

# **FARMAKOKINETYKA**

## **– SEMINARIUM 6**

---

**Farmakokinetyka w optymalizacji  
farmakoterapii.  
Analiza artykułów.**

# Po co nam znajomość farmakokinytyki???

LADME

$$C = C_0 e^{-Kt}$$





**Gdzie można  
znaleźć  
informacje o  
farmakokinetyce  
leków???**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xarelto 15 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 24,13 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwone, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „15” i trójkątem z drugiej strony.

## **4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na  $C_{max}$ .

Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania

[...]

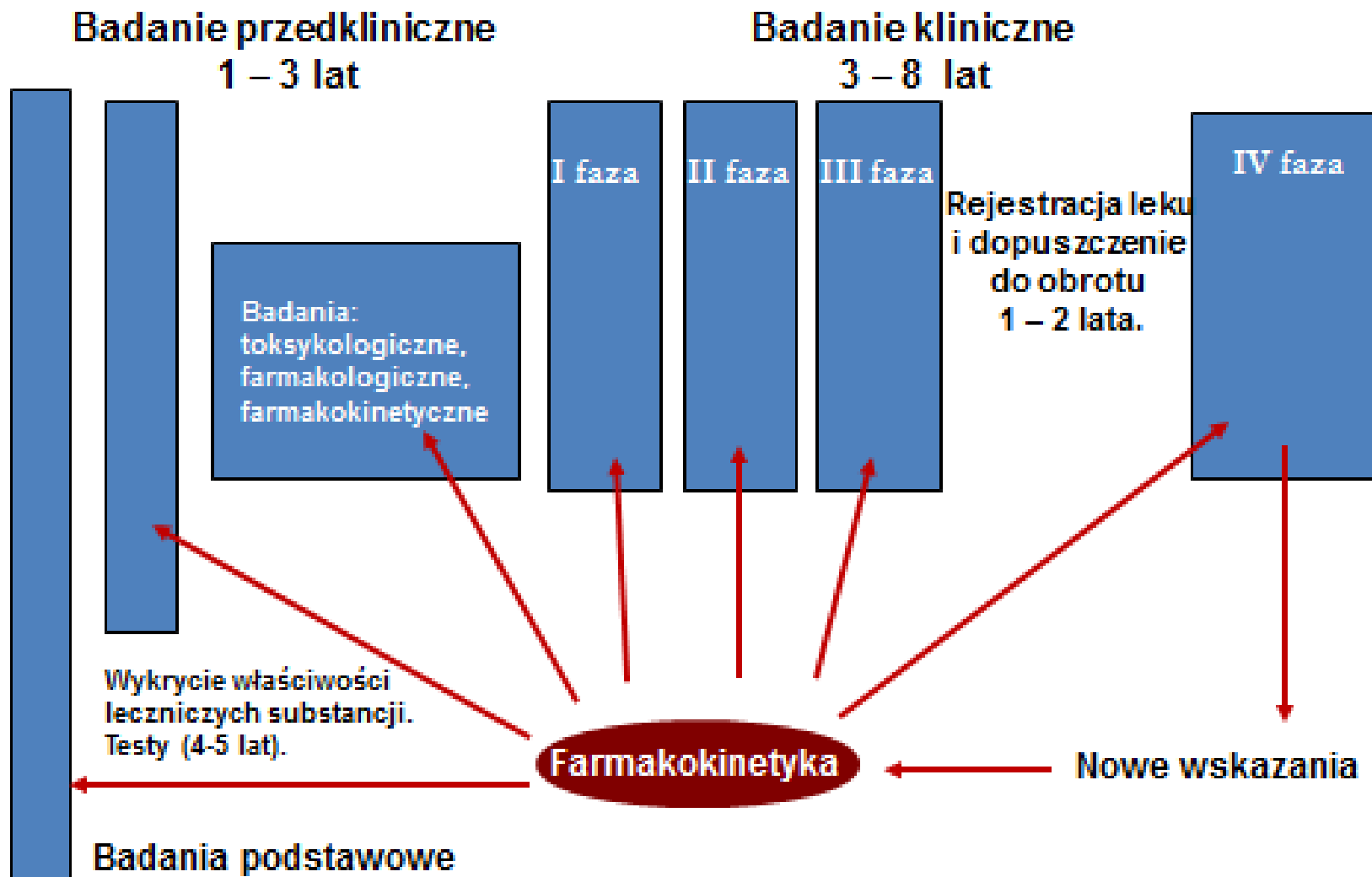
### Dystrybucja

U ludzi rywaroksaban w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, w około 92% do 95%, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, a objętość dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ) wynosi około 50 litrów.



**Skąd biorą się  
informacje  
o farmakokinetyce  
leków w ChPL???**

# Miejsce badań farmakokinetycznych w badaniach przedklinicznych i klinicznych leków

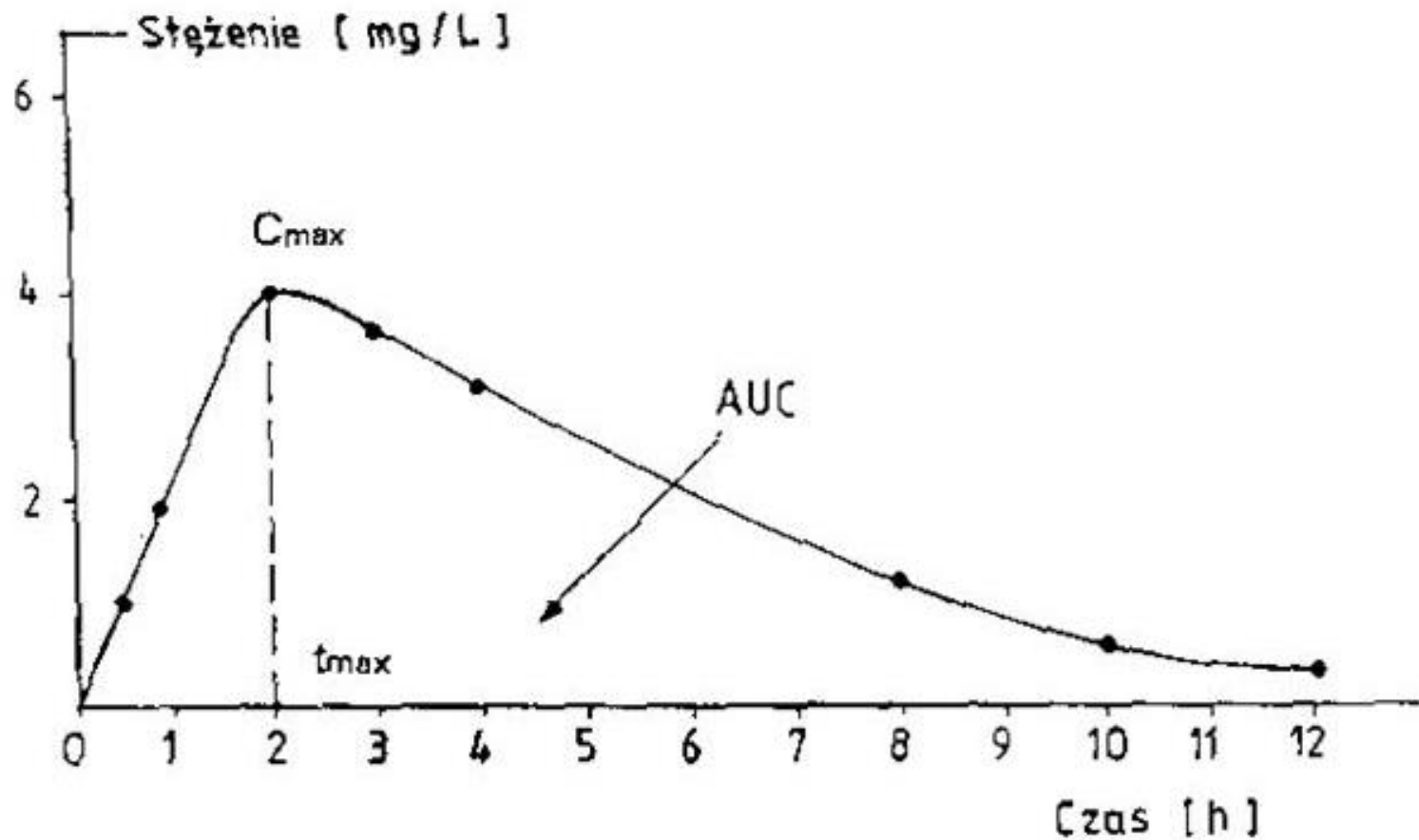


**Znajomość jakiego  
parametru  
wyjściowego jest  
kluczowa?**





**Kluczowa jest znajomość wartości stężenia leku we krwi i przebiegu zmian stężenia w czasie!**



# **ARTYKUŁ 1**

# OPTIMALIZACJA PROFILAKTYCZNEGO DAWKOWANIA CEFAZOLINY W ZABIEGU POMOSTOWANIA AORTALNO-WIEŃCOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ FARMAKOKINETYCZNYCH

## Optimization of prophylactic cefazolin dosage in coronary artery bypass grafting surgery based on pharmacokinetic studies

dr n. med. Jolanta Bafeltowska<sup>1</sup>, mgr n. farm. Jolanta Pilarczyk<sup>1</sup>,  
Prof. dr hab. n. farm. inż. Ewa Buszman<sup>1</sup>,  
dr hab. n. med. Michał Krejca<sup>2</sup>,  
lek. med. Krzysztof Białek<sup>2</sup>, lek. med. Wojciech Czerwiński<sup>2</sup>,  
lek. med. Michał Guć<sup>2</sup>,  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. farm. inż. Ewa Buszman

<sup>2</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek

### STRESZCZENIE

Celem badań było wyznaczenie wartości parametrów farmakokinetycznych ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2}$ ) cefazoliny w surowicy krwi pacjentów ( $n=15$ ) podczas zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania cefazoliny profilaktycznie okołoperacyjnie na podstawie analizy wartości stężeń cefazoliny w próbkach surowicy krwi pobranych okołoperacyjnie zarówno w czasie krążenia pozaustrojowego (CPB) jak i po jego odłączeniu. Stężenie cefazoliny w próbkach surowicy krwi oznaczano metodą HPLC. Zastosowanie zweryfikowanego dawkowania zapewniło terapeutyczne stężenie cefazoliny w czasie trwania całego zabiegu CABG w odniesieniu do *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, a w czasie CPB także *Enterobacter* i *Serratia*. U niektórych pacjentów badanej grupy  $T_{1/2}$  cefazoliny w surowicy krwi był wydłużony zarówno w czasie CPB jak i po jego odłączeniu.

**Słowa kluczowe:** CABG, cefazolina, farmakokinetyka, profilaktyka antybiotykowa

### ABSTRACT

The aim of this study was to determine pharmacokinetic parameters ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2}$ ) of cefazolin in patients' ( $n=15$ ) serum samples during coronary artery bypass grafting (CABG) procedure after modified cefazolin prophylactic dosing regimen both during cardiopulmonary bypass (CPB) and after CPB based on the values of cefazolin concentration in serum samples which were collected during the surgical procedure. HPLC method was used to cefazolin determination in serum samples. The administration of verified cefazolin dosage assured the therapeutic recommended range of cefazolin concentrations during CABG procedure for *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, during CPB also for *Enterobacter* and *Serratia*. In some patients of the examined group cefazolin  $T_{1/2}$  in serum was prolonged as well as during and after CPB.

**Key words:** CABG, cefazolin, pharmacokinetics, prophylactics of antibiotics

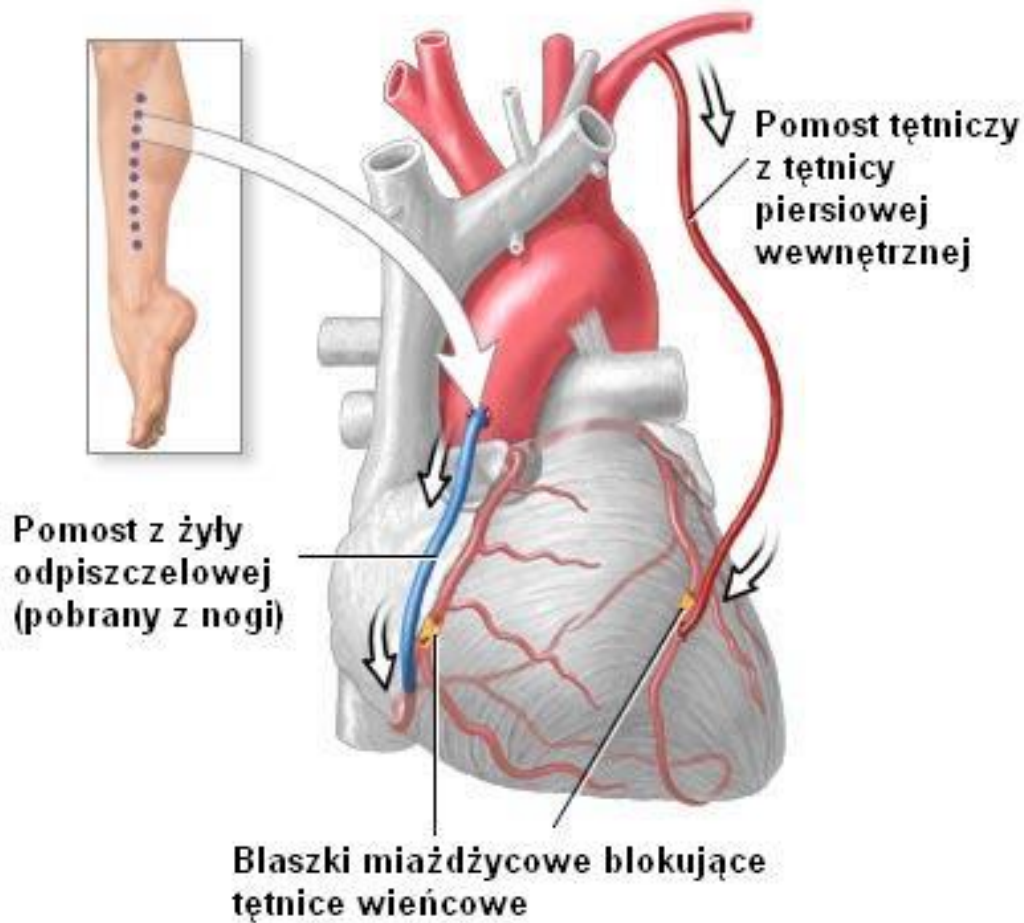
- Analizując każdy artykuł naukowy, zwróć uwagę na:**
- układ artykułu – klasyczny układ pracy doświadczalnej (artykuł oryginalny) vs praca przeglądowa
  - autorów i afiliacje
  - czasopismo, rok wydania
  - streszczenie

### Wstęp

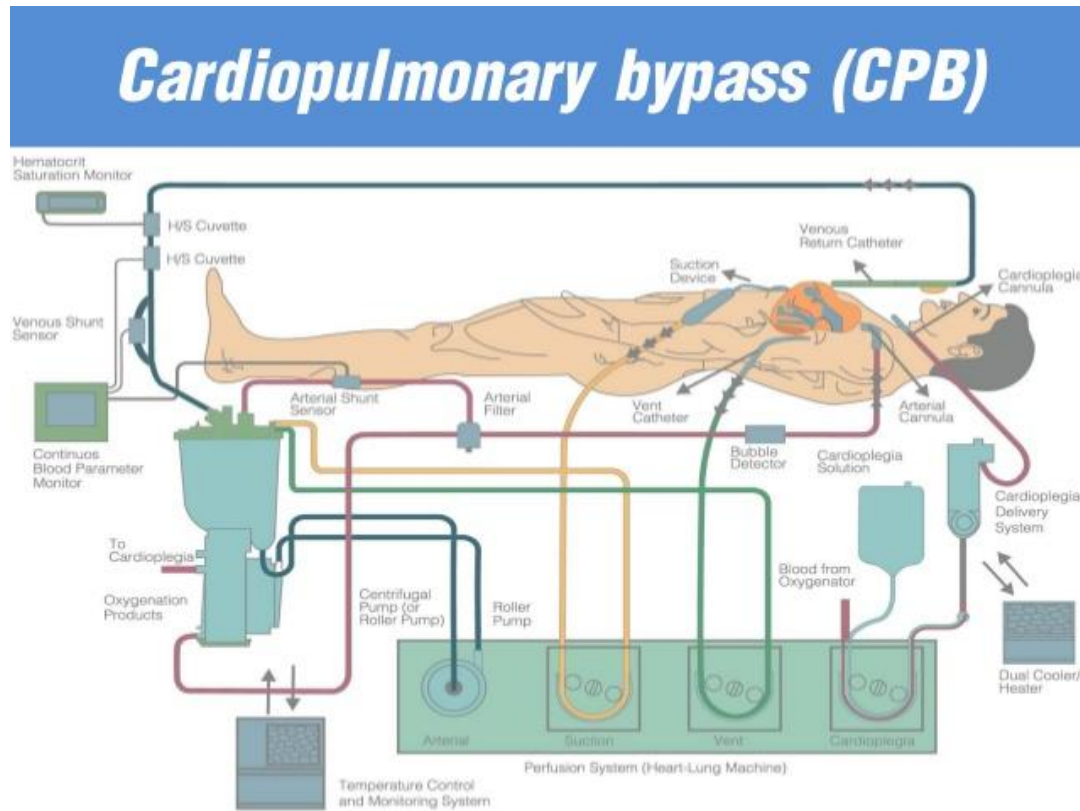
Profilaktyka antybiotykowa stosowana w operacjach kardiologicznych jest powszechnie przyjętą metodą postępowania zapobiegającego przyczyniającą się znacząco do zmniejszenia liczby infekcji [1,2]. Aktualnie prowadzone są badania, których celem jest ustalenie optymalnych schematów postępowania okołoperacyjnego prowadzących do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakażeń bakteryjnych. Ce-

lem nadrzędnym jest zapewnienie terapeutycznych stężeń antybiotyku przewyższających wartości stężeń minimalnych i bakteriobójczych patogennych bakterii w czasie trwania zabiegu oraz w okresie pooperacyjnym [1-6]. Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (coronary artery bypass grafting – CABG) jest jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów kardiologicznych. W leczeniu choroby wieńcowej stosowany jest u 98% pacjentów. Wystąpieniu powikłań infekcyjnych zabiegu CABG sprzyjają przede wszystkim

## Czym są „by passy” (CABG)?



# Czym jest krążenie pozaustrojowe (CPB)?



Krążenie pozaustrojowe jest systemem, który podłączony do układu krążenia pacjenta, zastępuje czasowo pracę serca oraz płuc za pomocą pompy mechanicznej oraz oksygenatora. Wykorzystywane jest w operacjach na otwartym sercu, transplantacjach serca, niektórych operacjach naprawczych aorty, w operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego.

Zastanów się czy CPB może zmieniać farmakokinetykę leków?

**W jakim celu stosuje się antybiotykoterapię w operacjach kardiochirurgicznych?**

**Jakie szczepy bakterii najczęściej atakują w okresie okołoperacyjnym CABG?**

**Do grupy jakich antybiotyków należy cefazolina?**

**Dlaczego cefazolinę stosuje się w CABG?**

## Cel pracy:

Oznaczenie wartości **parametrów farmakokinetycznych** cefazoliny w surowicy pacjentów poddanych CABG **na podstawie analizy wartości stężeń cefazoliny w próbkach surowicy krwi** pobranych od pacjentów w czasie podłączenia do CPB jak i po odłączeniu.

## **Materiał i metody:**

- **Liczebność grupy badanej**
- **Zróżnicowanie grupy badanej (wiek, płeć, masa ciała, choroby współtowarzyszące)**
- **Miejsce badania i czas badania**
- **Schemat dawkowania cefazoliny**
- **Schemat pobierania próbek (punkty czasowe)**
- **Przechowywanie próbek (postać, temperatura)**
- **Metoda oznaczania stężenia cefazoliny**
- **Czy była zgoda komisji etycznej?**



# Wyniki:

Nr 5 / 2008

Punkt czasowy	Czas pobierania próbek surowicy krwi pacjentów	Stężenie cefazoliny w surowicy krwi [mg/l]
1	0,15 - 0,18 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> I po podłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	151,76±38,76 <sup>(2)</sup>
2	0,83 - 0,93 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> I 0,80 - 0,92 h po odłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	94,42±20,43
3	1,13 - 1,75 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> I 0,05 - 0,16 h po odłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	83,35±16,73
4	3,48 - 4,08 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> I 2,25 - 3,98 h po odłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	48,79±17,42
5	4,48 - 5,17 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> I 3,12 - 4,98 h po odłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	33,76±16,82 <sup>(1)</sup>
6	6,92 - 8,17 h po podaniu III dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup>	16,53±11,05 <sup>(1)</sup>

Tabela I. Stężenie cefazoliny w surowicy krwi pacjentów w badanych punktach czasowych

# Wyniki c.d.:

Nr 5 / 2008

Grupa Badana	Parametry farmakokinetyczne cefazolinny w surowicy krwi po podaniu dożylnym II dawki			
	w czasie CPB(1)		po odłączeniu CPB(1)	
	Kel [h <sup>-1</sup> ] <sup>(2)</sup>	T½ [h] <sup>(3)</sup>	Kel [h <sup>-1</sup> ] <sup>(2)</sup>	T½ [h] <sup>(3)</sup>
Min	0,24955	0,91	0,23061	1,31
Max	0,79145	2,92	0,59603	3,00
Śr	0,54173	1,53	0,35930	2,10
SD <sup>(4)</sup>	0,21311	0,74	0,15347	0,71

Tabela II. Parametry farmakokinetyczne cefazolinny w surowicy krwi pacjentów grupy badanej

<sup>(1)</sup> CPB - cardiopulmonary bypass, krążenie pozaustrojowe

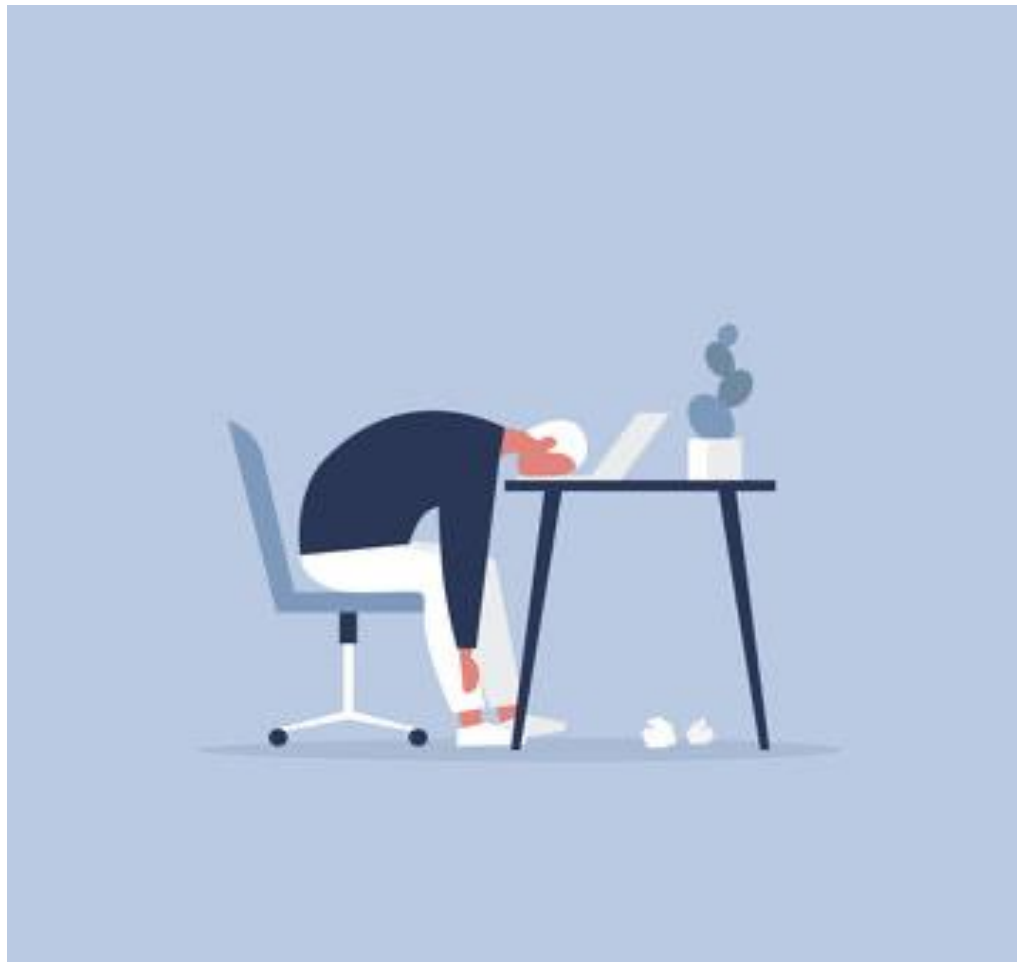
<sup>(2)</sup> Kel - stała szybkości eliminacji

<sup>(3)</sup> T½ - biologiczny okres półtrwania

<sup>(4)</sup> SD - standard deviation, odchylenie standardowe

## Wnioski:

- Zastosowany schemat dawkowania cefazoliny w zabiegu CABG zapewnił stężenie terapeutyczne antybiotyku w czasie trwania całego zabiegu w odniesieniu do patogenów *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, a w czasie CPB także dla *Enterobacter* i *Serratia*.
- Podczas zabiegu CABG u niektórych pacjentów stwierdzono wydłużenie  $T_{0,5}$  cefazoliny w surowicy krwi zarówno w czasie CPB jak i po jego odłączeniu.
- Zmiana farmakokinetyki leków w czasie operacji CABG jest konsekwencją zastosowania CPB, transfuzji krwi → wzrost objętości krwi, rozcieńczenie surowicy, wiązanie białek do elementów aparatury, podanie heparyny powoduje uwalnianie kwasów tłuszczowych, które mogą wypierać lek z wiązania z białkami.



**7 minut przerwy!**

## **ARTYKUŁ 2**



## The Influence of Diabetes Mellitus on Glucuronidation and Sulphation of Paracetamol in Patients with Febrile Neutropenia

Anna Stachowiak<sup>1</sup> · Edyta Szalek<sup>1</sup> · Agnieszka Karbownik<sup>1</sup> · Anna Łojko<sup>2</sup> · Joanna Porazka<sup>1</sup> · Iwona Przewoźna<sup>2</sup> · Tomasz Grabowski<sup>3</sup> · Anna Wolc<sup>4,5</sup> · Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>

© The Author(s) 2018

### Abstract

**Background and Objectives** Numerous studies have confirmed the influence of diabetes mellitus on the pharmacokinetics of drugs. Paracetamol (APAP) is an antipyretic that is commonly used in febrile neutropenia (FN) therapy. APAP is chiefly metabolised by glucuronidation and sulphation. This study assessed the influence of diabetes on the pharmacokinetics of paracetamol and its metabolites: glucuronide (APAP-glu) and sulfate (APAP-sulfate) in FN patients.

**Methods** Patients with FN received single intravenous dose 1000 mg of APAP. The FN patients were allocated to one of two groups: diabetics (DG,  $n = 7$ ) or non-diabetics (NDG,  $n = 11$ ). The plasma concentrations of paracetamol and its metabolites were measured with the validated high-performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet (UV) detection.

**Results** Pharmacokinetic parameters (mean [SD]) of APAP in the DG and NDG groups were as follows:  $C_{max}$  (maximum concentration) = 21.50 [11.23] vs. 23.42 [9.79] mg/L,  $AUC_{0-4}$  (area under the concentration–time curve) = 44.23 [17.93] vs. 41.43 [14.57] mg·h/L,  $t_{1/2kel}$  (elimination half-life) = 2.28 [0.80] vs. 2.11 [0.80] h. In both groups the exposure to APAP was comparable. The study did not reveal differences between the two groups in the pharmacokinetics of APAP-glu and APAP-sulfate. The  $C_{max}$  and  $AUC_{0-4}$  ratio between the metabolites and APAP were similar.

**Conclusions** No differences in the pharmacokinetics of APAP, APAP-glu and APAP-sulfate in patients with FN indicates that diabetes does not influence glucuronidation and sulfation of paracetamol.

### Key points

Diabetes mellitus does not influence glucuronidation of paracetamol.

Diabetes mellitus does not influence sulfation of paracetamol.

✉ Joanna Porazka  
joanna.porazka@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Medical University of Poznań, Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, Poland

<sup>2</sup> Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

<sup>3</sup> Polpharma Biologics, ul. Trzy Lipy 3, 80-172 Gdańsk, Poland

<sup>4</sup> Department of Animal Science, Iowa State University, 239E Kildee Hall, Ames, IA 50011, USA

<sup>5</sup> Hy-Line International, 2583 240th Street, Dallas Center, IA 50063, USA

### 1 Introduction

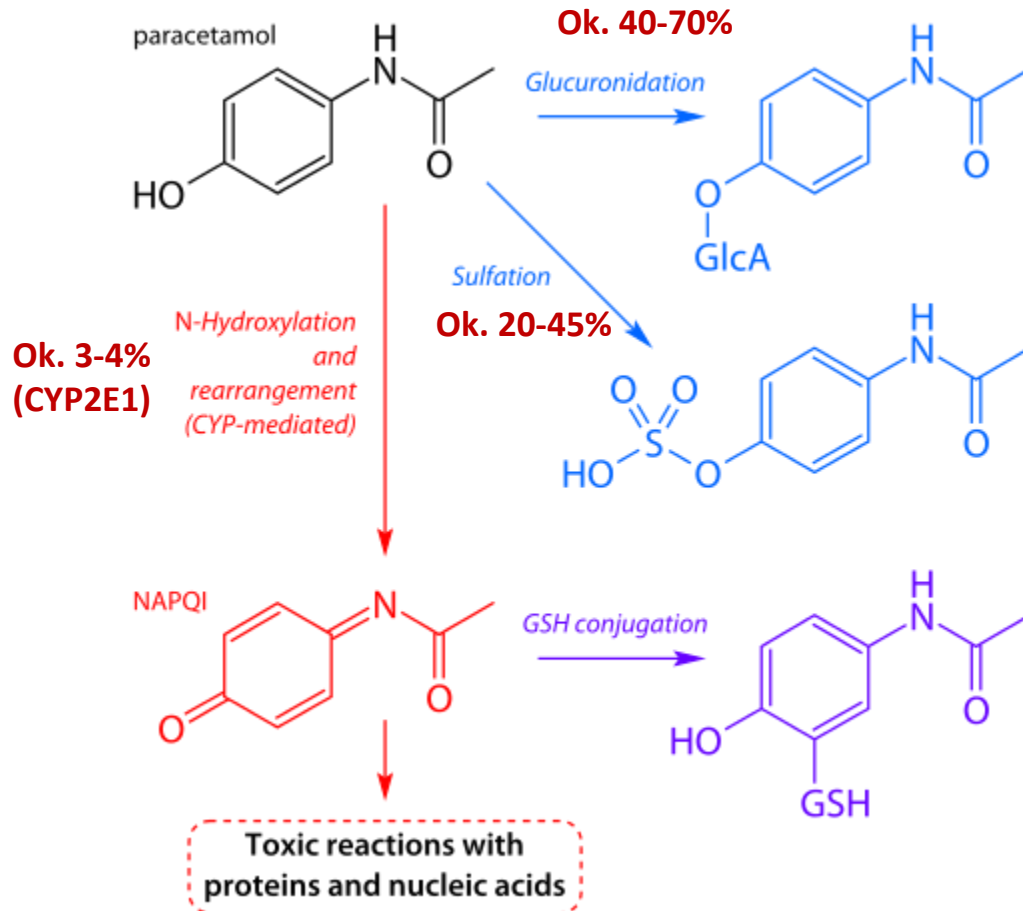
Patients with hematological malignancies usually undergo complex therapy, including antipyretic therapy. However, cytostatic therapy has the myelotoxic effect. The concentration of neutrophils decreases in most patients who undergo consecutive courses of chemotherapy. If they develop an infection, it usually results in febrile neutropenia (FN). Decreased concentration of neutrophils  $< 500/\mu\text{L}$  favours rapid development of infections of different aetiologies. When the body temperature reaches  $> 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$  in

- Analizując każdy artykuł naukowy, zwróć uwagę na:
- układ artykułu – klasyczny układ pracy doświadczalnej (artykuł oryginalny) vs praca przeglądowa
- autorów i afiliacje
- czasopismo, rok wydania
- streszczenie

## **Paracetamol – bezpieczny lek?**

- **Rejestracja w 1963 roku**
- **Powszechność stosowania i przekonanie, że lek bezpieczny**
- **Często zgłaszane zatrucia!**
- **Niebezpieczna interakcja z alkoholem!!!**

# Metabolizm paracetamolu



Zastanów się dlaczego ryzyko zatrucia paracetamolem jest mniejsze poniżej 2 r.ż.?



## Czym jest gorączka neutropeniczna?

- Poziom neutrofili  $< 500/\mu\text{L}$
- Temperatura w jednorazowym pomiarze  $> 38,3^\circ\text{C}$ ,  
lub utrzymująca się dłużej niż 1h  $> 38^\circ\text{C}$

# Jak wpływa cukrzyca na farmakokinetykę leków?

- **Wchłanianie:** opóźnione opróżnianie żołądka i zaburzenie przepływu krwi może upośledzać wchłanianie leków
- **Dystrybucja:** zwiększona glikacja białek → zmniejszone wiązanie leków z białkami (nawet 5x większe stężenie wolnej frakcji NLPZ); wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych → wypieranie z połączeń z białkami
- **Metabolizm:** obserwuje się spadek aktywności CYP3A4; niewiele jest danych o wpływie cukrzycy na aktywność enzymów II fazy metabolizmu
- **Wydalenie:** upośledzone wydalenie wskutek niewydolności nerek towarzyszącej cukrzycy

## **Cel pracy:**

**Określenie wpływu cukrzycy na farmakokinetykę paracetamolu (metabolizm II fazy) u pacjentów z gorączką neutropeniczną w przebiegu nowotworów krwi**

## **Materiał i metody:**

- **Liczebność grupy kontrolnej i grupy badanej**
- **Zróżnicowanie grup (wiek, płeć, masa ciała, choroby współtowarzyszące, poziom glukozy)**
- **Miejsce badania i czas badania**
- **Schemat dawkowania paracetamolu**
- **Schemat pobierania próbek (punkty czasowe)**
- **Przechowywanie próbek (postać, temperatura)**
- **Metoda oznaczania stężenia paracetamolu/metabolitów**
- **Analiza farmakokinetyczna**
- **Czy była zgoda komisji etycznej?**

# Wyniki:

**Table 1** The characteristics of patients with febrile neutropenia

Parameter	Value <sup>a</sup>	
	Diabetic group	Non-diabetic group
Males/females [n]	4/3	9/2
Age [years]	52 ± 15 (33–73)	42 ± 14 (19–57)
Weight [kg]	80 ± 24 (49–120)	84 ± 17 (60–107)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27.1 ± 7.3 (18.2–36.2)	26.2 ± 5.4 (19.3–36.1)
Fasting glucose [mg/dL]	137.4 ± 45.9 (98.8–235.1)	96.1 ± 12.8 (83.3–119.0)
C <sub>cr</sub> [mg/dL]	1.11 ± 0.45	0.99 ± 0.72
CL <sub>CR</sub> [mL/min]	109.4 ± 77.8 (24.7–262.7)	104.8 ± 66.3 (49.9–297.4)
Total bilirubin [μmol/L]	11.0 ± 6.4 (3.7–19.4)	11.6 ± 6.4 (4.9–21.7)
Albumin [g/L]	27.5 ± 5.6 (20.3–32.6)	26.8 ± 6.0 (19.6–39.6)
AST [U/L]	28 ± 15 (12–52)	18 ± 10 (8–41)
ALT [U/L]	85 ± 71 (15–234)	46 ± 37 (11–118)

*BMI* body mass index, *C<sub>cr</sub>* creatinine concentration, *CL<sub>CR</sub>* creatinine clearance estimated by the Cockcroft-Gault formula, *AST* aspartate aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase

<sup>a</sup>Values are expressed as the mean ± standard deviation

# Wyniki c.d.:

**Table 2** Pharmacokinetic parameters for paracetamol (APAP) and its metabolites—glucuronide (APAP-glu) and sulfate (APAP-sulfate) in patients with neutropenic fever

Pharmacokinetics parameters	Diabetic group (n=7) Value <sup>c</sup>	Non-diabetic group (n=11) Value <sup>c</sup>
<b>APAP</b>		
$C_{max}$ [mg/L]	21.50 ± 11.23 (52.2)	23.42 ± 9.79 (41.8)
$t_{1/2\alpha}$ [h]	2.28 ± 0.80 (35.1)	2.11 ± 0.80 (38.0)
$V_d$ /kg [L/kg]	0.87 ± 0.36 (41.2)	0.80 ± 0.36 (45.7)
CL [h]	24.56 ± 11.08 (45.1)	29.24 ± 21.28 (72.8)
$AUC_{0-\infty}$ [mg·h/L]	44.23 ± 17.93 (40.5)	41.43 ± 14.57 (35.2)
$AUMC_{0-\infty}$ [mg·h <sup>2</sup> /L]	104.23 ± 51.55 (49.5)	93.12 ± 37.60 (40.1)
$MRT_{0-\infty}$ [h]	2.23 ± 0.38 (17.0)	2.15 ± 0.41 (19.2)
<b>APAP-glu</b>		
$C_{max}$ [mg/L]	24.03 ± 10.49 (43.7)	20.05 ± 14.48 (72.2)
$t_{max}$ [h]	2.00 ± 1.41 (70.7)	1.03 ± 0.71 (69.4)
$t_{1/2\alpha}$ [h]	13.21 ± 25.87 (195.9)	4.54 ± 3.42 (69.4)
$AUC_{0-\infty}$ [mg·h/L]	117.52 ± 41.43 (35.3)	110.06 ± 105.71 (96.1)
$AUMC_{0-\infty}$ [mg·h <sup>2</sup> /L]	387.93 ± 144.51 (37.3)	384.78 ± 408.27 (101.6)
$MRT_{0-\infty}$ [h]	3.20 ± 0.48 (14.9)	3.17 ± 0.49 (72.2)
<b>APAP-sulfate</b>		
$C_{max}$ [mg/L]	6.29 ± 5.63 (89.5)	6.99 ± 3.02 (43.2)
$t_{max}$ [h]	1.40 ± 0.55 (39.1)	1.33 ± 0.75 (56.5)
$t_{1/2\alpha}$ [h]	2.68 ± 0.56 (21.0)	2.07 ± 0.48 (23.3)
$AUC_{0-\infty}$ [mg·h/L]	34.23 ± 30.65 (89.5)	35.73 ± 21.04 (58.9)
$AUMC_{0-\infty}$ [mg·h <sup>2</sup> /L]	119.19 ± 110.67 (92.9)	115.70 ± 72.57 (62.7)
$MRT_{0-\infty}$ [h]	3.08 ± 0.71 (23.2)	3.03 ± 0.23 (8.1)
<b>APAP-glu/APAP<sup>a</sup></b>		
$AUC_{0-\infty}$	2.93 ± 1.34 (42.4)	1.87 ± 0.69 (105.4)
$C_{max}$	1.19 ± 0.33 (25.87)	0.76 ± 0.31 (110.8)
<b>APAP-sulfate/APAP<sup>b</sup></b>		
$AUC_{0-\infty}$	0.77 ± 0.55 (89.6)	0.98 ± 0.37 (62.1)
$C_{max}$	0.32 ± 0.27 (106.2)	0.35 ± 0.15 (70.0)

$AUC_{0-\infty}$  area under the plasma concentration–time curve from zero to the time of last measurable concentration,  $C_{max}$  maximum observed plasma concentration,  $t_{max}$  time to first occurrence of  $C_{max}$ ,  $t_{1/2\alpha}$  half-life in elimination phase,  $Cl$  clearance (Cl),  $V_d$ /kg volume of distribution per kilogram,  $AUMC_{0-\infty}$  area under the first moment curve from zero to the time of last measurable concentration,  $MRT_{0-\infty}$  mean residence time,  $M$  Arithmetic mean,  $SD$  standard deviation,  $CV$  coefficient of variation

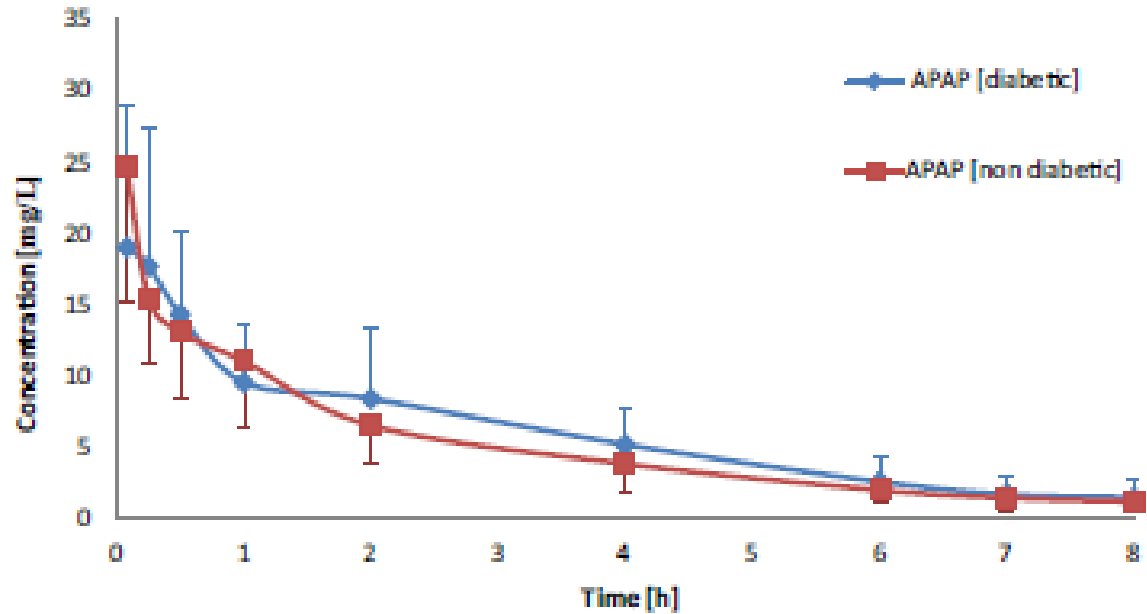
<sup>a</sup>Ratio of paracetamol glucuronide/paracetamol

<sup>b</sup>Ratio of paracetamol sulfate/paracetamol

<sup>c</sup>Values are expressed as the mean ± standard deviation (%CV)

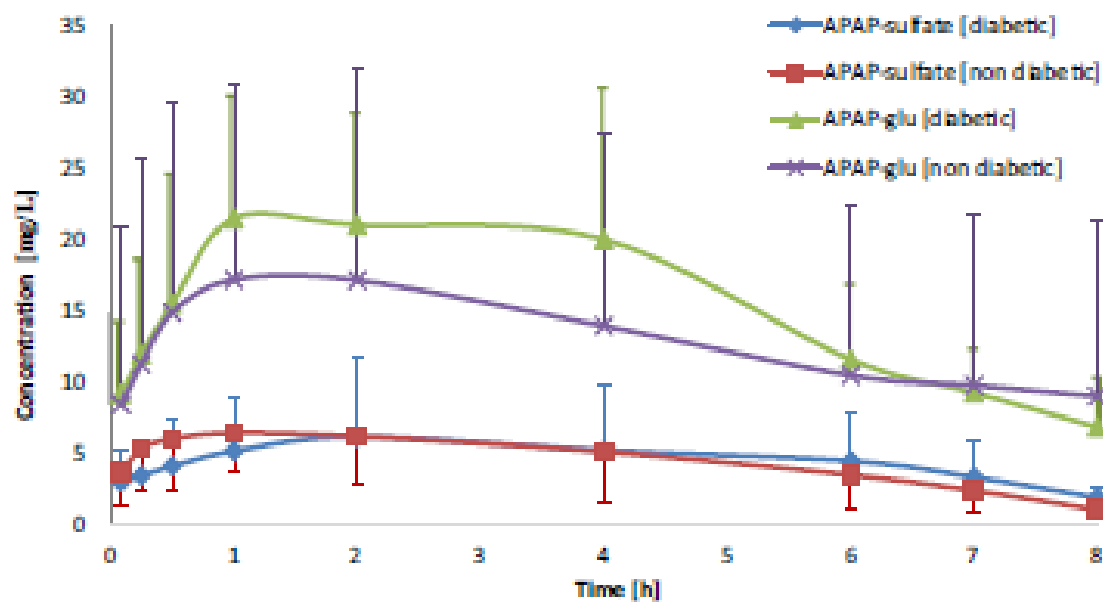
# Wyniki c.d.:

Fig. 1 Paracetamol (APAP) plasma concentration vs. time profiles following single intravenous administration of paracetamol to patients with febrile neutropenia (diabetic vs. non-diabetic group). Plots represent the arithmetic mean with standard deviation



# Wyniki c.d.:

Fig. 2 Paracetamol glucuronide (APAP-glu) and paracetamol sulphate (APAP-sulfate) plasma concentrations vs. time profiles following single intravenous (i.v.) administration of paracetamol to patients with febrile neutropenia (diabetic vs. non-diabetic group). Plots represent the arithmetic mean with standard deviation



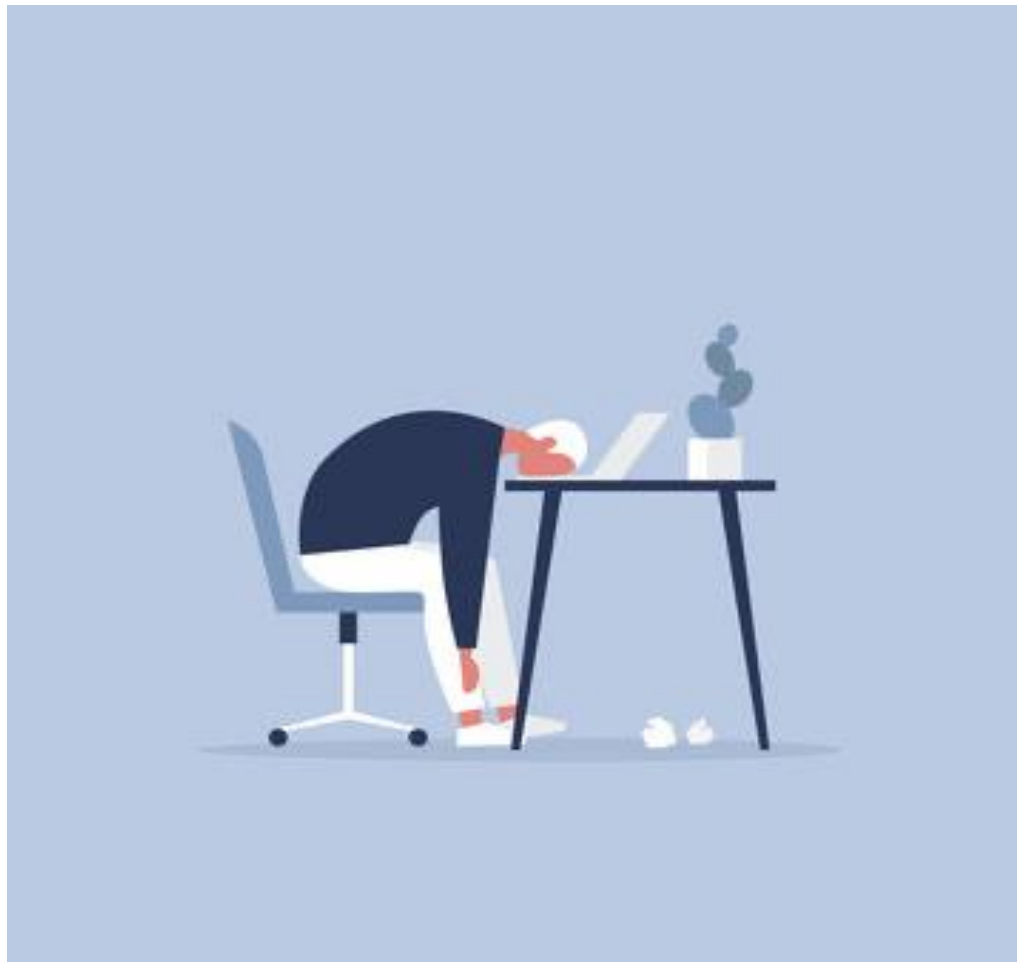


## Wnioski:

- Wyniki wskazują, że cukrzyca nie wpływa na procesy II fazy metabolizmu paracetamolu: sprzężania z kwasem glukuronowym i siarkowym u pacjentów z gorączką neutropeniczną
- Dawkowanie paracetamolu u tych pacjentów nie wymaga modyfikacji

**Zastanów się jakie są ograniczenia/słabe strony tego badania?**

**Czy na podstawie badania możemy stwierdzić, że cukrzyca nie wpływa na procesy utleniania paracetamolu (CYP2E1)?**



**7 minut przerwy!**

**MODELOWANIE  
FARMAKOKINETYCZNE  
(PK/PD)**

# FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA

- Farmakokinetyka zajmuje się przewidywaniem profilu zmian stężenia leku w organizmie po jego podaniu (*ang. what the body does to the drug*).
- Ostatecznym celem farmakoterapii nie jest opis profilu zmian stężenia leku w czasie, ale skuteczne leczenie pacjentów.
- Zatem ważne jest zrozumienie związku między stężeniem leku a jego działaniem!!!!
- Badaniem tej zależności (*what the drug to the body*) zajmuje się farmakodynamika.
- Oceniając efektywność farmakoterapii, uwzględnia się związek między występowaniem działań terapeutycznych i niepożądanych leku. Na tę zależność mają wpływ farmakokinetyka i farmakodynamika leku.

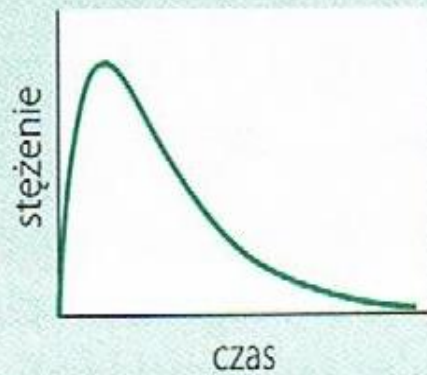
Zwykle opisuje się farmakokinetykę  
i farmakodynamikę leku niezależnie.

Nowa dyscyplina, modelowanie  
farmakokinetyczno/farmakodynamiczne  
(*PK/PD modeling*),

zajmuje się łączeniem obu dyscyplin  
i w konsekwencji łączy zmiany stężenia leku  
z wywoływanym efektem farmakologicznym.

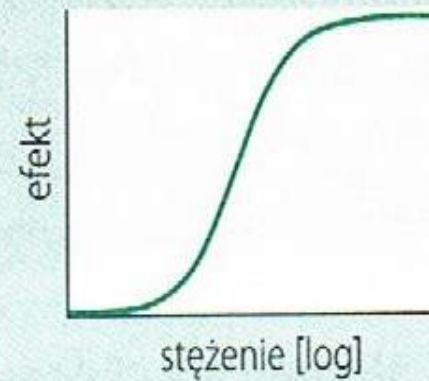
### Farmakokinetyka

dawka → stężenie



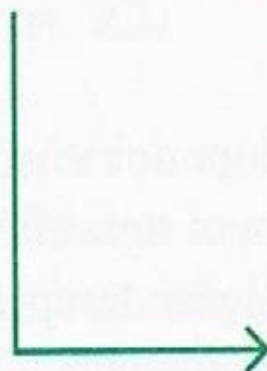
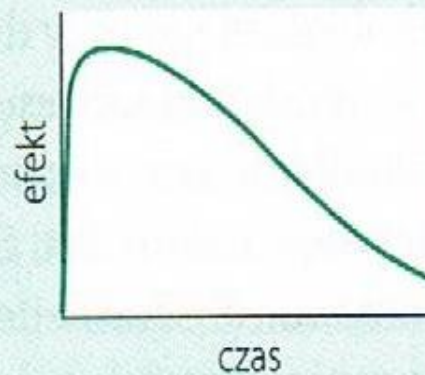
### Farmakodynamika

stężenie → efekt



### PK/PD

dawka → efekt



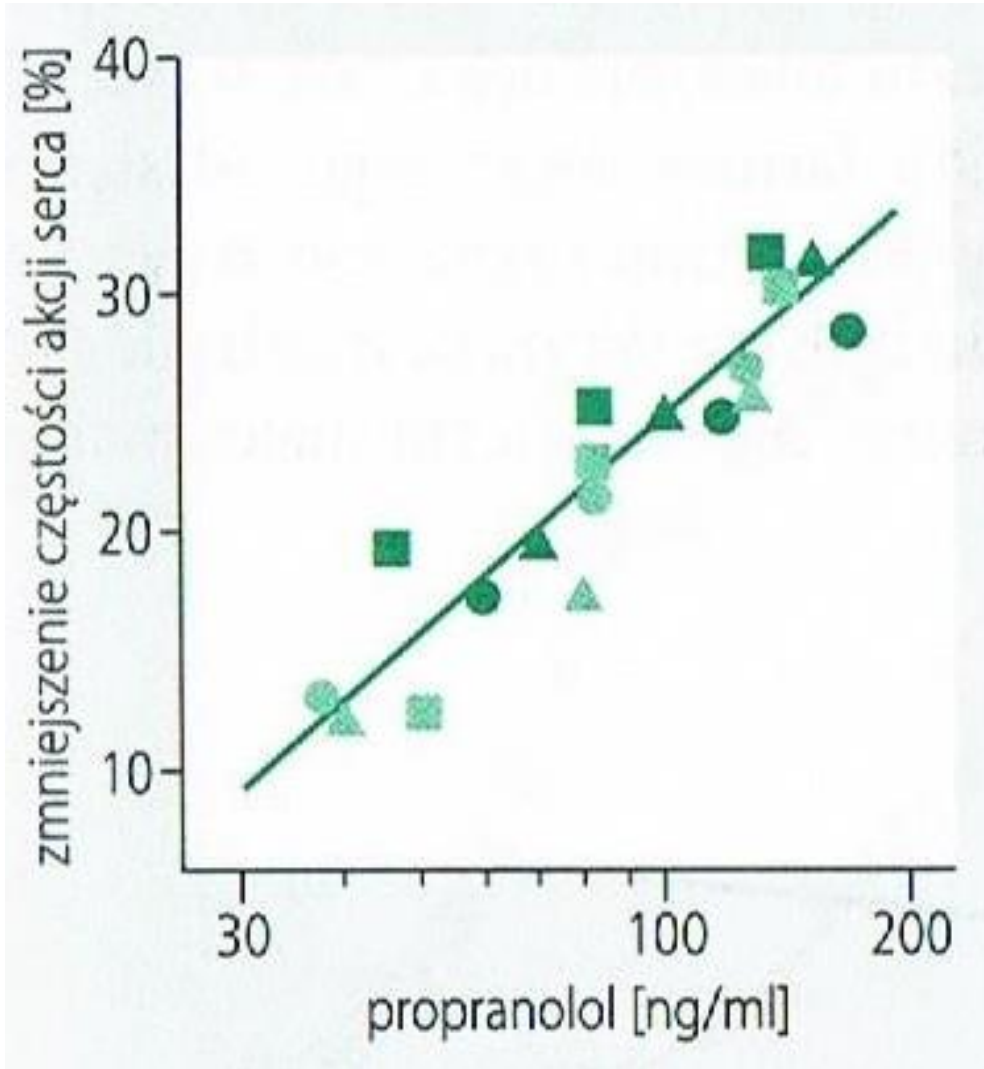
# Modele farmakodynamiczne

**Modele farmakodynamiczne opisują związek między stężeniem leku w miejscu jego działania i zmierzonym efektem farmakologicznym lub działaniem niepożądanym.**

**Aby połączyć stężenie leku z siłą jego działania, w praktyce stosuje się modele matematyczne:**

**modele efektów stałych (*ang. fixed effects models*), modele liniowe, modele logarytmiczno-liniowe, modele  $E_{\max}$  oraz sigmoidalne modele  $E_{\max}$ .**

# Model farmakodynamiczny



Farmakodynamiczny efekt propranololu (zmniejszenie częstości akcji serca) jest proporcjonalny do logarytmu jego stężenia w osoczu (**model logarytmiczno-liniowy**).  
*Za: McDevitt i Shand*



# Modelowanie farmakokinetyczno/farmakodynamiczne PK/PD

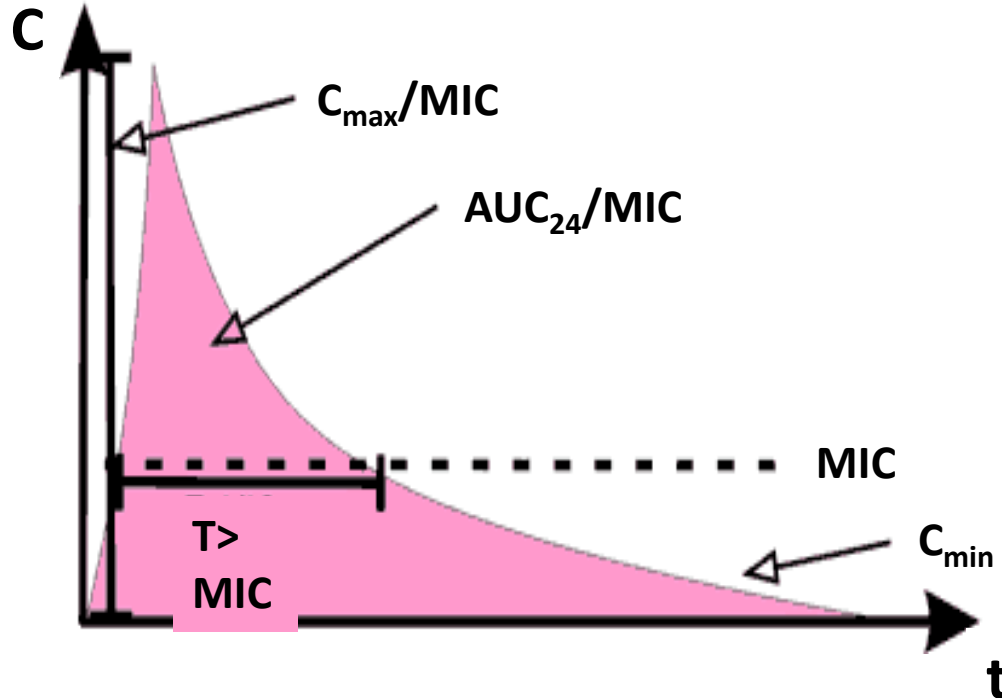
- ❖ polega na poszukiwaniu związku pomiędzy dającymi się zmierzyć stężeniami i dającymi się zmierzyć efektami działania leku
- ❖ odpowiednie modele tworzy się przez dobudowanie do modelu farmakokinetycznego części próbującej opisać mechanizm działania leku

# Znaczenie modelowania PK/PD

- **uwzględnianie zależności między farmakokinetyką i farmakodynamiką prowadzi do lepszego zrozumienia działania leków**
- **wprowadzanie dla nowych leków modeli PK/PD może istotnie przyspieszyć ustalenie optymalnej dawki**
- **kombinacja modeli PK/PD i farmakokinetyki populacyjnej może dawać podstawy do stosowania indywidualnego dawkowania**

# WSKAŹNIKI PK/PD W ANTYBIOTYKOTERAPII

Modele PK/PD opisują zależność między stężeniem leku (np. antybiotyku) we krwi u danego pacjenta oraz innymi parametrami PK, a mierzalnym efektem działania tego leku na badany organizm (np. działanie bakteriobójcze)



Wskaźniki  
PK/PD:

- $C_{max}/MIC$
- $AUC_{24}/MIC$
- $T > MIC$

...dobrze korelują ze skutecznością antybiotykoterapii

Skuteczność przeciwbakteryjną antybiotyków *in vivo* determinują właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamiczne.

## Skuteczność antybiotyków jest determinowana:

- ✓ stężeniem
- ✓ czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC\*
- ✓ stężeniem z komponentą czasowo-zależną

\***MIC** – minimalne stężenie hamujące, uważane jest za miarę siły działania chemioterapeutyku (najmniejsze stężenie w serii kolejnych rozcieńczeń chemioterapeutyku, w których nieuzbrojonym okiem nie stwierdza się jeszcze wzrostu bakterii).

Wartość **MIC** (wyznaczana dla określonego szczepu) nie jest stała dla całego zakresu działania chemioterapeutyku, w praktyce jest zmienna dla różnych gatunków i szczepów bakterii.

# Antybiotyki o działaniu zależnym od stężenia

$$\rightarrow C_{\max}/MIC$$

- **Aminoglikozydy i chinolony**

- ✓ aminoglikozydy o charakterystyce działania zależnej od stężenia powinny 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

Antybiotyki	$C_{\max}/MIC$
Aminoglikozydy	$\geq 8$
Fluorochinolony	$\geq 10$
Beta-laktamy	$\geq 4$ i $T > MIC \geq 70\%$

## Wyznaczanie $C_{\max}$ /MIC

- ✓ pojedyncze oznaczenie  $C_{\max}$  – szybkość i łatwość oznaczenia  
w porównaniu do innych parametrów
- ✓ czas pobrania próbki musi być dokładnie ustalony (uwzględniając dystrybucję w organizmie)

---

Antybiotyki	$T_{\max}$
Aminoglikozydy	0,5h od zakończenia 30-min infuzji
Fluorochinolony	0,5h od zakończenia 60-min infuzji
Beta-laktamy	0,5h od zakończenia 30-min infuzji

## Antybiotyki czasowo-zależne → T>MIC

- **Penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy, makrolidy (klarytromycyna i erytromycyna), klindamycyna, linezolid**
- ✓ **ich skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej T>MIC**
- ✓ **czas ten jest zależny od grupy leków, stanu pacjenta i rodzaju patogenu**
- ✓ **idealnym sposobem podawania antybiotyków czasowo-zależnych” jest wlew dożylny (co nie jest jednak możliwe w przypadku wszystkich antybiotyków)**

Antybiotyki	T>MIC [%]
Cefalosporyny	65-75
Penicyliny	50
Karbapenemy	40

## Antybiotyki zależne od stężenia z komponentą czasowo-zależną → $AUC_{24}/MIC$

- **Fluorochinolony, tetracykliny i azytromycyna**

- ✓ parametr istotny dla antybiotyków o długim  $T_{1/2}$  i wysokim stopniu wiązania z białkami surowicy
- ✓ wadą parametru jest konieczność pobrania kilku (minimum dwóch) próbek krwi od pacjenta z zakresu fazy eliminacji leku

- ✓ wartość parametru  $AUC_{24}/MIC$  dla fluorochinolonów zależy od patogenów, które są powodem zakażenia

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



# Wyznaczanie $AUC_{24}/MIC$ i $\%T > MIC$

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

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

- ✓ obliczenie powyższych parametrów nie powinno opierać się na wartościach populacyjnych, które mogą prowadzić do błędnych interpretacji
- ✓ również literaturowo podane wartości MIC mogą nie odzwierciedlać wartości rzeczywistych
- ✓ aby obliczyć  $t_{0,5}$  leku u danego pacjenta, należy oznaczyć minimum dwa stężenia z zakresu fazy eliminacji  $t_{0,5} = \frac{\ln 2}{K}$      $K = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$
- ✓ w dalszej kolejności należy wyznaczyć objętość dystrybucji antybiotyku dla danego pacjenta  $V_d = \frac{D_{iv}}{C_0}$

# Wskaźniki PK/PD dla pacjentów ciężko chorych

- ✓ zmiany wartości PK/PD u pacjentów krytycznie chorych (OIT) wynikają z dynamicznie przebiegających zaburzeń hemodynamicznych i metabolicznych (hipoalbuminemia, wysoki rzut serca)
- ✓ nieuwzględnienie zmienionej farmakokinetyki leków u tych pacjentów przyczynia się do niepowodzeń terapeutycznych, *np. u pacjentów OIT leczonych ciprofloksacyną, pomimo stosowania wysokich dawek antybiotyku (400mg/8h), uzyskiwano dość niskie wartości  $C_{max}/MIC$  (5,123-8,590)*

Antybiotyki	PK/PD
Beta-laktamy	T>MIC = 100%
Linezolid	T>MIC > 85% AUC/MIC = 80-120
Fluorochinolony	AUC/MIC > 125

## Podsumowując

- ✓ ocena skuteczności antybiotyku powinna uwzględniać nie tylko wartość MIC (*in vitro*) ale również cechy farmakokinetyczne leku (*in vivo*)
- ✓ wartość MIC można stosować jako wspomagający wskaźnik przydatności chemioterapeutyku, dopiero w powiązaniu z parametrami farmakokinetycznymi antybiotyku można uzyskać wskaźnik prognostyczny
- ✓ parametry farmakokinetyczne oznaczane we krwi dają tylko częściowy obraz, nie uwzględniają szeregu istotnych zjawisk zachodzących w kompartmentcie tkankowym
- ✓ wykorzystanie wskaźników PK/PD jest możliwe przy zastosowaniu celowanego antybiotyku (należy wykonać antybiogram)
- ✓ proces farmakoterapii powinien być monitorowany mikrobiologicznie i oceniane powinno być CRP
- ✓ zastosowanie danych populacyjnych i literaturowych wartości MIC może być przyczyną niepowodzenia

## **ARTYKUŁ 3**

**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  $\beta$ -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 nieziarniczego ( $n = 1$ ) oraz ostrej białaczki szpikowej ( $n = 1$ ). Pacjenci otrzymywali ciprofloksacynę w dawce 200 mg/12 godz. (*lv.*). Stężenie ciprofloksacyny oznaczono z użyciem 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 ( $C_{max}^{ss}$ ).

**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  $C_{max}/MIC$  i  $C_{max}^{ss}/MIC$  wyniosły 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 Szalek<sup>a</sup>, Agnieszka Kamińska<sup>a</sup>, Anna Łojko<sup>a</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>a</sup>, Mieczysław Komarnicki<sup>b</sup>, Dawid Murawa<sup>a</sup>, Katarzyna Nabywaniec<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>b</sup>Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>c</sup>Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej, 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 wycofać 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 wykozystać 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-

## Analizując każdy artykuł naukowy, zwróć uwagę na:

- układ artykułu – klasyczny układ pracy doświadczalnej (artykuł oryginalny) vs praca przeglądowa
- autorów i afiliacje
- czasopismo, rok wydania
- streszczenie

**Do grupy jakich antybiotyków należy ciprofloksacyna?**

**Jaki wskaźnik PK/PD jest wykorzystywany w szacowaniu skuteczności przeciwbakteryjnej ciprofloksacyny?**

**Jaką wartość powinien mieć ten wskaźnik?**

## **Cel pracy:**

**Analiza farmakokinetyki ciprofloksacyny oraz wskaźnika PK/PD u pacjentów z gorączką neutropeniczną**

## **Materiał i metody:**

- **Liczebność grupy badanej**
- **Zróźnicowanie grup (wiek, płeć, masa ciała, choroby współtowarzyszące)**
- **Miejsce badania**
- **Schemat dawkowania ciprofloksacyny**
- **Schemat pobierania próbek (punkty czasowe)**
- **Przechowywanie próbek (postać, temperatura)**
- **Metoda oznaczania stężenia ciprofloksacyny**
- **Analiza farmakokinetyczna**
- **Czy była zgoda komisji etycznej?**



# Wyniki:

**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 c.d.:

**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 ±SD	Mediana	CV %
$C_{max}^1$ [µg/ml]	1,620 ±1,050	1,579	64,8
$C_{min}^{ss}$ [µg/ml]	0,618 ±0,602	0,404	97,4
$C_{max}^{ss}$ [µg/ml]	2,087 ±0,990	1,892	47,4

**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 ±SD	Mediana	CV %
kel [godz. <sup>-1</sup> ]	0,125 ±0,073	0,118	58,4
$V_d$ [l]	179,9 ±131,5	160,1	73,1
$V_d$ /kg [l/kg]	2,446 ±1,962	2,128	80,2
$t_{0,5}$ [godz.]	9,7 ±10,8	6,15	111,3
$C_{ss}$ [µg/ml]	1,35 ±0,61	1,37	45,2
Clcipro [ml/min]	15,06 ±7,58	13,36	50,3
AUC [mg•h/l]	16,24 ±7,30	16,50	44,9
MRT [godz.]	14,05 ±15,60	8,90	111,0
PTF [%]	109,98 ±51,99	113,20	47,3

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

## Wyniki c.d.:

**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

**Jaką wartość powinien mieć wskaźnik  $C_{max}/MIC$  dla ciprofloksacyny?**

## Wnioski:

- Uzyskane wartości wskaźnika  $C_{\max}/MIC$  ( $<10$ ) dla ciprofloksacyny u badanych pacjentów wskazują na zbyt małe stężenia leku we krwi w stosunku do MIC
- Wysokie wartości współczynnika zmienności ( $>30\%$ ) dla wartości stężeń ciprofloksacyny o parametrów farmakokinetycznych wskazują na dużą zmienność międzyosobniczą
- Niskie wartości wskaźnika  $C_{\max}/MIC$  dla ciprofloksacyny mogą sugerować konieczność modyfikacji dawkowania (zwiększenie dawki, lub zmniejszenie przedziałów dawkowania), ale konieczne są pełniejsze badania farmakokinetyki!

# PODSUMOWANIE

- **Badania farmakokinetyki leków są zwykle wykonywane na niewielkiej grupie badanych (często zdrowi ochotnicy), co utrudnia ekstrapolację wyników do większej populacji (chorych)**
- **Jeśli badania f-kin. są wykonywane na chorych, to grupy badane są często zróżnicowane (→ wysoki %CV)**
- **Wyniki badań bywają rozbieżne, co utrudnia ich interpretację**
- **Ograniczeniem badań są często kryteria włączenia/wykluczenia ochotników**
- **Źle zaplanowane badania, nieodpowiednia metodyka – niezgodne z wytycznymi EMA/FDA**
- **Jednocześnie wyniki badań wskazują, że standardowe schematy dawkowania mogą być nieskuteczne w odniesieniu do różnych stanów patologicznych**

# Co będzie na kolokwium????

