

Predpisovanje antibiotikov pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic in različnih nadomestnih metodah

Kristina Nadrah

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

Univerzitetni klinični center Ljubljana

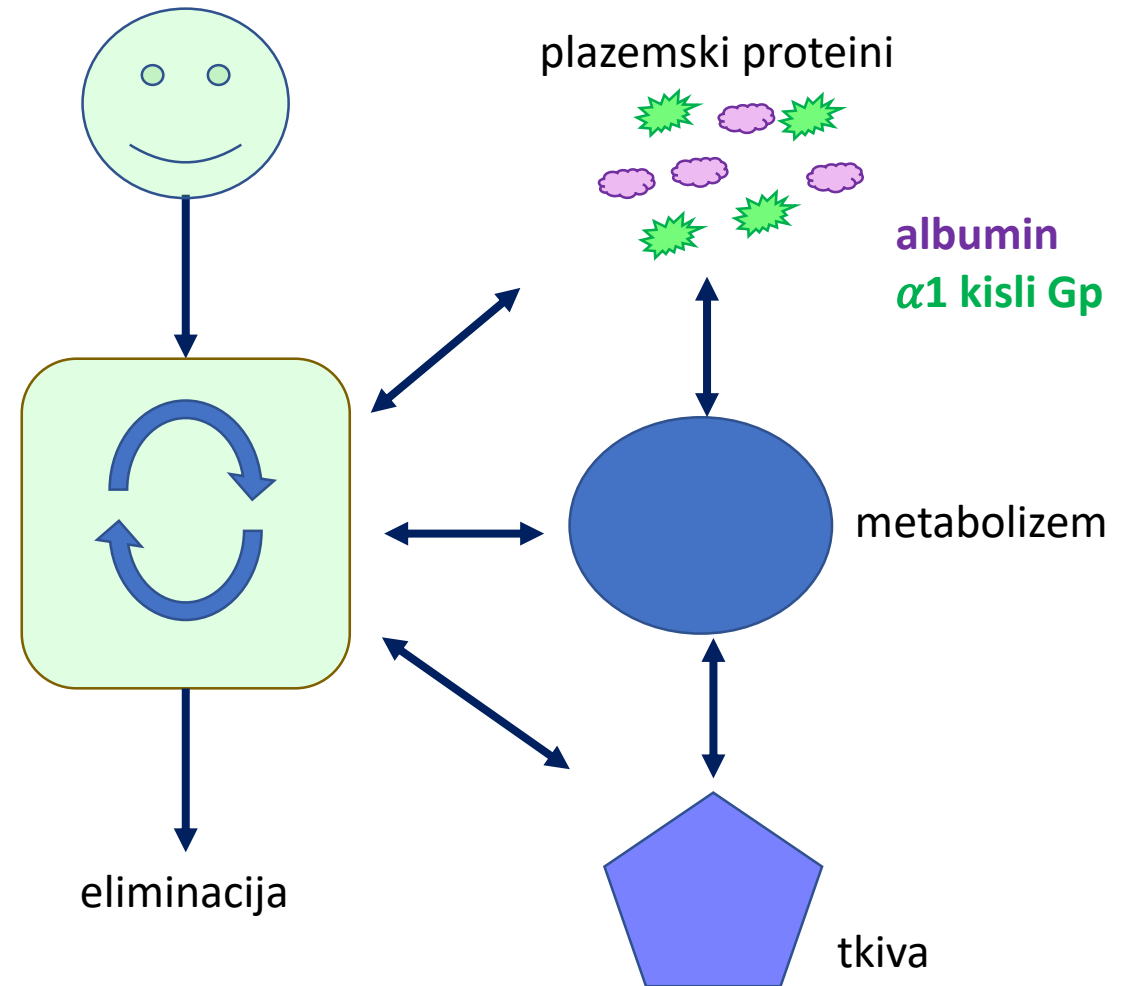
Ključna vprašanja

1. Kako ledvična bolezen vpliva na farmakokinetiko protimikrobnih učinkovin?
2. Pri katerih učinkovinah prilagajamo odmerke pri ledvični bolezni?
3. Kako dializa vpliva na farmakokinetiko protimikrobnih učinkovin?
4. Kako določimo nove prirejene odmerke?

malo za ponovitev...

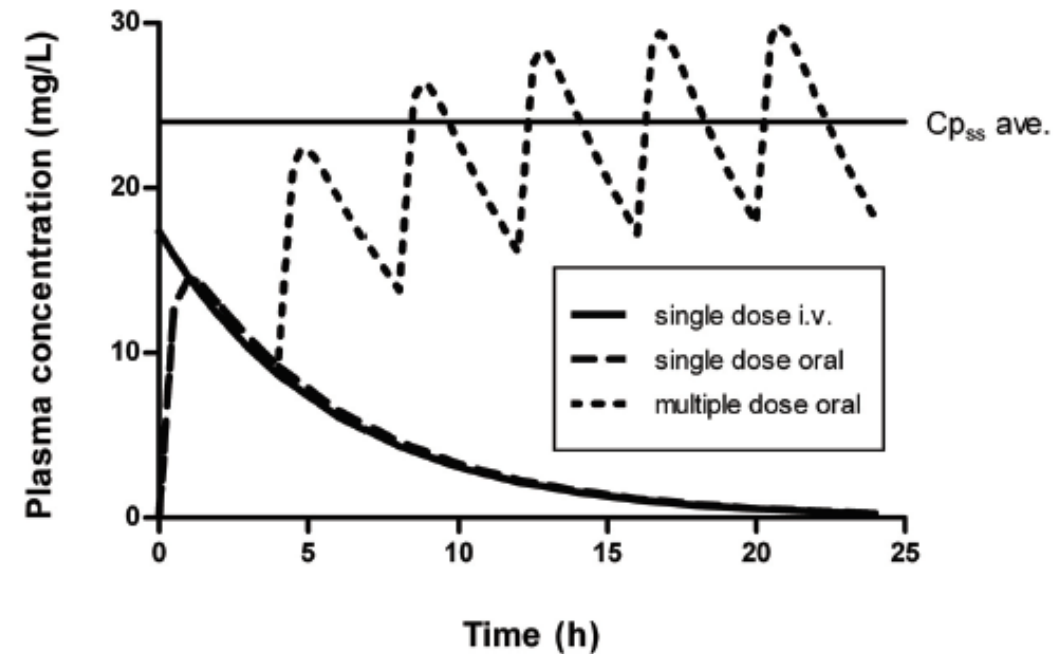
Pot učinkovine v telesu

- **L**iberation
 - sproščanje iz pripravka v telesu
- **A**bsorpcija
- **D**istribucija
 - tudi vezava na plazemske proteine
- **M**etabolizem
 - ne samo v jetrih!
- **E**liminacija
- **T**oksičnost



Osnovni pojmi v farmakokinetiki

- Očistek
 - volumen plazme, iz katere se učinkovina popolnoma izloči v enoti časa
- Volumen porazdelitve
- Razpolovni čas
 - čas v katerem se polovica učinkovine izloči iz telesa
- Ravnotežno stanje (steady-state)
 - administracija=eliminacija
 - 97% po cca 5 $t_{1/2}$
- terapevtski indeks = $\frac{\text{min toksični odmerek}}{\text{min efektivni odmerek}}$



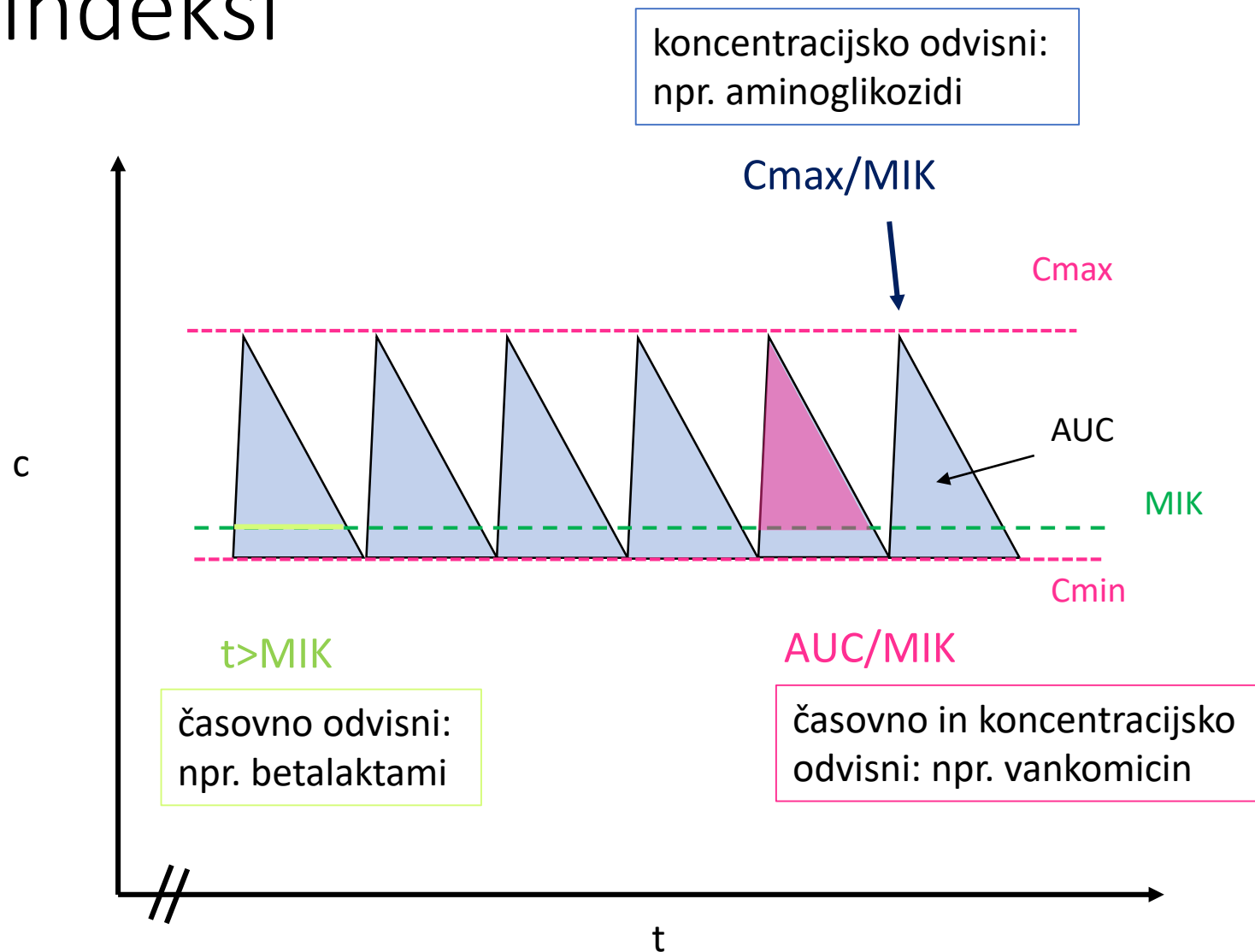
Volumen porazdelitve

- navidezni volumen, v katerega se porazdeli učinkovina, ki ima koncentracijo enako plazemski
- hidrofilne učinkovine
 - Vd približno enak vodi v telesu (0,2 – 0,7 l/kg)
 - velik vpliv sprememb volumna telesnih tekočin
- lipofilne učinkovine
 - velik Vd
 - dobro se porazdeljujejo po tkivih
 - majhen vpliv sprememb volumna telesnih tekočin

aminoglikozidi
betalaktami
vankomicin
kolistin

makrolidi
fluorokinoloni
klindamicin
tigeciklin

FK/FD indeksi



Stopnje kronične ledvične bolezni

stopnja	GFR (ml/min/1.73 m ²)	
1	≥90	normalna ali zvečana
2	60-89	blago zmanjšana
3a	45-59	blago do zmerno zmanjšana
3b	30-44	zmerno do močno zmanjšana
4	15-29	močno zmanjšana
5	<15	odpoved ledvic

Katere dejavnike moramo upoštevati pri prilagajanju?

- Lastnosti učinkovine
 - lipofilne/hidrofilne
 - načini izločanja
- Lastnosti bolnika
 - starost, spol, teža, resnost bolezni
 - pridružene bolezni/stanja, ki vplivajo na:
 - absorpcijo, porazdelitev, izločanje, vezavo na plazemske proteine
- Lastnosti HD
- Farmakokinetične/farmakodinamične indekse
 - AUC/MIK, %t>MIK, C_{max} /MIK

Vpliv ledvične bolezni na absorpcijo

- gastropareza, slabost, bruhanje -> zmanjšanje
- interakcije z drugimi zdravili
 - antacidi (Δ pH, vezava)
 - NaHCO_3 (Δ pH)
 - fosfatni vezalci (vežejo še kaj drugega kot fosfat)
- zmanjšanje prvega prehoda
 - \uparrow učinek
- interakcija/vezava uremičnih toksinov

Vpliv kronične ledvične bolezni na metabolizem

- Zmanjšan ledvični metabolizem
 - zmanjšana aktivnost ledvične dehidrodipeptidaze npr. imipenem
- Zmanjšan hepatični metabolizem
 - manjša aktivnost CYP P450 encimov

Vpliv ledvične bolezni na porazdeljevanje

- Spremembe volumskega statusa
 - hipervolemija
 - dovajanje tekočin pri sepsi
- Spremembe prekrvavitve
 - hipoperfuzija pri sepsi
 - hiperdinamična cirkulacija pri sepsi – lahko zviša GF, metabolizem
- Spremenjena vezava na plazemske proteine
 - hipoalbuminemija
 - acidoza lahko spremeni naboj učinkovine in proteina
 - vezava uremičnih toksinov na proteine

Vpliv ledvične bolezni na izločanje

- Načini izločanja preko ledvic:

- glomerulna filtracija
- tubulna sekrecija
 - aktivni transporterji v proksimalnem tubulu: OAT, OCT, PGP
- tubulna reabsorpcija
 - distalni segmenti, neionizirane učinkovine

$$CL_{tot} = CL_{gf} + CL_{sekr} - CL_{reabs}$$

- Kompenzacija z višjo sekrecijo

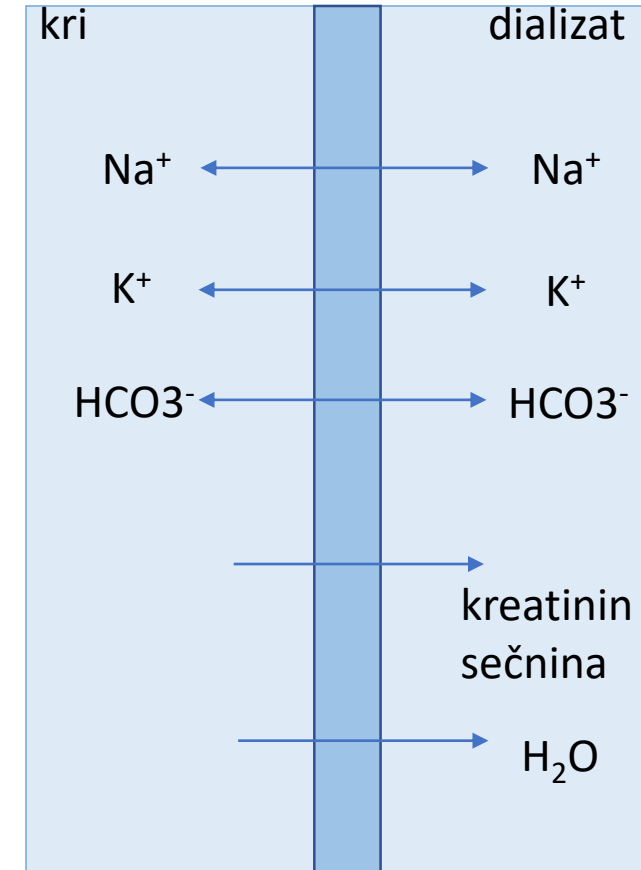
- Nabiranje učinkovin in metabolitov, ki se pretežno izločajo skozi ledvice

- Kritično bolni

- ocena GF ni točna

Dializa

- Difuzija (HD)
 - majhne molekule prosto prehajajo
 - pomembna velikost/MW
- Konvekcija (HF)
 - prehod večjih molekul z vodo
 - pomemben hidrostatski tlak
- Kombinacija obeh: HDF
- Adsorpcija na membrane
- Nabiranje plazemskih proteinov ob membrani



Različni tipi dialize

- Intermitentna
 - konvekcija in pasivna difuzija
 - nekaj ur, visoki pretoki
- Podaljšana (SLED)
 - nižji pretoki
 - 6-12h
- Peritonealna
 - naravna membrana, različne izvedbe
- Kontinuirana
 - kontinuirana arteriovenska/venovenska hemofiltracija (CAVH, CVVH)
 - kontinuirana arteriovenska/venovenska hemodializa (CAVHD, CVVHD)
 - kontinuirana arteriovenska/venovenska hemodiafiltracija (CAVHDF, CVVHDF)

Dejavniki, ki vplivajo na dializabilnost učinkovine

- Fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine:
 - MW
 - topnost v vodi/lipidih
 - ionizacija
- Farmakokinetika
 - $t_{1/2}$, Vd
 - vezava na plazemske proteine
 - dializni očistek
 - metabolni očistek
 - porazdeljevanje med Eri in plazmo
- Lastnosti hemofiltracijskega ali dializnega sistema:
 - površina, poroznost, debelina membrane
 - pretok dializata, krvi
 - trajanje dialize
 - peritonealna:
 - prisotnost peritonitisa
 - št. izmenjav
 - peritonealni pretok krvi
 - čas prisotnosti raztopine v peritonealnem prostoru

Katere učinkovine se dializirajo?

- Vodotopne
- Majhen Vd
- Majhne molekule
- Niso vezane na plazmske proteine
- So v znotrajžilnem prostoru (ne v tkivih)



Meritve ledvične funkcije

- inulin
 - filtracija v glomerulih
 - $GF \approx \text{klirens inulina} = \text{hitrost infuzije} / \text{koncentracija v plazmi}$
 - zamudno, študijsko
- kreatinin
 - filtracija v glomerulih in aktivna tubulna sekrecija
 - $CL_{\text{krea}} = \frac{24\text{hU-krea} \times V_u}{C_{\text{krea}} \times 1440}$
 - vplivi: hrana, starost, teža, spol, fizična aktivnost, zdravila
 - s KLB se povečuje sekrecija v tubulih in GIT – precenimo GF

Meritve ledvične funkcije

- cistatin C
 - endogeni protein (Cys proteazni inhibitor)
 - filtracija v glomerulih, reabsorpcija in razgradnja v tubulih
 - dobro pokaže začetno zmanjšanje GF
 - vpliva: bolezen jeter, ščitnice, zdravljenje z glukokortikoidi
 - ocena podobna kot MDRD
 - draga preiskava

Ocena ledvične funkcije

- Cockroft-Gault (večinoma za prilagajanje)

$$(140 - \text{starost (leta)}) \times \text{TT(kg)} / X_{\text{krea}} (\mu\text{M}) \times 0,814 (\times 0.85 \text{ za } \check{Z})$$

- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

$$175 \times C_{\text{krea}}^{-1.154} \times \text{starost}^{-0.203} (\times 0.742 \text{ za } \check{Z}; \times 1.21 \text{ za } \check{c}\text{rnce})$$

- CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration)

- več enačb (spol, barva kože, konc.kreatinina)

- večinoma normirano na telesno površino (/1,73m²)

Principi prilagajanja odmerkov

1. Kako se učinkovina/metaboliti izločajo?
2. Kateri FK/FD indeks korelira z učinkom?
3. Ali je bolnikova ledvična funkcija stabilna?
4. Ocena GF dovolj točna?
5. Kakšna je bolnikova rezidualna ledvična funkcija?
6. Katero metodo dialize uporabljamo?

Strategije za odmerjanje pri zmanjšani ledvični funkciji

- SPC – priporočila za odmerjanje
- Ali vemo, kateri FK/FD indeks korelira z učinkovitostjo/toksičnostjo?
 - C_{max} , AUC/MIK (C_{min}) ali $t_{1/2}$ > MIK
- Polnilni odmerek običajno ostane enak
- Pri kritično bolnih je najpomembnejši klinični odgovor!
- Pri GF >50 ml/min običajno ni potrebno prilagajati
- Če se s HD odstrani manj kot 30% običajno ni potrebno dodajati

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic:

Očistek kreatinina [ml/min/1,73m ²]	Serumske vrednosti kreatinina [μmol/l]	Peroralni odmerki [mg]
> 60	<124	Glej običajno odmerjanje
30–60	124–168	250–500 mg vsakih 12 h
< 30	>169	250–500 mg vsakih 24 h
Bolniki na hemodializi	>169	250–500 mg vsakih 24 h (po dializi)
Bolniki na peritonealni dializi	>169	250–500 mg vsakih 24 h

Ni priporočil o prilagajanju v SPC?

- Ocenimo/izmerimo ledvično funkcijo (GF)
- Zmanjšamo odmerek : $Odm_{KLB} = Odm_N \times (CL_{KLB}/CL_N)$
 - večja možnost toksičnih učinkov, bolj stabilne koncentracije
- Podaljšamo interval: $I_{KLB} = I_N \times (CL_N/CL_{KLB})$
 - manjša možnost toksičnosti, večja verjetnost subterapevtskega učinka

Interaktivno vprašanje

- Bolnik ima ocenjeno GF 40 ml/min, radi bi mu dali antibioticin. Pri normalni GF (120 ml/min) je odmerek 900 mg p.o. na 8 ur. Kakšen odmerek boste predpisali, če želite dajati v enakem odmernem intervalu?
- A: 450 mg/8h
- B: 300mg/8h
- C: 250 mg/8h

Interaktivno vprašanje

- Bolnik ima ocenjeno GF 60 ml/min, radi bi mu dali bakteriokilin. Pri normalni GF (120 ml/min) je odmerek 1000 mg p.o. na 12 ur. Na koliko ur ga boste predpisali, če želite dajati enak odmerek?
- A: 1000mg/24h
- B: 1000mg/6h
- C: 1000mg/48h

Lahko tudi izračunamo...

- Če poznamo FK parametre: V_d , kel
- Polnilni odmerek = $C_{max} \times V_d$
- Vzdrževalni odmerek = polnilni odmerek $\times (1 - e^{-kel\tau})$
- Interval: $\frac{C_{max}}{C_{min}} = \frac{1}{e^{-kel\tau}}$

Interaktivno vprašanje

- Sprejmete bolnika, ki ima urosepso. Predpisali boste urosepsocid, odločite se za polnilni odmerek (bolnik izgleda na smrt bolan). Pokukate v Pubmed in najdete V_d 0,25L/kg in željeno C_{max} 50mg/L. Kolikšen polnilni odmerek boste dali:
 - A: 8 mg/kg
 - B: 12,5 mg/kg
 - C: 25 mg/kg

Dializni bolnik

- Izračunamo očistek učinkovine:

$$CL(\text{učHD}) = \text{očistek sečnine} \times 60/MWu\check{c}$$

$$CL(\text{učPD}) = \text{očistek sečnine} \times (60/MWu\check{c})^{1/2}$$

- očistek sečnine je parameter aparata
- Kontinuirane metode
 - kritično bolni
 - pogosto zvišan Vd -> polnilni odmerek!
 - spremljati je potrebno rezidualno ledvično funkcijo!
 - pri učinkovinah z velikim terapevtskim oknom – višji odmerki (ΔVd)

Individualno odmerjanje

- Spremljanje terapevtskih koncentracij
- Kdaj?
 - ozek terapevtski indeks (toksičnost)
 - korelacija med plazemskimi koncentracijami in učinkom
 - pričakujemo velike inter-in intraindividualne razlike
 - hitra, zanesljiva, točna metoda, ki da rezultat v realnem času
- Kaj?
 - v UKCL trenutno le aminoglikozidi, azoli, vankomicin