



# Podstawowe wskaźniki PK/PD

praktyczne zastosowanie w  
antybiotykoterapii

**XVI REGIONALNE FORUM MEDYCYNY ZAKAŻEŃ W EŁKU**

**„AKTUALNE WYZWANIA DLA ZESPOŁÓW ZAKAŻEŃ I  
ANTYBIOTYKOTERAPII”**

**EŁK 02 - 04 PAŹDZIERNIKA 2019**

dr n. med. Aleksandra Paż  
Katedra i Zakład Farmakologii Dośw. i Klin. WUM

# Antybiotyko terapia

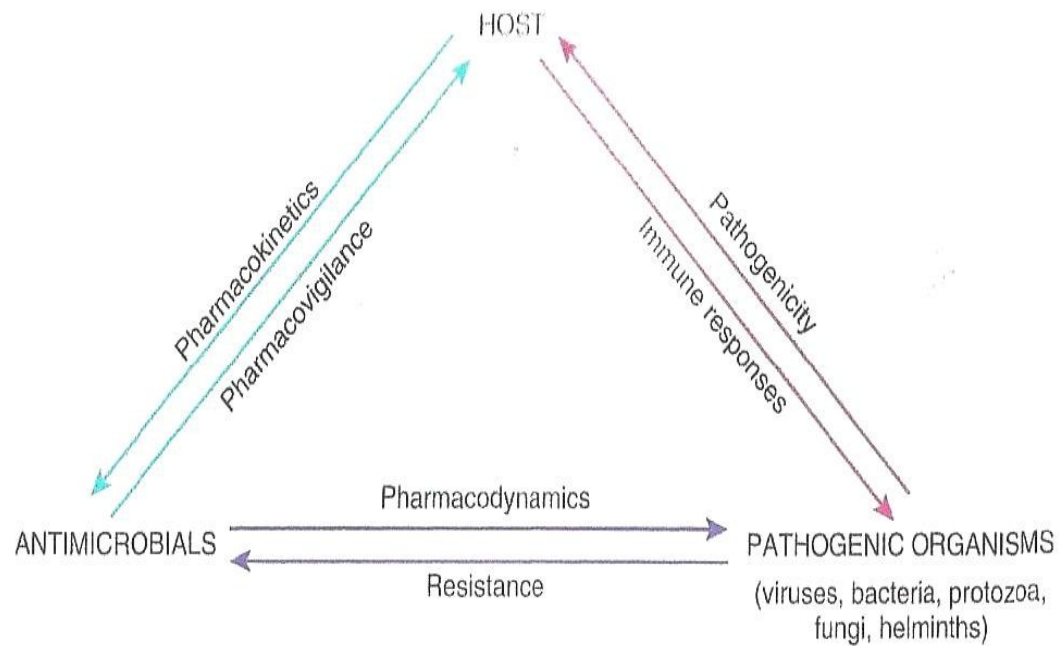
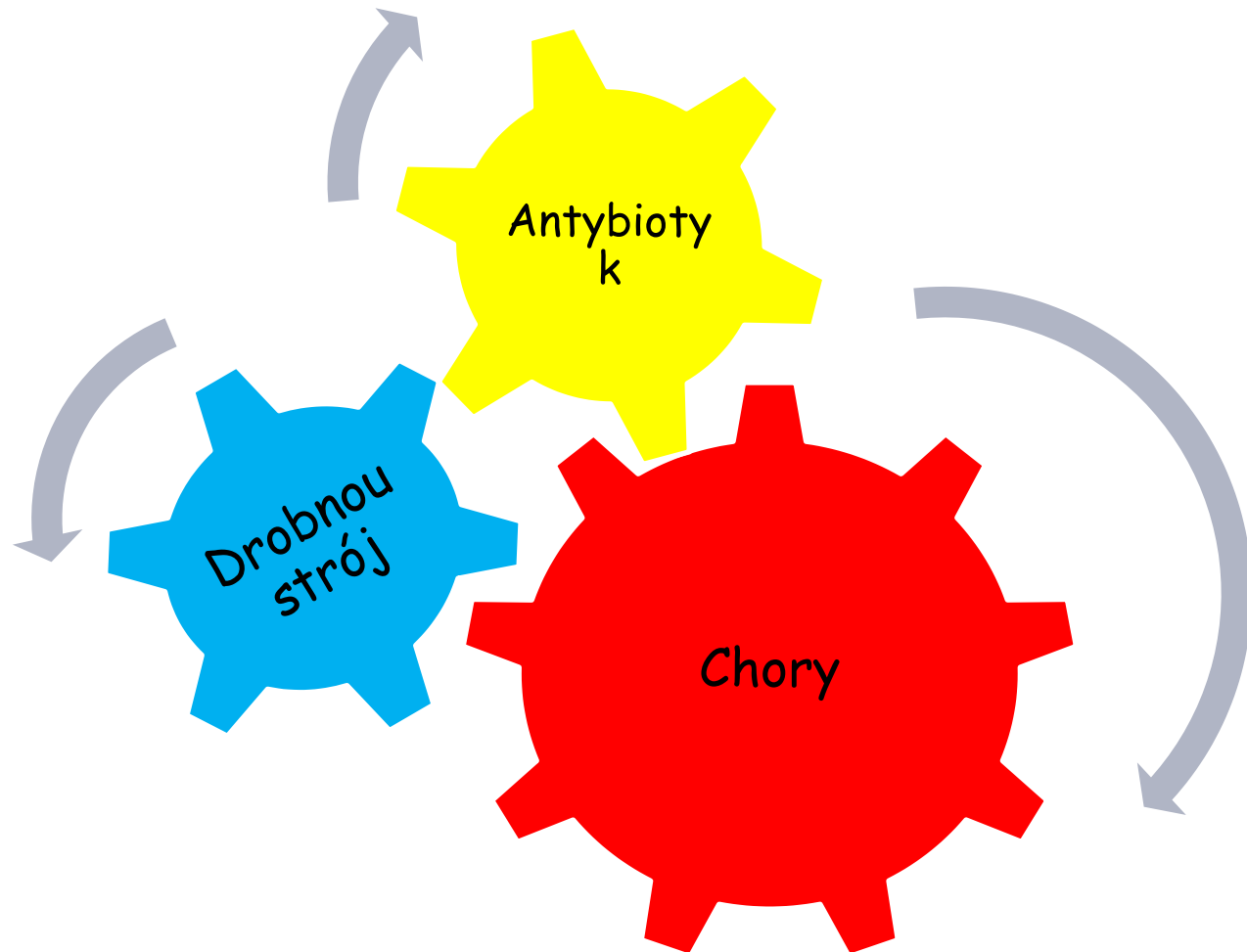


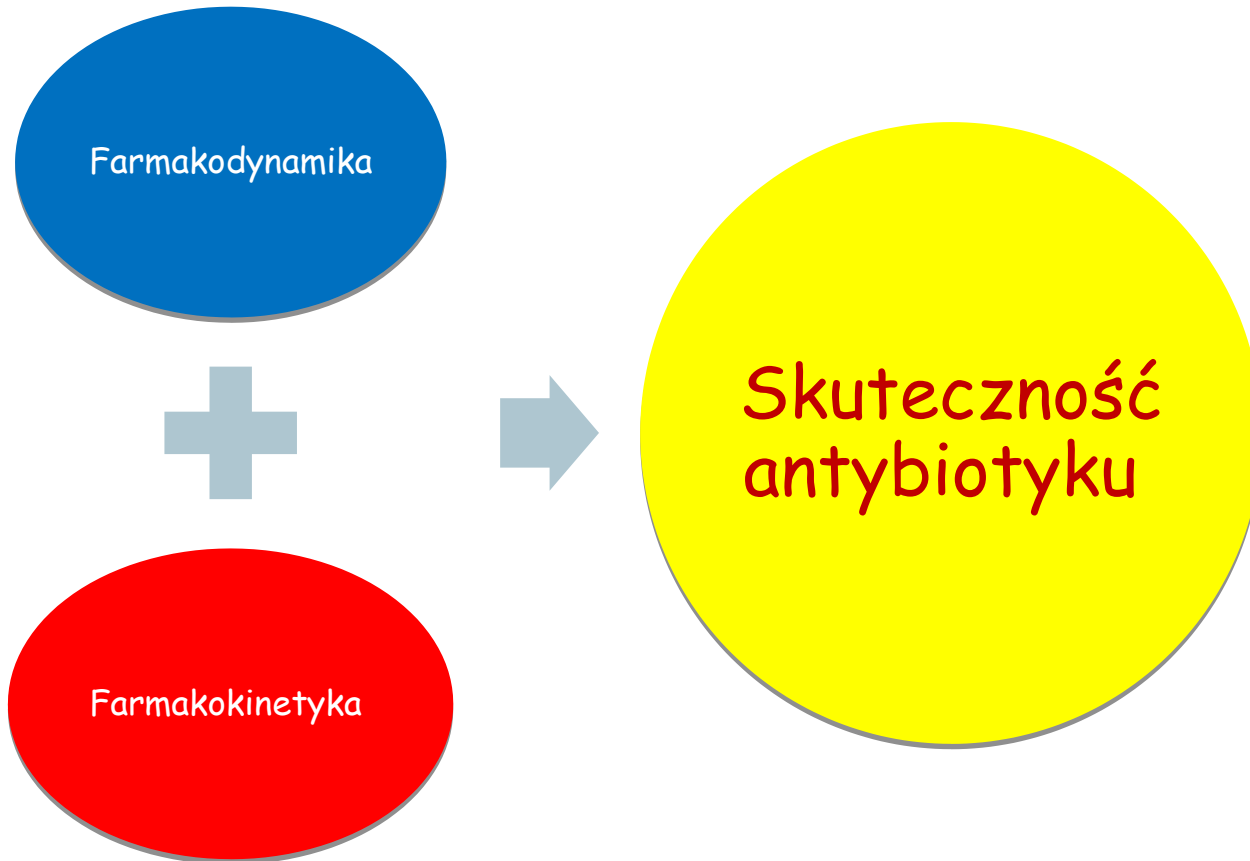
FIG. 56.1 Triad of Interactions Among the Host, Antimicrobial, and Pathogenic Organism.

Wecker L. and all. „Brody's Human Pharmacology. Mechanism-Based Therapeutics". Elsevier 2019

# Skuteczna antybiotykoterapia



# Antybiotykoterapia



# Antybiotykoterapia



Wchłanianie

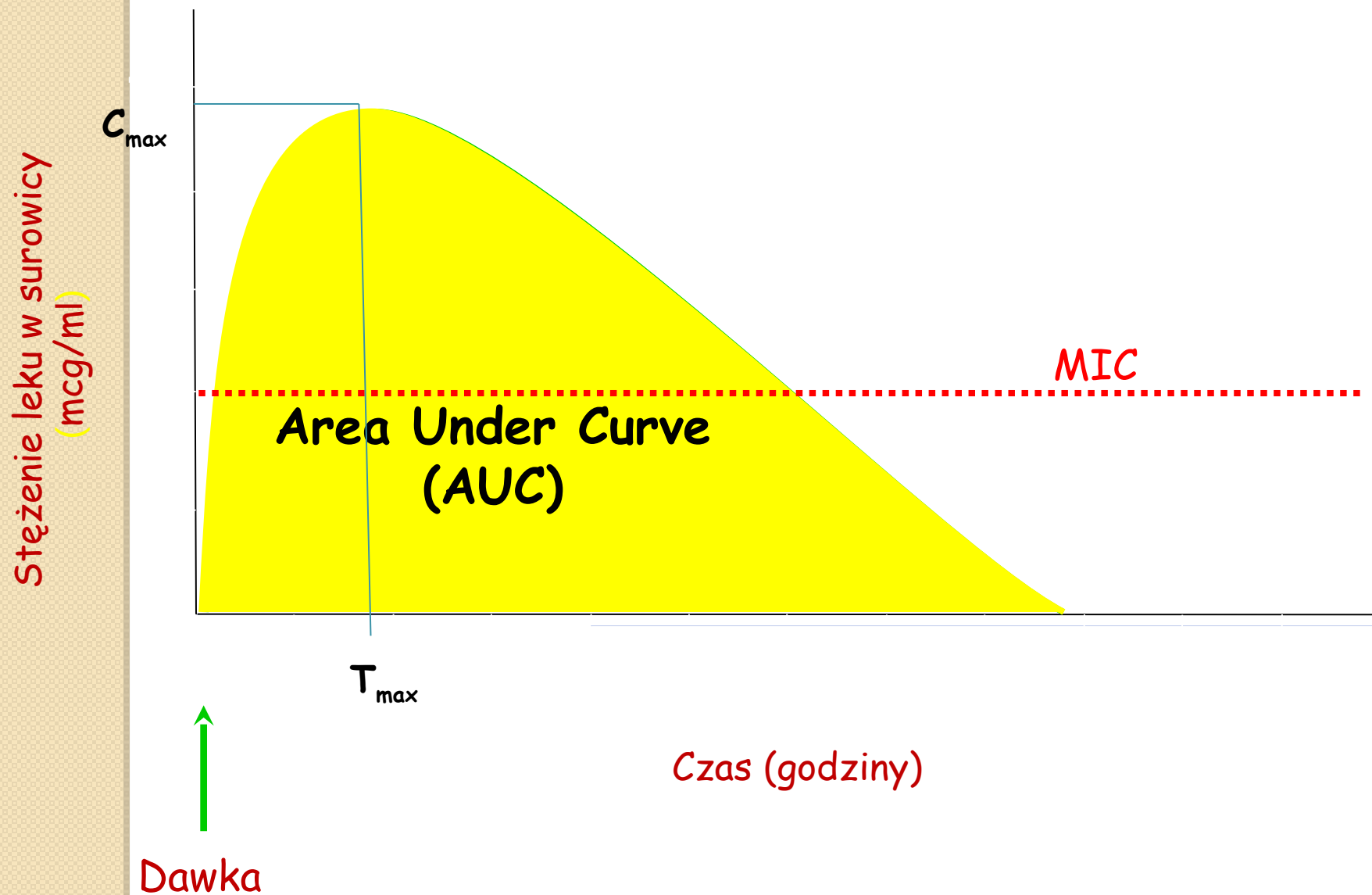
Dystrybucja

Eliminacja

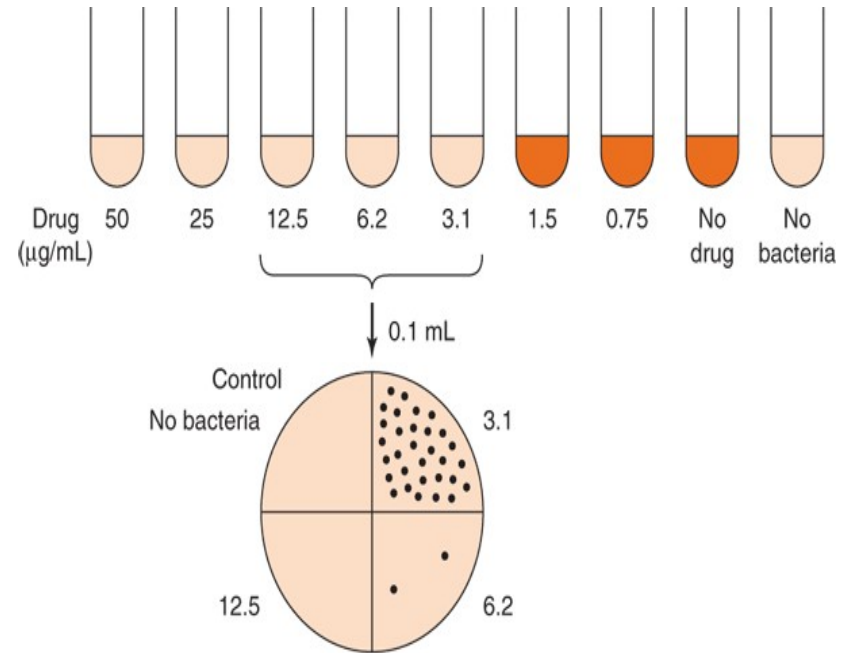
FARMAKOKINETYKA

FARMAKODYNAMIKA

# Losy leku we krwi



- Farmakodynamicznie, wielkość i natężenie aktywności bakteriobójczej antybiotyków zależy od interakcji pomiędzy stężeniem leku w miejscu zakażenia, gęstością i fazą wzrostu drobnoustrojów oraz minimalne stężenie hamujące (MIC).
- **MIC** zwykle jest uważane za miarę siły działania antybiotyku, jednak nie uwzględnia działania *in vivo* oraz skuteczności klinicznej. Dlatego dopiero w powiązaniu z parametrami farmakokinetycznymi leku przeciwbakteryjnego, można uzyskać wskaźnik prognostyczny, który z dużym prawdopodobieństwem ocenia już na wstępnym etapie terapii skuteczność rozpoczętego leczenia.



Source: Warren Levinson: Review of Medical Microbiology and Immunology, 14th Edition, [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

# Wskaźniki PK/PD

- Z farmakodynamicznego punktu widzenia różne grupy antybiotyków mają różne typy działania przeciwdrobnoustrojowego.
- W celu oceny skuteczności terapii przeciwbakteryjnej opracowano trzy podstawowe wskaźniki PK/PD:  $C_{max}/MIC$ ,  $T > MIC$ ,  $AUC_{24}/MIC$ .



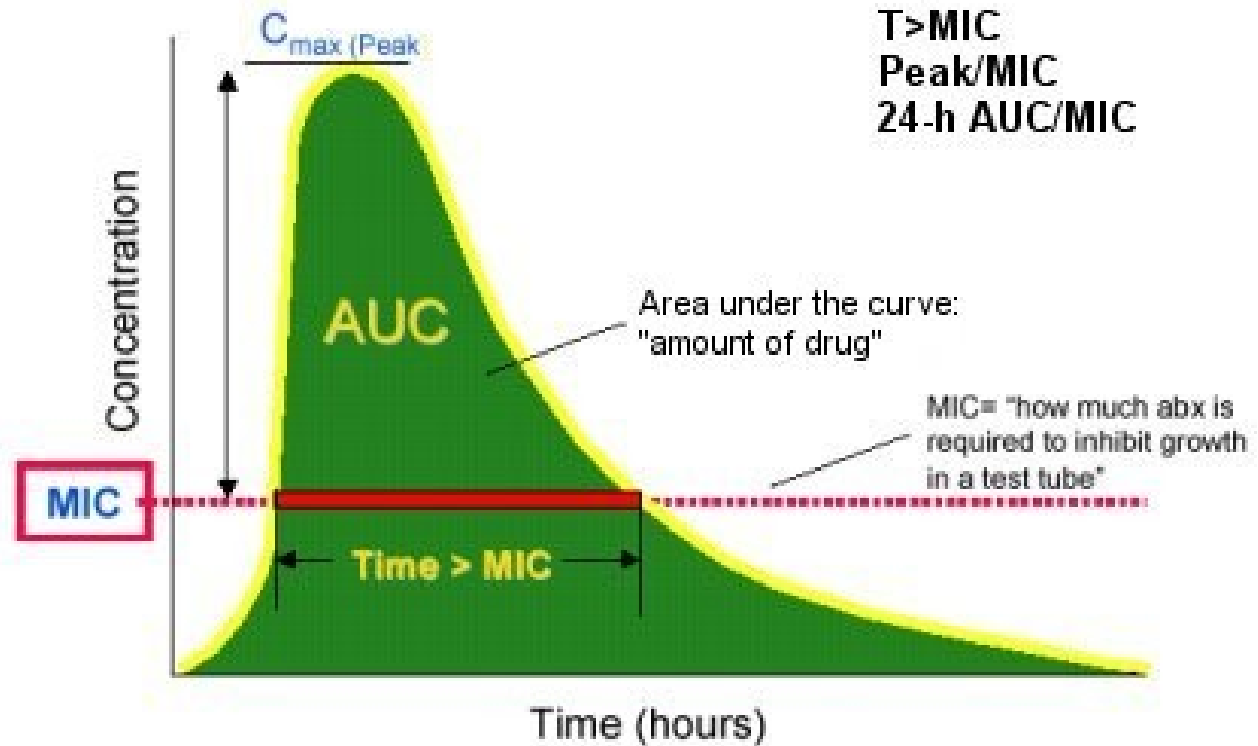
## Podstawowe wskaźniki PK/PD:

- ✓  **$fC_{\max}/MIC$**  - stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce do minimalnego stężenia hamującego;
- ✓  **$fAUC_{24}/MIC$**  - stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi do czasu w ciągu 24 godz.;
- ✓  **$fT > MIC$  (%)** - czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego

# Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Predictors of Efficacy

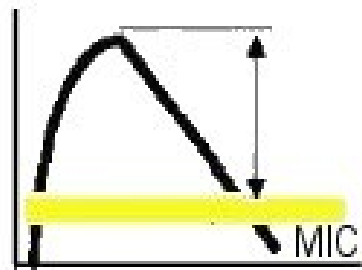
PK/PD parameters

$T > MIC$   
Peak/MIC  
24-h AUC/MIC



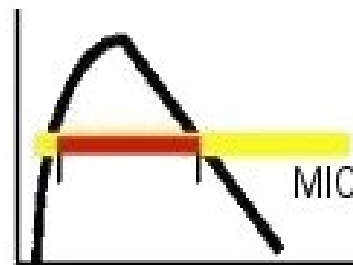
## Predictors of Bacterial Eradication: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles

*Peak/MIC*



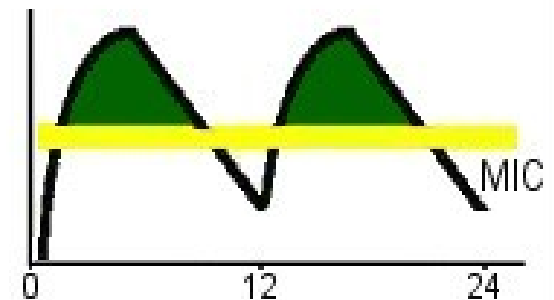
- Aminoglycosides
- Daptomycin
- Fluoroquinolones

*T > MIC*



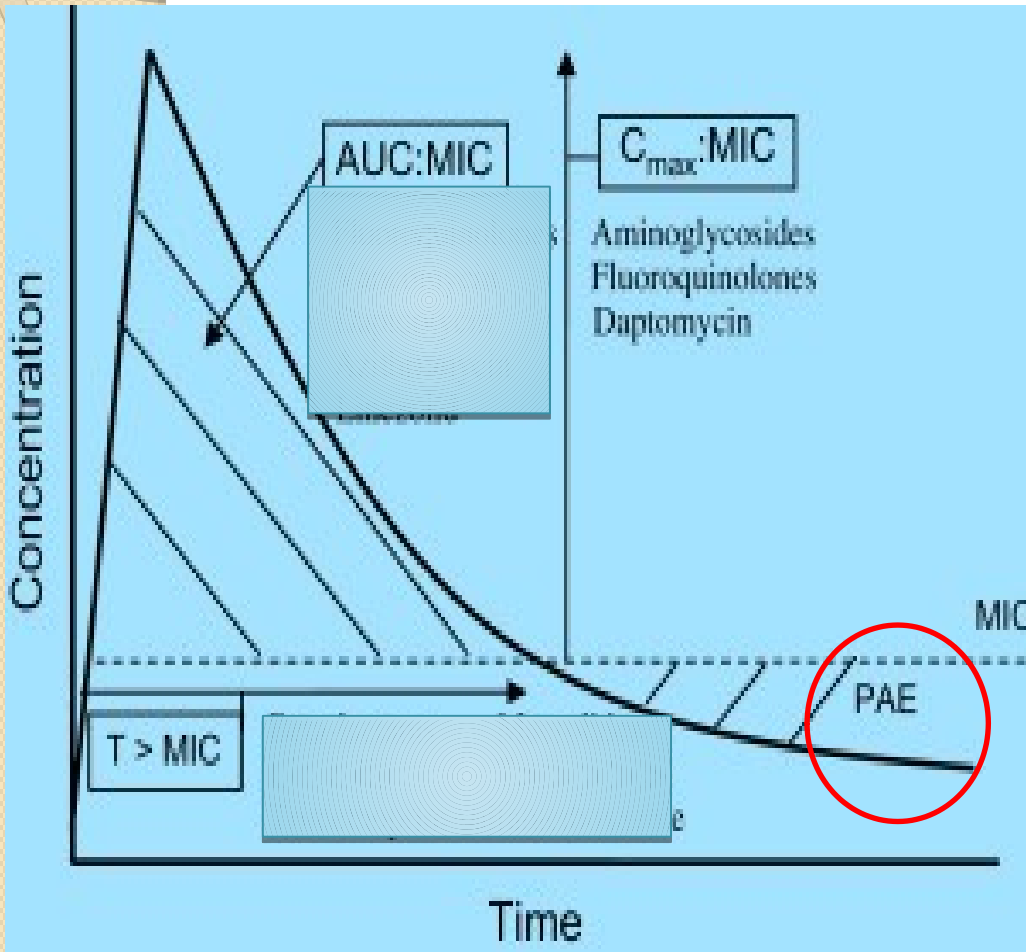
- Beta-lactams
- Clindamycin
- Erythromycin
- Linezolid

*24h-AUC/MIC*



- Azithromycin
- Vancomycin

# Wskaźniki PK/PD



Antybiotyki o działaniu zależnym od stężenia (ang. *concentration-dependent killing*), PAE (*postantibiotic effect*):

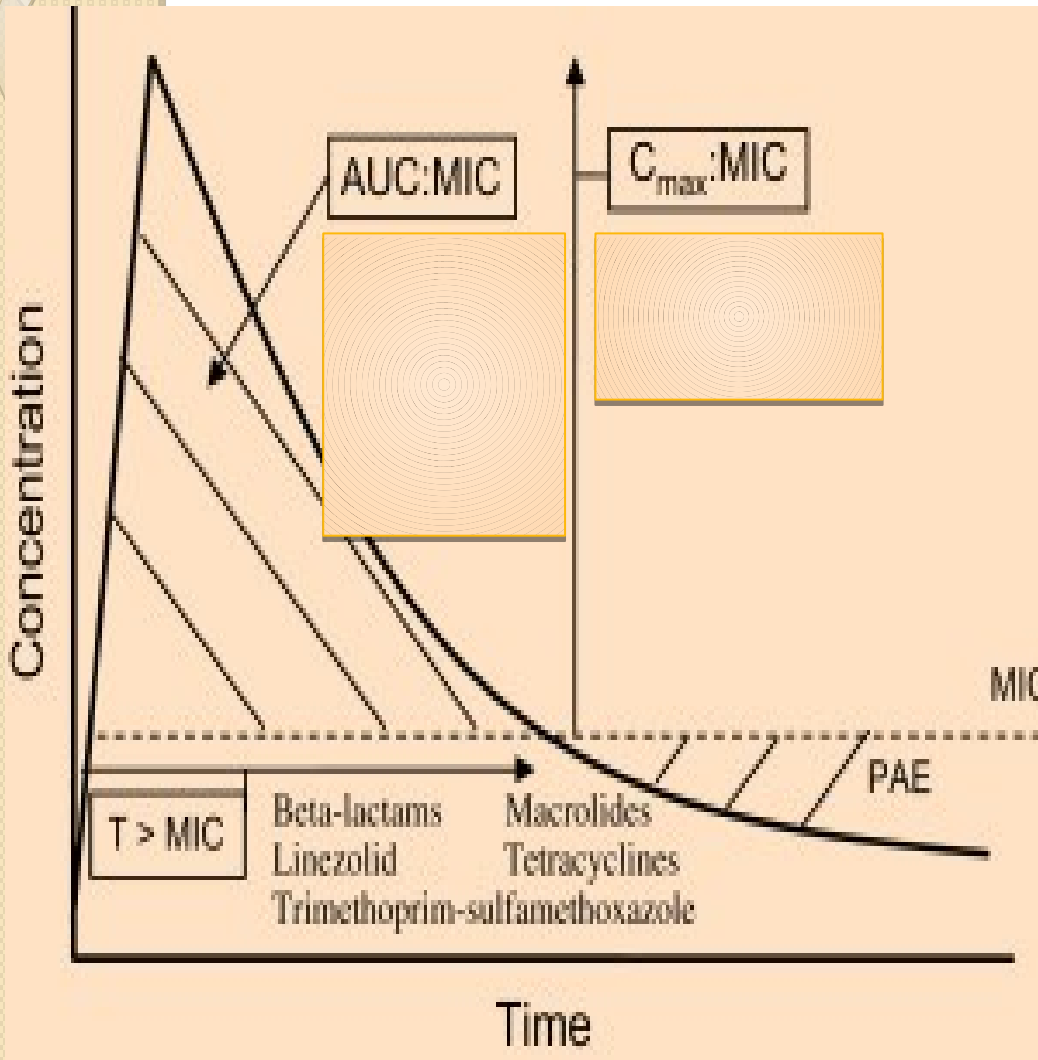
- Aminoglikozydy  $C_{\max}/MIC \geq 8-10$
- Fluorochinolony  $C_{\max}/MIC > 8-12$

# Aminoglikozydy - dawkowanie

Dawkowanie raz na dobę dla kogo NIE:

- Chorzy z oparzeniami (>20% całkowitej powierzchni ciała)
- Chorzy z wodobrzuszem
- Kobiety w ciąży
- Chorzy z klirensem kreatyniny <40 ml/min lub >120 ml/min

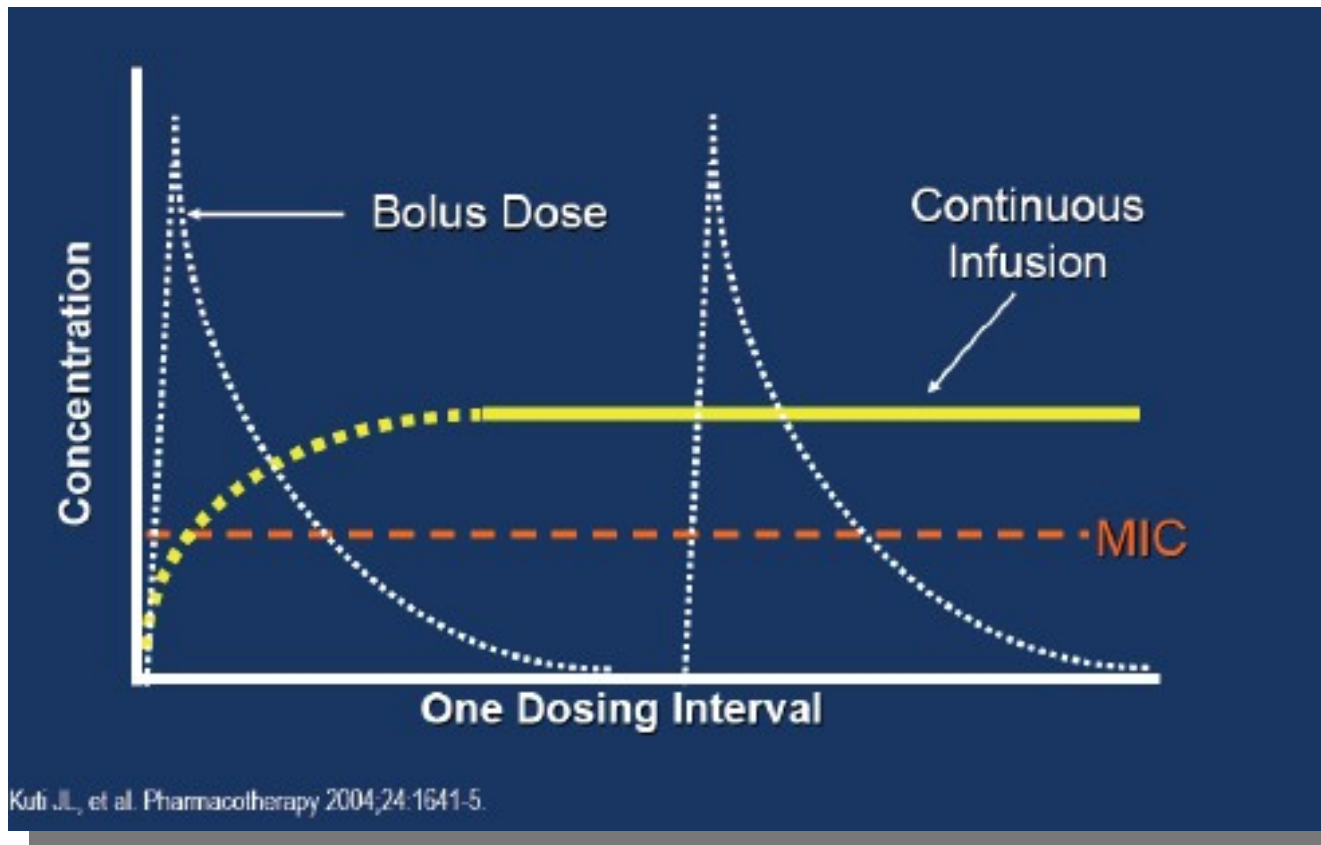
# Wskaźniki PK/PD



Antybiotyki o działaniu zależnym od czasu utrzymywania się stężenia powyżej MIC (ang. *Time-dependent killing*):

- Cefalosporyny  
T>MIC 40/70%
- Penicyliny T>MIC  
30/50%
- Karbapenemy  
T>MIC 20/40%

# Antybiotyki wlew ciągły i bolus

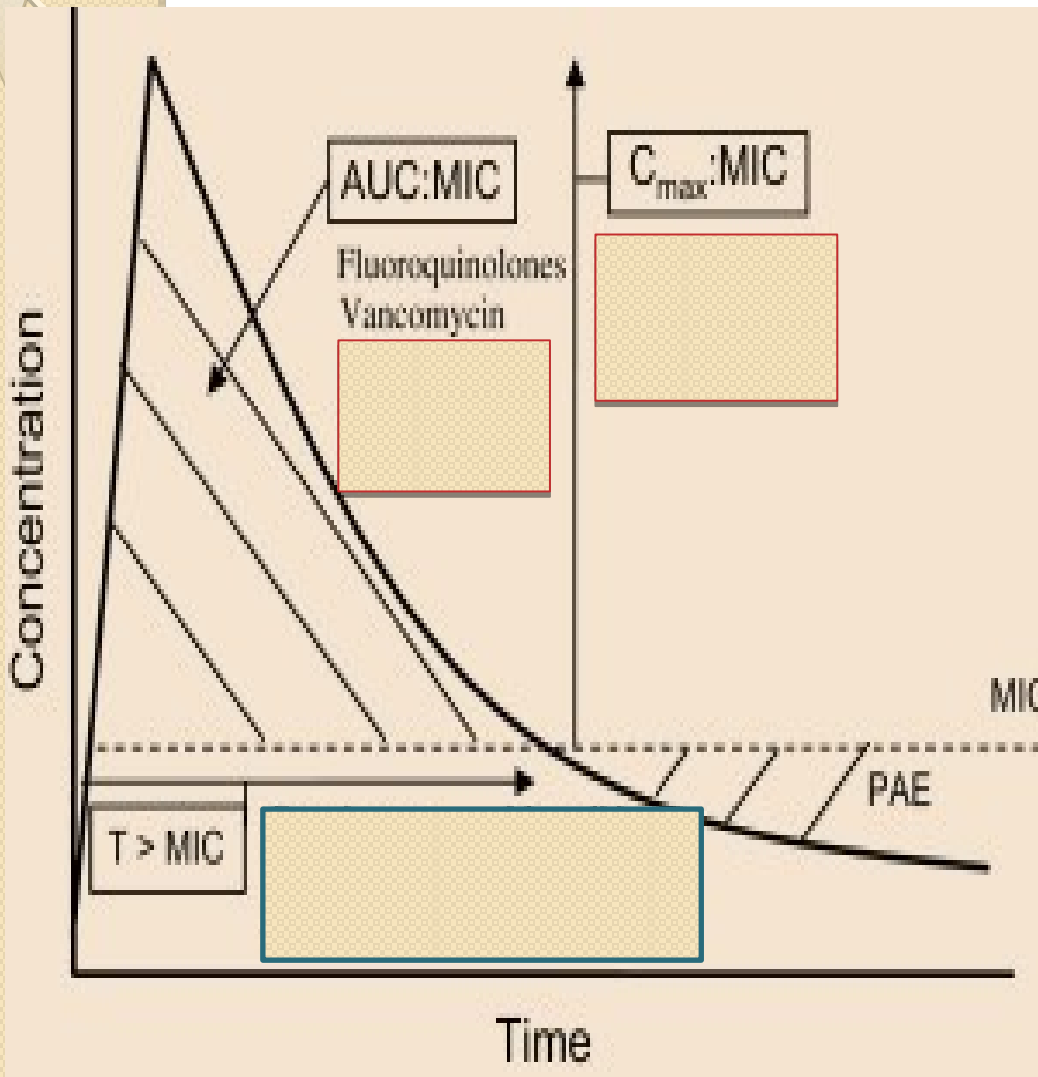


# Wlewy przedłużone lub ciągłe

- Pip/tazo
- Meropenem
- Ceftazydym
- Cefepim
- Wankomycyna
- ↓ śmiertelności
- wyższy odsetek wyleczeń
- skrócenie czasu hospitalizacji

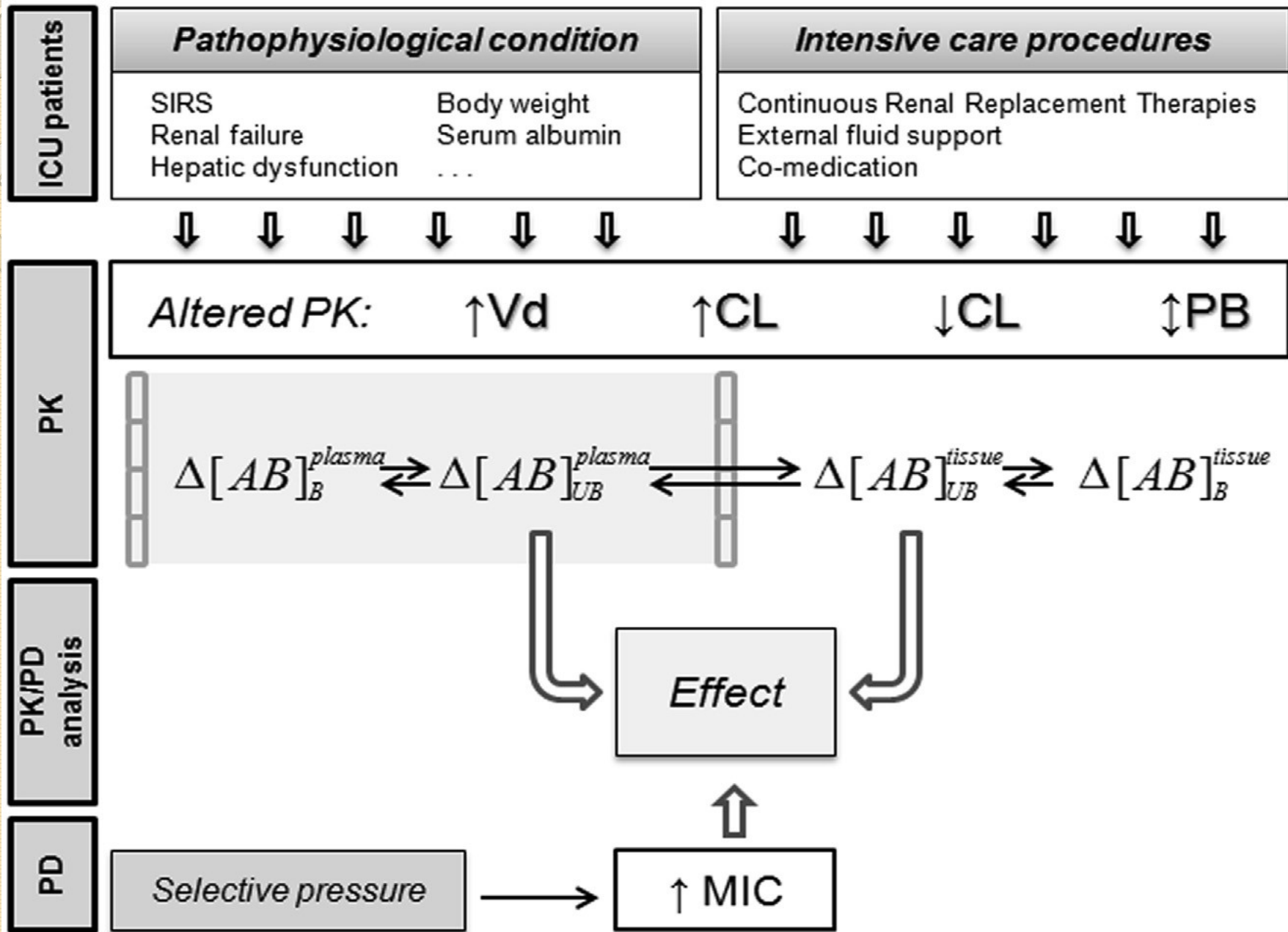


# Wskaźniki PK/PD



Antybiotyki o działaniu zależnym od stężenia z komponentą czasowo-zależną :

- Fluorochinolony dla *G*(+)  $AUC_{24}/MIC > 40$
- Fluorochinolony dla *G*(-)  $AUC_{24}/MIC > 125$
- Wankomycyna dla szczepów z  $MIC < 1$   $AUC_{24}/MIC \geq 400$



# Pytania

- Wskaźnikiem PK/PD determinującym odpowiedź na antybiotykoterapię może być:
  1.  $C_{\max}$
  2.  $T_{\max}$
  3.  $T/MIC$
  4.  $AUC_{0 \rightarrow 24}$

# Pytania

- W praktyce klinicznej dane dotyczące wskaźników PK/PD znalazły zastosowanie w odniesieniu do:
  1. Cefuroksymu
  2. Imipenemu
  3. Doksycykliny
  4. Amikacyny