**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.

**Opracowanie:** prof. dr hab. Franciszek Główka, dr hab. Marta Karaźniewicz-Łada, dr hab. Michał Romański, dr hab. Andrzej Czyrski

**Wprowadzenie**

**9.1. 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 *τ* (tau), krótszych od czasu potrzebnego na całkowitą eliminację leku (5 ⋅ *t0,5*). Prowadzi to do kumulacji leku w organizmie i uzyskania tzw. stanu stacjonarnego (ang. *steady state*).

 Istotą stanu stacjonarnego podczas wielokrotnego podawania leku jest zrównanie się szybkości dawkowania (ang. *dosing rate,* DR) ze średnią szybkością eliminacji leku ():

 (9.1)

przy czym:

(iv) lub  (n.iv);

; gdzie  oznacza średnią ilość leku w organizmie w stanie stacjonarnym.

W stanie stacjonarnym następuje wysycenie tkanek lekiem i ustalenie się równowagi między stężeniami leku we krwi i w tkankach, oraz w biofazie (nie oznacza to jednak równości stężeń). Równowadze tej odpowiada największa korelacja pomiędzy stężeniem leku we krwi, a jego działaniem na receptor. Stężenie leku we krwi oscyluje między wartością maksymalną () i minimalną (), ale w dowolnym czasie po podaniu kolejnej dawki jest takie samo w każdym przedziale dawkowania (Ryc. 9.1 i 9.2). Co ciekawe, pole powierzchni pod krzywą zależności C=f(t) w obrębie jednego przedziału dawkowania w stanie stacjonarnym (AUCss) równe jest polu po jednorazowym podaniu tego leku (AUC0-∞).

 Czas ustalania się stanu stacjonarnego zależy od biologicznego okresu półtrwania leku *t0,5*. Z teorii kumulacji wynika, że jeśli lek podaje się w przedziale dawkowania *τ = t0,5*, wówczas 97% wartości stężenia charakterystycznego dla stanu stacjonarnego osiąga się po upływie pięciu *t0,5*. Stąd przyjmuje się, że stan stacjonarny ustala się po czasie równym 5 – 7 ⋅ *t0,5*.

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 skutkował uzyskaniem stanu stacjonarnego, ale charakteryzującego się nieodpowiednimi wartościami  i . Wówczas pacjent, mimo uzyskanego stanu stacjonarnego, nie jest leczony prawidłowo. Warto jednak nadmienić, że 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 (t0,5 2 − 3 h), podczas której lek podaje się co 24 h.

***9.1.1. Wielokrotne dawki donaczyniowe***

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

 $C\_{max}^{ss}=\frac{D}{V\_{d}}∙\frac{1}{1-e^{-k\_{e}τ}}$ (9.2)

 $C\_{min}^{ss}=\frac{D}{V\_{d}}∙\frac{e^{-k\_{e}τ}}{1-e^{-k\_{e}τ}}$ (9.3)

Odejmując równanie 9.3 od równania 9.2 uzyskujemy informację, że różnica pomiędzy powyższymi stężeniami równa jest stężeniu początkowemu C0 niezależnie od wartości k, t0,5 oraz τ:

$$C\_{max}^{ss}-C\_{min}^{ss}=\frac{D}{V\_{d}}∙\frac{1-e^{-k\_{e}τ}}{1-e^{-k\_{e}τ}}=\frac{D}{V\_{d}}=C\_{0}$$

 Ryc. 9.1. Wykres zależności C = f(t) dla wielokrotnego podania dożylnego. Okno terapeutyczne zaznaczone jest za pomocą linii przerywanej.

Stopień fluktuacji stężeń w stanie stacjonarnym po podaniu wielokrotnym ($C\_{max}^{ss}/C\_{min}^{ss}$) jest uzależniony od parametrów eliminacji, takich jak ke oraz t0,5, a także od przedziału dawkowania; nie zależy od wielkości podanej dawki. Wielkość kumulacji leku w organizmie jest natomiast wprost proporcjonalna do jego t0,5, dawki i częstości podawania leku.
W przypadku gdy τ = t0,5, 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 $\overbar{C}$ opisuje następującą zależność:

 $\overbar{C}=\frac{D}{V\_{d}∙τ∙k\_{e}}$ (9.4)

Z równania tego wynika, że jeżeli uzyskujemy wartość $\overbar{C}$ po podaniu dawki D w przedziale dawkowania τ, to chcąc uzyskać tę samą wartość $\overbar{C}$ 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:

$D^{\*}=V\_{d}∙C\_{max}^{ss}$ (9.5)

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:

 $τ=\frac{ln\frac{C\_{max}^{ss}}{C\_{min}^{ss}}}{k\_{e}}$ (9.6)

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 9.4 należy obliczyć dawkę podtrzymującą, która zapewni pożądane średnie stężenie leku w stanie stacjonarnym.

W przypadku farmakokinetyki liniowej korektę dawki można przeprowadzić na podstawie jednego pomiaru stężenia leku oznaczonego w stanie stacjonarnym. Korzystamy wówczas z zależności:

 $D\_{2}=D\_{1}∙\frac{C\_{2}^{ss}}{C\_{1}^{ss}}$ (9.7)

gdzie: D2 − nowa skorygowana dawka leku, która ma zapewnić pożądane stężenie leku we krwi w stanie stacjonarnym $C\_{2}^{ss}$; $C\_{1}^{ss}$ − stężenie leku w stanie stacjonarnym uzyskane po podaniu dawki D1.

***2.1.2 Wielokrotne dawki pozanaczyniowe***

Zmiany stężenia leku we krwi podczas wielokrotnego dawkowania pozanaczyniowego prowadzącego do uzyskania stanu stacjonarnego przedstawia Ryc. 9.2.

Ryc. 9.2. Stężenie leku we krwi (osoczu, surowicy) jako funkcja czasu podczas wielokrotnego podawania tej samej dawki pozanaczyniowej, w tych samych przedziałach dawkowania (*τ* = 8 h), w modelu jednokompartmentowym, gdy *ka* >> *ke*. Poziomymi liniami przerywanymi zaznaczono okno terapeutyczne (10 – 20 mg/l).

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 *ka* >> *ke*. W uzyskanych równaniach należy dodatkowo uwzględnić jedynie biodostępność leku:

 (9.8)

 (9.9)

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

 (9.10)

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 9.6. Następnie z równania 9.9 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 nieuzyskania u pacjenta żądanego stężenia leku w stanie stacjonarnym, korekty dawki podtrzymującej dokonuje się na podstawie proporcjonalności między *D* i , podobnie jak w przypadku dawkowania dożylnego. Warunkiem takiego postępowania jest liniowa farmakokinetyka leku.

***9.2. 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. W związku z tym, że gentamycyna nie wchłania się po podaniu doustnym, podawana jest pozajelitowo, najczęściej w postaci krótkotrwałego wlewu dożylnego trwającego 30 minut lub w postaci iniekcji domięśniowej. Jej skuteczność bakteriobójcza uzależniona jest od stężenia. Maksymalne działanie uzyskuje się po przekroczeniu stężenia odpowiadającego wartości 8 – 10 razy większej niż minimalne stężenie hamujące (MIC – minimal inhibitory concentration), określające wrażliwość szczepu na dany antybiotyk. Jeżeli wartości MIC patogenu nie są znane, dawkowanie ustala się na podstawie wartości MIC równej 1 $μ$g/ml, tak aby uzyskać stężenie maksymalne w zakresie 8 – 10 $μ$g/ml. Farmakokinetykę gentamycyny charakteryzuje przebieg zgodny z modelem dwukompartmentowym. Po podaniu leku w postaci półgodzinnego wlewu dożylnego, na wykresie zależności stężenia leku w osoczu od czasu C=f(t) widoczna jest faza dystrybucji, która ulega zakończeniu po upływie ok. godziny od rozpoczęcia wlewu (Ryc. 9.3). 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 kompartmencie 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 (< 2 $μ$g/ml), co korzystnie wpłynie na gradient stężenia między osoczem a kompartmentem tkankowym. Ze względu na wąski indeks terapeutyczny, określony przez stężenie maksymalne w zakresie 8 – 10 $μ$g/ml oraz stężenie minimalne < 2 $μ$g/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 – 2 mg/kg masy ciała w postaci półgodzinnego wlewu co 8 – 12 h.

Po podaniu leku w postaci półgodzinnego wlewu dożylnego (Ryc. 9.3), maksymalne stężenie leku w osoczu jest bardzo wysokie i nie reprezentuje stężenia w tkankach. W związku z tym, pomiar stężenia maksymalnego Cmaxss\* wykonywany jest dopiero po zakończeniu fazy dystrybucji (zazwyczaj po 30 min od zakończenia wlewu). Następnie oblicza się Cmaxss metodą ekstrapolacji. Pomiar Cminss\* wykonuje się często 30 min przed końcem przedziału dawkowania, a następnie ekstrapoluje do rzeczywistego stężenia minimalnego Cminss.



Ryc. 9.3. Półlogarytmiczny przebieg zmian stężenia gentamycyny w osoczu w zależności od czasu po podaniu leku w postaci półgodzinnego wlewu dożylnego.

Na użytek terapii monitorowanej do wyznaczenia ekstrapolowanych stężeń Cmaxss i Cminss wykorzystuje się równania opisujące przebieg zmian stężenia leku w czasie zgodnie z modelem jednokompartmentowym.

Hipotetyczne stężenie maksymalne $C\_{max}^{ss}$osiągane po zakończeniu wlewu można wyznaczyć na podstawie zmierzonej wartości $C\_{max}^{ss\*}$z następującego wzoru:

$C\_{max}^{ss}=\frac{C\_{max}^{ss\*}}{e^{-k\_{e}∙\left(t\_{max}^{\*}-T\right)}}$ (9.11)

gdzie, $t\_{max}^{\*}$ - czas od rozpoczęcia wlewu do wystąpienia zmierzonego stężenia $C\_{max}^{ss\*}$, T – czas trwania wlewu.

Natomiast hipotetyczne stężenie minimalne $C\_{min}^{ss}$ osiągane tuż przed podaniem kolejnej dawki leku wyznacza się na podstawie wartości $C\_{min}^{ss\*} $z wzoru:

$C\_{min}^{ss}=C\_{min}^{ss\*}∙e^{-k\_{e}∙\left(τ-t\_{min}^{\*}\right)}$ (9.12)

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).

1. Dawkowanie pulsowe – 7 mg/kg masy ciała w postaci godzinnego 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 $μ$g/ml pozwala uzyskać optymalny efekt farmakologiczny, a niskie stężenie minimalne zmniejsza ryzyko działania oto- i nefrotoksycznego leku. Ponadto, antybiotyki aminoglikozydowe wykazują efekt poantybiotykowy, który utrzymuje się przez kilka godzin po zakończeniu eliminacji leku z krwi. W przypadku dawkowania pulsowego monitorowanie stężeń gentamycyny ogranicza się zazwyczaj do pomiaru jednego stężenia miedzy 6 a 14 h od chwili rozpoczęcia wlewu, a do interpretacji wyników używa się nomogramu, który jest przydatny do korekty przedziału dawkowania.

Gentamycyna bardzo słabo wiąże się z białkami 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. U noworodków ze względu na niedojrzałość narządu średnia wartość tego parametru wynosi 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.

*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 Cmaxss 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 Cmaxss/MIC oraz AUC/MIC. 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.

Piśmiennictwo:

1. Hermann T.W.: Farmakokinetyka. Teoria i praktyka. Wydanie I. 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 B. Braun. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
6. Hodiamont C.J., van den Broek A.K., de Vroom S.L., Prins J.M., Mathôt R.A.A., van Hest R.M., 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.