

Wstęp: Skuteczność przeciwbakteryjną chemioterapeutyków determinują ich właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD). W celu oceny efektywności terapii przeciwbakteryjnej określono trzy podstawowe wskaźniki PK/PD: stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki do minimalnego stężenia hamującego (*minimal inhibitory concentration* – MIC) (C_{max}/MIC), np. dla fluorochinolonów; stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godz. do MIC (AUC_{24}/MIC), np. dla tetracyklin; oraz czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC ($T > MIC$), np. dla antybiotyków β -laktamowych.

Cel pracy: Analiza farmakokinetyki ciprofloksacyny oraz wskaźnika PK/PD: C_{max}/MIC u osób z gorączką neutropeniczną.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono u 6 pacjentów z gorączką neutropeniczną, ze zidentyfikowanym czynnikiem mikrobiologicznym, hospitalizowanych z powodu szpiczaka mnogiego ($n = 4$), chłoniaka niezłazniowego ($n = 1$) oraz ostrej białaczki szpikowej ($n = 1$). Pacjenci otrzymywali ciprofloksacynę w dawce 200 mg/12 godz. (*i.v.*). Stężenie ciprofloksacyny oznaczono zwalidowaną metodą jonowymiennej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (*high performance liquid chromatography* – HPLC) z detekcją UV w osoczu pacjentów po pierwszej dawce (C_{max}^1) oraz w stanie stacjonarnym (C_{max}^{ss} i C_{min}^{ss}).

Wyniki: U analizowanych pacjentów uzyskano średnie wartości stężeń ciprofloksacyny: $C_{max}^1 = 1,620 (\pm 1,050)$ $\mu\text{g/ml}$, $C_{max}^{ss} = 2,087 (\pm 0,990)$ $\mu\text{g/ml}$, $C_{min}^{ss} = 0,618 (\pm 0,602)$ $\mu\text{g/ml}$. Średnie wartości wskaźnika C_{max}^1/MIC i C_{max}^{ss}/MIC wynosiły odpowiednio: 1,241 ($\pm 1,341$) i 2,183 ($\pm 2,274$).

Wnioski: Niskie wartości wskaźnika C_{max}/MIC dla ciprofloksacyny u analizowanych pacjentów mogą wskazywać na zbyt małe stężenia leku we krwi w stosunku do wartości MIC patogenów oraz na potrzebę monitorowania wskaźnika PK/PD w celu wstępnej oceny skuteczności prowadzonego leczenia i weryfikacji założonego schematu dawkowania.

Słowa kluczowe: ciprofloksacyna, farmakokinetyka, farmakodynamika, gorączka neutropeniczna.

Analiza farmakokinetyki i wskaźnika PK/PD (C_{max}/MIC) ciprofloksacyny u pacjentów z gorączką neutropeniczną

Analysis of pharmacokinetics and PK/PD parameter C_{max}/MIC for ciprofloxacin in patients with neutropenic fever

Edyta Szatek¹, Agnieszka Kamińska¹, Anna Łojko², Edmund Grześkowiak¹, Mieczysław Komarnicki², Dawid Murawa³, Katarzyna Nabywaniec¹

¹Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wstęp

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego jest determinowana przede wszystkim aktywnością antybiotyku wobec czynnika etiologicznego. Równie istotnym elementem decydującym o efektywności terapii jest osiągnięcie odpowiedniego stężenia chemioterapeutyku w ognisku zakażenia i czas kontaktu leku z drobnoustrojem. Aktualnym problemem współczesnej antybiotykoterapii jest brak nowych i skutecznych leków oraz wzrost oporności bakterii na stosowane już chemioterapeutyki. Obecnie poszukuje się alternatywnych sposobów terapeutycznych, które mogą przyczynić się do zahamowania zjawiska oporności drobnoustrojów i pozwolić efektywnie wykorzystać również tzw. stare antybiotyki. W różnicowaniu zakażeń bakteryjnych i wirusowych zastosowanie znalazło m.in. oznaczanie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) oraz prokalcytoniny (PCT). Normalizacja stężeń CRP w surowicy jest dobrym markerem decyzyjnym zakończenia terapii antybiotykowej, lecz w dużym stopniu na stężenie CRP wpływają nie tylko zakażenia, ale również rozległe urazy, nowotwory, martwice narządowe, odrzucenie przeszczepu, ciąża itp. Dużo bardziej czułym i swoistym markerem zakażenia bakteryjnego jest PCT, lecz jego przydatność w przypadku współistnienia innych chorób wymaga dalszych badań [1].

Do optymalizacji skuteczności leczenia przeciwbakteryjnego można wykorzystać wyznaczone parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne stosowanych antybiotyków. 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 wymiernym 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, 3]. Podstawowe wskaźniki PK/PD, dobrze korelujące ze skutecznością prowadzonej antybiotykoterapii, obejmują [4–7]:

- C_{max}/MIC – stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce (C_{max}) do minimalnego stężenia hamującego MIC;
 - AUC_{24}/MIC – stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godz. (AUC_{24}) do MIC;
 - $T > MIC$ (%) – czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC.
- Wskaźnik C_{max}/MIC jest istotnym czynnikiem predykcyjnym w leczeniu przeciwbakteryjnym fluorochinolonami. Ciprofloksacyna jest chinolonem o sze-

Background: The antimicrobial efficacy of chemotherapeutics is determined by their pharmacokinetic/pharmacodynamic properties (PK/PD). To estimate the efficacy of an antibiotic therapy three basic markers were established: the ratio between peak antibiotic concentration obtained after a single dose and the minimum inhibitory concentration (C_{max}/MIC) for e.g. fluoroquinolones, the ratio between the area under the curve of serum concentration within the 24-hour time limit and MIC (AUC_{24}/MIC) for e.g. tetracyclines, and the time when the concentration remains above the MIC ($T > MIC$) for e.g. β -lactams.

Aim of study: The aim of the study was to analyse the pharmacokinetics and PK/PD parameter C_{max}/MIC for ciprofloxacin in patients with neutropenic fever.

Material and methods: The study was conducted on 6 patients with neutropenic fever with identified bacteria, hospitalized because of multiple myeloma ($n = 4$), non-Hodgkin lymphoma ($n = 1$), or acute granulocytic leukaemia ($n = 1$). The patients were treated with ciprofloxacin in the dose of 200 mg/12 h (*i.v.*). Plasma concentrations of ciprofloxacin after the first dose (C_{max}^1) and at steady state (C_{max}^{ss} , C_{min}^{ss}) were measured by a validated HPLC method with UV detection.

Results: The maximum concentrations after the first dose (C_{max}^1) (mean \pm standard deviation) and the maximum and minimum concentrations at steady state were $C_{max}^1 = 1.620 (\pm 1.050) \mu\text{g/ml}$, $C_{max}^{ss} = 2.087 (\pm 0.990) \mu\text{g/ml}$, $C_{min}^{ss} = 0.618 (\pm 0.602) \mu\text{g/ml}$. The mean C_{max}^1/MIC ratio and C_{max}^{ss}/MIC were: $1.241 (\pm 1.341)$ and $2.183 (\pm 2.274)$.

Conclusions: The low values of C_{max}/MIC for ciprofloxacin in the analysed patients indicate too low drug concentrations in the blood in comparison with the MIC of pathogens and the need of PK/PD monitoring in order to carry out initial evaluation of the applied treatment and to verify the established dosing regimen.

Key words: ciprofloxacin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, neutropenic fever.

rokiem zakresie działania, którego skuteczność przeciwbakteryjna u pacjentów dobrze koreluje z $C_{max}/MIC > 10$ [8]. Analizy PK/PD sugerują, iż najważniejsze w efektywnej terapii fluorochinolonami jest uzyskanie przede wszystkim odpowiedniego stężenia maksymalnego [9].

Cel pracy

Analiza farmakokinetyki ciprofloksacyny oraz wskaźnika PK/PD: C_{max}/MIC u pacjentów z gorączką neutropeniczną.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego przy ul. Szamarzewskiego w Poznaniu oraz w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Stężenia ciprofloksacyny w surowicy oznaczono u 6 pacjentów (2 mężczyzn i 4 kobiet) hospitalizowanych w celu przeprowadzenia chemioterapii. U chorych, u których w okresie neutropenii po zastosowaniu chemioterapii wystąpiła gorączka neutropeniczna, zastosowano chemioterapeutyk w postaci dożylny w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Gorączkę neutropeniczną definiuje się jako wzrost temperatury $\geq 38,3^\circ\text{C}$ w jednorazowym pomiarze lub 38°C utrzymujący się przez ≥ 1 godz. u chorego z liczbą neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \text{ G/l}$) lub $< 1000/\mu\text{l}$ ($1,0 \text{ G/l}$), jeśli przewiduje się ich dalszy spadek do $< 500/\mu\text{l}$. Do badań zakwalifikowano chorych ze zidentyfikowanym czynnikiem mikrobiologicznym gorączki neutropenicznej.

W celu oznaczenia stężenia ciprofloksacyny pobierano krew (2 ml) z żyły łokciowej 0,5 godz. od zakończenia wlewu dożylnego pierwszej dawki leku oraz w stanie stacjonarnym w celu wyznaczenia stężenia maksymalnego C_{max}^{ss} (0,5 godz. od zakończenia wlewu dożylnego piątej dawki ciprofloksacyny) i stężenia minimalnego C_{min}^{ss} (tuż przed podaniem szóstej dawki ciprofloksacyny). Oznaczenie stężenia ciprofloksacyny w surowicy wykonano metodą jonowymiennej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (*high performance liquid chromatography* – HPLC) z detekcją UV, która stanowiła adaptację metody Maya i wsp. [10]. Parametry rozdzielania chromatograficznego: kolumna XTerra® RP 18 $3,5 \mu\text{m}$ $4,6 \times 150 \text{ mm}$ (Waters), faza ruchoma: kwas octowy (5%) – metanol – acetonitryl (90 : 5 : 5), szybkość przepływu fazy ruchomej 1 ml/min, długość fali detektora UV 280 nm.

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ($n = 6$)
Table 1. The characteristics of patients included in the research ($n = 6$)

wiek [lata] [S \pm SD]	52,3 \pm 7,5
masa ciała [kg] [S \pm SD]	74,1 \pm 7,6
stężenie kreatyniny we krwi [mg/dl] [S \pm SD]	0,92 \pm 1,62
klirens kreatyniny [ml/min] [S \pm SD]	77,00 \pm 44,19
CRP [mg/l] na początku terapii [S \pm SD]	63,35 \pm 98,17
CRP [mg/l] na końcu terapii [S \pm SD]	8,23 \pm 4,01
choroba podstawowa	szpiczak mnogi – 4 chłoniak nieziarniczny – 1 ostra białaczka szpikowa – 1

S – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe

Wyniki

Średnie wartości stężeń ciprofloksacyny w osoczu (C) po pierwszej dawce ciprofloksacyny (C_{max}^1) oraz stężeń minimalnych (C_{min}^{ss}) i maksymalnych (C_{max}^{ss}) w stanie stacjonarnym u badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 2. Średnie wartości wskaźnika C_{max}/MIC dla ciprofloksacyny po pierwszej dawce (C_{max}^1/MIC) i w stanie stacjonarnym (C_{max}^{ss}/MIC) wynoszą odpowiednio: 1,241 ($\pm 1,314$) i 2,183 ($\pm 2,274$) (tab. 3.). Na podstawie oznaczonych stężeń ciprofloksacyny obliczono parametry farmakokinetyczne: k_{el} – stała szybkości eliminacji, V_d – objętość dystrybucji, $t_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania, $C_{ss_{sr}}$ – średnie stężenie w stanie stacjonarnym, Cl_{cipro} – klirens ciprofloksacyny, AUC_{τ} – pole powierzchni pod krzywą $c = f(t)$ w jednym przedziale dawkowania τ , MRT – średni czas przebywania leku w organizmie, PTF – procent fluktuacji stężeń w stanie stacjonarnym (tab. 4.).

Dyskusja

Farmakoterapia chorób nowotworowych obejmuje podaż cytostatyków, leków ośnaniających oraz niwelujących zaistniałe działania niepożądane towarzyszące postępowaniu cytoredukcyjnemu. Najczęściej obserwowanym powikłaniem hematologicznym u chorych leczonych cytostatykami jest neutropenia, która z kolei zawsze jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań infekcyjnych. Im mniejsza jest liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej oraz im dłuższy czas trwania neutropenii, tym większe jest ryzyko wystąpienia zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Wzrost temperatury $\geq 38,3^{\circ}C$ w jednorazowym pomiarze lub temperatura $38^{\circ}C$ utrzymująca się przez ≥ 1 godz. u chorego z liczbą neutrofilów $< 500/\mu l$ ($0,5 G/l$) lub $< 1000/\mu l$ ($1,0 G/l$), jeśli przewidujemy ich dalszy spadek do $< 500/\mu l$, definiowane są jako gorączka neutropeniczna. Jest ona zawsze wskazaniem do natychmiastowe-

Tabela 2. Średnie wartości stężeń ciprofloksacyny w osoczu (C) po pierwszej dawce ciprofloksacyny (C_{max}^1) oraz stężeń minimalnych (C_{min}^{ss}) i maksymalnych (C_{max}^{ss}) w stanie stacjonarnym u analizowanych pacjentów z gorączką neutropeniczną

Table 2. The mean values of ciprofloxacin concentrations in the plasma (C) after the first dose of ciprofloxacin (C_{max}^1) and minimum (C_{min}^{ss}) and maximum concentrations (C_{max}^{ss}) at steady state in the analysed patients with neutropenic fever

C	S \pm SD	Mediana	CV %
C_{max}^1 [$\mu g/ml$]	1,620 \pm 1,050	1,579	64,8
C_{min}^{ss} [$\mu g/ml$]	0,618 \pm 0,602	0,404	97,4
C_{max}^{ss} [$\mu g/ml$]	2,087 \pm 0,990	1,892	47,4

Tabela 3. Średnie wartości wskaźnika C_{max}/MIC dla ciprofloksacyny po pierwszej dawce (C_{max}^1/MIC) i w stanie stacjonarnym (C_{max}^{ss}/MIC) u analizowanych pacjentów z gorączką neutropeniczną

Table 3. The mean values of C_{max}/MIC index for ciprofloxacin after the first dose (C_{max}^1/MIC) and at steady state (C_{max}^{ss}/MIC) in the analysed patients with neutropenic fever

C_{max}/MIC	S \pm SD	Mediana	CV %
C_{max}^1/MIC	1,241 \pm 1,314	0,760	105,9
C_{max}^{ss}/MIC	2,183 \pm 2,274	1,611	104,2

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne ciprofloksacyny u analizowanych pacjentów z gorączką neutropeniczną

Table 4. The pharmacokinetic parameters of ciprofloxacin in the analysed patients with neutropenic fever

Parametry farmakokinetyczne	S \pm SD	Mediana	CV %
k_{el} [$godz.^{-1}$]	0,125 \pm 0,073	0,118	58,4
V_d [l]	179,9 \pm 131,5	160,1	73,1
V_d/kg [l/kg]	2,446 \pm 1,962	2,128	80,2
$t_{0,5}$ [godz.]	9,7 \pm 10,8	6,15	111,3
$C_{ss_{sr}}$ [$\mu g/ml$]	1,35 \pm 0,61	1,37	45,2
Cl_{cipro} [ml/min]	15,06 \pm 7,58	13,36	50,3
AUC [mg•h/l]	16,24 \pm 7,30	16,50	44,9
MRT [godz.]	14,05 \pm 15,60	8,90	111,0
PTF [%]	109,98 \pm 51,99	113,20	47,3

S – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe; CV % – współczynnik zmienności

go rozpoczęcia antybiotykoterapii empirycznej, jeszcze przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych czy też identyfikacją źródła infekcji. Zaledwie u 1/3 pacjentów udaje się zidentyfikować czynnik mikrobiologiczny gorączki neutropenicznej, u ok. 1/4 pacjentów zakażenie rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, w pozostałych przypadkach mamy do czynienia z gorączką nieznanego pochodzenia [11]. Wybór antybiotyku przy rozpoczęciu antybiotykoterapii empirycznej u chorego z gorączką neutropeniczną zależy od stanu chorego, objawów klinicznych, przyczyny neutropenii oraz czasu jej trwania, a także od sytuacji epidemiologicznej oddziału, na którym chory jest leczony.

W przypadku pacjentów z gorączką neutropeniczną z rozpoznaniem czynnikiem mikrobiologicznym należy rozważyć potrzebę monitorowania skuteczności prowadzonej terapii przeciwbakteryjnej celem weryfikacji założonego schematu leczenia. Wykorzystanie poznanych właściwości PK/PD antybiotyków umożliwia w wielu przypadkach wstępną prognozę efektywności prowadzonego leczenia. Do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia (C_{max}/MIC) należą aminoglikozydy. Jak wynika z badań klinicznych, stosunek C_{max}/MIC dla aminoglikozydów powinien wynosić 4–10 [12, 13]. Antybiotyki o charakterystyce działania zależnej od stężenia powinny być zatem podawane w wysokich dawkach raz na dobę, co gwarantuje uzyskanie wysokich wartości C_{max}/MIC . Czas utrzymywania się dużego stężenia ma znaczenie drugorzędne ze względu na efekt poantybiotykowy (postantibiotic effect – PAE) tej grupy leków [12, 13]. Skuteczność działania β -laktamów (penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy), makrolidów i klindamycyny jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC ($T > MIC$). W przypadku antybiotyków czasowo-zależnych, czas utrzymywania się efektywnego stężenia powyżej MIC ($T > MIC$) powinien stanowić dla drobnoustrojów G (+): 30–40%, a dla G (–): min. 60–70% okresu pomiędzy dawkami. Maksymalny efekt bójczy tych antybiotyków obserwowano, gdy czas ten wynosił blisko 100% i taki $T > MIC$ zaleca się u chorych w ciężkim stanie ogólnym. Poprawę skuteczności leczenia antybiotykami czasowo-zależnymi uzyskuje się, zwiększając ich stężenie 4–5 razy powyżej MIC, podczas gdy dalszy wzrost C_{max} nie daje żadnych korzyści. Praktycznie zatem terapia antybiotykami o charakterystyce działania zależnej od czasu polega na zwiększeniu częstości dawkowania (3–6 \times /dobę) [14]. Według wielu autorów najlepszym predyktorem skuteczności fluorochinolonów jest AUC_{24}/MIC . W badaniach klinicznych dla fluorochinolonów wykazano, iż wartość AUC_{24}/MIC większa niż 100 daje dużą szansę powodzenia klinicznego i bakteriologicznego. Wskaźnik C_{max}/MIC dla fluorochinolonów powinien być większy od 10. W praktyce, aby osiągnąć powyższe wartości wskaźników PK/PD, należy stosować fluorochinolony w wysokich dawkach o długim biologicznym okresie półtrwania $t_{0.5}$ lub zwiększać częstość ich dawkowania. Niewątpliwą zaletą wskaźnika C_{max}/MIC w porównaniu z AUC_{24}/MIC jest możliwość pobierania tylko jednej próbki krwi od danego pacjenta [15].

Na Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego przy ul. Szamarskiego w Poznaniu u chorego z tzw. neutropenią niskie-

go ryzyka (przewidywany czas trwania neutropenii < 7 dni, określone jednostki chorobowe), przy wystąpieniu gorączki neutropenicznej w leczeniu I rzutu stosuje się dożylnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 1200 mg 3 \times na dobę w połączeniu z ciprofloksacyną 200 mg 2 \times na dobę. W badaniach klinicznych u chorych z gorączką neutropeniczną wykazano skuteczność terapeutyczną ciprofloksacyny zarówno w monoterapii [16], jak i w terapii skojarzonej [17].

U analizowanych pacjentów leczenie przeciwbakteryjne obejmowało dożylnie podanie ciprofloksacyny w dawce 200 mg/12 godz. z klawulanianem amoksycyliny w dawce 1200 mg/8 godz. Do badań zakwalifikowano chorych ze zidentyfikowanym czynnikiem mikrobiologicznym gorączki neutropenicznej. Ze względu na niepowodzenie terapii przeciwbakteryjnej u 2 z 6 pacjentów zmieniono powyższe zestawienie leków. U jednej z pacjentek dokonano zamiany na imipenem z cylastatyną, u drugiej natomiast na ceftazydym. Uzyskane wartości analizowanego wskaźnika C_{max}/MIC (< 10) dla ciprofloksacyny u badanych pacjentów z gorączką neutropeniczną (tab. 3.) wskazują na zbyt małe stężenia leku we krwi w stosunku do wartości MIC patogenów. Możliwe, iż zastosowanie terapii skojarzonej (z klawulanianem amoksycyliny) nie wymaga aż tak wysokich wartości wskaźnika C_{max}/MIC (> 10) w celu osiągnięcia skuteczności terapeutycznej, zwłaszcza że uzyskane stężenia minimalne oraz maksymalne w stanie stacjonarnym są w zakresie stężeń terapeutycznych. Wysokie wartości współczynnika zmienności ($CV > 30\%$) dla wartości stężeń (tab. 2.) i parametrów farmakokinetycznych (tab. 4.) ciprofloksacyny u analizowanych pacjentów wskazują na dużą zmienność międzyosobniczą. Wartości średnie obliczonych parametrów odpowiadają danym z piśmiennictwa.

Wykorzystywanie parametrów PK/PD w prognozowaniu wyniku antybiotykoterapii u indywidualnego pacjenta niewątpliwie wymaga znajomości zasad farmakokinetyki leków, ale również możliwości monitorowania stężenia leku w materiale biologicznym oraz oznaczenia rzeczywistej wartości MIC. Posługiwanie się bowiem populacyjnymi, literaturowymi wartościami powyższych parametrów może być obciążone zbyt dużym błędem.

Niskie wartości wskaźników PK/PD: C_{max}^1/MIC i C^{SS}_{max}/MIC , dla ciprofloksacyny podanej w dawce 200 mg/12 godz. u analizowanych pacjentów z gorączką neutropeniczną mogą wskazywać na zbyt małe stężenia leku we krwi w stosunku do wartości MIC patogenów.

Przydatność wskaźnika PK/PD w celu wstępnej oceny skuteczności prowadzonego leczenia i weryfikacji założonego schematu dawkowania wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. 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: 63-8.
2. Smuszkiewicz P, Szatek E, Tomczak H, Trojanowska I, Błaszczak M. Zasady farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stosowania antybiotyków u chorych septycznych. *Anestezjologia Intensywna Terapi* 2007; 39: 166-74.

3. Szatek E, Tomczak H, Smuszkiewicz P, Kamińska A, Grzeškowiak E, Skóra M. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009; 3: 88-93.
4. Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? *Pharmacotherapy* 2001; 21 (11 Pt 2): 302S-185S.
5. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis* 2003; 7 Suppl 1: S13-20.
6. Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002;19: 333-9.
7. Hryniewicz W, Meszaros J. *Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
8. Scaglione F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 479-90.
9. Sánchez Navarro MD, Sayalero Marinero ML, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of ciprofloxacin 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h for urinary infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 67-72.
10. Maya MT, Goncalves NJ, Silva NB, Morais JA. Simple high-performance liquid chromatographic assay for the determination of ciprofloxacin in human plasma with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 755: 305-9.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
12. Van Bambeke F, Tulkens PM. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18 Suppl 1: S17-23.
13. Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 333-9.
14. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 143-60.
15. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 349-53.
16. Johnson PR, Yin JA, Tooth JA. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl F: 101-7.
17. Paganini H, Rodriguez-Brieschke T, Zubizarreta P, et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001; 91: 1563-7.

Adres do korespondencji

dr n. farm. **Edyta Szatek**
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań
tel. +48 61 668 78 37
faks +48 61 668 78 55
e-mail: czechow73@wp.pl