

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło: 01.02.2009 • Poprawiono: 09.02.2009 • Zaakceptowano: 10.02.2009

© Akademia Medycyny

Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii

Basic PK/PD parameters used in antimicrobial therapy

Edyta Szalek¹, Hanna Tomczak², Piotr Smuszkiewicz³,
Agnieszka Kamińska¹, Edmund Grześkowiak¹, Marta Skóra¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Pracownia Bakteriologii, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

³ Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Skuteczność przeciwbakteryjną antybiotyków *in vivo* determinują właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamiczne. Farmakokinetyka (*pharmacokinetics*) jest nauką o szybkości procesów wchłaniania, dystrybucji i eliminacji (biotransformacji i wydalania) leków. Farmakodynamika natomiast określa *in vivo* interakcję lek-drobnoustrój. W celu oceny skuteczności terapii przeciwbakteryjnej opracowano trzy podstawowe wskaźniki PK/PD: C_{max}/MIC , $T>MIC$, AUC_{24}/MIC . Do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia (ang. *concentration-dependent killing*) należą m.in. aminoglikozydy oraz fluorochinolony. Antybiotyki, których skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC (ang. *time-dependent killing*) to: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy, makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna), linezolid. Antybiotyki zależne od stężenia z komponentą czasowo-zależną, dla których najlepszym predyktorem skuteczności jest AUC_{24}/MIC obejmują: fluorochinolony, tetracykliny oraz azytromycynę. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 88-93.*

Słowa kluczowe: farmakokinetyka, farmakodynamika, antybiotyki

Summary

Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties are the major determinants of *in vivo* efficacy of antimicrobial agents. Pharmacokinetics relates to absorption, distribution and elimination (metabolism and excretion) of antimicrobials. Pharmacodynamics determines the relationship between concentrations at sites of infection and the antimicrobial effects predicted by MIC (*minimal inhibitory concentration*). Three basic PK/PD parameters were established for most antibiotics. C_{max}/MIC for antibiotic with pronounced concentration – dependent killing, such as aminoglycosides and fluoroquinolones, $T>MIC$ for antibiotics with a weak, or no, concentration dependency (β -lactams and conventional macrolides). AUC_{24}/MIC for antibiotics with weak concentration – dependent effects, but with prolonged persistent effects (tetracyclines, azitromycin). *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 88-93.*

Keywords: pharmacokinetics, pharmacodynamics, antibiotics

Na wniosek Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób Komisja Europejska ustanowiła Dzień Wiedzy o Antybiotykach, który po raz pierwszy obchodzone 18 listopada 2008 roku. Inicjatywa taka świadczy o rosnącym zainteresowaniu problemem zmniejszonej skuteczności antybiotyków, narastającej oporności drobnoustrojów na te leki oraz o potrzebie wymiany informacji, które mogą przyczynić się do zahamowania tego zjawiska. Niepokój budzi fakt oporności bakterii nawet na antybiotyki nowej generacji. W Polsce rejestruje się już szczepy odporne nawet na linezolid. Przyczyn oporności na leki przeciwbakteryjne jest bardzo wiele, ale najwięcej kontrowersji wzbudza ich nadmierne i niewłaściwe stosowanie, które nie jest poparte nawet badaniami podstawowymi, np. zapomina się o pobraniu materiału do badań mikrobiologicznych, antybiogramie oraz oznaczeniu poziomu białka CRP lub prokalcytoniny, które mogą być markerami wspomagającymi różnicowanie infekcji o etiologii bakteryjnej od wirusowej oraz ułatwiającymi decyzję włączenia do terapii antybiotyku [1]. Niewłaściwe stosowanie antybiotyków wiąże się również z nieprawidłowym ich dawkowaniem. Podawanie leków przeciwbakteryjnych w zbyt niskich dawkach - subterapeutycznych nie tylko nie daje klinicznych efektów, ale przy uzyskaniu stężeń podprogowych może generować szczepy odporne, w konsekwencji czego drobnoustroje nie giną, ale zaczynają „przyzwyczajać się” do obecności antybiotyku w środowisku (zjawisko tolerancji). Stosowanie antybiotyków często w infekcjach wirusowych lub przedłużanie terapii empirycznej w infekcjach o nieznannej etiologii, powoduje, że antybiotyki stają się nieskuteczne.

Ze względu na nierentowność badań nad nowymi antybiotykami (średnio badania trwają 12 lat), dużo uwagi w ostatnim czasie poświęca się „starym” antybiotykami i ich prawidłowemu (efektywnemu) stosowaniu. Dlatego obecnie poszukuje się prostych wskaźników, które ułatwiłyby ocenę efektywności prowadzonego leczenia i mogłyby być wykorzystywane rutynowo, przede wszystkim w praktyce szpitalnej.

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego jest determinowana przede wszystkim aktywnością antybiotyku wobec czynnika etiologicznego. Chodzi o to, by antybiotyk i wrażliwy na niego drobnoustrój spotkały się w organizmie w tym samym czasie i w odpowiednim miejscu (w ognisku zakażenia) oraz aby ich kontakt trwał odpowiednio długo. Równie istotnym elementem decydującym o efektywności

terapii jest stężenie leku w ognisku zakażenia oraz wynik interakcji lek-drobnoustrój. Stopień penetracji antybiotyku do miejsca zakażenia w dużym stopniu zależy z kolei od jego właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

Modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) opisują zależność pomiędzy stężeniem leku w płynach ustrojowych (przede wszystkim we krwi) u danego pacjenta oraz innymi parametrami farmakokinetycznymi, a mierzalnym efektem działania tego leku na badany organizm. W przypadku antybiotyków wykorzystanie mierzalnej wrażliwości czynnika etiologicznego *in vitro* (MIC) oraz podstawowych parametrów farmakokinetycznych pozwala określić efekt farmakodynamiczny [2].

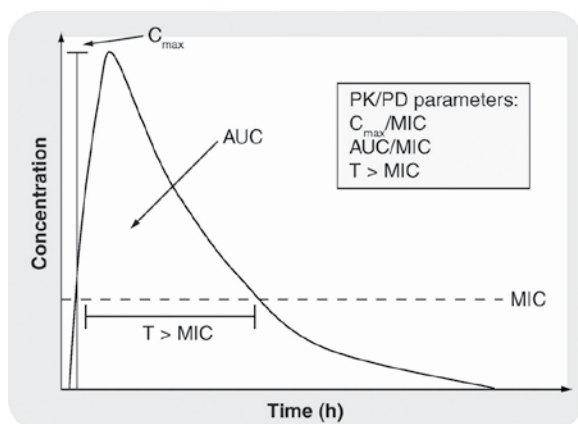
Korzyści z monitorowania wskaźników PK/PD podczas antybiotykoterapii u pacjentów są oczywiste, lecz nieczęsto były przedmiotem analizy porównawczej. W badaniach Scaglione i wsp. [3] porównano dwie grupy pacjentów, z których jedna miała przeprowadzoną analizę PK/PD ($I_{PK/PD}$) w trakcie antybiotykoterapii, druga natomiast tej analizie nie podlegała (II). Uzyskano następujące (przekonywujące) wyniki:

- śmiertelność: $I_{PK/PD}$ – 4,9%, II – 10,1%,
- średni czas hospitalizacji: $I_{PK/PD}$ – 11 dni, II – 16 dni,
- niepowodzenie terapii: $I_{PK/PD}$ – 17,5%, II – 31,9%.

Podstawowe wskaźniki PK/PD (rycina 1), dobrze korelujące ze skutecznością prowadzonej antybiotykoterapii [4-7]:

1. C_{max}/MIC - stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce - C_{max} (mg/L) do minimalnego stężenia hamującego MIC;
2. AUC_{24}/MIC - stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godz. - AUC_{24} (mg·h/L) do MIC;
3. $T >MIC$ (%) - czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC.

Najmniejsze stężenie hamujące (MIC) zwykle jest uważane za miarę siły działania chemioterapeutyku. Jest to najmniejsze stężenie w serii kolejnych rozcieńczeń chemioterapeutyku, w których nieuzbrojonym okiem nie stwierdza się jeszcze wzrostu bakterii. Wartość ta (wyznaczana dla określonego szczepu) nie jest stała dla całego zakresu działania chemioterapeutyku, tzn. w praktyce różni się dla różnych gatunków i szczepów bakterii. W miejsce dawniej stosowanego MIC_{50} obecnie najczęściej podawany jest MIC_{90} [8].



Rycina 1. Podstawowe wskaźniki PK/PD antybiotyków

W celu obliczenia pierwszego parametru (C_{max}/MIC) należy, oprócz MIC, oznaczyć wartość stężenia maksymalnego antybiotyku we krwi (C_{max}) u danego pacjenta. Jest to pojedyncze oznaczenie, co jest niewątpliwą zaletą tego wskaźnika (szybkość i łatwość wyznaczenia) w porównaniu do dwóch kolejnych. Nie bez znaczenia jest ustalenie dokładnego czasu pobrania próbki krwi (uwzględniającego dystrybucję leku w organizmie) w celu wyznaczenia prawidłowej wartości C_{max} (tabela 1) [3].

Tabela 1. Czas pobrania próbek krwi w celu wyznaczenia C_{max} [3]

Antybiotyki	T_{max}
- aminoglikozydy	0,5 h od zakończenia 30-minutowej infuzji
- fluorochinolony	0,5 h od zakończenia 60-minutowej infuzji
- beta-laktamy	0,5 h od zakończenia 30-minutowej infuzji

Zalecana wartość wskaźnika C_{max}/MIC jest zależna nie tylko od patogenu, ale również od cech antybiotyku, jego mechanizmu działania i efektu poantybiotycznego PAE (ang. *post antibiotic effect*) (tabela 2).

Tabela 2. Zalecane wartości C_{max}/MIC dla wybranych grup antybiotyków [3]

Antybiotyki	C_{max}/MIC
- aminoglikozydy	≥ 8
- fluorochinolony	≥ 10
- betalaktamy	≥ 4 i $T > MIC \geq 70\%$

Teoretycznie kolejne dwa parametry PK/PD można obliczyć wykorzystując następujące wzory [9]:

$$AUC_{24}/MIC = \frac{D}{V_d \cdot MIC} \cdot \frac{t_{0,5}}{0,693} \cdot \frac{24}{\tau}$$

$$\% T > MIC = \ln \frac{D}{V_d \cdot MIC} \cdot \frac{t_{0,5}}{0,693} \cdot \frac{100}{\tau}$$

gdzie:

D – dawka leku [mg],

$t_{0,5}$ [h] - biologiczny okres półtrwania leku (czas, po którym stężenie leku we krwi zmniejszy się o połowę od stężenia wyjściowego, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji),

τ – przedział dawkowania [h],

V_d – objętość dystrybucji [L/kg] (hipotetyczna objętość płynów organizmu, w których lek, w stanie stacjonarnym miałby podobne stężenie jak we krwi; liczbowa wartość V_d daje informacje o rozmieszczeniu leku w organizmie),

MIC – minimalne stężenie hamujące [mg/L] [2].

Obliczenie powyższych parametrów nie powinno opierać się na wartościach populacyjnych, które mogą prowadzić do błędnych interpretacji. Również literaturowo podawane wartości MIC mogą nie odzwierciedlać wartości rzeczywistych, szczególnie w przypadku patogenów szpitalnych. Stąd istotna jest współpraca mikrobiologa klinicznego w celu uzyskania wiarygodnego wyniku MIC. Aby obliczyć $t_{0,5}$ leku u danego pacjenta, należy oznaczyć minimum dwa stężenia z zakresu fazy eliminacji.

$$t_{0,5} = \ln_2/k_{el}, \quad \text{gdzie}$$

$$k_{el} = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1$$

k_{el} – stała szybkości eliminacji [h^{-1}],

C_1, C_2 – stężenia substancji leczniczej w czasach t_1 i t_2 na odcinku krzywej charakteryzującej proces eliminacji.

W dalszej kolejności należy wyznaczyć objętość dystrybucji antybiotyku dla danego pacjenta.

$$V_d = D_{iv}/C_0$$

C_0 – wielkość stężenia, którą znajdujemy przez ekstrapolację półlogarytmicznego wykresu stężenie-czas, aż do jego przecięcia z osią rzędnych.

Obliczona przez ekstrapolację objętość dystrybucji rzadko jednak oddaje poprawnie zależność pomiędzy ilością leku w organizmie i jego stężeniem w osoczu, ponieważ znaleziona w podany sposób wartość C_0 jest tylko zbliżona do rzeczywistej. Dokładniejszą wartość V_d uzyskamy stosując poniższy wzór [10,11].

$$V_d = D_{iv}/K \cdot AUC$$

Charakterystyka wskaźników PK/PD

• C_{max}/MIC

Do **antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia** (ang. *concentration-dependent killing*) należą m.in. aminoglikozydy oraz fluorochinolony. Jak wynika z dostępnych badań klinicznych, stosunek C_{max}/MIC dla antybiotyków aminoglikozydowych powinien wynosić ≥ 8 [12]. Aminoglikozydy o charakterystyce działania zależnej od stężenia powinny zatem być podawane w wysokich dawkach raz na dobę, co gwarantuje uzyskanie wysokich wartości C_{max}/MIC . Czas utrzymywania się tak wysokiego stężenia ma znaczenie drugorzędne, ze względu na długi efekt poantybiotykowy (*postantibiotic effect - PAE*) tej grupy leków [6].

C_{max}/MIC dla fluorochinolonów powinien być większy od 10 [13], chociaż niektóre prace sugerują, iż dokładniejszy dla tej grupy chemioterapeutyków jest wskaźnik AUC_{24}/MIC [13].

• AUC_{24}/MIC

Antybiotyki zależne od stężenia z komponentą czasowo-zależną, dla których najlepszym predyktorem skuteczności jest AUC_{24}/MIC (iloraz pola pod krzywą stężenia w surowicy w czasie 0-24 h i wartości MIC), obejmują: fluorochinolony, tetracykliny oraz azytromycynę [13,14]. Wartość parametru AUC_{24}/MIC dla fluorochinolonów zależy od patogenów, które są powodem zakażenia (tabela 3). Wadą powyższego parametru jest konieczność pobrania kilku (minimum dwóch) próbek krwi od pacjenta z zakresu fazy eliminacji leku.

Tabela 3. Wartości parametru PK/PD: AUC_{24}/MIC dla fluorochinolonów [13]

Bakterie	AUC_{24}/MIC
G(+)	>40
G(-)	100-125

• $T>MIC$

Antybiotyki, których skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC (ang. *time-dependent killing*) to:

- penicyliny,
- cefalosporyny,
- karbapenemy,
- monobaktamy,
- makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna),
- linezolid [12,13,15].

Czas utrzymywania się stężenia antybiotyków we krwi powyżej MIC jest zależny od grupy leków przeciwbakteryjnych, od rodzaju patogenu oraz od stanu pacjenta (tabele: 4 i 5). Idealnym sposobem dawkowania leków „czasowo zależnych” jest wlew dożylny, co nie jest jednak możliwe w przypadku wszystkich chemioterapeutyków. Trwałość np. meropenemu jest ograniczona do 4 h w temperaturze pokojowej (do 24 h w temperaturze 4°C) [13].

Tabela 4. $T>MIC$ [%] dla wybranych beta-laktamów [5,13]

Antybiotyki	$T>MIC$ [%]
cefalosporyny	65-75%
penicyliny	50%
karbapenemy	40%

Jest raczej oczywiste, iż dla pacjentów ciężko chorych oczekiwane wartości wymienionych wskaźników PK/PD będą wyższe. Zmiany PK/PD antybiotyków u pacjentów oddziałów intensywnej terapii (tabela 5), a więc chorych krytycznie, wynikają z dynamicznie przebiegających zaburzeń hemodynamicznych i metabolicznych (wzrost przepuszczalności śródłonków naczyńiowych, hipoalbuminemia, wzrost wody pozanacyniowej, wysoki rzut serca), które w zasadniczy sposób zmieniają parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków [2,16]. Nieuwzględnianie tych czynników i wynikające z tego niewłaściwe podawanie antybiotyków, przyczynia się do niepowodzeń terapeutycznych lub opóźnionej odpowiedzi klinicznej [2]. W badaniach własnych, których celem było monitorowanie efektu PK/PD u pacjentów leczonych ciprofloksacyną również uzyskano dość niskie wartości C_{max}/MIC u chorych OIT (5,123–8,590), pomimo stosowania wysokich dawek antybiotyku (400 mg/8 h) [17].

Tabela 5. Oczekiwane wartości wskaźnika PK/PD dla chorych krytycznie [16]

Antybiotyk	PK/PD
Beta-laktamy	T>MIC =100%
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> • (T>MIC) > 85% • AUC/MIC = 80-120
Fluorochinolony	AUC/MIC >125

Podsumowując, ocena skuteczności antybiotyku u danego pacjenta powinna uwzględniać nie tylko wartość MIC, ale również cechy farmakokinetyczne leku. MIC nie uwzględnia działania *in vivo* oraz skuteczności klinicznej. Badania *in vitro* przeprowadzane są w laboratoriach mikrobiologicznych z zastosowaniem ściśle wystandaryzowanego inokulum bakteryjnego, a przecież w organizmie zakażonego pacjenta inokulum bakteryjne jest bardzo często znacznie wyższe. Można je traktować jako wspomagający wskaźnik przydatności chemioterapeutyku. Dopiero w powiązaniu z parametrami farmakokinetycznymi antybiotyku, można uzyskać wskaźnik prognostyczny, który z dużym prawdopodobieństwem ocenia już na wstępnym etapie terapii skuteczność rozpoczętego leczenia. Należy jednak pamiętać, że w powyższych

obliczeniach wykorzystane są parametry farmakokinetyczne antybiotyków we krwi (C_{max} , K_{el} , $t_{0,5}$, V_d), które nie uwzględniają dokładnie szeregu istotnych zjawisk zachodzących w kompartmentcie tkankowym, np. stężenie leku w kompartmentcie wewnątrzkomórkowym, zewnątrzkomórkowym, zdolność leku do transportu przez błonę zewnętrzną bakterii G(-), błonę cytoplazmatyczną, szybkość tego procesu. Tkankowe parametry farmakokinetyczne leków przeciwbakteryjnych nie są przeważnie znane, bowiem bezpośredni pomiar stężenia leku w tkance jest trudny ze względów metodycznych i etycznych. Omówione trzy podstawowe parametry PK/PD, opierające się na wykonaniu pojedynczych oznaczeń stężenia leku w surowicy krwi, są przede wszystkim proste w wyznaczeniu, co przy rutynowym monitorowaniu leczenia u chorych ma niewątpliwe znaczenie.

Adres do korespondencji:

Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej

i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Tel.: (+48 22) 627 39 86, E-mail: czechow73@wp.pl

Piśmiennictwo

- Sikora JP, Kwiatkowska R. Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. *Alergia Astma Immunol* 2005; 10(2): 63-8.
- Smuszkiewicz P, Szałek E, Tomczak H, Trojanowska I, Błaszyk M. Zasady farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stosowania antybiotyków u chorych septycznych. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2007; 39(3): 166-74.
- Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice? *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Apr; 19(4): 349-53.
- Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? *Pharmacotherapy*. 2001 Nov; 21(11 Pt 2):302S-318S.
- Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis*. 2003 Mar; 7 Suppl 1: S13-20.
- Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Apr; 19(4): 333-9.
- Hryniewicz W, Meszaros J. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
- Janiec W. Farmakodynamika. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
- Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Feb; 48(2): 125-30.
- Adamska-Dyniewska H. Terapia monitorowana. Łódź: Wydawnictwo TTM; 1994.
- Herman TW. Farmakokinetyka. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
- Van Bambeke F, Tulkens PM. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18 Suppl 1: S17-23.
- Scaglione F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Jun; 4(3): 479-90.
- Scaglione F, Mouton JW, Mattina R, Frascini F. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin in a murine pneumonia model: peak concentration/MIC versus area under the curve/MIC ratios. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep; 47(9): 2749-55.

15. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Feb; 28(2): 143-60.
16. Scaglione F, Paraboni L Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Oct; 32(4): 294-301. Epub 2008 Jul 14.
17. Skóra M. Praca magisterska. Monitorowanie stężenia oraz parametru PK/PD (C_{max}/MIC) cyprofloksacyny u pacjentów. Poznań; 2008.