

SCHEMATY DAWKOWANIA

Schemat dawkowania

Harmonogram postępowania farmakoterapeutycznego, który uwzględnia prawidłową **wielkość dawki** oraz **częstość dawkowania** niezbędne do uzyskania działania leczniczego lub utrzymania stężenia terapeutycznego substancji leczniczej w organizmie.



Dawkowanie wielokrotne

Wielkość dawki (D) - ilość substancji leczniczej wyrażona w jednostkach masy (μg , mg, g), jednostkach biologicznych lub innych, którą podaje się jednorazowo.

Częstość (przedział) dawkowania (τ) - przedział czasu między podawaniem poszczególnych dawek podtrzymujących.

**ZAWSZE UPEWNIJ SIĘ CZY PACJENT
ZROZUMIAŁ, JAK MA STOSOWAĆ LEK**

ZAPISZ DAWKOWANIE

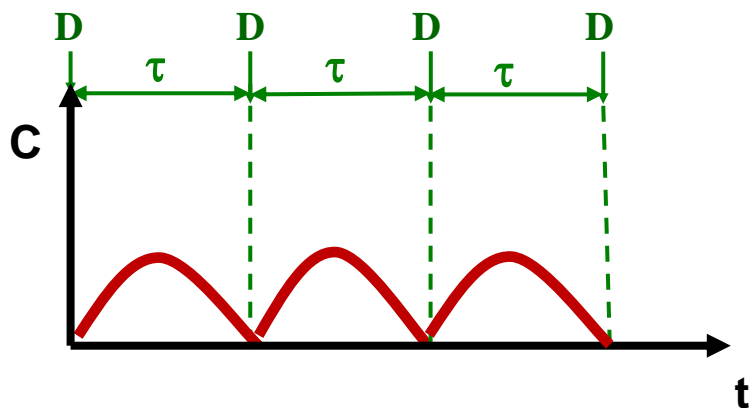
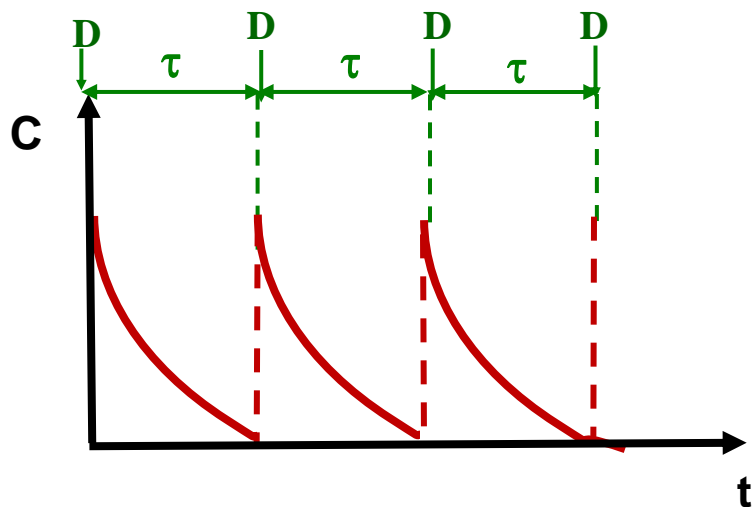
**ZWRÓĆ UWAGĘ, KIEDY LEK STOSOWAĆ
(PORA DNIA) I JAK (PRZED/PO POSIŁKU;
DZIELIĆ/ROZPUSZCZAĆ)**

OBSŁUGA INHALATORÓW

www.asthma.org.uk/advice/inhaler-videos/

Dawkowanie jednorazowe

Takie postępowanie, w którym następną dawkę tego samego leku podaje się wówczas, gdy substancja lecznicza z poprzedniej dawki zostanie całkowicie usunięta z organizmu. Najczęściej $\tau \geq 10 t_{0.5}$

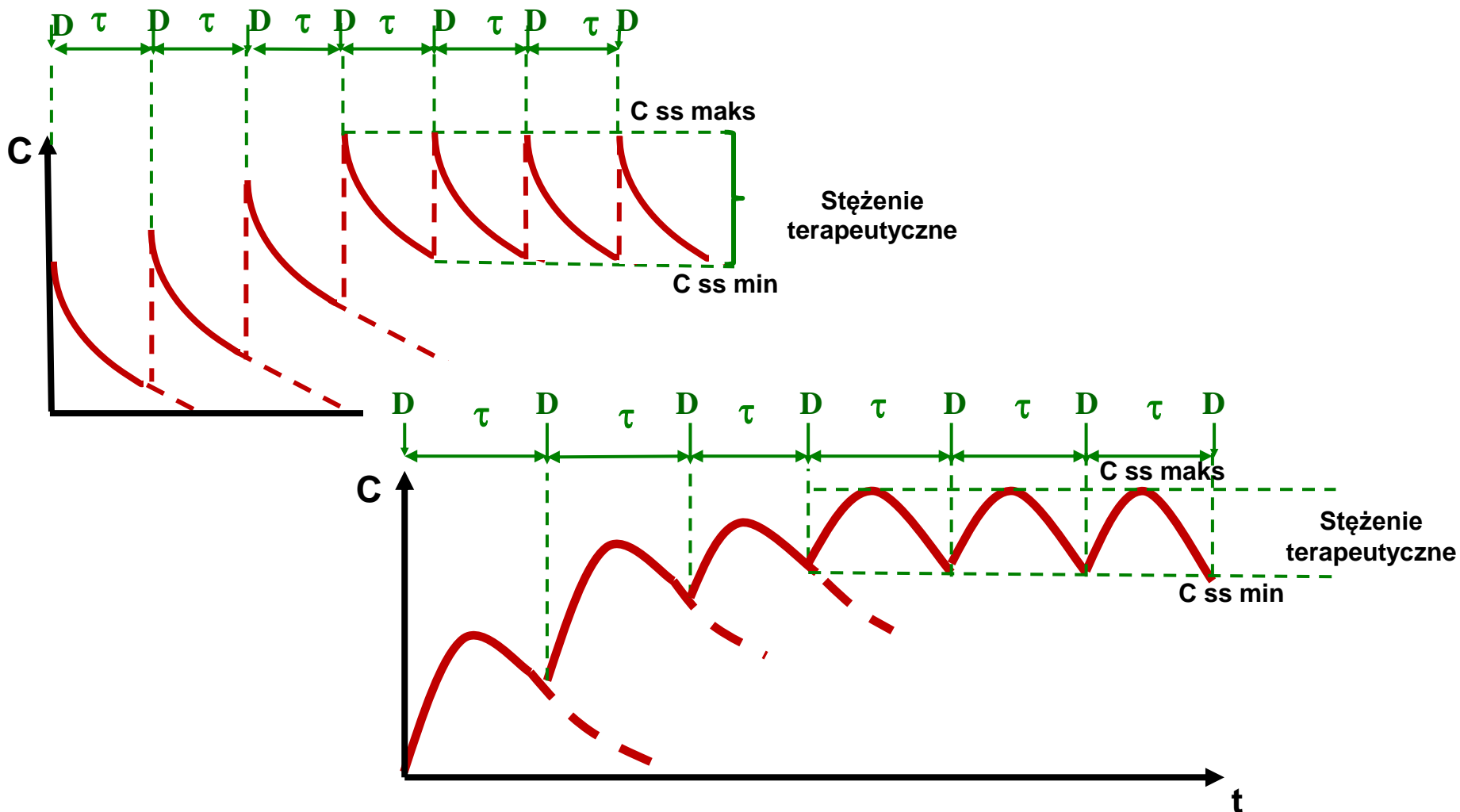


$t_{0.5}$	%
1	50
2	25
3	12.5
4	6.25
5	3.125
6	1.5625
7	0.78125
8	0.3906
9	0.195
10	0.097

Dawkowanie wielokrotne

Substancja lecznicza jest podawana w odstępach czasu krótszych niż jest to niezbędne do całkowitej jej eliminacji z organizmu.

Powoduje to jej **kumulację** w organizmie.



KUMULACJA

W wyniku wielokrotnego podawania określonej dawki leku w określonych przedziałach czasu τ dochodzi do zjawiska kumulacji leku.

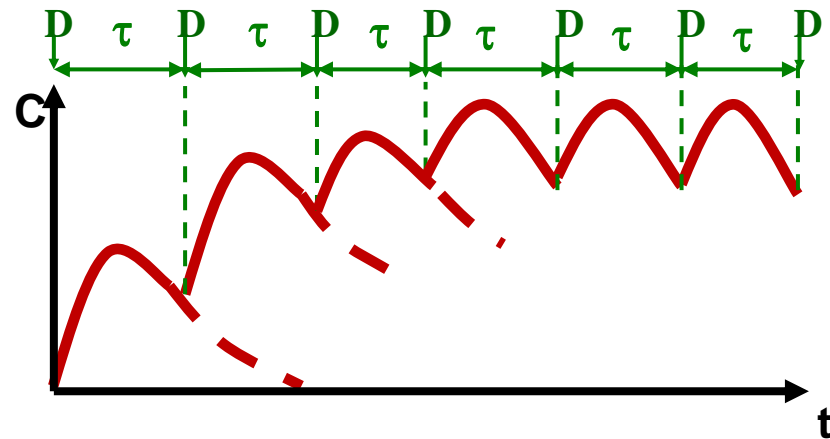
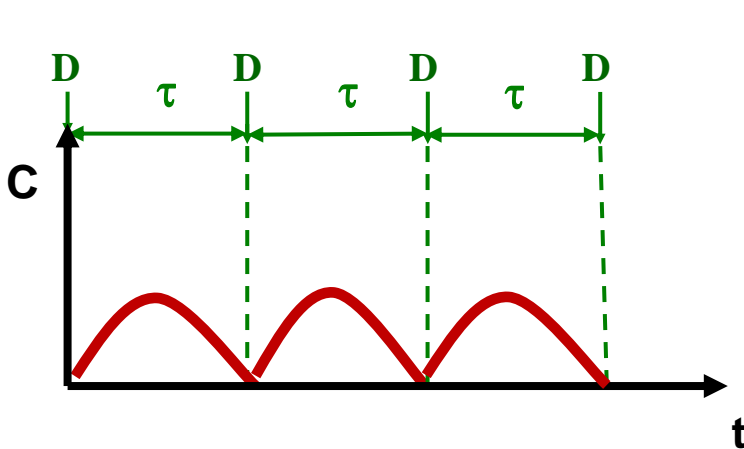
Kumulacja zależy od:

$t_{0.5}$ i τ

Kumulacja leku zaznacza się wyraźniej gdy:

$t_{0.5}$ rośnie (K maleje) i maleje τ

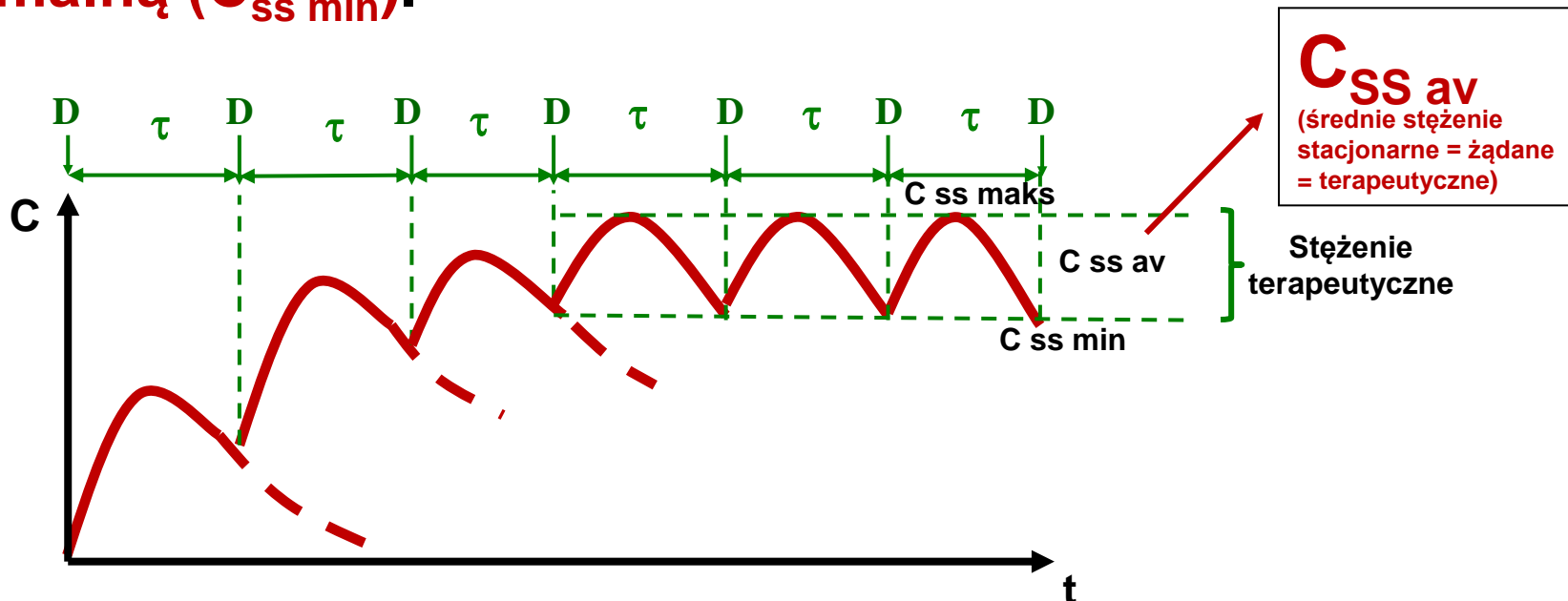
$$t_{0.5} = \frac{\ln 2}{K}$$



STAN STACJONARNY

Stan, w którym **szybkość wprowadzenia** leku do organizmu jest równa **szybkości eliminacji**.

Stężenie stacjonarne (C_{ss}) – stężenie leku lub metabolitu występujące we krwi i tkankach po osiągnięciu stanu stacjonarnego. W przedziale dawkowania oscyluje ono pomiędzy wartością **maksymalną ($C_{ss\ max}$)** oraz **minimalną ($C_{ss\ min}$)**.



Stan stacjonarny ustala się po ok. 5 $t_{0.5}$,
wobec tego podając lek o długim $t_{0.5}$
należy czekać na jego osiągnięcie
przez kilkanaście godz., a czasami nawet przez kilka dni:

- warfaryna – $t_{0.5} = 24\text{h}$
- digoksyna przy prawidłowej funkcji nerek – $t_{0.5} = 40\text{h}$
- amiodaron – $t_{0.5} = \text{kilka tygodni}$

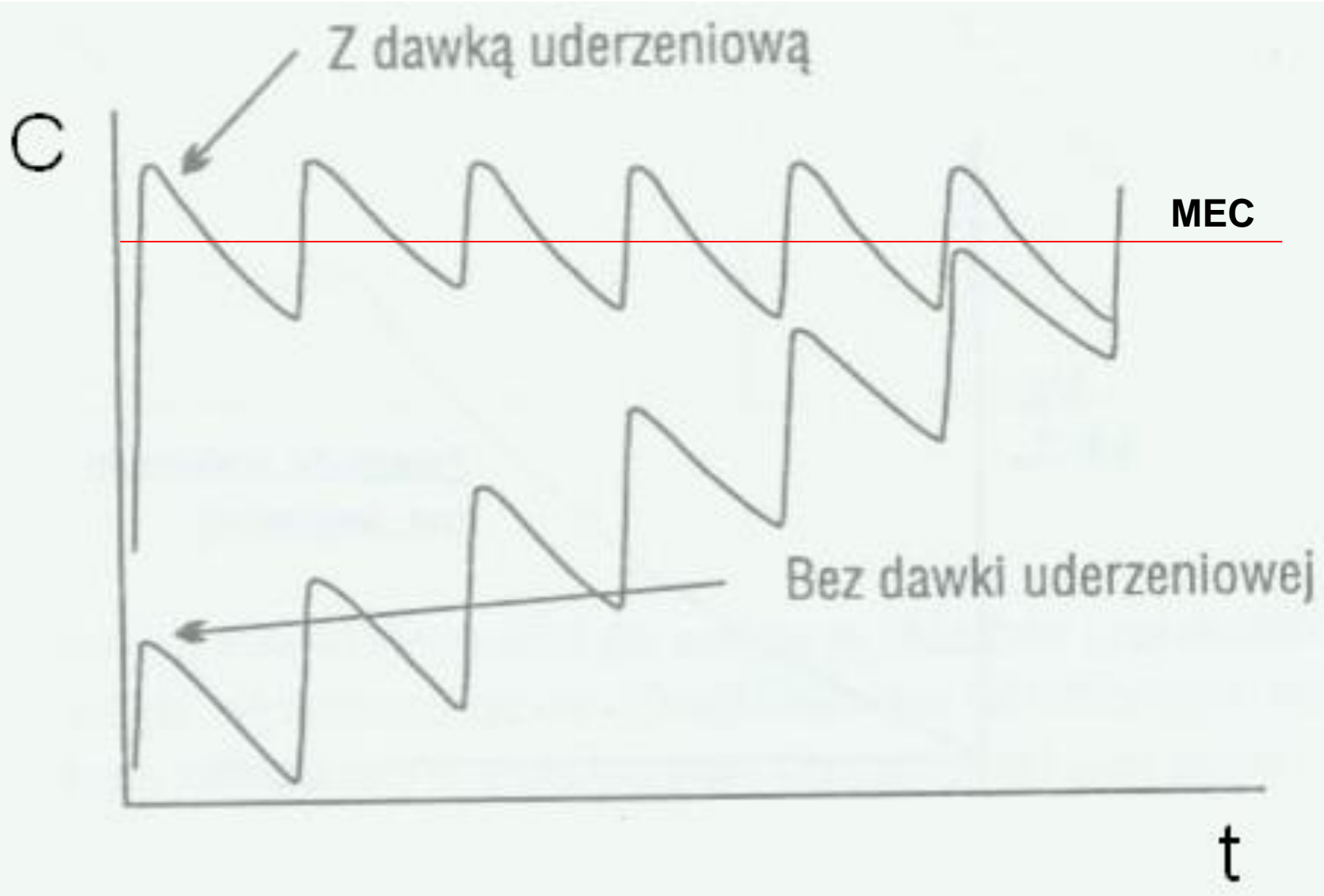
Z tego też powodu leczenie lekami o długim $t_{0.5}$
rozpoczyna się z reguły podaniem **dawki inicjującej D^***

Dawka inicjująca (uderzeniowa, nasycająca; D^* , D_{Ld})

wielkość dawki rozpoczynającej leczenie tak dobrana, aby uzyskać natychmiast stężenie terapeutyczne, zapewniające działanie lecznicze.

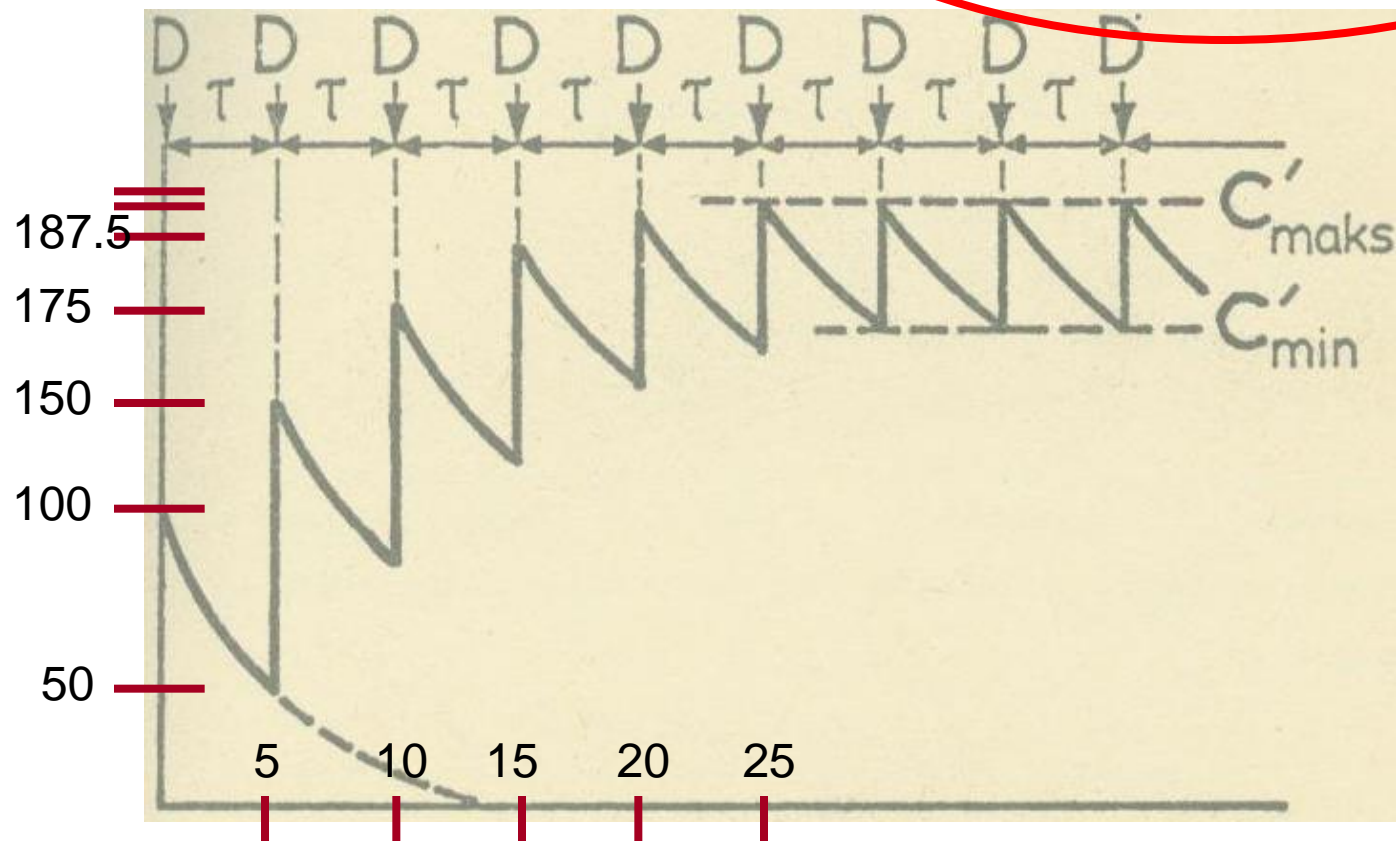
Dawka podtrzymująca (D , D_M)

dawka niezbędna do utrzymania działania leczniczego na poziomie stężenia terapeutycznego w przyjętym schemacie dawkowania.



Dawka = 100 mg, $t_{0.5}=5$ h, $\tau=5$ h

Dawka	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cmax [mg]	100	150	175	187,5	193,5	196,8	198,4	199,2	199,6	200
Cmin [mg]	50	75	87,5	93,75	96,87	98,43	99,2	99,6	99,8	100



Właściwy schemat dawkowania leku u pacjenta wymaga znajomości $t_{0.5}$ danego leku u indywidualnego pacjenta.

Biologiczny okres półtrwania – $t_{0.5}$

- czas niezbędny do zmniejszenia do połowy stężenia substancji leczniczej w OSOCZU.

Zależy od:

- wielkości dawki
- różnic w wydalaniu z moczem (pH)
- różnic osobniczych
- wieku
- wiązania z białkami
- obecności innych leków
- chorób (nerek i wątroby)

USTALANIE SCHEMATÓW DAWKOWANIA

SCHEMATY DAWKOWANIA

❖ **dawkowanie empiryczne** – opiera się na zaleceniach zawartych w informacji o leku, tabelach dawek oraz na ogólnym i osobistym doświadczeniu lekarza; późniejsza modyfikacja może być:

✓ **pragmatyczna** (brak efektu → zwiększanie dawki)

✓ **indywidualna** (kontrola odpowiedzi organizmu na leczenie)

Indywidualizacja farmakoterapii



Wytyczne ESC – ostry zespół wieńcowy

Management strategy

Bleeding risk

Time from PCI/ACS
0
4 weeks
6 months
12 months
Lifelong

NSTE-ACS patients with non-valvular atrial fibrillation

PCI

Medically managed / CABG

Low to intermediate
(e.g. HAS-BLED = 0-2)

High
(e.g. HAS-BLED ≥3)

Triple therapy
O A C

Dual therapy^b
O C or A

Triple or dual therapy^a
O A C

Dual therapy^b
O C or A

Dual therapy^b
O C or A

Monotherapy^c

O Oral anticoagulation (VKA or NOACs)

A Aspirin 75-100 mg daily

C Clopidogrel 75 mg daily

Kalkulatory medyczne → www.mdcalc.com

Obliczanie wskaźnika ryzyka krwawienia:
→ HAS-BLED Score

❖ dawki adaptatywne

- ✓ **opierające się na czynnikach specyficznych dla pacjenta** (np. wiek, choroba) – i monitorowaniu wartości parametru, przy którym pojawi się konkretne działanie leku

Np.: W celu zapobiegania napadom padaczkowym (działanie leku) konieczne jest uzyskanie określonego stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy (parametr monitorowany), na które wpływa upośledzenie czynności wątroby lub nerek. Dawkowanie adaptatywne uwzględnia upośledzone wydalanie leku i ma na celu uzyskanie pożądanego stężenia we krwi chorego, zapobiegające występowaniu napadów padaczkowych.

- ✓ **dawkowanie adaptatywne z uwzględnieniem kontroli odpowiedzi na lek** – najbardziej wymagająca strategia pozwala na ustalenie indywidualnego schematu dawkowania; w początkowym okresie dawkowanie jest empiryczne lub adaptatywne uwzględniające czynniki specyficzne dla pacjenta → kontrola parametrów → modyfikacja schematu...→ ...→

Monitorowane parametry mogą mieć charakter farmakodynamiczny (np. ciśnienie krwi, INR, glukoza) lub **farmakokinetyczny** (np. stężenie leku w surowicy).

PRZYPADEK KLINICZNY– działania niepożądane

Pacjentka zgłosiła się do szpitala z bólem brzucha od kilku dni. Zidentyfikowano masywny, rozlany krwiak powłok brzusznych. Pacjentka przyjmowała na stałe **acenokumarol**, a od około 10 dni ze względu na objawy grypopodobne preparat złożony **Gripex** zawierający paracetamol. Prawdopodobnie w wyniku interakcji doszło do nasilenia działania acenokumarolu (**INR przy przyjęciu 5,31**) i ze względu na towarzyszące zaparcia doszło do **zawału typu NSTEMI** i przednerkowej niewydolności nerek (wzrost kreatyniny z 1,17 mg/dl do 3,71 mg/dl). Obecnie pacjentka pozostaje w obserwacji w celu wyrównania parametrów (morfologia, kreatynina,) oraz rozważeniu drenażu krwiaka.

Zgłoszono działania niepożądane, określono jako ciężkie, zagrażające życiu i wymagające hospitalizacji.

Wg www.drugs.com:

Interakcja acenokumarol-paracetamol - określana jako „*minor*”, mechanizm nie do końca poznany, obserwuje się wzrost INR u pacjentów stosujących paracetamol w dawce 1.3 g/dzień dłużej niż tydzień. **Należy ograniczyć stosowanie paracetamolu, w ostateczności zaleca się częstszą kontrolę INR i zwiększenie uwagi na pojawiające się ewentualne krwawienia → modyfikacja dawkowania acenokumarolu.**

Farmakokinetyczna indywidualizacja dawki

Jeżeli znane są:

- ❖ indywidualne cechy pacjenta wpływające na wartości parametrów farmakokinetycznych
- ❖ związek ilościowy pomiędzy wartościami parametrów farmakokinetycznych a efektem terapeutycznym



**parametr farmakokinetyczny może posłużyć
do optymalizacji i indywidualizacji dawki**

Farmakokinetyka kliniczna

Dyscyplina nauk medycznych mająca na celu wykorzystanie farmakokinetyki do bezpiecznego i skutecznego kierowania leczeniem indywidualnego chorego.

- ✓ *niewydolność nerek i wątroby*
- ✓ *u osób starszych*
- ✓ *w trakcie równoczesnego podawania kilku leków*

Podstawą wszelkich obliczeń w farmakokinetyce klinicznej jest wykorzystanie założeń **modelu jednokompartamentowego**.

Indywidualizacja dawkowania

❖ **dawkowanie leków na podstawie masy ciała (TBW, IBW)**

- na podstawie rzeczywistej lub należnej masy ciała, gdy wielkość masy ciała ma istotny wpływ na dystrybucję lub eliminację leku.

*Np. **Diazepam** u pacjentów otyłych – ze względu na zwiększoną dystrybucję w tkance tłuszczowej u chorego ze znaczną nadwagą zwiększa się całkowita objętość dystrybucji (L) o 3,2, a względna (L/kg) o 2,1 → dawki standardowe oraz dawka ustalona indywidualnie (w oparciu o IBW) pomijają dystrybucję do tkanki tłuszczowej i mogą być za małe → **dawka powinna być wyliczana na podstawie TBW.***

- ❖ **dawkowanie leków na podstawie powierzchni ciała (BSA)**
 - na podstawie korelacji BSA z klirenssem, sprawdza się tylko w niektórych przypadkach np. cytostatyki
- ❖ **dawkowanie leków na podstawie docelowego AUC**
 - na podstawie docelowego AUC (np. cytostatyki) i GFR
- ❖ **dawkowanie na podstawie monitorowania stężenia leku**
 - na podstawie pomiaru rzeczywistego stężenia leku w osoczu oraz wyliczenia indywidualnych parametrów farmakokinetycznych dla pacjenta
- ❖ **dawkowanie leków na podstawie czynności narządów (serce, wątroba, nerki)**
 - na podstawie indywidualnie wyznaczonych parametrów czynnościowych nerek GFR/Cl_{kr} → stała szybkości eliminacji → modyfikacja dawkowania

KREATYNINA

- ❖ jest produktem metabolizmu kreatyny i głównym składnikiem mięśni
- ❖ u kobiet i ludzi starszych obserwuje się mniejsze wartości stężenia kreatyniny w osoczu
- ❖ w stanie równowagi fizjologicznej wyprodukowana ilość kreatyniny w organizmie jest wydalana prawie wyłącznie drogą filtracji kłębuszkowej (jej stężenie w surowicy w stanie równowagi fizjologicznej odzwierciedla szybkość filtracji kłębuszkowej)
- ❖ zakres referencyjny w surowicy 62-110 $\mu\text{mol/l}$ lub 0,7-1,3 mg/dl [mg%]

↑ STĘŻENIA KREATYNINY WE KRWI – UWAGA!

- ❖ odwodnienie
- ❖ zmniejszone wydalanie w zaburzeniach czynności nerek
- ❖ zwiększona produkcja np. w chorobach mięśni, nadczynności tarczycy, w czasie intensywnego wysiłku fizycznego
- ❖ przy stosowaniu określonych leków np. nefrotoksycznych aminoglikozydów



Np. > 1,3 mg% - nie musi oznaczać upośledzonej funkcji nerek, a norma nie musi oznaczać zdrowia!

Przydatność tego parametru w ocenie czynności nerek jest ograniczona i zależy od masy mięśniowej,

→ większą wartość diagnostyczną ma ocena **klirensu kreatyniny**

KLIRENS KREATYNINY

- 1. Zmniejsza się z wiekiem.**
- 2. U osób zdrowych klirens kreatyniny zmniejsza się o około 1 ml/min. rocznie pomiędzy 30 a 60 rokiem życia.**
- 3. Jeśli w 30 r.ż. klirens kreatyniny wynosi u danego chorego 110 ml/min., w 60 r. ż. może spaść do 80 ml/min. (nawet przy prawidłowym stężeniu kreatyniny w surowicy)**

Równania służące do obliczania należnej masy ciała i klirensu kreatyniny

Klirens kreatyniny (wzór Crockcrofta-Gaulta)

Szacowany dla chorych ze stabilną czynnością nerek

$$(140 - \text{wiek}) \times (\text{IBW w kg})$$

$$\text{Klirens kreatyniny} = \frac{\text{---}}{72_m (85_k) \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy w mg\%}}$$

[ml/min]

Idealna masa ciała (IBW)

Mężczyźni: $\text{IBW (kg)} = 50 + [0,92 \times (\text{wzrost w cm} - 150)]$

Kobiety: $\text{IBW (kg)} = 45 + [0,92 \times (\text{wzrost w cm} - 150)]$

24 – godzinny klirens kreatyniny

Stężenie kreatyniny w moczu (mg/dl) x dobowa ilość moczu (ml)

Stężenie kreatyniny we krwi (mg/dl) x 1440 (min)

= klirens
[ml/min]

KALKULATORY – OBLICZANIE KLIRENSU KREATYNINY

www.termedia.pl/kalkulatory

www.mdcalc.com

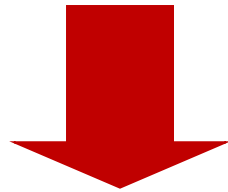
Zadanie:

Oblicz klirens kreatyniny dla mężczyzny w wieku 65 lat, o wzroście 170 cm i wadze 75 kg, jeżeli stężenie kreatyniny we krwi pacjenta wynosi 0,8 mg%.

$\text{mg}\% = \text{mg}/\text{dl} = \text{mg}/100\text{ml}$

$\text{mg}/\text{dl} \times 88,4 = \mu\text{mol}/\text{l}$

WPŁYW NIEWYDOLNOŚCI NEREK NA WYDALANIE LEKÓW



Zmniejszenie klirensu przez obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej

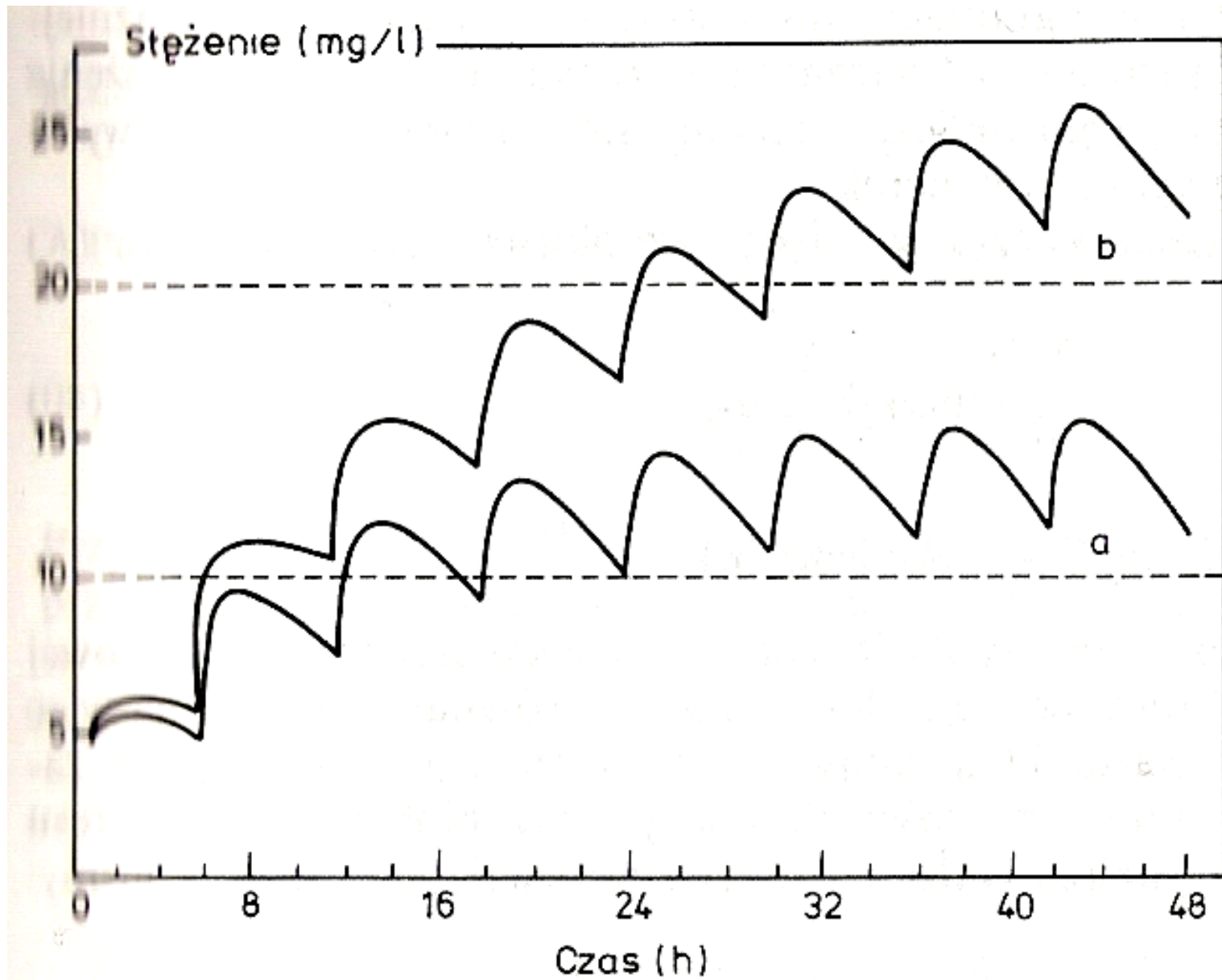
Zakłócenie procesów wydzielania lub reabsorpcji w cewkach nerkowych

Zmiana metabolizmu leków w nerkach

DAWKOWANIE LEKÓW W CHOROBYCH NEREK

Choroby nerek mają bardzo istotny wpływ na farmakokinetykę leków, ale najważniejszy problem kliniczny stanowi obniżenie (często drastyczne) szybkości eliminacji leków.

Leki	Biologiczny okres półtrwania (h)	
	Grupa kontrolna	Chorzy z mocznicą
Aciklowir	2,1–3,8	20
Ampicylina	0,8–1,5	7–20
Ceftriakson	1,4–1,7	12–24
Chlorpropamid	24–42	50–200
Digoksyne	30–40	87–100
Gentamicyna	2–3	30–50
Kaptopril	1,9	21–32
Metoprolol	5–15	56



a – normalna funkcja nerek
b – niewydolność nerek

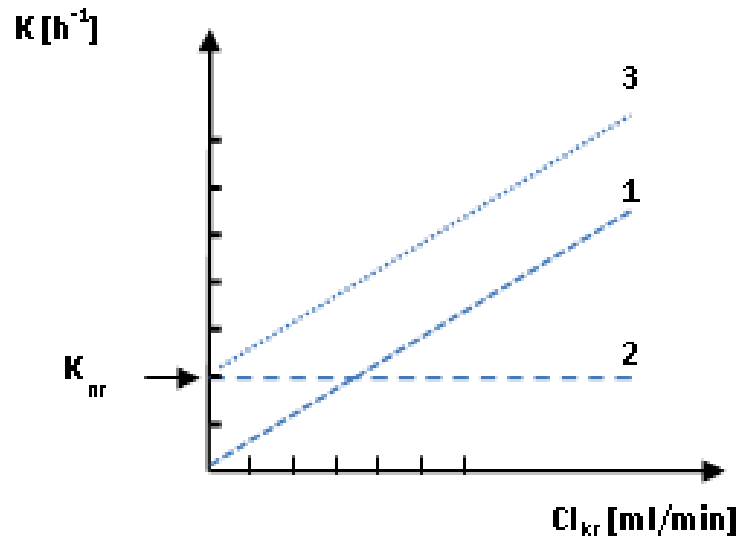
Konsekwencją spowolnionej eliminacji jest **kumulacja leków w organizmie prowadząca do wystąpienia we krwi stężeń toksycznych.**

U chorych z zaburzeniami czynności nerek należy modyfikować normalnie stosowane schematy dawkowania leków, dostosowując je do aktualnego stopnia wydolności nerek, określonego np. klirensem kreatyniny (Cl_{kr}).

SZYBKOŚĆ ELIMINACJI LEKU A KLIRENS KREATYNY

$$K = K_{nr} + a Cl_{kr}$$

K_{nr} – stała szybkość pozanerkowej eliminacji leku



1. Leki wydalone wyłącznie przez nerki ($K_{nr} = 0, a > 0$)
2. Leki wydalone wyłącznie na drodze pozanerkowej ($a = 0$)
3. Leki wydalone częściowo przez nerki,
a częściowo na drodze pozanerkowej ($K_{nr} \neq 0, a > 0$)

Zależność stałej szybkości eliminacji od klirensu kreatyniny

$$K = K_{nr} + a Cl_{kr}$$

LEK	Równanie regresji
Ampicylina	$K = 0,11 + 0,0059 Cl_{kr}$
Tetracyklina	$K = 0,008 + 0,00072 Cl_{kr}$
Streptomycyna	$K = 0,01 + 0,0026 Cl_{kr}$
Kanamycyna	$K = 0,01 + 0,0024 Cl_{kr}$
Gentamycyna	$K = 0,0067 + 0,0028 Cl_{kr}$
Digoksyna	$K = 0,008 + 0,00009 Cl_{kr}$

Wykaz leków, których wydalanie jest uzależnione głównie od:

czynności nerek	drogi pozanerkowej	drogi nerkowej + pozanerkowej
Acyklovir	5-fluorouracyl	Allopurinol
Amikacyna	Chinidyna	Ampicylina
Cefazolina	Chloramfenikol	Digoksyna
Colistin	Cyklofosfamid	Etambutol
Doksycyklina	Morfina	Fenobarbital
Gentamycyna	Nalokson	Kaptopryl
Kanamycyna	Pentazocyna	Metotreksat
Streptomycyna	Pentobarbital	Penicylina G
	Petydyna	
	Prazosin	
	Heparyna	
	Kodeina	
	Propranolol	
	Steroidy wszystkie	

UPOŚLEDZONA CZYNNOŚĆ NEREK A PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE

- ❖ wydłużenie $t_{0.5}$
- ❖ wydłużenie czasu po którym osiąga się stan stacjonarny ($t_{0.5} \times 5$)
- ❖ spada szybkość eliminacji leku (K) - jest sumą tempa eliminacji nerkowej (K_r) i pozanerkowej (K_{nr})
$$K = K_r + K_{nr}$$

Dla większości leków K_r jest proporcjonalna do klirensu kreatyniny.
- ❖ przy schorzeniach nerek powinno się unikać leków nefrotoksycznych

DOSTOSOWYWANIE DAWEK

1. U chorych z niewydolnością nerek **nie należy zmieniać dawki nasycającej.**

2. Istnieje jednak potrzeba **modyfikacji dawek podtrzymujących.**

Osiąga się to zwiększając odstęp między dawkami lub dostosowując wielkość dawki.

Algorytm dawkowania leków u chorych z niewydolnością nerek

Chory z niewydolnością nerek

Wywiad i badanie przedmiotowe

Badanie laboratoryjne (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, badanie ogólne moczu, elektrolity, albuminy w surowicy)

Prawidłowe

Ogólnie zalecane dawki

Nieprawidłowe

Zmniejszyć dawki podtrzymujące
Nie zmieniać dawek nasycających

Zwiększyć odstępy czasowe
pomiędzy dawkami

Obserwować skutki (biochemiczne parametry wydolności nerek, liczbę leukocytów, temperaturę ciała)

Dostosować dawkę zależnie od potrzeby

METODY

- 1. obliczana dawka ma zapewnić określone średnie stężenie leku z chwilą ustalenia się stanu stacjonarnego (stężenie to mieści się w granicach leczniczych stężeń leku)**
- 2. obliczona dawka ma zapewnić stężenia ekstremalne (C_{\max} , C_{\min}) w stanie stacjonarnym**
- 3. metoda K% - metoda Dettli**
- 4. metoda superpozycji**
- 5. metoda oparta na tzw. „względny przedziale dawkowania”**
- 6. metoda oparta na oznaczeniu jednej wartości stężenia po podaniu próbnej dawki D**
- 7. przy pomocy nomogramów, programów komputerowych**

1. Obliczanie dawki zapewniającej określone (żądane) średnie stężenie stacjonarne (C_{ss})

$$C_{ss} = \frac{F D}{K V_d \tau}$$

wzór słuszny dla dowolnego modelu i drogi podania leku

$$D = \frac{C_{ss} V_d K \tau}{F} \quad \text{dawka podtrzymująca}$$

(ma zapewnić osiągnięcie stężenia leczniczego po odpowiednio długim czasie)

$$D^* = \frac{C_{ss} V_d}{F} \quad \text{dawka inicjująca}$$

(ma zapewnić osiągnięcie średniego stężenia leczniczego już po pierwszym podaniu)

Zadanie 1

Zaproponuj schemat dawkowania antybiotyku (1 tabl.=500mg, $t_{0.5}=5.5h$), zapewniający stężenie terapeutyczne leku = 5 mg/l.

$$V_d = 100l, F=1$$

Zadanie 1 – odpowiedź

Krok 1: Dawka inicjująca (D*).

$$D^* = \frac{C_{ss} V_d}{F} = \frac{5 \text{ mg/l} \times 100\text{l}}{1} = 500 \text{ mg}$$

Krok 2: Przedział dawkowania (τ)

$$D = \frac{C_{ss} V_d K \tau}{F} \quad \Rightarrow \quad \tau = \frac{F D}{C_{ss} V_d K}$$

$$t_{0.5} = \frac{\ln 2}{K} \quad \Rightarrow \quad K = \frac{0.693}{t_{0.5}} = \frac{0.693}{5.5 \text{ h}} = 0.126 \text{ 1/h}$$

$$\tau = \frac{1 \times 500 \text{ mg}}{5 \text{ mg/l} \times 100\text{l} \times 0.126 \text{ 1/h}} = 7.94 \text{ h} \approx 8 \text{ h}$$

Odpowiedź: DS. 1 tabl. co 8 godz.

Zadanie 2

**Biologiczny okres półtrwania u 60 letniej chorej ważącej 64 kg jest równy 16 h, a klirens ogólnoustrojowy 1.4 l/h. Zaproponować schemat dawkowania aminofiliny u tej chorej zapewniający średnie stężenie leku = 15 mg/l
Przyjąć: $F = 0.85$; 1tabl = 200 mg**

Zadanie 2 – odpowiedź

Krok 1: Dawka inicjująca (D^*).

$$D^* = \frac{C_{ss} V_d}{F}$$

$$Cl = V_d K \quad \longrightarrow \quad V_d = \frac{Cl}{K} = \frac{1.4 \text{ l/h}}{0.043 \text{ 1/h}} = 32.56 \text{ l}$$

$$t_{0.5} = \frac{\ln 2}{K} \quad \longrightarrow \quad K = \frac{0.693}{t_{0.5}} = \frac{0.693}{16 \text{ h}} = 0.043 \text{ 1/h}$$

$$D^* = \frac{C_{ss} V_d}{F} = \frac{15 \text{ mg/l} \times 32.56 \text{ l}}{0.85} = 574.5 \text{ mg}$$

$$D^* = 574.5 \text{ mg} = 3 \text{ tabl.}$$

Krok 2: Przedział dawkowania (τ)

$$D = \frac{C_{ss} V_d K \tau}{F} \quad \text{Cl} \quad \tau = \frac{F D}{C_{ss} \text{Cl}}$$

$$\tau = \frac{0.85 \times 200 \text{ mg}}{15 \text{ mg/l} \times 1.4 \text{ l/h}} = 8.09 \text{ h} \approx 8 \text{ h}$$

Odpowiedź $D^* = 3 \text{ tabl.} \rightarrow D = 1 \text{ tabl. co } 8 \text{ h}$

2. Obliczanie dawki zapewniającej określone **stężenia ekstremalne** (C_{\max}^{ss} i C_{\min}^{ss})

$$D^* = \frac{D}{1 - e^{-K\tau}}$$

$$D = \frac{Vd (C_{\max}^{ss} - C_{\min}^{ss})}{F}$$

$$\tau = \frac{1}{K} \ln \frac{C_{\max}^{ss}}{C_{\min}^{ss}}$$

Zadanie 3

Zaproponuj schemat dawkowania leku tak, żeby zakres zmian stężenia leku w wyniku wielokrotnego podania po ustaleniu się stanu stacjonarnego mieścił się w granicach 30 i 10 mg/l.

Przyjąć: $F = 0,85$, $k_a \gg K$, $K = 0.136$ 1/h, $V_d = 21$ L,
Tabl. = 500 mg

Zadanie 4 – odpowiedź

$$D^* = \frac{D}{1 - e^{-K\tau}} = \frac{494 \text{ mg}}{1 - e^{-0.136 \times 8.08}} = \frac{494 \text{ mg}}{0,667} = 741 \text{ mg}$$

$$D = \frac{V_d (C_{\text{max}}^{\text{ss}} - C_{\text{min}}^{\text{ss}})}{F} = \frac{21 \text{ L} (30 \text{ mg/l} - 10 \text{ mg/l})}{0,85} = 494 \text{ mg}$$

$$\tau = \frac{1}{K} \ln \frac{C_{\text{max}}^{\text{ss}}}{C_{\text{min}}^{\text{ss}}} = \frac{1}{0.136} \ln \frac{30 \text{ mg/l}}{10 \text{ mg/l}} = 8.08 \text{ h}$$

Odpowiedź: $D^* = 1 \text{ i } \frac{1}{2} \text{ tabl}$, $D = 1 \text{ tabl co } 8\text{h}$

3. Metoda K% - wg Dettli'ego

$$1. \quad \tau^{\wedge} = \tau \frac{K}{K^{\wedge}}$$

$$D^* = \text{const.}$$

$$D = \text{const.}$$

$$2. \quad D^{\wedge} = D \frac{K^{\wedge}}{K}$$

$$D^* = \text{const.}$$

$$\tau = \text{const.}$$

Zadanie 4

Chory z klirensiem kreatyniny = 100 ml/min. przyjmował
80 mg gentamycyny co 8h.

Ustal schemat dawkowania dla chorego z klirensiem
kreatyniny = 10 ml/min.

$$1. \tau^{\wedge} = \tau \frac{K}{K^{\wedge}}$$

$$D^* = \text{const.}$$

$$D = \text{const.}$$

$$2. D^{\wedge} = D \frac{K^{\wedge}}{K}$$

$$D^* = \text{const.}$$

$$\tau = \text{const.}$$

$$K = 0.0067 + 0.0028 \text{ Cl}_{\text{Kr}}$$

$$K = 0.0067 + 0.0028 \times 100 = 0.287 \text{ 1/h}$$

$$K^{\wedge} = 0.0067 + 0.0028 \times 10 = 0.035 \text{ 1/h}$$

$$1. \tau^{\wedge} = \tau \frac{K}{K^{\wedge}}$$

$D^* = \text{const.}$

$D = \text{const.}$

$$2. D^{\wedge} = D \frac{K^{\wedge}}{K}$$

$D^* = \text{const.}$

$\tau = \text{const.}$

$$K = 0.0067 + 0.0028 \text{ Cl}_{\text{kr}}$$

$$K = 0.0067 + 0.0028 \times 100 = 0.287 \text{ 1/h}$$

$$K^{\wedge} = 0.0067 + 0.0028 \times 10 = 0.035 \text{ 1/h}$$

$$\tau^{\wedge} = \tau \frac{K}{K^{\wedge}} = 8 \text{ h} \times \frac{0.287 \text{ 1/h}}{0.035 \text{ 1/h}} = 65.6 \text{ h}$$

$D^* = \text{const.}$

$D = \text{const.}$

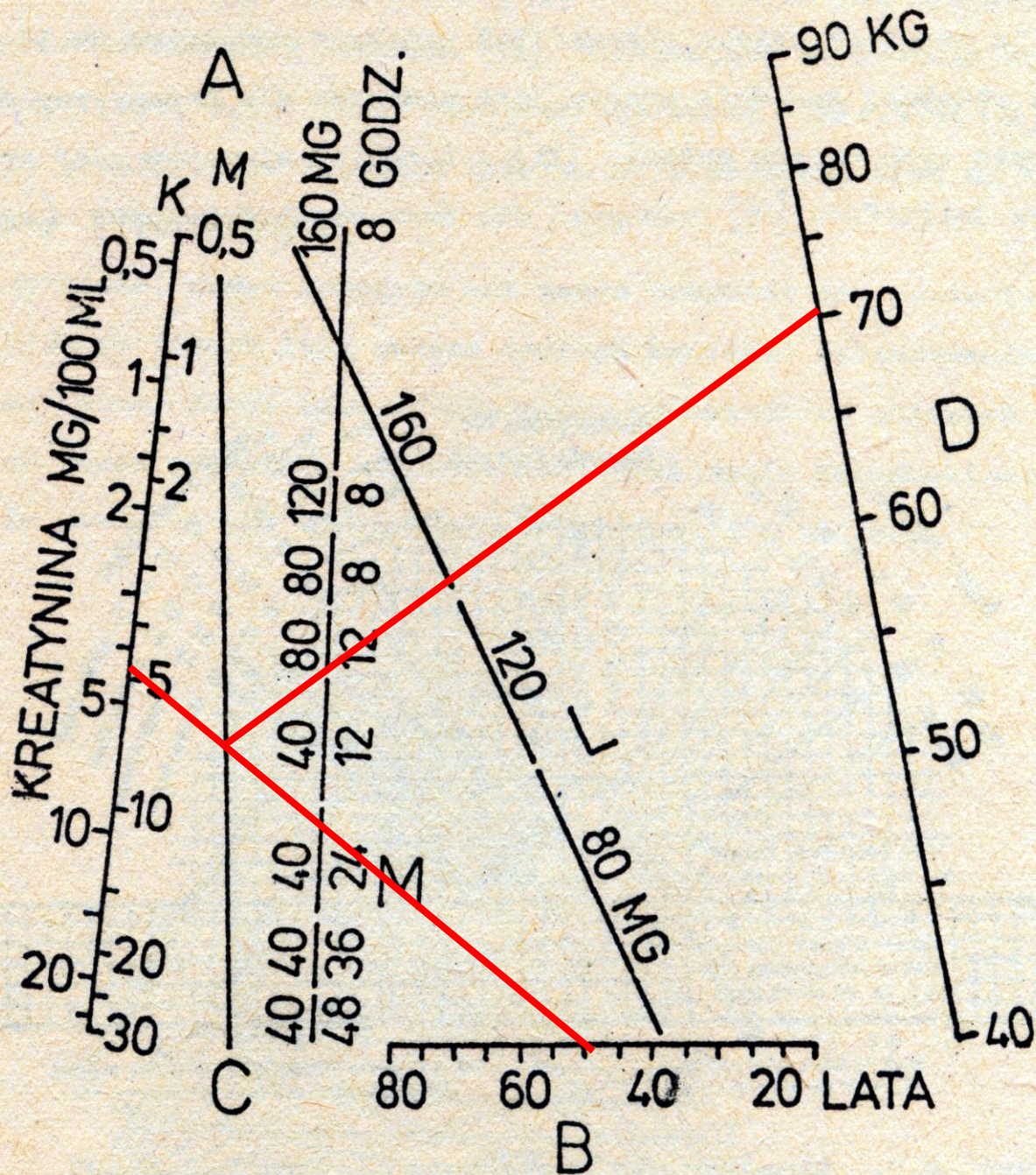
$$D^{\wedge} = D \frac{K^{\wedge}}{K} = 80 \text{ mg} \times \frac{0.035 \text{ 1/h}}{0.287 \text{ 1/h}} = 9.76 \text{ mg}$$

$D^* = \text{const.}$

$\tau = \text{const.}$

Należy zmodyfikować schemat dawkowania wydłużając τ do 66 h lub zmniejszając dawkę podtrzymującą do 10 mg. D^* pozostaje bez zmian.

DAWKOWANIE GENTAMYCYNY



Zadanie 5

49 letni mężczyzna
 ważący 70kg
 poziom kreatyniny = 5mg%

Ustal przy pomocy
 nomogramu schemat
 dawkowania gentamycyny.

Odp.

$$L = D^* = 160\text{mg}$$

$$M = D = 80\text{mg co } 12\text{h}$$

**Uwaga! Nomogramy nie są dokładne!
 To nie jest indywidualizacja dawkowania!
 Poziom kreatyniny ma ograniczone zastosowanie jako marker funkcji nerek!**

DLACZEGO FARACEUTA KLINICZNY JEST POTRZEBNY?

PRZYPADEK KLINICZNY

Pacjentka w wieku 65 lat zgłosiła się do szpitala w celu zaopatrzenia tetniaka rzekomego powstałego w wyniku przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Na przedramieniu obecny jest rozlany krwiak. Pobyt pacjentki będzie stosunkowo krótki z późniejszym przekazaniem do innego szpitala. W wywiadzie pacjentka nie podaje bólu. Na Oddziale Kardiologicznym innego szpitala zgłosiła, że nie toleruje salicylanów – dlatego lekarz nie włączył ASA. Badania laboratoryjne oraz ciśnienie w normie.

Wywiad chorobowy:

Zawał NSTEMI 5 dni wcześniej z PCI i implantacją stentów

Cukrzyca typu 2

Nadciśnienie

Hipercholesterolemia

Choroba wrzodowa w przeszłości

Wywiad rodzinny i socjalny:

Waga 90 kg

Wzrost 158 cm

Nie pali

Nie pije alkoholu

Mieszka z mężem, który zajmuje się jej lekami

Wypis z kardiologii:

Metformina XR	500 mg	0-0-1	PO
Klopidogrel	75 mg	1-0-1	PO
Bisoprolol	7,5 mg	1-0-1	PO
Ramipril	5 mg	1-0-1	PO
Rozuwastatyna	20 mg	1-0-0	PO
Omeprazol	20 mg	1-0-0	PO
Lerkanidypina	10 mg	1-0-1	PO

Aktualna karta zleceń:

Metformina XR	500 mg	0-0-1	PO
Klopidogrel	75 mg	1-0-1	PO
Bisoprolol	7,5 mg	1-0-1	PO
Ramipril	5 mg	1-0-1	PO
Atorwastatyna	20 mg	1-0-0	PO
Omeprazol	20 mg	1-0-0	PO
Lerkanidypina	10 mg	1-0-1	PO
Ketoprofen	100 mg	1-0-1	IV
Amoksycyklina	1 g	1-0-1	IV
Enoksaparyna	60 mg	1-0-0	IV

Uwagi i zalecenia farmaceuty klinicznego po uzupełnieniu wywiadu:

- Metformina XR – tylko przy wydolnych nerkach, bo ryzyko kumulacji i kwasicy
- Klopidogrel – wg wytycznych ESC przy stentach podwójna terapia p/płytkowa - 1x dziennie klopidogrel 75 mg + ASA (mylna nietolerancja, ze względu na wrzody)
- Bisoprolol – w okresie zawałowym (1-5 dni) należy eskalować dawki beta-blokerów (bisoprolol max. do 15-20 mg), następnie w okresie pozawałowym schodzić do niższych wg stanu pacjenta, kontrola nadciśnienia etc.
- Ramipril – w okresie zawałowym (1-5 dni) należy eskalować dawki ACE-I, następnie w okresie pozawałowym schodzić do niższych wg stanu pacjenta, kontrola nadciśnienia etc.

Wypis z kardiologii:

Metformina XR	500 mg	0-0-1	PO
Klopidogrel	75 mg	1-0-1	PO
Bisoprolol	7,5 mg	1-0-1	PO
Ramipril	5 mg	1-0-1	PO
Rozuwastatyna	20 mg	1-0-0	PO
Omeprazol	20 mg	1-0-0	PO
Lerkanidypina	10 mg	1-0-1	PO

Aktualna karta zleceń:

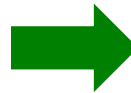
Metformina XR	500 mg	0-0-1	PO
Klopidogrel	75 mg	1-0-1	PO
Bisoprolol	7,5 mg	1-0-1	PO
Ramipril	5 mg	1-0-1	PO
Atorwastatyna	20 mg	1-0-0	PO
Omeprazol	20 mg	1-0-0	PO
Lerkanidypina	10 mg	1-0-1	PO
Ketoprofen	100 mg	1-0-1	IV
Amoksycyklina	1 g	1-0-1	IV
Enoksaparyna	60 mg	1-0-0	IV

Uwagi i zalecenia farmaceuty klinicznego po uzupełnieniu wywiadu:

- Atorwastatyna – zamiana z rozuwastatyny powinna uwzględniać zmianę dawkowania, równoważna terapeutycznie z rozuwastatyną dawka atorwastatyny to 80 mg
- Omeprazol – rozważyć czy jest konieczny, jeśli choroba wrzodowa była w przeszłości, aktualnie nie ma objawów, omeprazol z klopidogrelem – silna interakcja (CYP2C19), ewentualnie rozważyć pantoprazol w równoważnej dawce 40 mg
- Lerkanidypina – rzadko stosowana, rozważyć amlodypinę, mniej działań niepożądanych
- Ketoprofen – rozważyć czy jest konieczny (ryzyko krwawienia), czy konieczne jest podanie IV
- Amoksycyklina – rozważyć czy jest konieczna, czy konieczne jest podanie IV
- Enoksaparyna – rozważyć czy jest konieczna, zwykle stosowana w zawale do 5-8 dni w wyższych dawkach, ewentualnie dostosować dawkowanie do wagi

Zlecenie lekarza:

Metformina XR	500 mg	0-0-1	PO
Klopidogrel	75 mg	1-0-1	PO
Bisoprolol	7,5 mg	1-0-1	PO
Ramipril	5 mg	1-0-1	PO
Atorwastatyna	20 mg	1-0-0	PO
Omeprazol	20 mg	1-0-0	PO
Lerkanidypina	10 mg	1-0-1	PO
Ketoprofen	100 mg	1-0-1	IV
Amoksycyklina	1 g	1-0-1	IV
Enoksaparyna	60 mg	1-0-0	IV



Modyfikacja zlecenia po konsultacji z farmaceutą:

Metformina XR	500 mg	0-0-1	PO
Klopidogrel	75 mg	1-0-0	PO
ASA	75 mg	1-0-0	PO
Bisoprolol	5 mg	1-0-1	PO
Ramipril	2,5 mg	1-0-1	PO
Atorwastatyna	80 mg	1-0-0	PO
Amlodypina	10 mg	1-0-1	PO