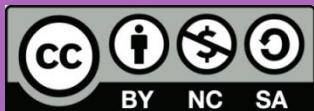


19. GAIA: ERANTZUN FARMAKOLOGIKOAREN ZINETIKA



Lan hau Creative Commons-en Nazioarteko 3.0 lizentziaren mendeko Azterketa-Ez komertzial-Partekatu lizentziaren mende dago. Lizentzia horren kopia ikusteko, sartu <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/> helbidean.

Edukien indizea

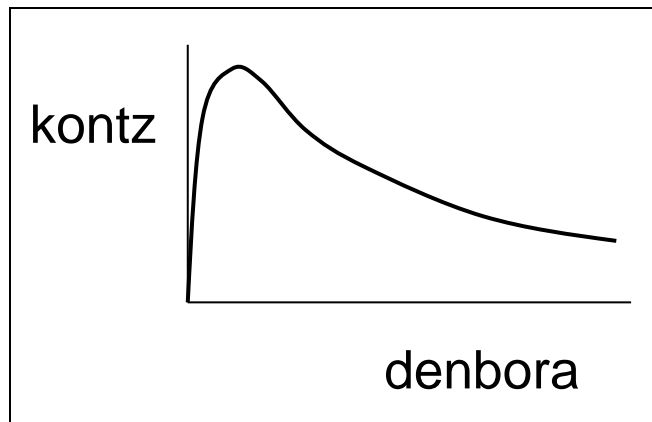
2

- Sarrera: PK-PD erlazioa
- Erantzun farmakologikoaren helburuak farmakozinetikan
- Biofase kontzeptua
- Erantzun farmakologiko motak
- Eredu farmakodinamikoak
- Eredu PK-PD
 - Efektuaren konpartimenduaren eredia
 - Erantzun ez-zuzenen eredia
- Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

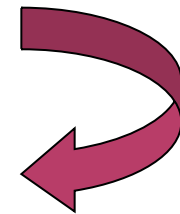
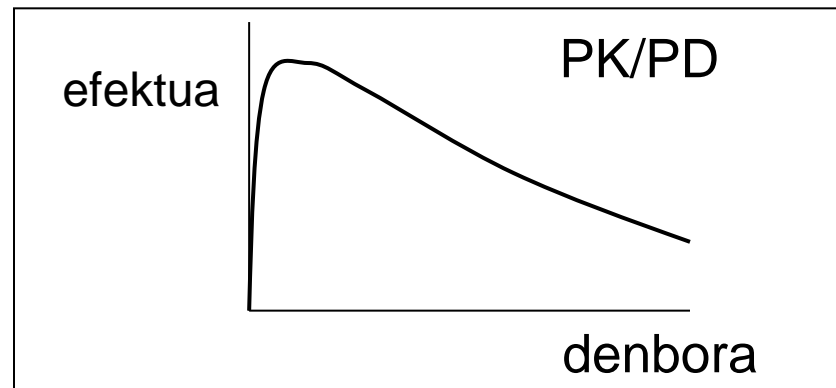
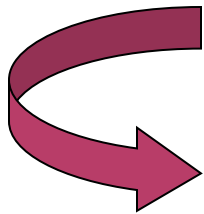
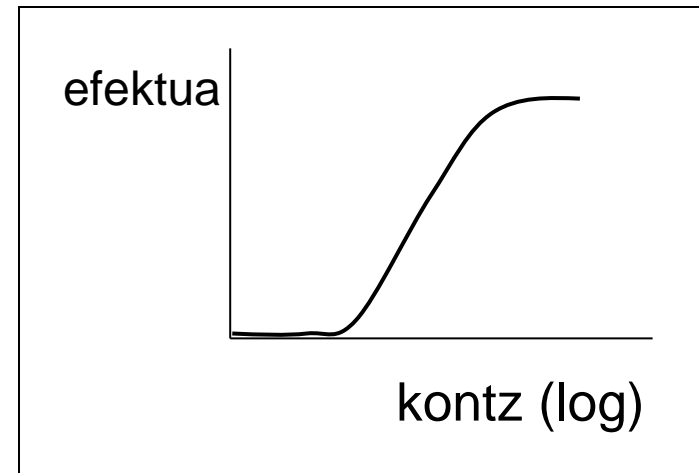
Sarrera: PK/PD erlazioa

3

Farmakozinetika



Farmakodinamia



Erantzun farmakologikoaren helburuak farmakozinetikan

4

- Farmakodinamia: eragite tokiko kontzentrazioen eta erantzun farmakologikoaren intentsitatearen arteko erlazioa
- PK/PD saioak: farmakoaren kontzentrazioa neurtu daiteken gorputzeko tokietan kuantifikatzen dituzte eta hauen eragite tokiko kontzentrazioekin erlazionatzen dituzte

Biofase kontzeptua

5

Biofase: farmako bakoitzak eragina egiten duen tokia.

Izan daiteke:

- Hartzaila / Entzima
- Organoa
- Odola

Erantzun farmakologiko motak

6

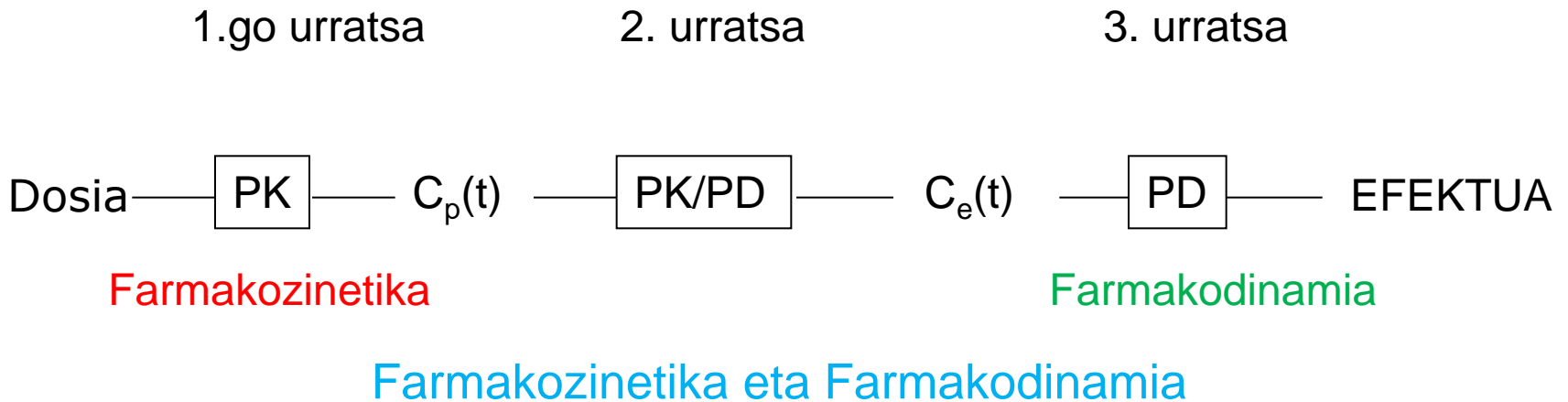
- Apurkakoa: Intentsitatean edo iraupenean aldatzen da biofasean dauden farmako kantitateen arabera: presioa, T^a
- Kuantikoa (dena edo ezer ez): adibidez, hilkortasuna

- Zuzena: adibidez, gorputz tenperatura
- Ez-zuzena: adibidez, diuretiko batek eragindako presioaren jaitsiera

- Itzulgarria
- Itzulezina: adibidez, antibiotikoak eta antineoplasikoak

PK/PD erlazioa

7



$C_p(t)$: Farmakoaren kontzentrazioa plasman t denboran

$C_e(t)$: Farmakoaren kontzentrazioa biofasean t denboran

PK/PD erlazioa

8

- Farmako baten portaera farmakozinetikoaren ezagutza hobetu (eraginaren iraupena, eragin atzeratua, erritmo zirkadianoak,...)
- Metabolito aktiboen presentzia ezagutarazi
- Dosi-erregimenak diseinatu
- Farmakoen arteko elkarrekintzak hobetu ezagutzea

Eredu farmakodinamikoak

9

Biofasean farmakoaren kontzentrazioa kontutan hartuta, farmakobaten erantzun farmakologikoaren intentsitatearen deskribapen enpirikoa hobetzeko, hartzaileen teorian oinarritutako eredu matematikoak



R: hartzailea

F: farmakoa

E: efektua

Eredu farmakodinamikoak

10

- Eredu lineala
- Eredu Log-linealak
- Eragin maximoaren ereduak (E_{max})
- Eredu E_{max} sigmoideoa
- Eredu E_{max} inhibitzailea

Eredu farmakodinamikoak

11

Eredu lineala

Farmakoaren eraginkortasuna biofasean farmakoaren kontzentrazioarekiko proportzionala denean erabili dezakegu

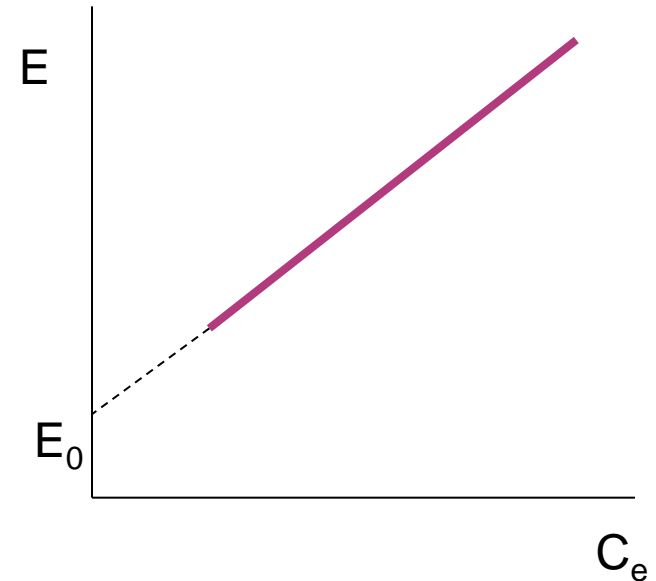
$$E = S \cdot C_e + E_0$$

E: Eraginaren intentsitatea

C_e : Kontzentrazioa biofasean

E_0 : Eraginaren intentsitatea farmako gabe

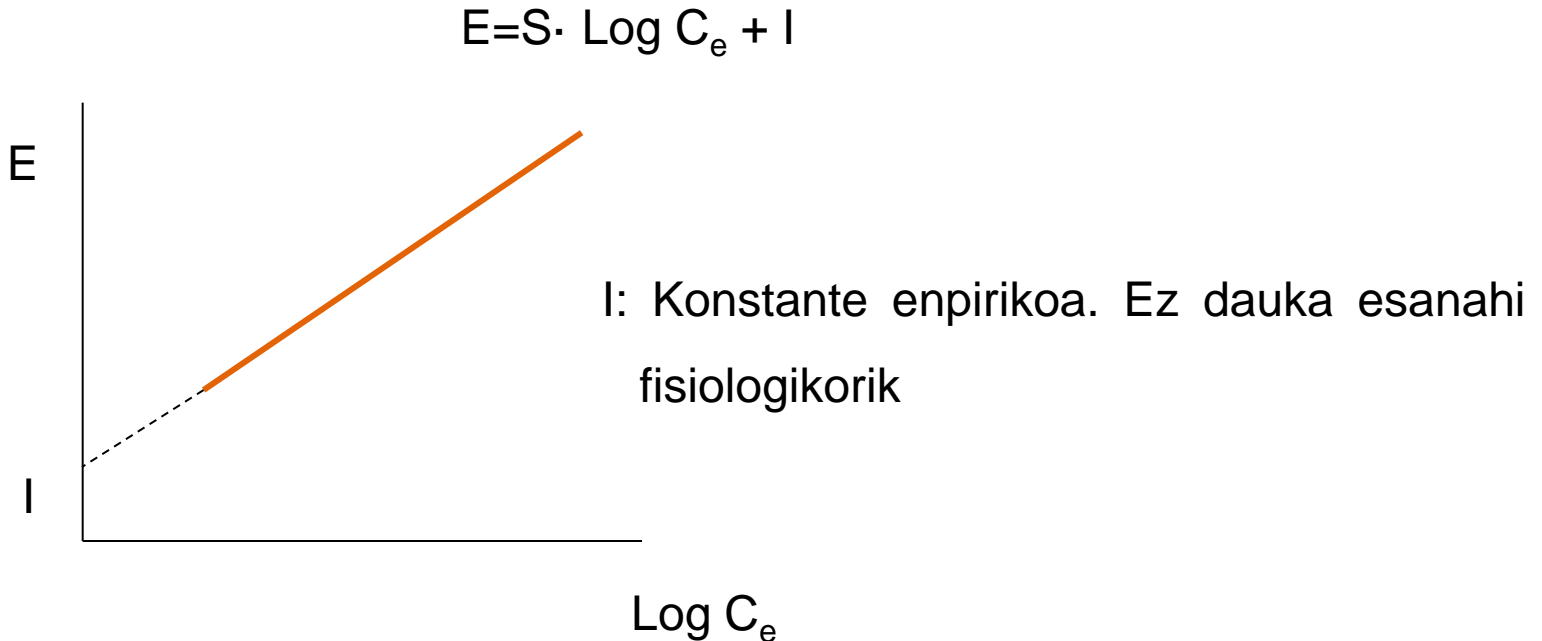
S: malda



Eredu farmakodinamikoak

12

Eredu Log-linealak



Eredu farmakodinamikoak

13

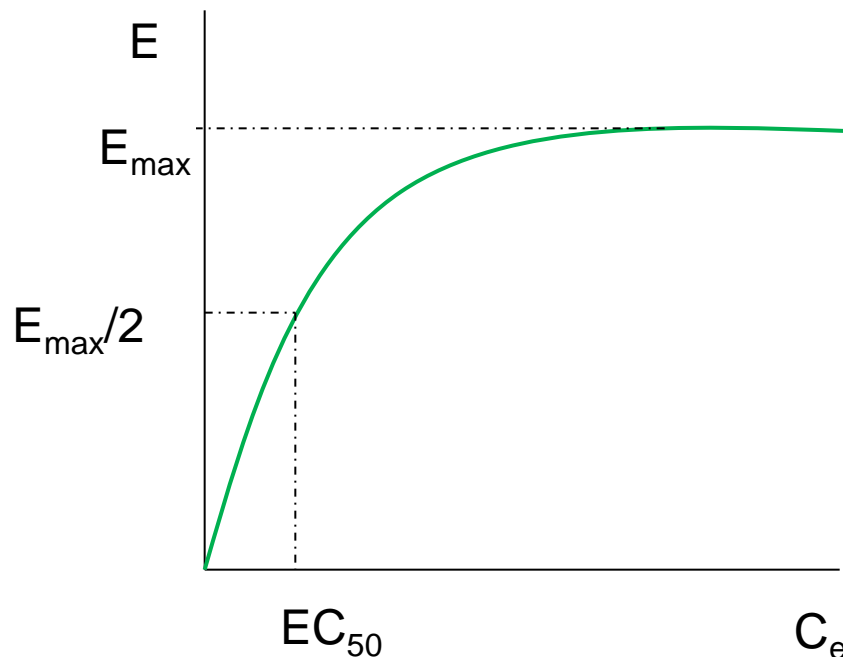
Eragin maximoaren ereduak (E_{max})

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C_e}{EC_{50} + C_e} (+ E_0)$$

E_{max}: Eragin maximoa

EC₅₀: Eragin maximoaren %50 egiten duen farmako kontzentrazioa

E₀: Eragina farmakorik ez dagoenean

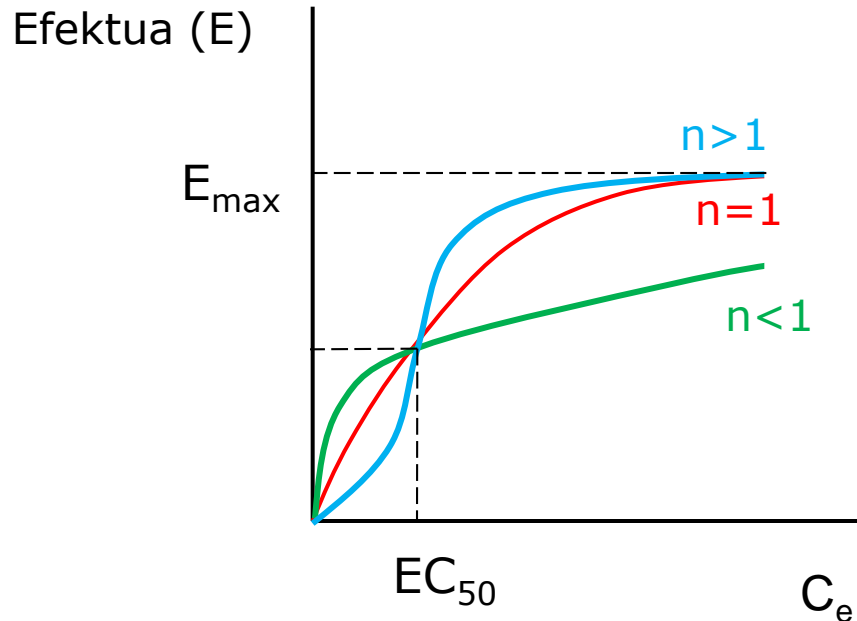


Eredu farmakodinamikoak

14

Emax sigmoidea

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} (+ E_0)$$

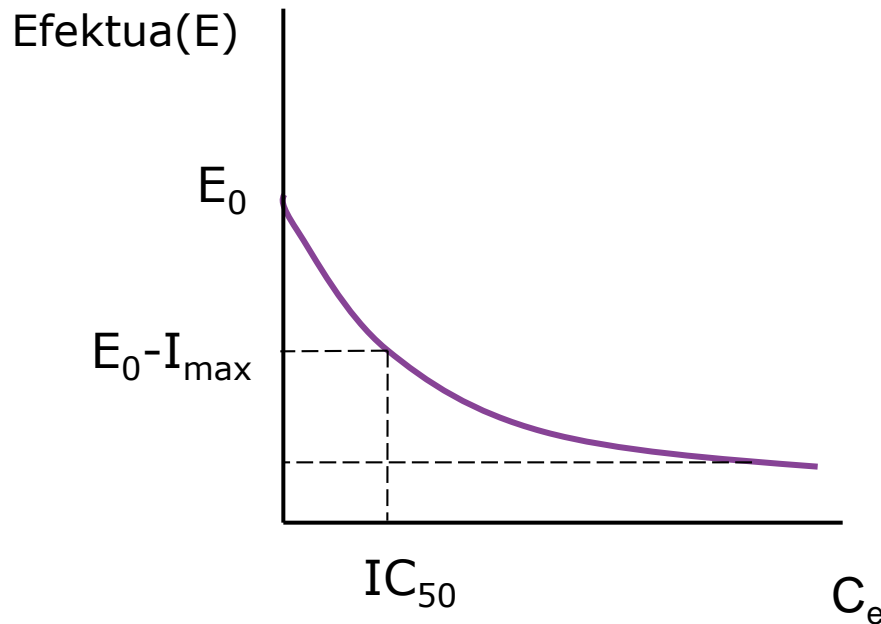


Eredu farmakodinamikoak

15

Eredu Emax inhibitzailea

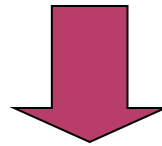
$$E = E_0 - \frac{I_{\max} \cdot C_e}{IC_{50} + C_e}$$



Eredu PK/PD

16

Farmakoaren kontzentrazio plasmaticoen eta eragiten tokian dauden kontzentrazioen arteko erlazioa ezagutzeko erabiltzen diren eredu matematikoak dira, kontzentrazio plasmaticoen eta eragin farmakologikoaren arteko erlazioak ebaluatzeko



Eragite tokian farmakoaren kontzentrazioaren eta eragin farmakologikoaren arteko erlazioa



Eredu PK/PD

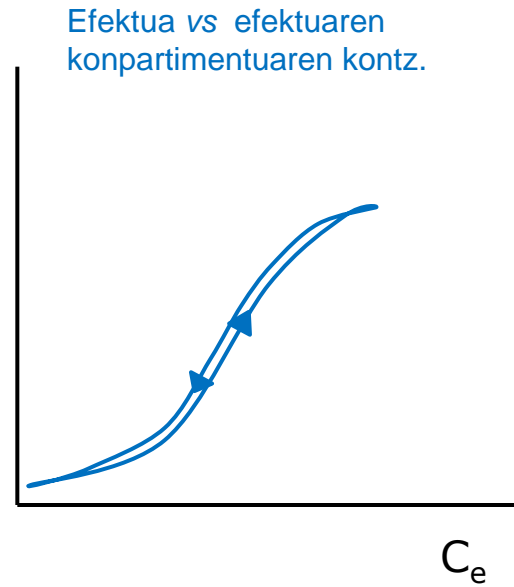
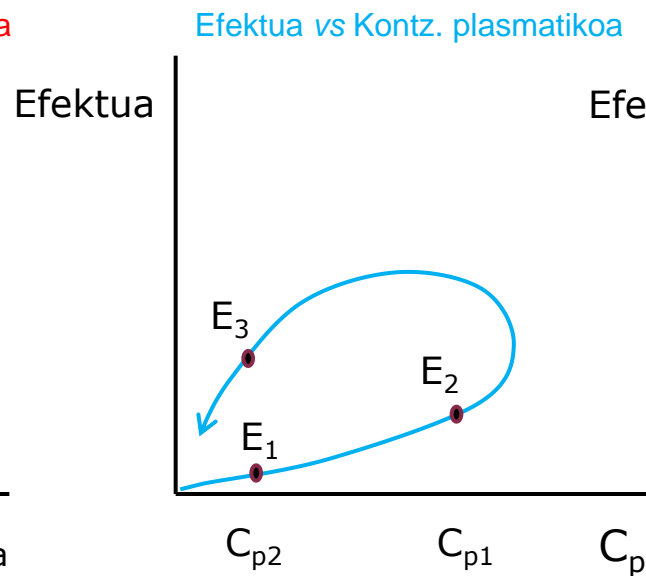
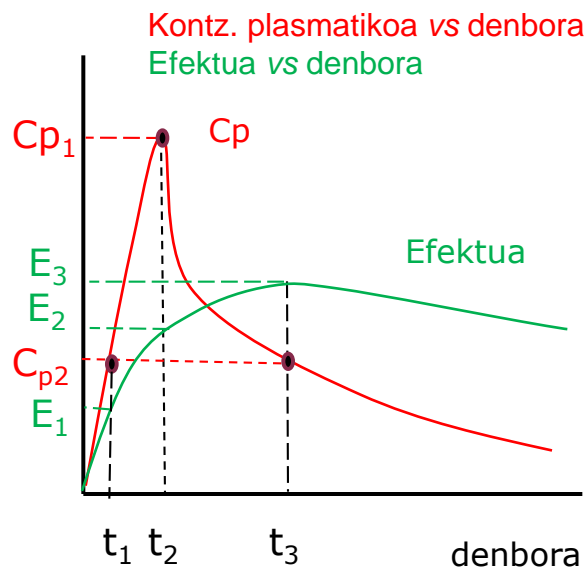
17

1. Efektuaren konpartimentuaren eredua
2. Erantzun ez-zuzenen eredua

Efektuaren konpartimentuaren eredua

18

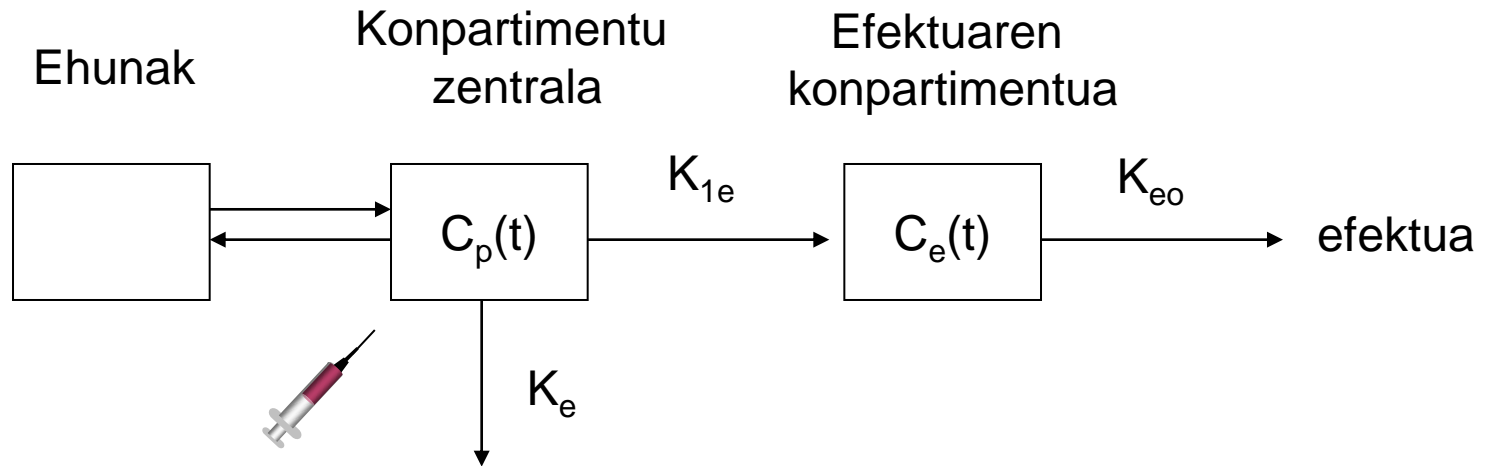
Eredu honen arabera $C_p(t)$ eta $C_e(t)$ -n arteko ezberdintasunak farmakoaren banaketa prozesuan ematen den atzerapenagatik dira, farmakoa plasmatik biofasera heltzeko behar duen denbora. Eredu honek $C_p(t)$ eta erantzunaren arteko atzerapena azaltzen du



C_e : efektuaren konpartimentua (eragin tokia)

Efektuaren konpartimentuaren eredua

19



K_{1e} : banaketa konstantea

K_e : eliminazio konstantea

K_{e0} : oreka konstantea

Efektuaren konpartimentuaren eredua

20

1. go urratsa. $C_e(t)$ eta $C_p(t)$ -n artean erlazioa zehaztu, eredu PK erabiliz

$$C_p(t) = \frac{D}{V} e^{-K_{el} \cdot t}$$

$$C_e(t) = \frac{D \cdot K_{eo}}{V \cdot (K_{eo} - K_{el})} \cdot (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-K_{eo} \cdot t})$$

2. urratsa. Eredu PD aukeratu

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C_e}{EC_{50} + C_e} (+ E_0)$$

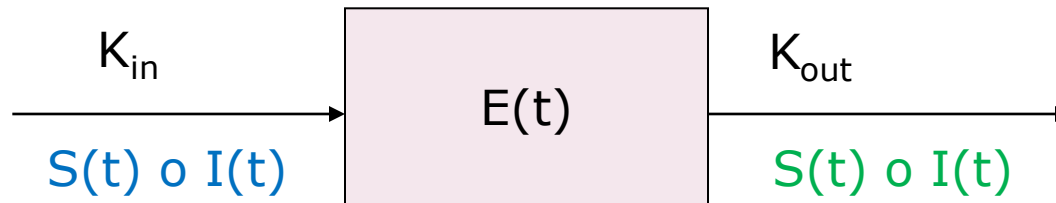
Erantzun ez-zuzenen eredua

21

Farmako gabe

$$\frac{dE(t)}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot E(t)$$

Farmakoa dagoenean



$S(t)$ edo $I(t)$: estimulazioa edo inhibizioa

K_{in} : efektuaren ekoizpenaren funtzioa (0 mailakoa)

K_{out} : efektuaren galeraren funtzioa (1.go mailakoa)

Erantzun ez-zuzenen eredua

22

1.go urratsa. Denboran zehar, farmakoa dagoenean, efektuaren aldaketan ematen den aldaketa deskribatzen duen ekuazioa identifikatu

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} \cdot S(t) - K_{out} \cdot E(t) \quad \text{Farmakoak efektua estimulatzen duenean}$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} \cdot I(t) - K_{out} \cdot E(t) \quad \text{Farmakoak efektua inhibitzen duenean}$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot S(t) \cdot E(t) \quad \text{Farmakoak efektuaren galera estimulatzen duenean}$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot I(t) \cdot E(t) \quad \text{Farmakoak efektuaren galera inhibitzen duenean}$$

Erantzun ez-zuzenen eredua

23

Farmakoa dagoenean:

$$S(t) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C_p(t)}{EC_{50} + C_p(t)}$$

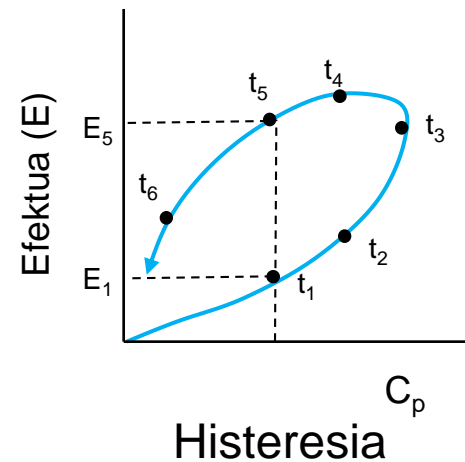
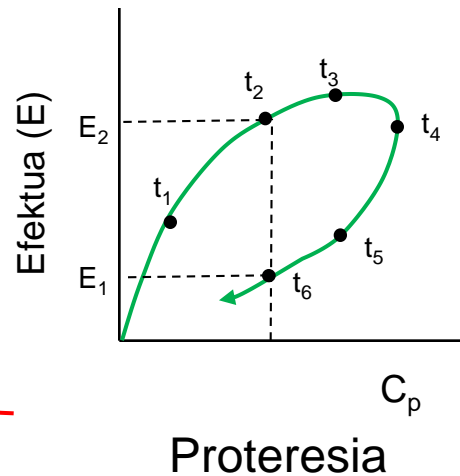
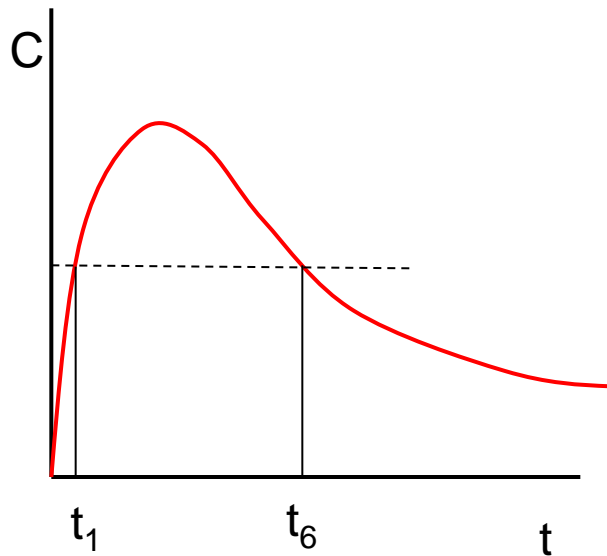
$$I(t) = 1 - \frac{C_p(t)}{IC_{50} + C_p(t)}$$

2. urratsa. Datu esperimentalak $C_p(t)$ eta $E(t)$ ekuazioetara doitu parametroak estimatzeko

Proteresia eta histeresia

24

Nahiz eta kontzentrazioa berdina izan, erantzunaren intentsitatea denbora ezberdinetan diferente denean ematen den fenomeno



proteresia: histeresia erlojuen norantzan

histeresia : histeresia erlojuen aurkako norantzan

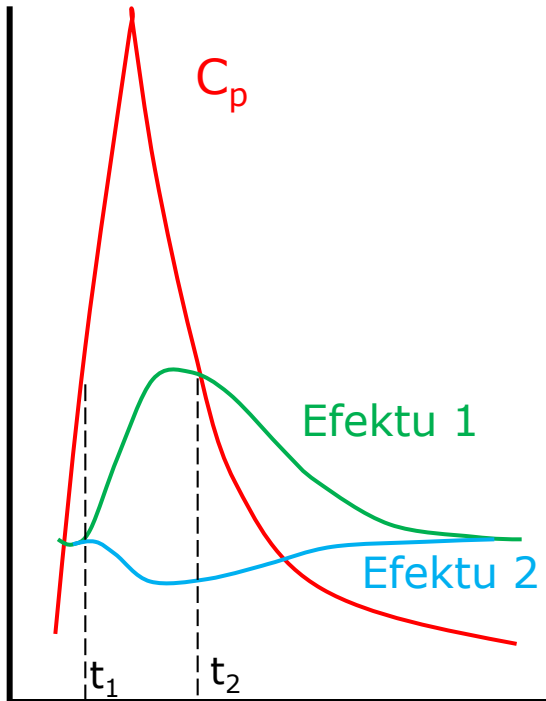
Proteresia eta histeresia

25

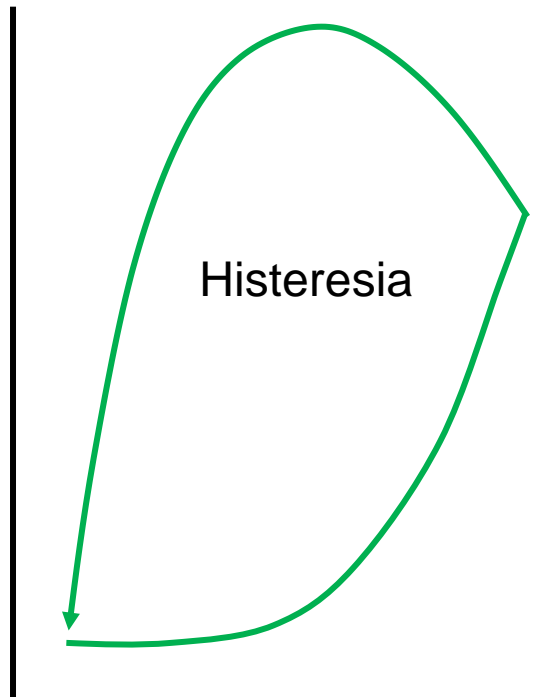
Kontz. plasmatikoa vs denbora

Efektu 1 vs denbora

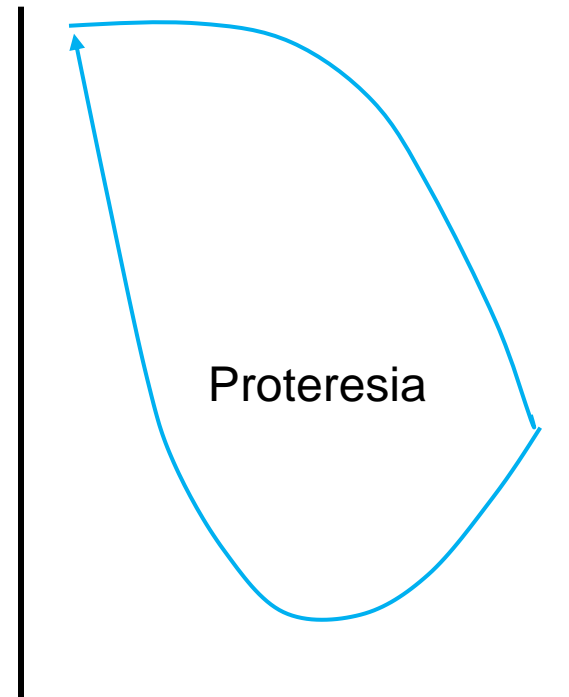
Efektu 2 vs denbora



Efektu 1 vs C_p



Efektu2 vs C_p



Proteresia eta histeresia

26

□ Proteresia:

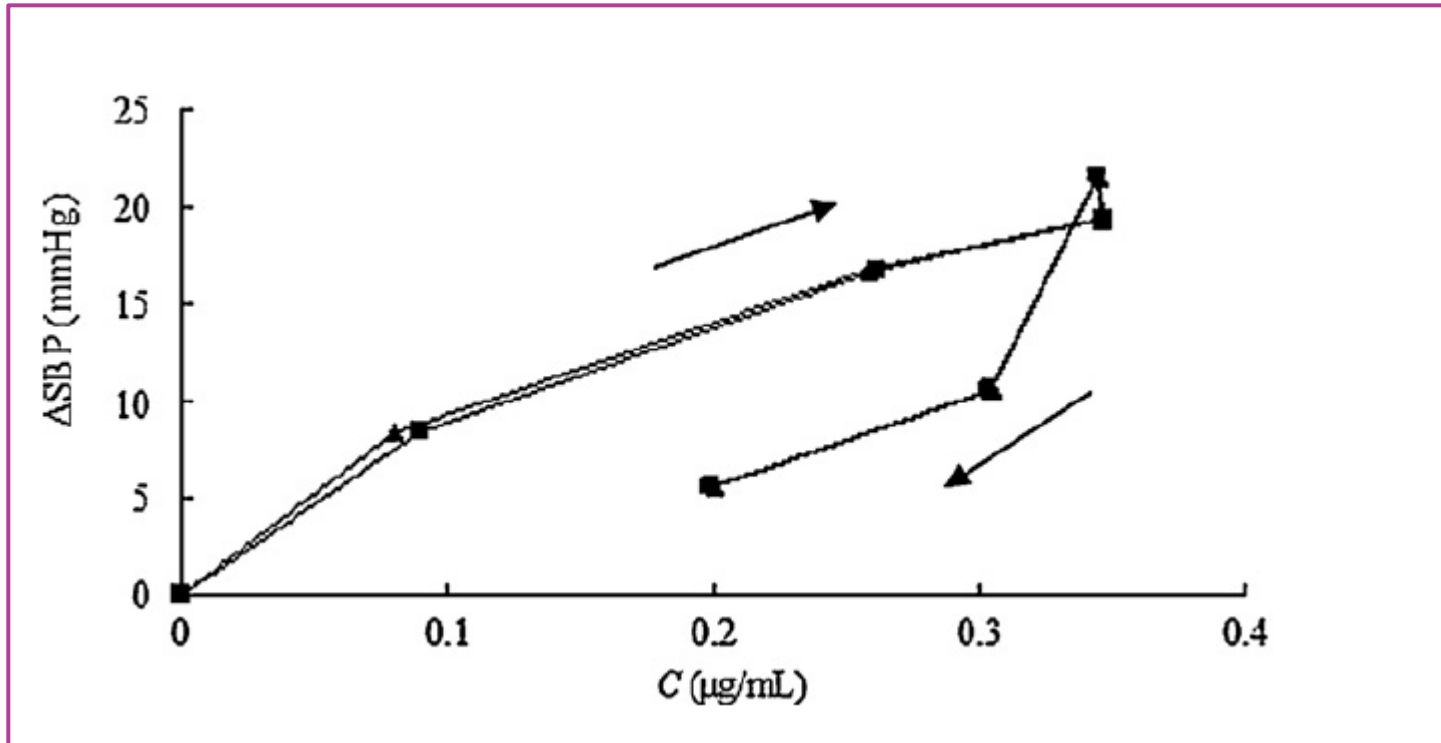
- Tolerantzia
- Metabolito antagonisten eraketa
- Farmakoari esposizio luzea eduki ondoren hartzaile kopurua ↓

□ Histeresia:

- Banaketan atzerapena
- Erantzun farmakologikoan atzerapena
- Hartzaileen sensibilizazioa
- Metabolito agonisten eraketa
- Farmakoari esposizio luzea eduki ondoren hartzaile kopurua ↑

Proteresia eta histeresia

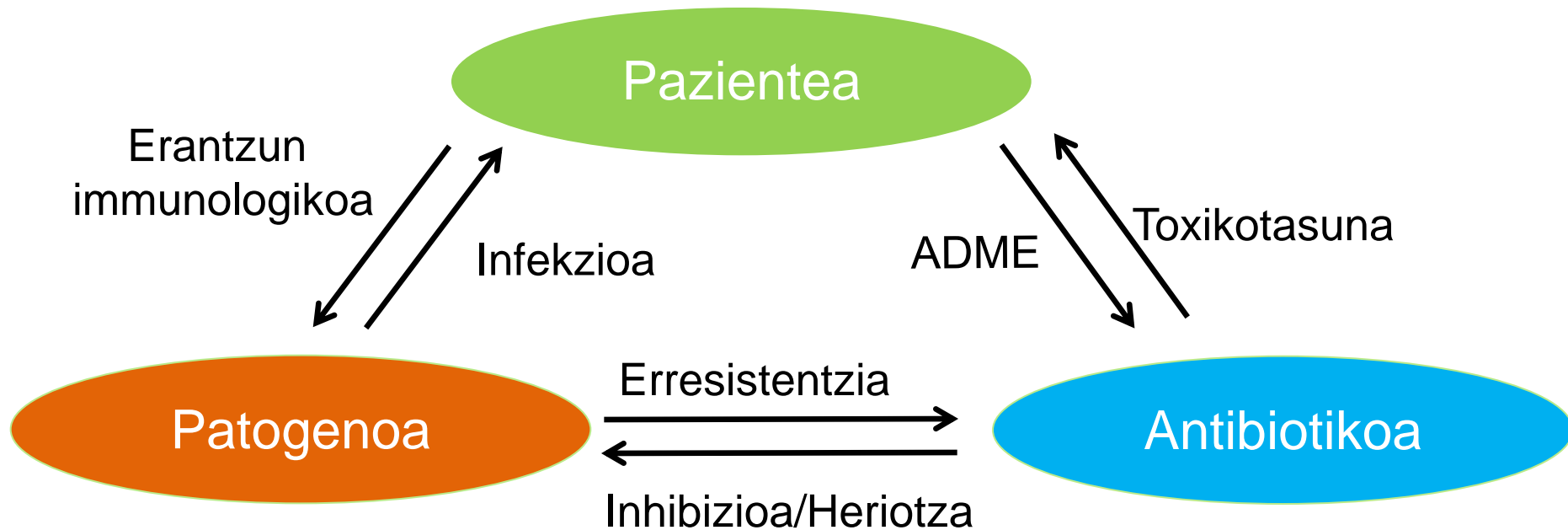
27



Presio sistolikoaren (SBP) jaitsieraren eta atenololen kontzentrazio plasmaticoaren arteko erlazioa arratoietan

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

28



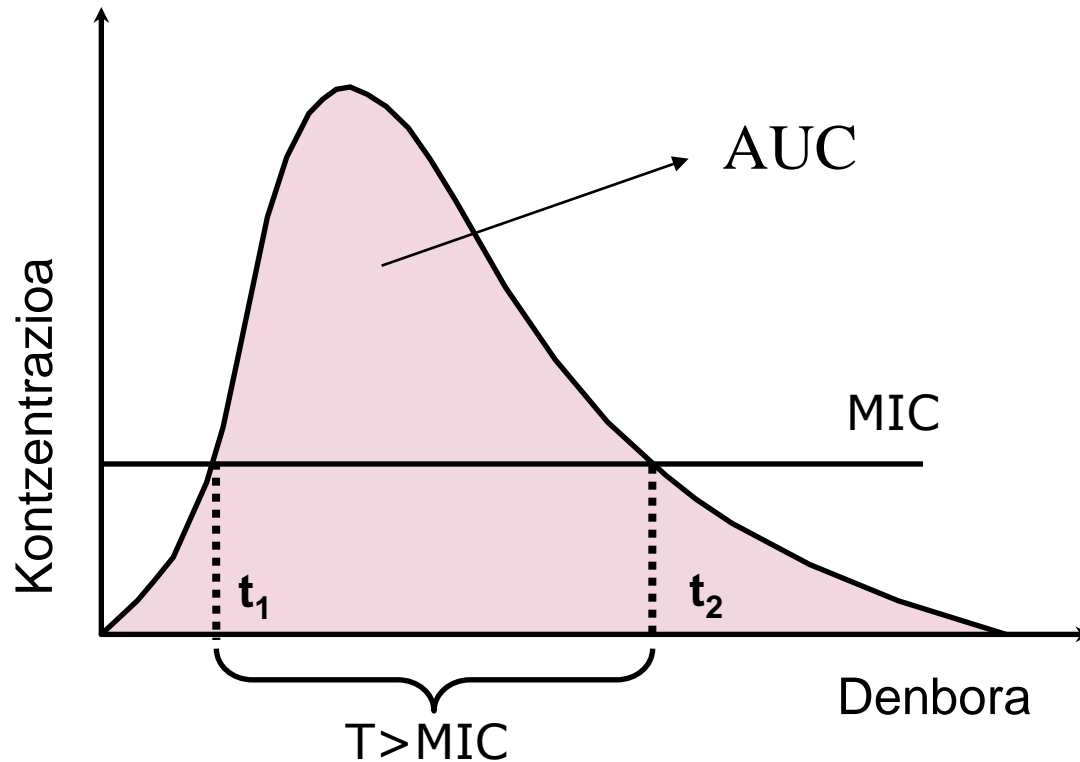
Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

29

“Infectious disease practitioners have a unique opportunity to deliver pathogen-directed therapy because they can remove the offending pathogen from the patient's body and examine it in the laboratory”

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

30



MIC (Gutxieneko Kontzentrazio Inhibitzailea, Minimum Inhibitory Concentration): mikroorganismoren hazkuntza inhibitzen duen gutxieneko kontzentrazioa

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

31

Aktibitate motaren araberako antibiotikoen sailkapena

Aktibitate mota	Helburua	Eraginkortasunarekin erlazionaturako parametroa	Antibiotikoak
Kontzentrazio-menpekoa EPA luzea	Dosi altuak Dosi tarte luzeak	C_{max}/MIC AUC_{24h}/MIC	Aminoglikosidoak fluorokinolonak metronidazol daptomizina
Denbora-menpekoa, EPA laburra edo neurritzkoa	Antibiotikoarekiko esposizio luzea	$T_{>MIC}$	β -laktamikoak
Kontzentrazio-independentea EPA luzea	Farmakoaren kantitatea optimizatzea	AUC_{24h}/MIC	Glukopeptidoak linezolid tetraziklinak klindamizina azitromizina gliziziklinak

AUC_{24h} : kurba azpiko azalera 24 ordutan

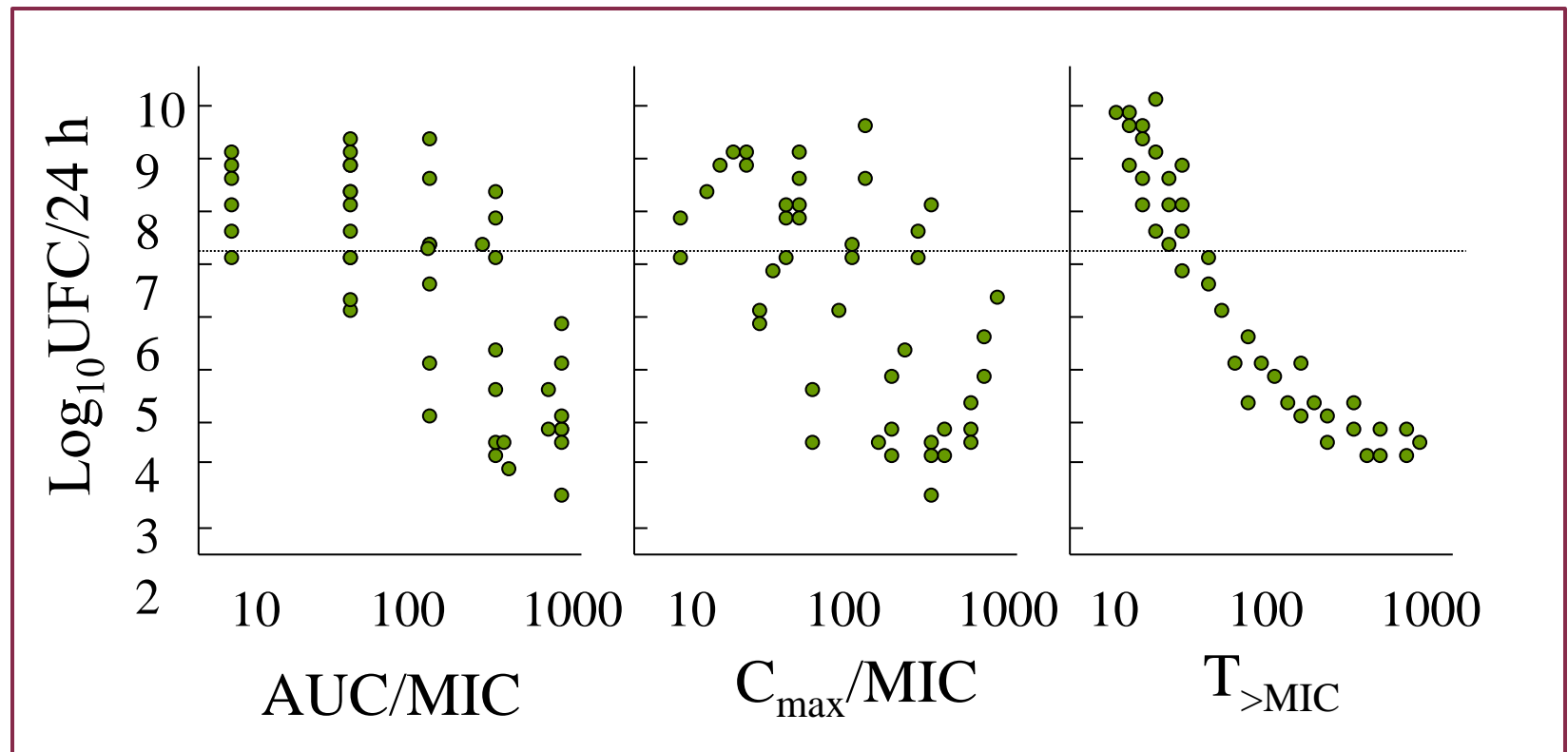
EPA: eragin post-antibiotikoa

$T_{>MIC}$: kontzentrazio plasmaticoak MIC balioaren gainetik mantentzen diren denbora (dosi tartearen portzentaje bezala adierazita)

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

32

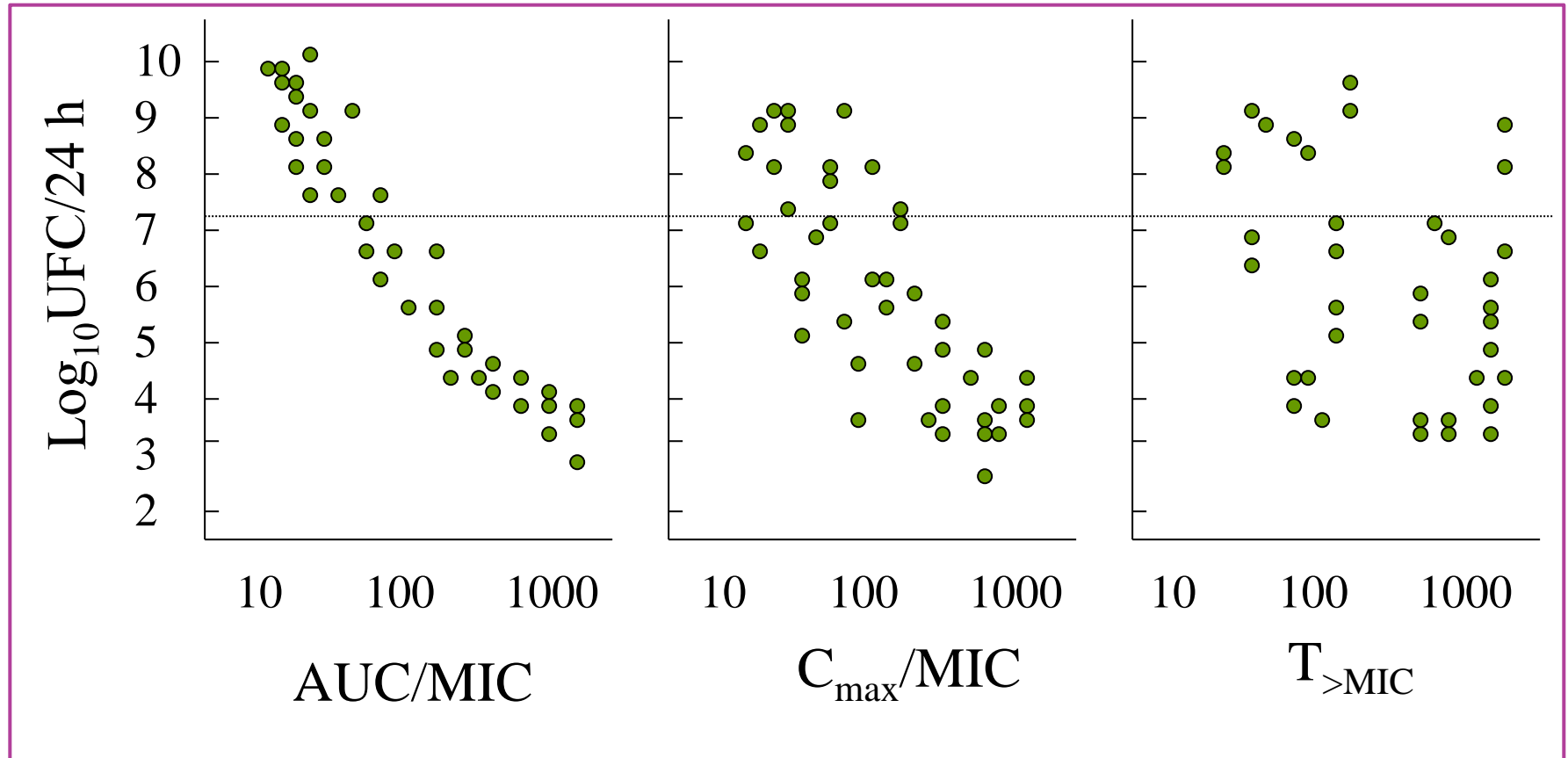
Eraginkortasun indizeen eta bakterio-hazkuntzaren inhibizioaren arteko erlazioa **denbora-menpeko antibiotiko** baten kasuan



Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

33

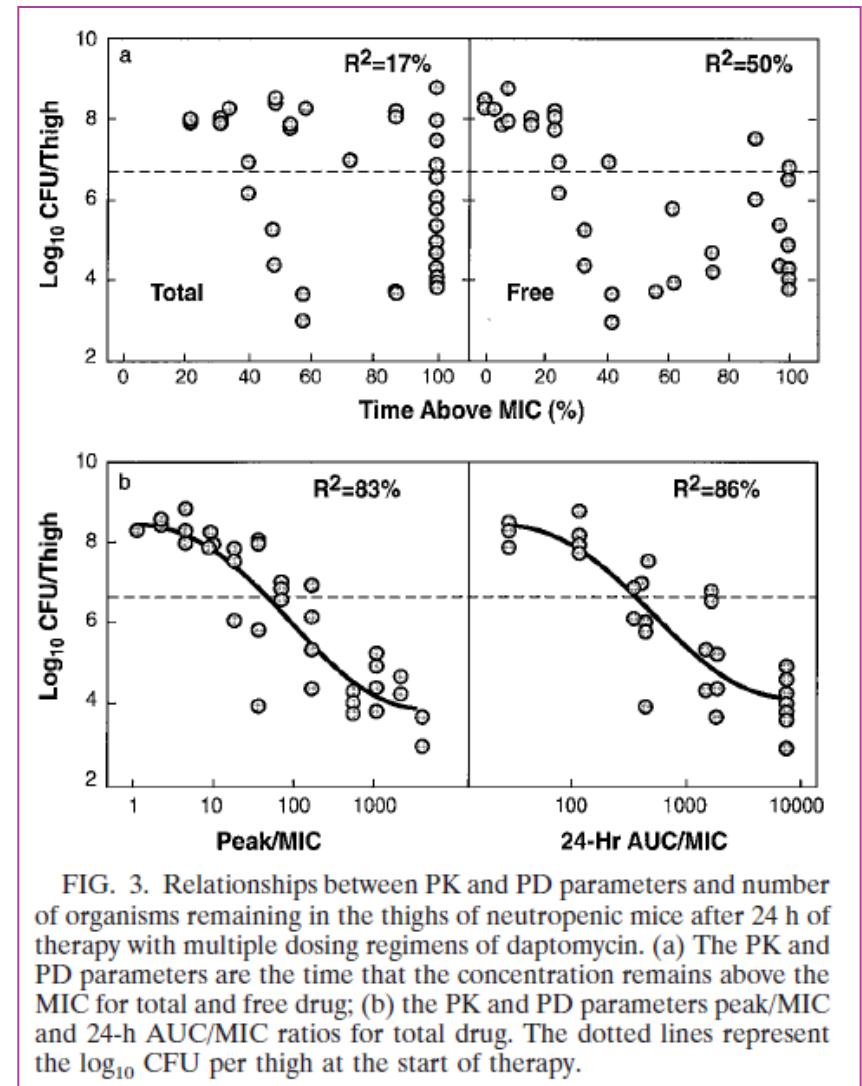
Eraginkortasun indizeen eta bakterio-hazkuntzaren inhibizioaren arteko erlazioa **kontzentrazio-menpeko antibiotiko** baten kasuan



Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

34

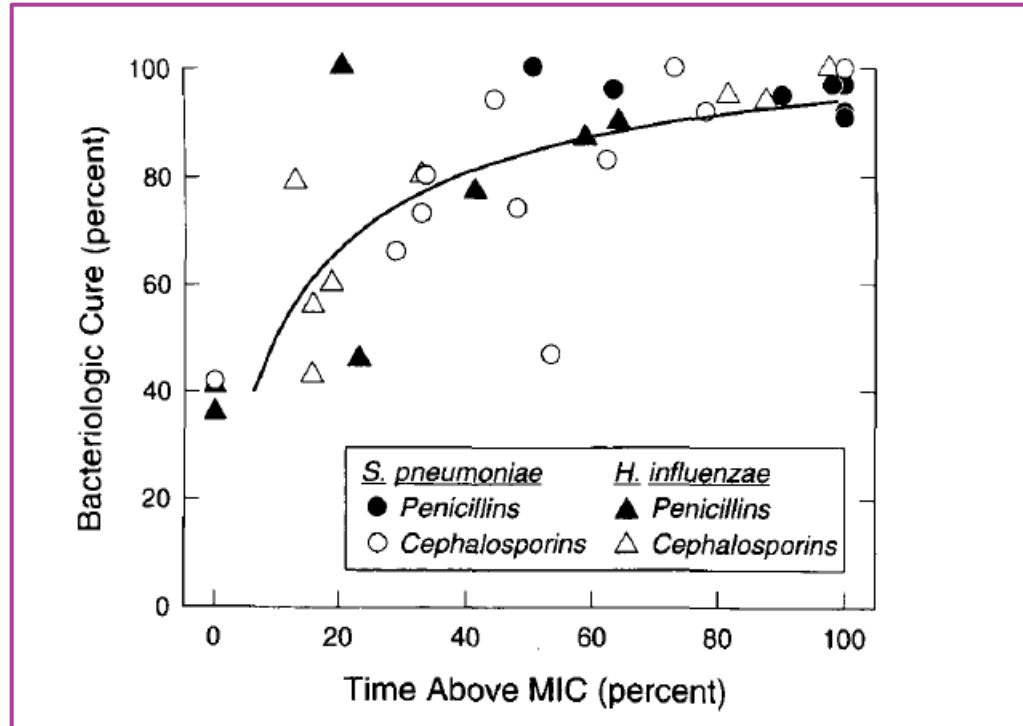
Eraginkortasun indizeen eta bakterio-hazkuntzaren inhibizioaren arteko erlazioa daptomizinentzat, kontzentrazio-menpeko aktibitatea duen antibiotikoa



Safdar N, Andes D, Craig WA. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63-68

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

36



Betalaktamikoen $t_{>MIC}$ balioaren eta sendatze mikrobiologikoaren (%) arteko erlazioa *S. pneumoniae* eta *H. influenzae* bakterioek eragindako otitisa duten pazienteetan

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

37

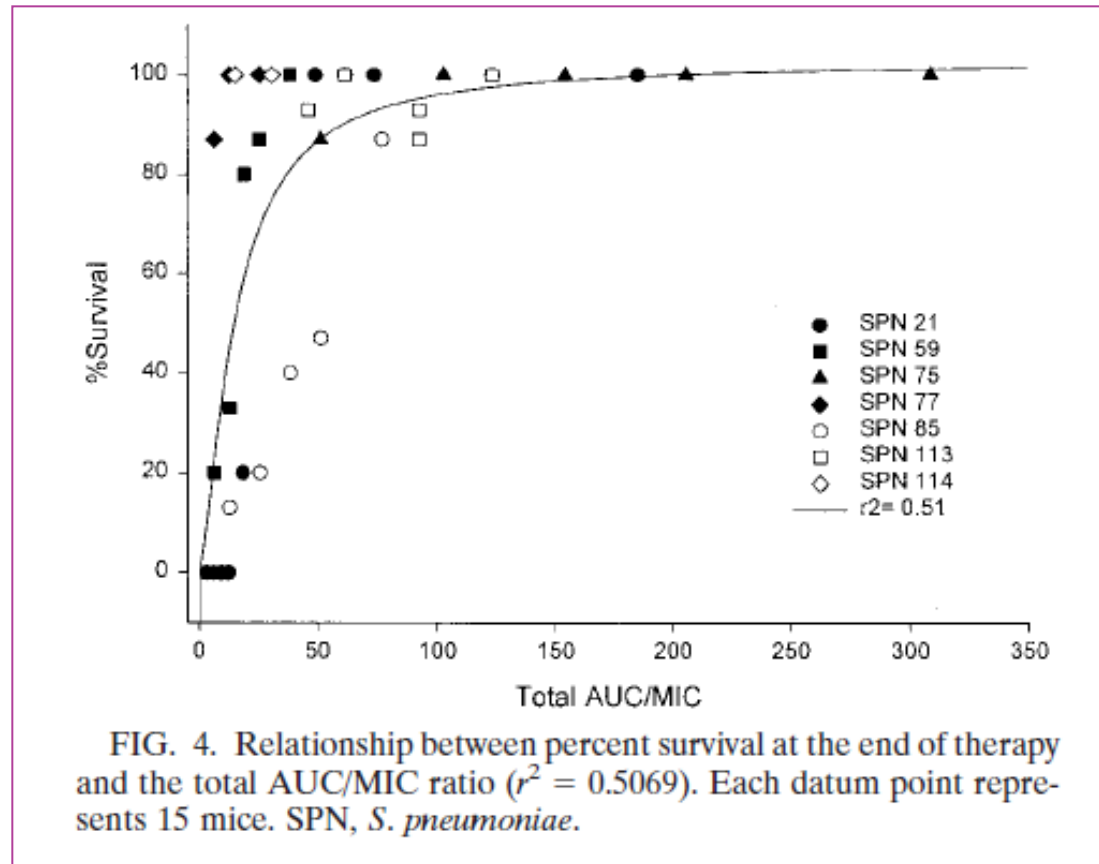


FIG. 4. Relationship between percent survival at the end of therapy and the total AUC/MIC ratio ($r^2 = 0.5069$). Each datum point represents 15 mice. SPN, *S. pneumoniae*.

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

38

PK/PD eraginkortasun indizeak

- Kontzentrazio-menpeko aktibitatea eta EPA luzea
 - Aminoglikosidoak: $C_{\max}/MIC \geq 10-12$
 - Fluorokinolonak:
 - $AUC_{24h}/MIC \geq 25-30$ (infekzio ez larrietan eta *Streptococcus pneumoniae* bakterioak eragindako arnas-infekzioetan)
 - $AUC_{24h} \geq 125$ (infekzio larrietan eta immunodeprimituetan)
 - Daptomizina. $AUC_{24h}/MIC \geq 666$

AUC_{24h} : kurba azpiko azalera 24 ordutan

EPA: eragin post-antibiotikoa

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

39

PK/PD eraginkortasun indizeak

- Denboraren menpeko aktibitatea eta EPA laburra edo neurritzkoa
 - Beta-laktamikoak:
 - Penizilinak: $fT > MIC > 50\%$
 - Zefalosporinak y aztreonam $fT > MIC > 60-70\%$ y
 - Karbapenemak $fT > MIC > 30-40\%$.
 - Makrolidoak: $fT > MIC > 40\%$
- Aktibitatea kontzentrazio-independententea eta EPA luzea
 - Glukopeptidoak. Bankomizina: $AUC_{24h}/MIC \geq 400$
 - Linezolid: $AUC_{24h}/MIC \geq 100$
 - Tetraziklinak: $AUC_{24h}/MIC \geq 15-25$
 - Azitromizina: $AUC_{24h}/MIC \geq 25$
 - Glizilziklinak. Tigeziklina: $AUC_{24h} \geq 15-20$

$fT > MIC$: kontzentrazio plasmatikoak MIC balioaren gainetik mantentzen diren denbora (dosi tartearen portzentaje bezala adierazita)

Antibiotikoen erantzun farmakozinetiko-farmakodinamikoa

40

Dosi-erregimenen optimizazioa

- **Denbora-menpeko aktibitatea:** Dosi-tarte laburragoak eta kontzentrazio baxuagoetan (adb, betalaktamikoen perfusio jarraiak)
- **Kontzentrazio-menpeko aktibitatea:** Dosi altuagoak eta dosi-tarte luzeagoak (adb, aminoglikosidoen monodosiak)
- **EPA luzea:** Dosi-tarteak oso luzeak eraginkortasuna galdu gabe (adb, aminoglikosidoak, kinolonak eta makrolidoak)