dwukrotnej wartości stężenia minimalnego.

Średnie stężenie leku w stanie stacjonarnym \bar{C} opisuje następującą zależność:

$$\bar{C} = \frac{D}{V_d \cdot \tau \cdot k_e} \quad \bar{C} = \frac{D}{Cl \cdot \tau} \quad (8.6)$$

Z równania tego wynika, że jeżeli uzyskujemy wartość \bar{C} po podaniu dawki D w przedziale dawkowania τ , to chcąc uzyskać tę samą wartość \bar{C} po podaniu dawki wynoszącej $0,5 D$ należy ją podać w przedziale dawkowania dwa razy krótszym. Im krótszy przedział dawkowania, tym

mniejsze oscylacje między wartościami stężeń C_{max}^{ss} i C_{min}^{ss} . Granicznym przypadkiem jest wlew dożylny, gdzie przedział dawkowania ma nieskończenie małą wartość i w związku z tym stężenie leku w stanie stacjonarnym jest stałe podczas jego trwania.

Wartość stężenia leku we krwi równą C_{max}^{ss} można osiągnąć od razu po podaniu tzw. dawki inicjującej (D^*). Jest ona zawsze większa od dawki podtrzymującej. Jeśli dawka inicjująca podawana jest w postaci bolusa dożylnego, jej wielkość można w prosty sposób obliczyć, znając objętość dystrybucji leku:

$$D^* = V_d \cdot C_{max}^{ss} \quad (8.7)$$

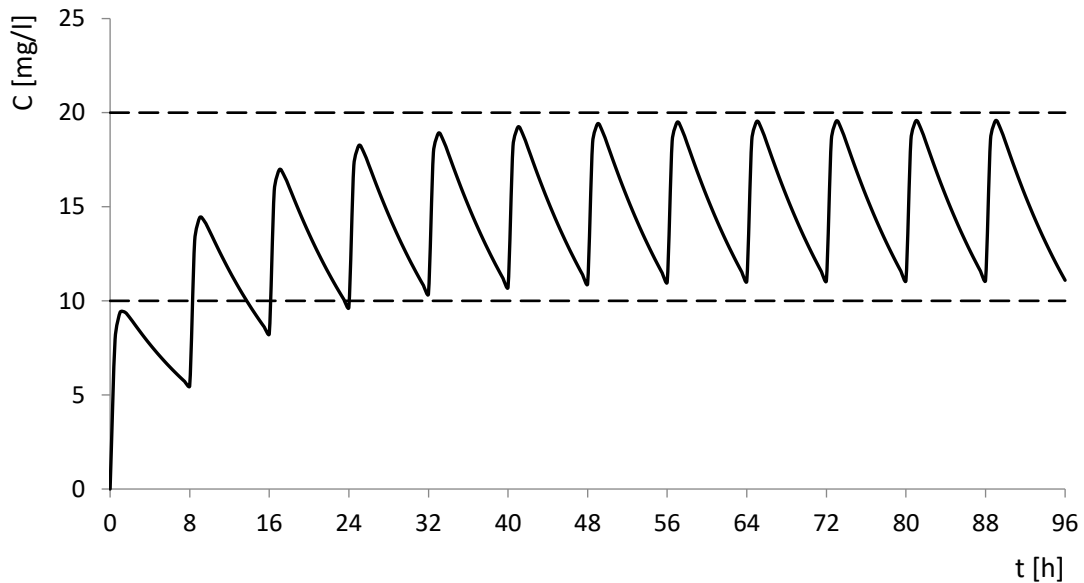
Podczas ustalania schematu dawkowania leku dla pacjenta, w pierwszej kolejności należy obliczyć właściwy przedział dawkowania, a następnie odpowiednią dawkę podtrzymującą. Przedział dawkowania należy dobrać w taki sposób, aby C_{max}^{ss} oraz C_{min}^{ss} mieściły się w oknie terapeutycznym. Korzystamy wówczas z poniższej zależności:

$$\tau = \frac{\ln \frac{C_{max}^{ss}}{C_{min}^{ss}}}{k_e} \quad (8.8)$$

Jeżeli obliczona wartość τ jest mało realna do zastosowania ze względów praktycznych, należy wówczas zastosować wartość mniejszą, bardziej wygodną dla pacjenta (np. podanie leku co 8 godzin zamiast co 10 godzin). Następnie ze wzoru 8.6 należy obliczyć dawkę podtrzymującą, która zapewni pożądane średnie stężenie leku w stanie stacjonarnym.

1.2 Wielokrotne dawki pozanaczyniowe

Zmiany stężenia leku we krwi podczas wielokrotnego dawkowania pozanaczyniowego prowadzącego do uzyskania stanu stacjonarnego przedstawia Ryc. 8.4.



Ryc. 8.4 Stężenie leku we krwi (osoczu, surowicy) jako funkcja czasu podczas wielokrotnego podawania tej samej dawki pozanaczyniowej, w tych samych przedziałach dawkowania ($\tau = 8$ h), w modelu jednokompartamentowym, gdy $k_a \gg k_e$. Poziomymi liniami przerywanymi zaznaczono okno terapeutyczne (10–20 mg/l) (Źródło: Opracowanie własne)

Wyrażenia opisujące maksymalne i minimalne stężenia leku w stanie stacjonarnym są tu bardziej skomplikowane niż te odnoszące się do dawkowania dożylnego. Często jednak można je przekształcić do prostszych postaci, gdyż dla większości leków spełniony jest warunek $k_a \gg k_e$. W uzyskanych równaniach należy dodatkowo uwzględnić jedynie biodostępność leku:

$$C_{max}^{ss} = \frac{D \cdot F}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \quad (8.9)$$

$$C_{min}^{ss} = \frac{D \cdot F}{V_d} \cdot \frac{e^{-k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \quad (8.10)$$

Niezależnie od wartości k_a , średnie stężenie leku w stanie stacjonarnym wyraża się wzorem:

$$\bar{C} = \frac{D \cdot F}{Cl \cdot \tau} \quad (8.11)$$

Podczas pozanaczyniowego podawania leku fluktuacje stężeń w stanie stacjonarnym są z reguły mniejsze niż w przypadku stosowania tej samej dawki drogą dożylną. Z tego względu, w praktyce klinicznej, do ustalenia optymalnego przedziału dawkowania pozanaczyniowego stosuje się wzór 8.8. Następnie z równania 8.11 oblicza się dawkę podtrzymującą, która zapewni

żądane średnie stężenie leku w stanie stacjonarnym. W przeciwieństwie do dawki podtrzymującej, optymalna dawka inicjująca zależy od szybkości wchłaniania leku.

W przypadku niezyskania u pacjenta żądanego stężenia leku w stanie stacjonarnym, korekty dawki podtrzymującej dokonuje się na podstawie proporcjonalności między D i \bar{C} , podobnie jak w przypadku dawkowania dożylnego. Warunkiem takiego postępowania jest liniowa farmakokinetyka leku.

2. Farmakokinetyka gentamycyny

Gentamycyna należy do antybiotyków aminoglikozydowych, które charakteryzują się dużą skutecznością w stosunku do tlenowych bakterii Gram ujemnych. Są to antybiotyki o stosunkowo niskim potencjale indukowania oporności ale ich stosowanie związane jest dużym ryzykiem działań niepożądanych, takich jak nefrotoksyczność i ototoksyczność. Skuteczność bakteriobójcza gentamycyny uzależniona jest od stężenia. Farmakokinetyka gentamycyny jest liniowa, a do opisu zmian stężenia w osoczu stosuje się model dwukompartментowy.

Wchłanianie

W związku z tym, że gentamycyna praktycznie nie wchłania się po podaniu doustnym (biodostępność poniżej 1%), podawana jest pozajelitowo, najczęściej w postaci krótkotrwałego wlewu dożylnego trwającego 0,5–1 godz. lub w postaci iniekcji domięśniowej. Po podaniu domięśniowym gentamycyna wchłania się 80–90%, i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 30–90 min po podaniu. Stężenia po podaniu domięśniowym są porównywalne do stężeń obserwowanych po podaniu takiej samej dawki leku w postaci wlewu trwającego 20–30 min.

Dystrybucja

Gentamycyna bardzo słabo wiąże się z białkami (25%), jednak przy niskich poziomach wapnia i magnezu stopień wiązania może wzrosnąć do 70%. Objętość dystrybucji gentamycyny jest w przybliżeniu równa objętości wody pozakomórkowej i wynosi 0,25 l/kg masy ciała u dorosłych oraz 0,5–0,7 l/kg u noworodków. Lek ulega dystrybucji w nadmiarowej masie ciała w 40% w stosunku do normalnej masy ciała, co należy uwzględnić przy szacowaniu objętości dystrybucji u pacjentów. Ze względu na powolną kumulację leku w kompartmentcie tkankowym, do którego należą komórki słuchowe i komórki kanalików nerkowych, po osiągnięciu stężeń toksycznych leku, może dojść do wystąpienia odwracalnej lub nieodwracalnej utraty słuchu, zaburzenia równowagi i niewydolności nerek. Dlatego należy dawkować gentamycynę w taki sposób, aby uzyskać możliwie niskie stężenie minimalne w osoczu ($< 2 \mu\text{g/ml}$), co korzystnie wpłynie na gradient stężenia między osoczem a kompartmentem tkankowym.

Gentamycyna dobrze wnika również do wnętrza erytrocytów i granulocytów obojętnochłonnych, rogówki i cieczy wodnistej oka, wątroby, mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych. Stężenie w wydzielinie oskrzelowej wynosi 25%, a w płynie maziowym 25–50% stężenia w surowicy. Natomiast w surowicy płodu stężenie gentamycyny osiąga do 40% stężenia w surowicy matki. Lek słabo przenika do mleka kobiecego, płynu mózgowo-rdzeniowego, śliny i gruczołu krokowego.

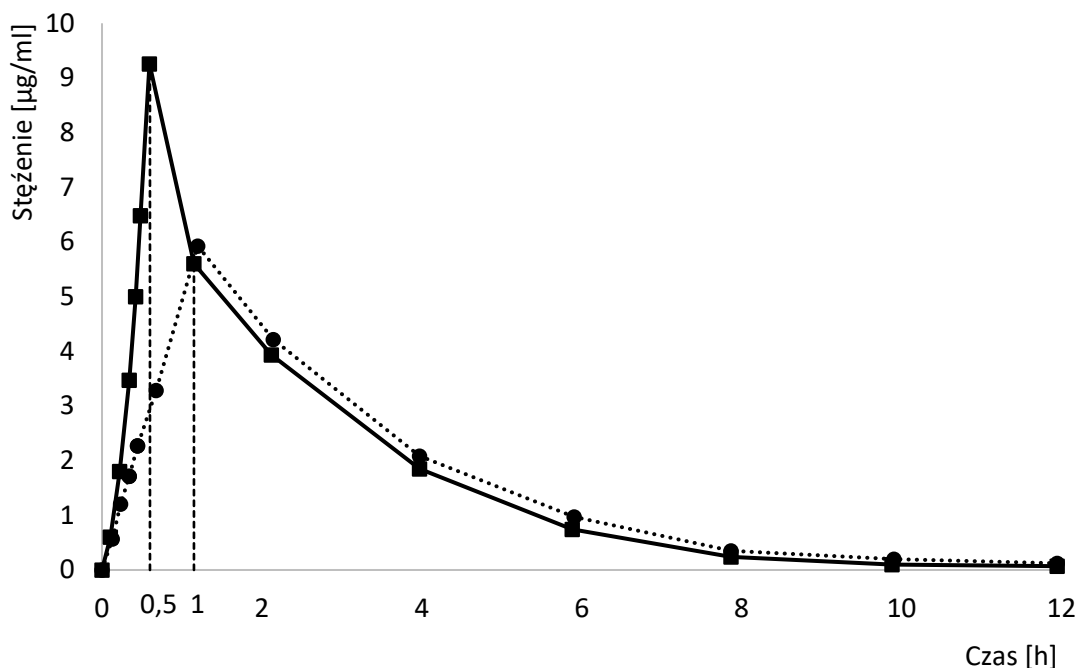
Eliminacja

Gentamycyna nie jest metabolizowana w organizmie i wydalana jest w postaci niezmienionej wyłącznie przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego. W związku z tym klirens leku można oszacować na podstawie klirensu kreatyniny. Biologiczny okres półtrwania gentamycyny u pacjentów z normalną funkcją nerek wynosi 2–3 h. Ze względu na niedojrzałość narządu, u noworodków urodzonych w wieku ciążowym 35–37 tygodni jest przedłużony do 6,7 h, a u noworodków urodzonych w wieku 26–34 tygodni – do 8 h. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek okres półtrwania jest przedłużony w zależności od stopnia niewydolności nerek i wymaga korekty dawkowania w oparciu o klirens kreatyniny. Stosując czułe metody analityczne wykrywające stężenia gentamycyny poniżej 0,1 µg/ml, wykazano, że biologiczny okres półtrwania fazy eliminacji z kompartmentu centralnego wynosi nawet 7–10 dni.

Ze względu na wąski indeks terapeutyczny, określony przez stężenie maksymalne w zakresie 8–10 µg/ml oraz stężenie minimalne < 2 µg/ml, oraz wysokie ryzyko działań niepożądanych, terapia gentamycyny powinna być monitorowana poprzez oznaczenie stężeń leku w osoczu.

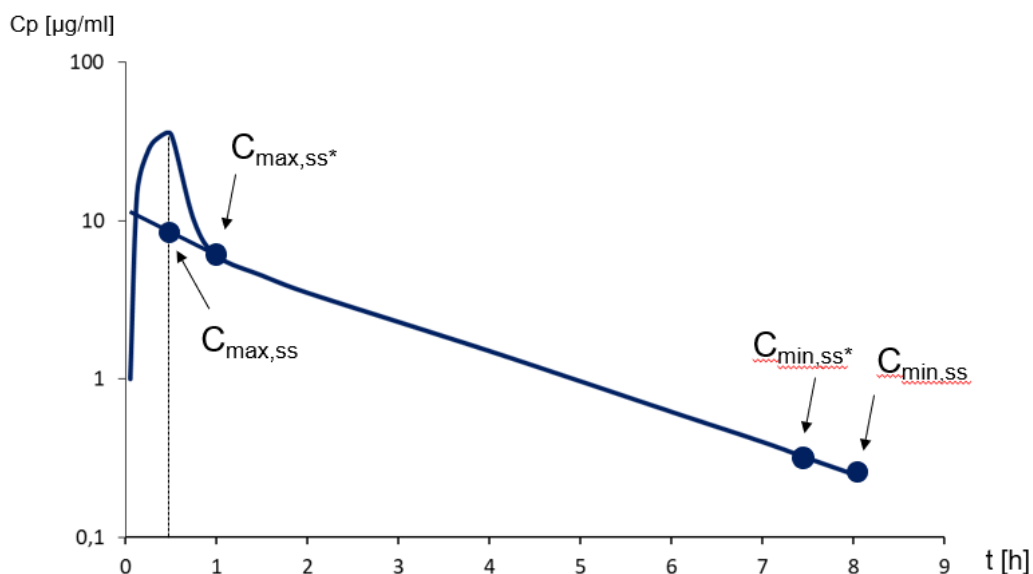
Uzyskanie wystarczająco wysokich stężeń maksymalnych leku i możliwie niskich stężeń minimalnych jest możliwe przy zastosowaniu dwóch różnych metod dawkowania.

- 1) Dawkowanie standardowe, to 2 mg/kg masy ciała w postaci półgodzinnego lub godzinnego wlewu co 8–12 h. Różnicę między podaniem gentamycyny w półgodzinnym i godzinnym wlewie przedstawiono na Ryc. 8.5.



Ryc. 8.5 Wykres zależności stężenia w surowicy od czasu dla gentamycyny podawanej dawce 120 mg, w postaci półgodzinnej infuzji (■ - linia ciągła) i w postaci 1-godzinnej infuzji (●-- linia przerywana) (Źródło: Opracowanie własne)

Gdy lek jest podawany w postaci półgodzinnej infuzji, stężenia na końcu infuzji są większe niż po 1-godzinnej infuzji, ponieważ stężenia gentamycyny w surowicy i tkankach nie są w równowadze. Po podaniu leku w postaci półgodzinnej infuzji dożylnego (Ryc. 8.5), maksymalne stężenie leku w osoczu jest bardzo wysokie i nie reprezentuje stężenia w tkankach. Jeśli aminoglikozydy są podawane w postaci 1-godzinnej infuzji, dystrybucja może nastąpić już w trakcie infuzji. W obu przypadkach stężenia godzinę po rozpoczęciu wlewu są porównywalne. W związku z tym, pomiar stężenia maksymalnego C_{max}^{SS*} wykonywany jest dopiero po zakończeniu fazy dystrybucji (zazwyczaj po 30 min od zakończenia wlewu). Następnie oblicza się C_{max}^{SS} metodą ekstrapolacji. Pomiar C_{min}^{SS*} wykonuje się często 30 min przed końcem przedziału dawkowania, a następnie ekstrapoluje do rzeczywistego stężenia minimalnego C_{min}^{SS} .



Ryc. 8.6 Półlogarytmiczny przebieg zmian stężenia gentamycyny w osoczu w zależności od czasu po podaniu leku w postaci półgodzinnego wlewu dożylnego (Źródło: Opracowanie własne na podstawie Wyska E.)

Na użytek terapii monitorowanej do wyznaczenia ekstrapolowanych stężeń C_{max}^{SS} i C_{min}^{SS} wykorzystuje się równania opisujące przebieg zmian stężenia leku w czasie zgodnie z modelem jednokompartementowym.

Hipotetyczne stężenie maksymalne C_{max}^{SS} osiągnięte po zakończeniu wlewu można wyznaczyć na podstawie zmierzonej wartości C_{max}^{SS*} z następującego wzoru:

$$C_{max}^{SS} = \frac{C_{max}^{SS*}}{e^{-k_e(t_{max}^* - T)}} \quad (8.13)$$

gdzie, t_{max}^* – czas od rozpoczęcia wlewu do wystąpienia zmierzonego stężenia C_{max}^{SS*} , T – czas trwania wlewu.

Natomiast hipotetyczne stężenie minimalne C_{min}^{SS} osiągnięte tuż przed podaniem kolejnej dawki leku wyznacza się na podstawie wartości C_{min}^{SS*} z wzoru:

$$C_{min}^{SS} = C_{min}^{SS*} \cdot e^{-k_e(\tau - t_{min}^*)} \quad (8.14)$$

gdzie, t_{min}^* – czas od rozpoczęcia wlewu do wystąpienia zmierzonego stężenia C_{min}^{SS*} (zazwyczaj 7,5 lub 11,5 h), τ – przedział dawkowania (odpowiednio 8 lub 12 h).

2) Dawkowanie pulsowe – 7 mg/kg masy ciała w postaci godzinowego wlewu co 24 h.

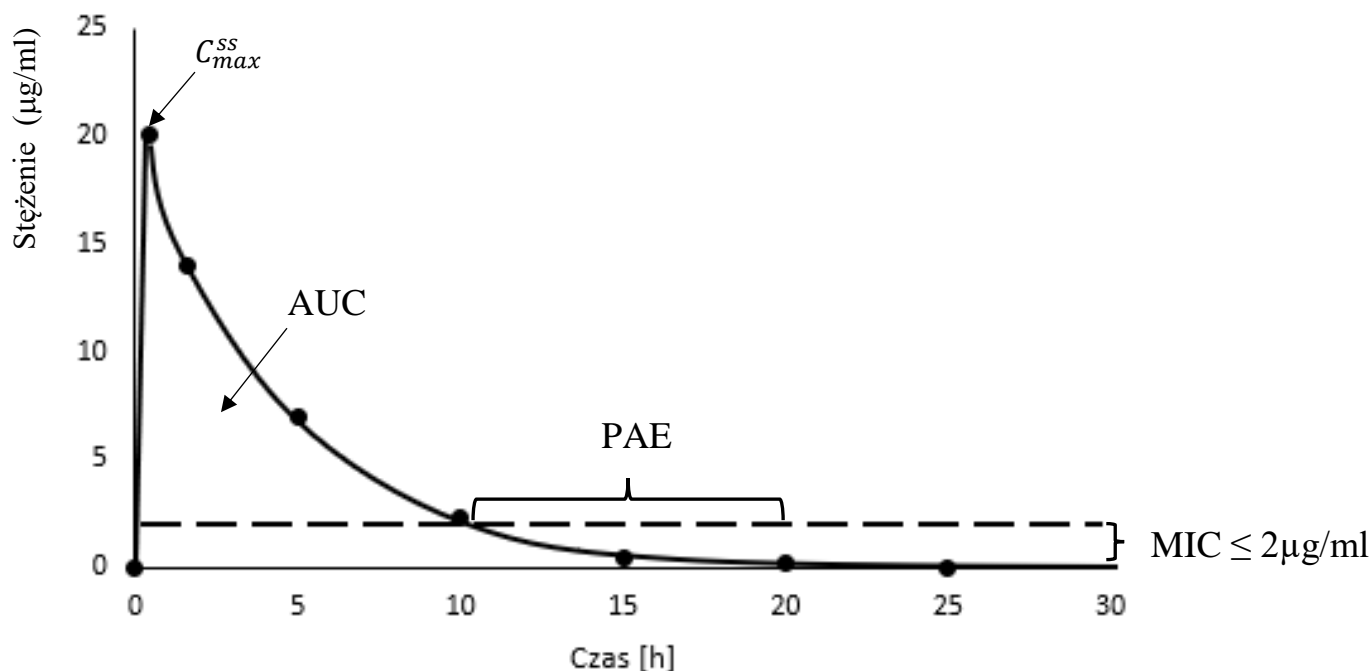
W licznych badaniach potwierdzono, że podawanie dużych dawek gentamycyny raz na dobę przynosi korzyści terapeutyczne, ponieważ uzyskiwane wysokie stężenie maksymalne ok. 25–30 µg/ml pozwala uzyskać optymalny efekt farmakologiczny, a niskie stężenie minimalne

zmniejsza ryzyko działania oto- i nefrotoksycznego leku. Ponadto, antybiotyki aminoglikozydowe wykazują *efekt poantybiotyczny*, który utrzymuje się przez kilka godzin po obniżeniu się stężeń w osoczu poniżej MIC i jest bezpośrednio związany z mechanizmem działania tych leków. Cząsteczki gentamycyny stopniowo wnikają do wnętrza komórki bakteryjnej, wiążą się z rybosomami i hamują syntezę białek, co w konsekwencji wywołuje działanie bakteriobójcze. Stąd, pomimo niskich stężeń leku w osoczu w fazie eliminacji, obserwuje się przedłużone działanie gentamycyny wewnątrz komórki bakteryjnej.

W przypadku dawkowania pulsowego monitorowanie stężeń gentamycyny ogranicza się zazwyczaj do pomiaru jednego stężenia między 6 a 14 h od chwili rozpoczęcia wlewu, a do interpretacji wyników używa się nomogramu, który jest przydatny do korekty przedziału dawkowania.

Terapeutyczne monitorowanie gentamycyny w oparciu o kryteria PK/PD

Ze względu na rosnącą oporność drobnoustrojów na antybiotyki, wynikającą między innymi z niewłaściwego ich dawkowania, coraz bardziej popularna staje się koncepcja optymalizacji leczenia przeciwbakteryjnego oparta na kryteriach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD). Koncepcja ta polega na indywidualizacji dawkowania zarówno w oparciu o parametry farmakokinetyczne, takie jak C_{max}^{SS} i AUC, jak również parametr farmakodynamiczny MIC, przy czym należy uwzględnić model działania przeciwbakteryjnego leku (zależny od stężenia lub czasu). Antybiotyki aminoglikozydowe należą do grupy leków przeciwbakteryjnych, których działanie zależy od stężenia, jakie osiągają we krwi. W związku z tym, parametrami korelującymi ze skutecznością leczenia są w tym przypadku stosunki C_{max}^{SS}/MIC oraz AUC/MIC (Ryc. 8.7). Ich optymalne wartości dla gentamycyny wynoszą odpowiednio $\geq 8-10$ oraz 70-100. Z przeprowadzonych badań wynika, że zastosowanie kryteriów PK/PD w terapeutycznym monitorowaniu antybiotyków aminoglikozydowych pozwala zwiększyć skuteczność antybiotykoterapii do 90%, znacząco zmniejsza śmiertelność pacjentów i czas hospitalizacji.



Ryc. 8.7 Parametry PK/PD przedstawione na wykresie zmian stężenia gentamycyny w osoczu w zależności od czasu po podaniu leku w postaci półgodzinnego wlewu dożylnego. PAE - efekt poantybiotyczny (Źródło: Opracowanie własne na podstawie Hodiamont CJ. i wsp.)

Piśmiennictwo:

1. Hermann TW. Farmakokinetyka. Teoria i praktyka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2002.
2. Wyska E. (red.) Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydanie I polskie. MedPharm Polska, Wrocław; 2013.
3. Janicki S, Fiebig A, Sznitowska M. (red.) Farmacja stosowana. Wydanie IV popr. i uzup. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2006.
4. Walker R, Whittlesea C. (eds.) Clinical pharmacy and therapeutics. 5th Edition. Churchill Livingstone Elsevier, London; 2012.
5. Gentamicin – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
6. Hodiamont CJ, van den Broek AK, de Vroom SL, Prins JM, Mathôt RAA, van Hest RM. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. Clin. Pharmacokinet. 2022; 61: 1075-1094.
7. Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics. The Quantitative basis of drug therapy. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

CZEŚĆ PRAKTYCZNA

Cel ćwiczenia

Analiza podania wielokrotnego wlewu dożylnego i iniekcji domięśniowej gentamycyny w modelu dwukompartmentowym. Optymalizacja schematów dawkowania na podstawie wyznaczonych parametrów farmakokinetycznych

Wykonanie:

- A. Porównanie parametrów farmakokinetycznych gentamycyny po wielokrotnym podaniu dawki 100 mg leku w postaci wlewów dożylnych oraz iniekcji domięśniowych dla pacjenta z zaburzoną czynnością nerek.**

Tabela 8.1 Dawkowanie leku podanego w postaci wlewu i w postaci iniekcji domięśniowych

Czas podania [h]	Dawka [mg]	Czas trwania wlewu* [h]
0	100	0,5
8	100	0,5
16	100	0,5
24	100	0,5
32	100	0,5
40	100	0,5
48	100	0,5

*dotyczy tylko wielokrotnego podania wlewu dożylnego

Tabela 8.2 Zmiany stężenia gentamycyny w osoczu po wielokrotnym podaniu we wlewie dożylnym oraz w postaci iniekcji domięśniowych

Po podaniu wlewów dożylnych		Po podaniu iniekcji domięśniowych	
Czas [h]	Stężenie [mg/l]	Czas [h]	Stężenie [mg/l]
1	5,01	0,25	0,815
8	0,828	0,5	1,81
9	5,77	0,75	2,28
16	1,25	1	2,44
17	6,15	2	2,14
24	1,46	3	1,70
25	6,35	4	1,41

32	1,57	6	1,09
33	6,45	8	0,895
40	1,62	16	1,35
41	6,50	24	1,58
48	1,65	24,25	2,36
48,25	3,59	24,5	3,32
48,5	4,92	24,75	3,76
48,75	5,84	25	3,89
49	6,52	26	3,47
49,5	4,16	28	2,53
50	3,22	30	2,04
50,5	2,82	32	1,70
51	2,60	40	1,76
52	2,35	48	1,79
53	2,15	48,25	2,56
56	1,66	48,5	3,52
60	1,19	49	4,08
64	0,844	50	3,64
72	0,428	52	2,68
		56	1,80
		60	1,28
		64	0,910
		72	0,462

1. Uruchomić program TopFit.
2. Otwiera się strona MENU SELECTION, a na niej MAIN MENU, z którego należy wybrać opcję 4 – EDIT HEADER. Otwiera się strona HEADER, którą należy opisać, zmieniając okienka tabulatorem, a następnie wcisnąć klawisz F1 (Save).
3. Z MAIN MENU wybrać opcję 5 – EDIT DATA.
4. Otwiera się strona FORMULATION DATA. Po wciśnięciu klawisza spacji wybiera się sposób podania leku (Bolus/Infusion).
5. Wcisnąć klawisz F7. Otwiera się strona DOSING TABLE. Przy pomocy spacji należy rozwinąć listę jednostek czasu i podanej dawki i wybrać odpowiednie jednostki. W tabelce

należy wpisać czasy podania leku, dawki i czasy trwania wlewów zgodnie z Tabelą 8.1, a następnie zatwierdzić klawiszem F1.

6. Wcisnąć klawisz F8. Otwiera się strona DATA SETS. Należy wpisać rodzaj matrycy biologicznej i jednostkę, w której wyrażono stężenia. Wybrać funkcję ważenia $1/y^2$, a następnie zatwierdzić klawiszem F1.

7. Podwójnie wcisnąć klawisz F8. Do tabeli należy wpisać dane z Tabeli 8.2 dotyczące stężeń gentamycy oznaczonych w odpowiednich punktach czasowych po wielokrotnym podaniu dawki 100 mg w postaci wlewów dożylnych. Nacisnąć trzykrotnie F1.

8. Z MAIN MENU wybrać opcję 8 – ENTER METHODS MENU, a z METHODS MENU opcję 2 – STANDARD COMPARTMENT MODELS.

9. Z SELECT DISPOSITION MODEL należy wybrać opcję 2 – TWO COMPARTMENT.

10. Ze STANDARD COMPARTMENT MODELS należy wybrać opcję 1 – SELECT DATA SETS.

11. Na stronie LIST SELECTION należy zaznaczyć myszą ► z lewej strony przy pozycji 1 i wcisnąć F1.

12. Ze STANDARD COMPARTMENT MODEL wybrać opcję 6 – START ITERATION.

13. Na stronie RESULTS MENU wybrać opcję 2 – VIEW GRAPHICS. Przeanalizować przebieg wykresu z asystentem.

14. Nacisnąć F3 – otwiera się strona GRAPHIC PARAMETERS, wprowadzić log na osi y i nacisnąć F1. Przeanalizować przebieg wykresu z asystentem.

15. Po naciśnięciu F10 na ekranie ponownie pojawia się RESULTS MENU, z którego należy wybrać opcję 1 – VIEW RESULTS.

16. Otwiera się strona LIST SELECTION. Aby przeglądać dane należy zaznaczyć READY (F1).

17. Zanotować wartości parametrów farmakokinetycznych.

19. Powtórzyć przedstawiony wyżej sposób postępowania wpisując do programu TopFit kolejno wyniki z Tabeli 8.2 po podaniu wielokrotnym iniekcji domięśniowych. W tym przypadku na stronie FORMULATION DATA, po wciśnięciu klawisza spacji wybiera się sposób podania leku (Absorption/i.m.).

20. Przeanalizować uzyskane wyniki z asystentem.

B. Optymalizacja dawkowania gentamycyny na podstawie parametrów farmakokinetycznych

Korzystając z programu *Optymalizacja dawkowania – Antybiotyki* sprawdź, czy zaproponowany schemat leczenia pozwoli na uzyskanie stężeń terapeutycznych gentamycyny u 30-letniej kobiety o masie ciała 70 kg i wzroście 172 cm, która została przyjęta do szpitala z wysoką gorączką o nieznannej etiologii. Oznaczone stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 0.9 mg/dl. Zaproponowano leczenie gentamycyną w dawkach 250 mg podawanych w postaci półgodzinnych wlewów dożylnych co 8 h.

Można założyć, że po podaniu leku w postaci krótkotrwałych wlewów dożylnych, stężenia w stanie stacjonarnym są zbliżone do stężeń uzyskiwanych po wielokrotnym podaniu dożylnym.

Przyjmując docelowe wartości stężeń w stanie stacjonarnym: $C_{max}^{ss} = 8-10 \mu\text{g/ml}$, $C_{min}^{ss} < 2 \mu\text{g/ml}$.

1. Otworzyć plik *Optymalizacja dawkowania – Antybiotyki*.
2. W arkuszu *Start* wpisać cel ćwiczenia.
3. W arkuszu *Lek* wpisać informacje dotyczące gentamycyny, takie jak współczynnik solny, biodostępność, zakres terapeutyczny i droga podania. Uwaga – w preparatach farmaceutycznych gentamycyna występuje w postaci siarczanu, jednak ze względu na to, że dawka 250 mg odnosi się do gentamycyny w formie zasady, dla współczynnika solnego wpisać wartość 1.
4. W arkuszu *Pacjent* wpisać informacje dotyczące pacjentki.
 - a) Na podstawie obliczonej wartości BMI ocenić konieczność wykorzystania idealnej masy ciała w obliczeniach klirensu kreatyniny
 - b) Obliczyć objętość dystrybucji z wzoru: $0,25 \text{ l/kg} \cdot \text{DW}$
DW – masa dawkowania, opisana wzorem:
$$\text{DW} = \text{IBW} + 0,4 \cdot (\text{TBW} - \text{IBW})$$
TBW – aktualna masa ciała pacjenta
IBW – idealna masa ciała
 - c) Obliczyć klirens gentamycyny w przeliczeniu na jednostkę (l/h) na podstawie wyznaczonego klirensu kreatyniny z wzoru Cockrofta-Gaulta.
5. W arkuszu *Wyniki* wpisać dawkę leku oraz przedział dawkowania. Zanotować wyliczone wartości C_{max}^{ss} , C_{min}^{ss} oraz wartości parametrów farmakokinetycznych. W celu oszacowania stężenia w stanie stacjonarnym w dowolnym czasie po podaniu leku, należy wpisać czas liczony od momentu podania pierwszej dawki. Przeanalizować wyniki z asystentem.

6. Ustalić alternatywne schematy dawkowania gentamycyny (dawka i przedział dawkowania), umożliwiające uzyskanie stężeń terapeutycznych leku.

C. Optymalizacja dawkowania gentamycyny w oparciu o kryteria PK/PD

Dziewczynka (wiek 9 dni, masa ciała 2500 g) jest leczona gentamycyną w dawce 2,5 mg/kg co 8 godzin podawanej w postaci wlewu dożylnego, trwającego 30 minut. Stężenie gentamycyny w próbce pobranej 1 godz. po rozpoczęciu wlewu wynosiło 8 mg/l (C_{max}^{SS*}), a stężenie leku w próbce pobranej tuż przed podaniem kolejnej dawki było równe 3 mg/l (C_{min}^{SS}). Badania mikrobiologiczne wykazały obecność *Pseudomonas aeruginosa* a wyznaczone MIC wynosiło 1 µg/mL.

Określ skuteczność prowadzonej terapii antybakteryjnej u tej dziewczynki, przyjmując docelowe wartości PK/PD: $\frac{C_{max}^{SS}}{MIC} = 10$, $AUC_{24}/MIC = 70-100$.