

Pregledni prispevek/Review article

KAKO ZAGOTOVITI NAJPRIMERNEJŠE ODMERJANJE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

HOW TO ASSURE THE MOST APPROPRIATE DOSAGE OF ANTIMICROBIAL DRUGS

Matjaž Pavlišič¹, Aleš Mrhar²

¹Krka, d. d., Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

²Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Prispelo 2001-02-26, sprejeto 2001-08-22; ZDRAV VESTN 2001; 70: 547-52

Ključne besede: protimikrobna zdravila; občutljivost povzročiteljev; farmakokinetika; indeksi učinkovitosti

Izveček – Izhodišča. Uspešnost zdravljenja bolnikov s protimikrobnimi zdravili je odvisna od številnih dejavnikov. Pri klasičnem načinu odmerjanja protimikrobnih zdravil upoštevamo občutljivost povzročiteljev in koncentracijo zdravila in vivo ter predlagamo takšno odmerjanje, da je koncentracija zdravila v plazmi ves čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC). Poskusi na živalih in klinične raziskave so pokazali, da za uspešno zdravljenje ni nujno, da je ta pogoj izpolnjen.

Klinične izkušnje so pokazale, da je pri protimikrobnih zdravilih, ki zavirajo sintezo celične stene (betalaktami), uspešnost zdravljenja odvisna od časa, ko je koncentracija zdravila nad minimalno inhibitorno koncentracijo. Pri zdravilih, ki zavirajo sintezo proteinov (aminoglikozidi), pa je bolj pomembno, da je dosežena čim večja koncentracija zdravila v plazmi. Fluorokinoloni, ki zavirajo sintezo nukleinskih kislin, lahko kažejo oba tipa kinetike.

Zaključki. Z upoštevanjem mikrobioloških in farmakokinetičnih parametrov lahko predvidimo, katero protimikrobno zdravilo in kakšen režim odmerjanja sta najprimernejša za zdravljenje. Na osnovi literature smo predlagali kazalce, s katerimi lahko predvidimo klinični izid zdravljenja, npr. čas, ko koncentracija zdravila v plazmi presega minimalno inhibitorno koncentracijo ($t_{>MIC}$), razmerje med največjo plazemsko koncentracijo protimikrobnega zdravila in MIC (C_{max}/MIC) ter površina pod inhibitorno krivuljo (PPIK).

Z izbiro ustreznih orodij za napovedovanje učinka protimikrobnih zdravil prispevamo k njihovi uspešnejši in racionalnejši uporabi, verjetno pa prispevamo tudi k počasnejšemu razvoju na protimikrobna zdravila odpornih mikroorganizmov.

Uvod

Koncept selektivne toksičnosti je ob koncu 19. stoletja opredelil Paul Ehrlich. Leta 1909 je odkril salvarsan, arzenov derivat arsfenamin, ki so ga uporabljali za zdravljenje sifilisa. Fleming je leta 1929 odkril penicilin. Leta 1935 je Domagk poročal o klinični uporabi prontosila (barvilo azo, ki vsebuje sulfonamidno skupino), ki sta ga tri leta prej sintetizirala Klarer in Mietzsch. Za začetek sodobnega protimikrobnega zdravljenja lahko štejemo leto 1940, ko so v Oxfordu razvili

Key words: antimicrobial drugs; pathogen susceptibility; pharmacokinetics; efficacy indices

Abstract – Background. The final response of a patient to antimicrobial treatment depends on a number of different variables. The use of susceptibility endpoints with respect to the antibiotic concentrations achievable in vivo represents the conventional approach to clinical dosing of antimicrobial agents, i.e. by maintaining concentrations above the minimum inhibitory concentration (MIC). Results from animal and clinical studies have shown that it is not necessary to fulfil this condition.

Clinical experience has shown that the success of antimicrobial drugs which inhibit the synthesis of cell wall (betalactams), depends on time when concentrations of drugs exceed MIC. In drugs which inhibit the synthesis of proteins (aminoglycosides), it is more important to achieve as high peak concentrations in plasma as possible. Fluoroquinolones inhibit the synthesis of nucleic acids and may show both types of kinetics.

Conclusions. Considering the microbiological and pharmacokinetic criteria we can predict which antimicrobial drug and what dosage regimen is the most appropriate. On the basis of the literature data we proposed markers to enhance the prediction of clinical outcomes, e.g. time for which drug plasma concentration exceeds MIC ($t_{>MIC}$), ratio between peak plasma concentration of antimicrobial drug and MIC (C_{max}/MIC) and area under the inhibitory curve (AUC).

With proper employment of markers for the prediction of the effect of an antimicrobial drug we contribute to more successful and rational use and, probably, to a slower development of resistant organisms.

postopek za pridobivanje penicilina iz kultur *Penicillium notatum* (1).

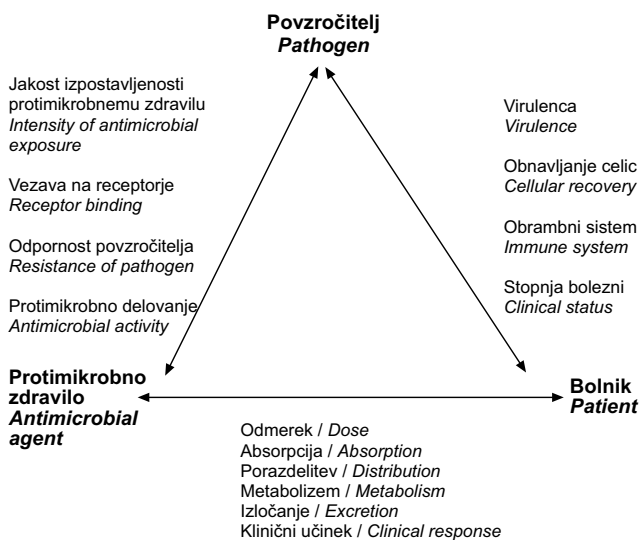
Danes imamo na voljo veliko različnih protimikrobnih zdravil. Še vedno prevladujejo zdravila, ki so bila izolirana iz različnih vrst mikroorganizmov ali njihovi polysintetični derivati (penicilini, cefalosporini, aminoglikozidi, glikopeptidi, tetraciklini), v zadnjih dveh desetletjih pa so na voljo tudi nova zdravila, pridobljena s kemijsko sintezo (novejši makrolidi, kinoloni) (2). Tabela 1 prikazuje mesta in mehanizme delovanja protimikrobnih zdravil.

Tab. 1. Mesta in mehanizmi delovanja protimikrobnih zdravil (1, 2).

Tab. 1. Sites and mechanisms of actions of antimicrobial agents (1, 2).

Celična stena (zaviranje gradnje peptidoglikanov) Cell wall (inhibition of peptidoglycan formation)	Celična membrana (prekinitev celične membrane) Cell membrane (disruption of cell membrane)	Ribosom (zaviranje sinteze celičnih proteinov) Ribosome (inhibition of protein synthesis)	Nukleinska kislina (zaviranje sinteze nukleinskih kislin) Nucleic acid (inhibition of nucleic acid synthesis)
penicilini / penicillins cefalosporini / cephalosporins karbapenemi / carbapenems monobaktami / monobactams fosfomicin / fosfomycin cikloserin / cycloserine bacitracin isoniazid etambutol / ethambutol vankomicin / vancomycin teikoplanin / teicoplanin	polimiksini / polymyxins amfotericin B / amphotericin B nistatin / nystatin	kloramfenikol / chloramphenicol tetraciklini / tetracyclines makrolidi / macrolides klindamicin / clindamycin aminoglikozidi / aminoglycosides spektinomycin / spectinomycin	rifampin griseofulvin kinoloni / quinolones pirazinamid / pyrazinamide sulfonamidi / sulfonamides trimetoprim / trimethoprim imidazoli / imidazoles triazoli / triazoles

Učinkovitost zdravljenja s protimikrobnimi zdravili je odvisna od številnih dejavnikov (sl. 1), med katerimi so najpomembnejši vrsta povzročiteljev, občutljivost povzročiteljev na uporabljeno protimikrobno zdravilo, odmerek protimikrobnega zdravila, časovni presledek med dvema odmerkoma in trajanje zdravljenja. Na rezultat zdravljenja vplivata tudi celotna obrambna sposobnost bolnika, delno pa poantibiotični učinek zdravila (3, 4).



Sl. 1. Medsebojno vplivanje protimikrobnega zdravila, povzročitelja in bolnika (4, 5).

Fig. 1. The interrelationships among the antimicrobial, the host and the pathogen (4, 5).

Pri klasičnem načinu izbire najprimernejšega odmerjanja protimikrobnih zdravil upoštevamo občutljivost povzročiteljev na izbrano zdravilo in koncentracijo zdravila *in vivo* ter predlagamo odmerjanje v takih časovnih presledkih, da je koncentracija zdravila v organizmu ves čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) (5). Poskusi na živalih in klinične raziskave so pokazali, da za uspešnost zdravljenja ni nujno, da je ta pogoj izpolnjen (3-5).

Glede na stopnjo baktericidnosti v osnovi ločimo dve vrsti protimikrobnih zdravil:

- zdravila, pri katerih je stopnja baktericidnosti odvisna od koncentracije zdravila (z večanjem koncentracije zdravila se večja tudi hitrost uničevanja mikroorganizmov); takšna zdravila so aminoglikozidi;

- zdravila, pri katerih stopnja baktericidnosti ni odvisna od koncentracije zdravila (ko je koncentracija zdravila nad MIK, se z večanjem koncentracije zdravila hitrost uničevanja mikroorganizmov ne povečuje); značilni predstavniki so beta-laktamski antibiotiki (3, 6).

Takšna razdelitev je samo orientacijska, saj imajo fluorokinoloni, katerih protimikrobni učinek je posledica zaviranja sinteze nukleinskih kislin, lastnosti obeh skupin. Stopnja baktericidnosti je pri njih odvisna od vrste mikroorganizmov (6).

Na osnovi mest in mehanizmov delovanja ne moremo zanesljivo predvidevati, kakšna je stopnja baktericidnosti protimikrobnega zdravila, poleg tega pa je možno, da imajo protimikrobna zdravila še nepoznane mehanizme delovanja. Stopnjo baktericidnosti določimo iz krivulje, ki prikazuje število preživelih bakterij v odvisnosti od časa (3).

Mikrobiološki parametri

Mikrobiološki parametri so kazalci občutljivosti mikroorganizmov na protimikrobna zdravila (3).

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK)

MIK je najmanjša koncentracija protimikrobnega zdravila, ki po 18 ali 24 urah izpostavljenosti prepreči rast mikroorganizmov pri temperaturi 35 do 37° C. Za testiranje uporabljamo standardni vzorec kulture mikroorganizmov z 10^4 do 10^5 enotami, ki lahko tvorijo kolonije. MIK je merilo za bakteriostatično aktivnost zdravila. Glede na stopnjo zaviranja rasti mikroorganizmov določimo MIK_{50} , MIK_{75} , MIK_{90} ali MIK_{100} , kjer dosežemo 50-, 75-, 90- ali 100-odstotno inhibiranje rasti mikroorganizmov. Najpogosteje se uporablja MIK_{90} (3, 4).

Minimalna baktericidna koncentracija (MBK)

MBK je najmanjša koncentracija protimikrobnega zdravila, ki povzroči uničenje mikroorganizmov oziroma jih v začetni kulturi ob standardnih pogojih preživi do 0,01%. Pri baktericidnih zdravilih so si vrednosti MIK in MBK podobne. Pri bakteriostatičnih protimikrobnih zdravilih, kot so npr. makrolidi, pa so MBK znatno večje kot MIK (3, 5).

Serumski inhibitorni titer (SIT) in serumski baktericidni titer (SBT)

SIT in SBT sta določena iz vzorca seruma bolnika, ki prejema protimikrobno zdravilo. SIT in SBT sta merili za inhibitorni in baktericidni učinek bolnikovega seruma (3).

Farmakokinetični parametri

Poznavanje mikrobioloških parametrov za napovedovanje, kako uspešno bo zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, ne za-

došča. S pomočjo farmakokinetičnih parametrov predvidimo, kako se spreminja koncentracija zdravila v plazmi oziroma na mestu okužbe. Razporeditev zdravila po organizmu je odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila in fiziološko-patoloških lastnosti bolnika (3-5). Pri večini protimikrobnih zdravil velja, da je koncentracija zdravila v večini organov približno enaka koncentraciji zdravila v plazmi. Izjema so makrolidi in fluorokinoloni, pri katerih je koncentracija zdravila v tkivih lahko več kot 10-krat večja kot v plazmi (7, 8).

Največja plazemska koncentracija v stacionarnem stanju (C_{\max}^{ss})

Največja plazemska koncentracija zdravila je odvisna od odmerka, sheme odmerjanja (način dajanja zdravila, čas med dvema odmerkoma) in farmakokinetičnih lastnosti zdravila (3, 9). Pri zdravilih, ki se v času med dvema odmerkoma ne izločijo v celoti, upoštevamo največjo plazemsko koncentracijo v stacionarnem stanju, to je takrat, ko je količina izločenega zdravila v času med dvema odmerkoma enaka količini vnesenega zdravila (sl. 2).

Pri večkratnem intravenskem dajanju zdravila velja:

$$(1) \quad C_{\max}^{ss} = \frac{D \cdot F}{V_d \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}$$

C_{\max}^{ss} = največja plazemska koncentracija v stacionarnem stanju (maximum steady state plasma concentration)

D = enkratni odmerek zdravila (size of one dose)

F = biološka uporabnost (bioavailability)

V_d = volumen porazdelitve (volume of distribution)

k_{el} = konstanta hitrosti izločanja (elimination rate constant)

τ = časovni presledek med dvema odmerkoma (dosing interval)

Konstanta hitrosti izločanja je z biološkim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) povezana z enačbo:

$$(2) \quad K_{el} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Čas, ko je plazemska koncentracija nad določeno vrednostjo ($t_{>C_p}$)

Čas $t_{>C_p}$ izračunamo na naslednji način:

$$(3) \quad t_{>C_p} = \frac{\ln C_{\max}^{ss} - \ln C_p}{k_{el}}$$

$t_{>C_p}$ = čas, ko je plazemska koncentracija v plazmi nad določeno vrednostjo (time during which plasma concentrations remain above a given value)

C_{\max}^{ss} = največja plazemska koncentracija v stacionarnem stanju (maximum steady state plasma concentration)

C_p = mejna plazemska koncentracija (borderline plasma concentration)

k_{el} = konstanta hitrosti izločanja (elimination rate constant)

Površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (PPK)

PPK je merilo za količino absorbiranega zdravila. PPK je odvisna tako od odmerka, pa tudi od hitrosti izločanja zdravila iz organizma (3, 10).

PPK izračunamo z enačbo:

$$(4) \quad PPK_{0-\tau} = \frac{D \cdot F}{k_{el} \cdot V_d}$$

$PPK_{0-\tau}$ = površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v času med dvema odmerkoma ($AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve during dosing interval)

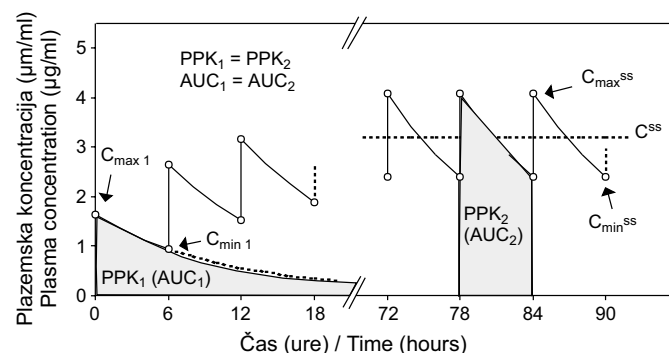
τ = časovni presledek med dvema odmerkoma (dosing interval)

D = enkratni odmerek zdravila (size of one dose)

F = biološka uporabnost (bioavailability)

V_d = volumen porazdelitve (volume of distribution)

k_{el} = konstanta hitrosti izločanja (elimination rate constant)



PPK = površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (AUC = area under the plasma concentration-time curve)

$C_{\max 1}$ = največja koncentracija po prvem odmerku (maximum plasma concentration after the first dose)

$C_{\min 1}$ = najmanjša koncentracija po prvem odmerku (minimum plasma concentration after the first dose)

C_{\max}^{ss} = največja koncentracija v stacionarnem stanju (maximum steady state plasma concentration)

C_{\min}^{ss} = najmanjša koncentracija v stacionarnem stanju (minimum steady state plasma concentration)

C^{ss} = povprečna koncentracija v stacionarnem stanju (mean steady state plasma concentration)

Sl. 2. Plazemska koncentracija v odvisnosti od časa po intravenskem dajanju enakih odmerkov zdravila v enakih časovnih presledkih. PPK pri enkratnem odmerku je enaka PPK v času enega presledka odmerjanja v stacionarnem stanju (11).

Fig. 2. A plot of plasma concentration versus time following intravenous administration of equal doses of a drug at equal time intervals. AUC after a single dose is the same as AUC during one dosing interval in steady state (11).

Koeficient tkivne porazdelitve (R_t)

Iz R_t sklepamo na stopnjo kopičenja zdravila v tkivih, ki jih opazujemo. Pomemben je za napovedovanje učinkovitosti protimikrobnega zdravila v posameznih organih ali tkivih (3). Za R_t velja:

$$(5) \quad R_t = \frac{C_t^{ss}}{C_p^{ss}}$$

R_t = koeficient tkivne porazdelitve (tissue partition coefficient)

C_t^{ss} = tkivna koncentracija v stacionarnem stanju (steady state tissue concentration)

C_p^{ss} = plazemska koncentracija v stacionarnem stanju (steady state plasma concentration)

Poantibiotični učinek (PAU)

Poantibiotični učinek pomeni nadaljnje zaviranje bakterijske rasti po prekinitvi izpostavljenosti protimikrobnim zdravilom in tudi potem, ko zdravila v plazmi ne moremo več dokazati. Poantibiotični učinek je praviloma bolj izrazit *in vivo*. Čeprav ga lahko opazimo pri skoraj vseh protimikrobnih zdravilih, je

močneje izražen pri tistih, ki zavirajo sintezo proteinov, sintezo DNK ali sintezo RNK (aminoglikozidi, fluorokinoloni, metronidazol, kloramfenikol, rifampicin, trimetoprim). Pri betalaktamih, glikopeptidih in karbapenemih je odvisen od vrste povzročiteljev. Študije na živalih so pokazale, da je poantibiotski učinek odvisen tudi od števila levkocitov, kar je pomembno pri odmerjanju protimikrobnih zdravil pri nevotropnih bolnikih (3, 4).

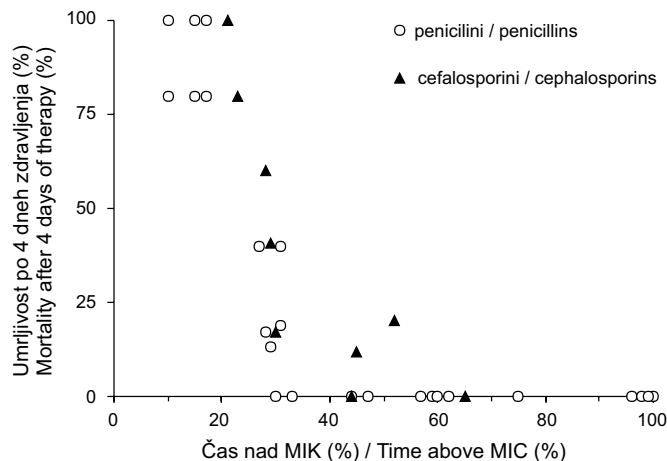
Indeksi učinkovitosti protimikrobnega zdravljenja

Za optimizacijo protimikrobnega zdravljenja lahko uporabljamo vsako metodo, ki predvideva spremembe med C_{\max}^{ss} in C_{\min}^{ss} (10). S povezovanjem mikrobioloških in farmakokinetičnih parametrov pa lahko, da bi predvideli klinični uspeh zdravljenja s protimikrobnimi zdravili, izračunamo t. i. indekse učinkovitosti (3–5).

Čas, ko je plazemska koncentracija nad MIK ($t_{>MIK}$)

Pri zdravljenju s penicilinom je prevladovalo mnenje, da mora biti koncentracija prostega zdravila v plazmi ves čas nad MIK. Toda že leta 1949 je Tompsett s sodelavci napisal: »Kljub dejstvu, da je kontinuirano zdravljenje s penicilinom očitno zelo učinkovito, ni dokaza, da je takšen način zdravljenja najbolj primeren ali najbolj praktičen« (12).

Poskusi na živalih so pokazali, da je čas, ko koncentracija presega MIK, najpomembnejši dejavnik za uspeh zdravljenja z betalaktamskimi antibiotiki (sl. 3). To je pri antibiotikih, pri katerih stopnja baktericidnosti ni odvisna od razmerja med koncentracijo zdravila in MIK, imajo pa kratkotrajšen poantibiotski učinek. Betalaktamske antibiotike torej uvrščamo med protimikrobnna zdravila, pri katerih je klinični učinek odvisen od časa, ko je koncentracija zdravila nad MIK (»time dependant«) (13, 14).



Sl. 3. Razmerje med časom, ko koncentracija betalaktamskega antibiotika v plazmi presega MIK, in preživetjem živali, okuženih s *S. pneumoniae*. Preživetje živali je zelo majhno, če je čas, ko koncentracija presega MIK, 25% ali manj. Če je čas, ko koncentracija presega MIK, 40% ali več, je preživetje 80% ali več (15).

Fig. 3. Relationship between the time when plasma levels of beta-lactams exceed the MIC and survival in animals infected with *S. pneumoniae*. When the time above the MIC is 25% or less, the survival of infected animals is very low. Once the time above the MIC is 40% or higher, the survival rate is 80% or more (15).

Kljub podobnemu mehanizmu delovanja se betalaktamski antibiotiki razlikujejo po priporočenem $t_{>MIC}$. Raziskave, pri katerih so živali z okužbami dihal zdravili z različnimi betalaktamskimi antibiotiki, so pokazale, da je za ozdravitev potrebna takšna shema odmerjanja karbapenemskih antibiotikov, pri kateri je od 20% do 40% časa koncentracija zdravila v plazmi nad MIK. Pri penicilinih je priporočljivo, da je $t_{>MIC}$ od 30% do 50%, pri cefalosporinih pa od 40% do 66% (16).

Čas, ko je plazemska koncentracija zdravila nad MIK, izračunamo z enačbo:

$$(6) \quad t_{>MIC} = \frac{\ln C_{\max}^{ss} - \ln MIK}{k_{el}}$$

$t_{>MIC}$ = čas, ko je plazemska koncentracija nad MIK (time when plasma levels exceed the MIC)

C_{\max}^{ss} = največja plazemska koncentracija v stacionarnem stanju (maximum steady state plasma concentration)

MIK = minimalna inhibitorna koncentracija (MIC = minimum inhibitory concentration)

k_{el} = konstanta hitrosti izločanja (elimination rate constant)

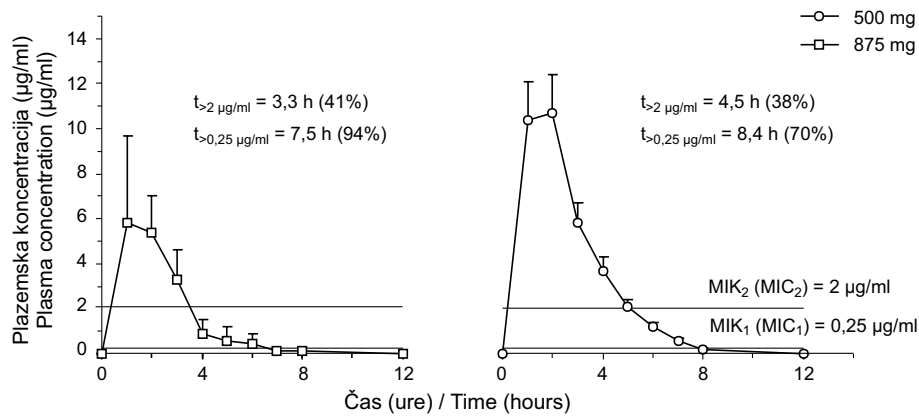
Ker je biološki razpolovni čas pri penicilinih, cefalosporinih, monobaktamih in karbapenemih večinoma med 0,5 ure in 2 urama, betalaktamske antibiotike odmerjamo praviloma trikrat ali štirikrat na dan. V klinični praksi se lahko enkrat na dan odmerjajo samo betalaktami z daljšim biološkim razpolovnim časom, npr. cefiksimum ($t_{1/2}$ je od 3 do 4 ure) in ceftriakson ($t_{1/2}$ je od 6 do 9 ur) (12). Zaradi enostavnjega jemanja se je dvakratno odmerjanje na dan uveljavilo pri amoksicilinu, večinoma v kombinaciji s klavulansko kislino. V klinični raziskavi so pri zdravljenju bolnikov z okužbami spodnjih dihal potrdili skoraj enak klinični uspeh pri trikratnem (500 mg amoksicilina in 125 mg klavulanske kisline) in pri dvakratnem (875 mg amoksicilina in 125 mg klavulanske kisline) odmerjanju na dan (17). Tudi klinični študiji, v katerih so otroke z okužbami spodnjih dihal in okužbami srednjega ušesa zdravili z amoksicilinom in klavulansko kislino v obliki sirupa, sta pokazali enak uspeh zdravljenja pri odmerjanju dvakrat ali trikrat na dan (18, 19). Zanimivo je, da nekateri avtorji opisujejo manj stranskih učinkov pri jemanju kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline dvakrat na dan (19). Verjetno je to posledica manjše skupne količine zaužite klavulanske kisline, ki povzroča neželene učinke. Dvakrat na dan odmerjamo tudi cefaklor v tabletah s podaljšanim sproščanjem (20, 21).

Še vedno pa ostaja vprašanje, ali je odmerjanje dvakrat na dan enako učinkovito kot odmerjanje trikrat na dan pri bolnikih, pri katerih so povzročitelji manj občutljivi na amoksicilin. V tem primeru je možno, da je čas, ko koncentracija amoksicilina v plazmi presega MIK, krajši od 40% (sl. 4).

Razmerje med C_{\max}^{ss} in MIK (C_{\max}^{ss}/MIK)

Aminoglikozide uporabljamo za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo po Gramu negativne aerobne bakterije, že več kot pet desetletij (24). Zaradi razmeroma pogostih hudih neželenih učinkov (nefrotoksičnost, ototoksičnost) jih vedno pogosteje nadomeščamo s fluorokinoloni in novimi betalaktamskimi antibiotiki, ki so za bolnika veliko bolj varni (25). Ugotovitev, da je baktericidni učinek aminoglikozidov odvisen od razmerja C_{\max}^{ss}/MIK (»concentration dependant«) in želja, da bi bilo zdravljenje z aminoglikozidi za bolnike bolj sprejemljivo, sta vodili do odmerjanja aminoglikozidov enkrat na dan (25, 26).

Po parenteralnem dajanju se aminoglikozidi z glomerulno filtracijo izločajo v urin. V proksimalnem delu ledvičnega tubula se absorbirajo in kopičijo v lizosomih tubularnih celic. Če se v času do naslednjega odmerka aminoglikozidi v celoti ne izloči iz lizosomov, se le-ti povečujejo, kar ob nadaljnjem ko-



Sl. 4. Krivulji srednje plazemske koncentracije amoksicilina v odvisnosti od časa v stacionarnem stanju po dajanju odmerka po 500 mg trikrat na dan ali po 875 mg dvakrat na dan (22, 23).

Fig. 4. Mean steady state plasma concentration-time curve for amoxicillin after administration of a dose of 500 mg three times daily or a dose of 875 mg twice daily (22, 23).

pičenju aminoglikozida v lizosomih povzroči njihov razpad. Pri tem se sprostijo proteolitični encimi, ki povzročijo propad celic in okvaro ledvične funkcije. Mehanizem toksičnega delovanja na slušni in ravnotežni organ ni v celoti pojasnjen, verjetno pa gre v osnovi za podoben mehanizem kot pri ledvičnih celicah. Aminoglikozide običajno dajemo v dveh ali treh odmerkih na dan. Z odmerjanjem enkrat na dan pa želimo podaljšati čas, v katerem se iz celic izloča aminoglikozid, s tem pa se zmanjša nevarnost za njihovo okvaro (26, 27).

Najugodnejše razmerje C_{max}^{ss}/MIC , pri katerem je dosežena optimalna baktericidna aktivnost in pri katerem ne prihaja do ponovne rasti bakterij, še ni bilo nedvoumno ugotovljeno. Iz podatkov, pridobljenih v poskusih, pa sklepamo, da mora biti pri aminoglikozidih razmerje C_{max}^{ss}/MIC vsaj 8:1 do 10:1 (26). Podobno kot pri aminoglikozidih so tudi pri fluorokinolonih *in vitro* raziskave s po Gramu negativnimi aerobnimi bacili in s *S. aureus* pokazale, da 8- do 10-kratne koncentracije nad MIK zagotavljajo klinično uspešno zdravljenje in preprečijo razvoj na fluorokinolone odpornih subpopulacij mikroorganizmov (28).

Poskusi na živalih so pokazali enako ali boljšo učinkovitost odmerjanja aminoglikozidov enkrat na dan v primerjavi z odmerjanjem večkrat na dan. Okvara ledvic je bila pri odmerjanju enkrat na dan manjša ali enaka kot pri večkratnih odmerkih. Manj je podatkov o ototoksičnosti (29).

Na osnovi objavljenih kliničnih raziskav, v katerih so bolnike zdravili z aminoglikozidi, in metaanaliz lahko zaključimo, da je odmerjanje aminoglikozidov enkrat na dan enako ali nekoliko bolj uspešno (bakteriološko in klinično) kot odmerjanje večkrat na dan. Raziskave so potrdile, da je pri odmerjanju enkrat na dan nekoliko manjša nefrotoksičnost, a razlika ni vedno statistično pomembna. Ocenjevanje okvare sluha in ravnotežja je bolj zapleteno zaradi neenotne metodologije. Dosedanje raziskave niso pokazale razlik med bolniki, ki so jih zdravili z aminoglikozidi enkrat oziroma večkrat na dan (30-36).

Površina pod inhibitorno krivuljo (PPIK)

Po mnenju večine avtorjev se je »idealnemu« indeksu, ki bi lahko veljal za vsa protimikrobna zdravila, najbolj približal indeks PPIK, za katerega so ugotovili, da pri vrednosti 125 ali več za cefalosporine, kinolone in aminoglikozide napoveduje uspešno odstranitev po Gramu negativnih bakterijskih povzročiteljev (5). Slika 5 prikazuje uspešnost zdravljenja bolnikov s pljučnico z različnimi odmerki ciprofloksacina.

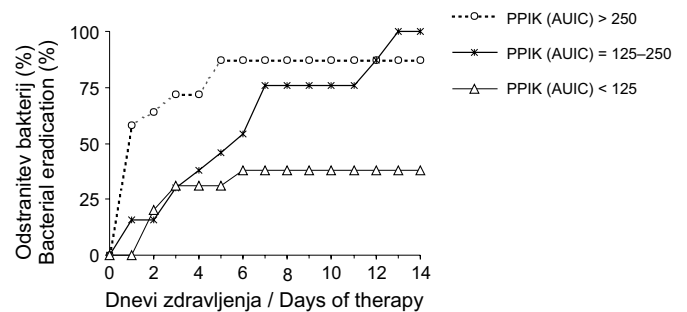
Izračun indeksa temelji na 24-urnem presledku v stacionarnem stanju*. Izračun temelji na podatkih o koncentraciji zdravila v plazmi *in vivo* in občutljivosti povzročiteljev *in vitro*. Ob tem velja poudariti, da ti izračuni veljajo ob predpostavki, da je koncentracija zdravila na mestu vnetja enaka koncentraciji v plazmi.

PPIK izračunamo z enačbo:

$$(7) \quad PPIK_{0-24h} = \frac{PPK_{0-24h}}{MIK}$$

PPK_{0-24h} = površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v času od 0 do 24 ur v stacionarnem stanju (AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours in steady state)

MIK = minimalna inhibitorna koncentracija (MIC = minimum inhibitory concentration)



Sl. 5. Odvisnost med odstranitvijo bakterij in površino pod inhibitorno krivuljo (PPIK). Podatki o mikrobiološkem ozdravljenju se nanašajo na 64 bolnikov s pljučnico, ki so jih intravensko zdravili s ciprofloksacinom (37).

Fig. 5. Bacterial eradication versus area under the inhibitory curve (PPIK). Data for determining microbiological cure were obtained from 64 evaluable patients receiving *i.v.* ciprofloxacin for pneumonia (37).

Klinične izkušnje pri zdravljenju bolnikov z bolnišnično pljučnico so pokazale, da izbira odmerjanja protimikrobnega zdravila, pri katerem je PPIK nad 125, napoveduje ugoden izid zdravljenja, hkrati pa se lahko zmanjša možnost za razvoj na protimikrobna zdravila odpornih bakterij (38). Upoštevanje farmakokinetičnih in mikrobioloških podatkov torej ne zagotavlja samo kar najbolj učinkovitega zdravljenja, pač pa verjetno prispeva, da se manjkrat pojavljajo na protimikrobna zdravila odporne subpopulacije povzročiteljev (39).

Zaključki

Cilj racionalne uporabe protimikrobnih zdravil je ozdravitev bolnika in preprečevanje razvoja na uporabljeno zdravilo odpornih mikroorganizmov. Številni avtorji so predlagali nači-

* Nekateri avtorji menijo, da je za izračun indeksa PPIK potrebno upoštevati samo PPK v času, ko koncentracija protimikrobnega zdravila presega MIK. Zaradi večje preglednosti pa se večinoma za izračun PPIK uporablja PPK v stacionarnem stanju v času 24 ur.

ne, kako lahko z upoštevanjem farmakokinetičnih podatkov zdravila in občutljivosti povzročiteljev predvidimo uspeh zdravljenja in prispevamo k optimizaciji protimikrobnega zdravljenja. Čeprav (še) ni univerzalnega indeksa učinkovitosti, prevladuje mnenje, da je za betalaktamske antibiotike najprimernejši čas, ko je koncentracija zdravila nad MIK, razmerje med največjo koncentracijo zdravila in MIK je pomembno za aminoglikozide, za optimizacijo uporabe fluorokinolonov pa je najbolj uporabno razmerje PPK/MIK oz. indeks PPIK. Upoštevanje indeksov učinkovitosti prispeva k optimizaciji odmerjanja protimikrobnih zdravil predvsem tako, da prispeva k izračunu najprimernejših odmerkov, ki zagotavljajo klinično ozdravitev bolnikov, hkrati pa verjetno tudi k upočasnitvi razvoja na protimikrobna zdravila odpornih mikroorganizmov.

Literatura

- Utrecht J, Walmsley SL. Principles of antimicrobial therapy. In: Kalant H, Roschlau WHE eds. Principles of medical pharmacology. 6th ed. New York: Oxford University Press, 1998: 647-55.
- Greenwood D. Modes of action. In: O'Grady F, Lambert HP, Finch RG, Greenwood D eds. Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 10-22.
- Sanchez-Navarro A, Recio MMS. Basis of anti-infective therapy: pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 289-304.
- Li RC, Zhu M, Schentag JJ. Achieving an optimal outcome in the treatment of infections: the role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 1-16.
- Li RC. New pharmacodynamic parameters for antimicrobial agents. Int J Antimicrob Agents 2000; 13: 229-35.
- Garraffo R, Dellamonica P, Drugeon HB, Etesse H, Lalapal P. A new approach to optimal antibiotic dosage regimen by coupling pharmacokinetics and killing curve parameters. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1990; 12: 325-32.
- Niederman MS. Role of quinolones in treatment of pneumonia and acute exacerbations of chronic bronchitis. Infectious Diseases in Clinical Practice 1998; 7: Suppl 3: S206-10.
- Rodvold KA, Piscitelli SC. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions, and safety. Clin Infect Dis 1993; 17: Suppl 1: S192-9.
- Turnidge JD. Prediction of antibiotic dosing intervals from *in vitro* susceptibility, pharmacokinetics and post-antibiotic effect: theoretical considerations. Scand J Infect Dis Suppl 1990; 74: 137-41.
- Dosage regimen design. In: Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics... including clinical applications. 5th ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1999: 349-72.
- Pharmacokinetics of multiple dosing. In: Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics... including clinical applications. 5th ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1999: 270-95.
- Rubinstein E, Lang R. Once-a-day beta-lactam antibiotic administration. J Clin Pharmacol 1992; 32: 711-5.
- Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J Infect Dis 1988; 158: 831-47.
- Dalhoff A, Ullmann U. Correlation between pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of antibacterial agents in animal models. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 479-87.
- Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25: 213-7.
- Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. J Chemother 1997; 9: Suppl 3: 38-44.
- Balagos AA, Rodriguez-Gomez G, Nasnas R et al. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. Int J Clin Pract 1999; 53: 325-30.
- Cook RC, Zachariah J, Cree F, Harrison HE. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate ('Augmentin-Duo' 400/57) in mild to moderate lower respiratory tract infection in children. Br J Clin Pract 1996; 50: 125-8.
- Damrikarnlert L, Jauregui AC, Kzadri M. Efficacy and safety of amoxicillin/clavulanate (Augmentin) twice daily versus three times daily in the treatment of acute otitis media in children. J Chemother 2000; 12: 79-87.
- Cole P. Pharmacologic and clinical comparison of cefaclor in immediate-release capsule and extended-release tablet forms. Clin Ther 1997; 19: 617-25.
- Cazzola M, Di Perna F, Boveri B, Di Marco F, Diamare F, Centanni S. Interrelationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefaclor advanced formulation in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. J Chemother 2000; 12: 216-22.
- Lode H. Amoxicillin/clavulansäure (875/125 mg). Neue pharmacodynamische Aspekte. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 1459-61.
- Reed MD. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 949-54.
- Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides - 50 years on. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 597-603.
- Beović B. Odmerjanje aminoglikozidov enkrat na dan. Zdrav Vestn 1997; 66: 247-51.
- Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 677-86.
- Beaucaire G. Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides equally? Clinical Microbiology and Infections 2000; 6: 357-62.
- Andes DR, Craig WA. Pharmacodynamics of fluoroquinolones in experimental models of endocarditis. Clin Infect Dis 1998; 27: 47-50.
- Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose: an improvement to current practice or a repeat of previous errors? Drugs 1996; 52: 344-70.
- Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 650-5.
- Freeman CD, Strayer AH. Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. Pharmacotherapy 1996; 16: 1093-102.
- Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. Am J Health Syst Pharm 1996; 53: 1141-50.
- Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. Ann Intern Med 1996; 124: 717-25.
- Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 645-6.
- Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ 1996; 312: 338-45.
- Barclay ML, Kirkpatrick CM, Begg EJ. Once daily aminoglycoside therapy: is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? Clin Pharmacokinet 1999; 36: 89-98.
- Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-81.
- Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 521-7.
- Schentag JJ, Birmingham MC, Paladino JA. In nosocomial pneumonia, optimizing antibiotics other than aminoglycosides is a more important determinant of successful clinical outcome, and a better means of avoiding resistance. Semin Respir Infect 1997; 12: 278-93.