

# Niestacjonarna farmakokinetyka kaspofunginy w populacji pacjentów krytycznie chorych



Agnieszka Borsuk-De Moor<sup>1</sup>, Justyna Sysiak-Stawecka<sup>2</sup>, Elżbieta Rypulak<sup>2</sup>, Michał Borys<sup>2</sup>, Paweł Piwowarczyk<sup>2</sup>, Grzegorz Raszewski<sup>3</sup>, Dariusz Onichimowski<sup>4</sup>, Mirosław Czuczwar<sup>2</sup>, Paweł Wiczling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup>Zakład Fizjopatologii, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

<sup>4</sup>Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

www.gumed.edu.pl

## Wprowadzenie

Kaspofungina – lek przeciwgrzybiczy z grupy echinokandyn często stosowany w intensywnej terapii ze względu na bezpieczeństwo terapii

Problem narastającej oporności na leki z grupy echinokandyn – konieczność prowadzenia badań nad ich farmakokinetyką i farmakodynamiką w celu odpowiedniego doboru schematów dawkowania

Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki kaspofunginy u osób krytycznie chorych, szczególnie dla populacji wymagającej pozaustrojowych terapii wspomagających funkcje życiowe.

## Cel badania

Opis farmakokinetyki kaspofunginy w populacji 30 pacjentów krytycznie chorych z podejrzeniem inwazyjnej infekcji grzybiczej, których większość wymagała terapii pozaustrojowej

## Metody

Obróbka danych oraz wizualizacje z wykorzystaniem programu R (R Core Team 2019)

Nieliniowe modelowanie efektów mieszanych z wykorzystaniem programu NONMEM wersja 7.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD), kompilatora GNU Fortran 95 compiler (GCC4.6.0) i programu Wings for NONMEM (WFN741, <http://wfn.sourceforge.net>)

## Wyniki

Farmakokinetyka kaspofunginy opisana modelem dwukompartментowym

Zmienność międzysobnicza oszacowana dla klirensu, objętości dystrybucji kompartmentu centralnego i peryferyjnego

Uwzględniona kowariacja między klirensiem a objętością kompartmentu centralnego

Pomimo monitorowania stężeń dla trzech kolejnych dawek leku, brak istotnej poprawy modelu po uwzględnieniu zmienności parametrów między okazjami

Brak zależności pomiędzy zmiennymi towarzyszącymi a indywidualnymi wartościami parametrów farmakokinetycznych

Systematyczna zmiana wartości klirensu i objętości dystrybucji kompartmentu centralnego w czasie, niewyjaśniona przez inne zmienne towarzyszące.

Trzy osobne wartości klirensu i objętości dystrybucji kompartmentu centralnego dla każdego podania dawki kaspofunginy, wzrastające dla każdej kolejnej okazji

## Wnioski

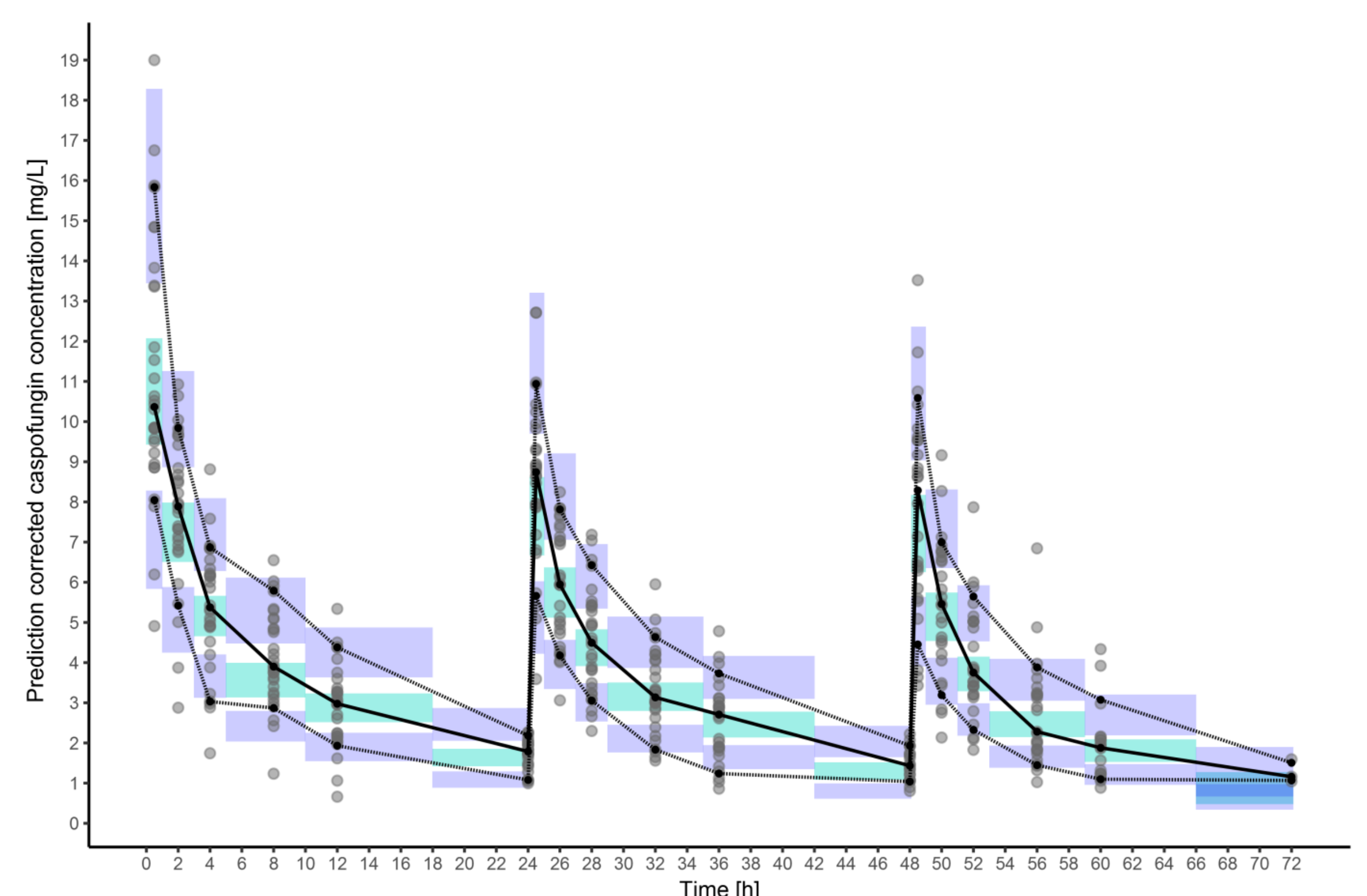
Niestacjonarność farmakokinetyki kaspofunginy w obserwowanym 72-godzinym przedziale czasowym – zmiana wartości parametrów przy każdej kolejnej dawce leku

Oszacowany wzrost wartości klirensu dla trzech kolejnych dawek skutkuje istotnym klinicznie zmniejszeniem ekspozycji na lek

Konieczność przeprowadzenia dalszych badań w kierunku niestacjonarności farmakokinetyki kaspofunginy

Tabela 1. Podsumowanie parametrów modelu ostatecznego. 90% przedział ufności (CI) oparty jest na bootstrapie nieparametrycznym (n=1000);  $\sigma^2_{prop}$  – wariancja rezyduального błędu proporcjonalnego, RSE – względny błąd standardowy, CV – współczynnik zmienności, CL – klirens, Q – klirens międzykompartментowy, V1 – objętość dystrybucji kompartmentu centralnego, V2 – objętość dystrybucji kompartmentu peryferyjnego, cor – korelacja

Parametr	Wartość oszacowana (%RSE)	shrinkage (%)	Bootstrap: mediana i 90% CI
Wartości typowe w populacji			
$\theta_{CL}$ dzień 1 [L/h]	0.563 (6.7)		0.558 (0.495 – 0.618)
$\theta_{CL}$ dzień 2 [L/h]	0.737 (6.1)		0.734 (0.668 – 0.817)
$\theta_{CL}$ dzień 3 [L/h]	1.01 (9.1)		1.00 (0.854 – 1.17)
$\theta_{V1}$ dzień 1 [L]	6.04 (7.0)		6.02 (5.39 – 6.75)
$\theta_{V1}$ dzień 2 [L]	7.32 (5.3)		7.28 (6.56 – 8.09)
$\theta_{V1}$ dzień 3 [L]	7.70 (5.3)		7.64 (6.83 – 8.62)
$\theta_Q$ [L/h]	1.31 (15.7)		1.31 (1.03 – 1.76)
$\theta_{V2}$ [L]	5.13 (13.7)		5.18 (4.04 – 6.49)
Zmienność międzysobnicza			
$\omega^2_{CL}$ (%CV)	24.7 (27.3)	1.7	0.243 (0.184 – 0.296)
$\omega^2_{V1}$ (%CV)	28.2 (39.6)	4.1	0.274 (0.182 – 0.356)
$\omega^2_Q$ (%CV)	0 FIX	–	–
$\omega^2_{V2}$ (%CV)	49.4 (37.1)	17.4	0.502 (0.327 – 0.690)
cor <sub>CL-V1</sub>	0.868 (34.9)		0.886 (0.611 – 1.00)
Zmienność rezydualna			
$\sigma^2_{prop}$ (%CV)	19.9 (4.4)		0.195 (0.181 – 0.209)



Rysunek 1. Skorygowana wizualna ocena wartości predykcyjnych. Oparte na symulacjach 90% przedziały ufności wokół 10., 50. i 90. percentyla przedstawione są w formie kolorowych obszarów, korespondujące percentyle z danych obserwowanych są naniesione w formie czarnych punktów i linii. Szare punkty to dane obserwowane.

**Klirens** - kluczowy parametr determinujący ekspozycję na lek, wyrażoną przy pomocy pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC)

$$AUC = \frac{Dawka}{Klirens}$$

**CL dzień 1 (0.563 L/h, 6.7 %RSE)** zgodny z danymi literaturowymi

**CL dzień 2 (0.737 L/h, 6.1 %RSE)** wartość zbliżona do najwyższych raportowanych w literaturze

**CL dzień 3 (1.01 L/h, 9.1 %RSE)** wartość dwukrotnie wyższa w porównaniu do dnia 1 oraz danych literaturowych

Dla dawki 50 mg typowe  $AUC_{0-24}$  dla 3 oszacowanych wartości klirensu to kolejno **89 mg·h/L, 68 mg·h/L i 50 mg·h/L**

Minimalna wartość  $AUC_{0-24}$  uważana za niezbędną do osiągnięcia skuteczności to **98 mg·h/L - WARTOŚĆ TA NIE JEST OSIĄGNIĘTA W ŻADNYM PRZYPADKU**

**Spadek ekspozycji: 24% (dzień 2 vs dzień 1) i 44% (dzień 3 vs dzień 1)**