

Pharmacokinetics/  
pharmacodynamics (PK/PD)  
approach in the  
veterinary medicine

Literature review

Z. Somogyi\*  
Z. Karancsi  
Á. Jerzsele

ÁTE Gyógyszertani és  
Méregtani Tanszék

\*e-mail: somogyi.zoltan@univet.hu

# Farmakokinetika/farmakodinámia (PK/PD) megközelítés az állatgyógyászatban Irodalmi összefoglaló

Somogyi Zoltán\*, Karancsi Zita, Jerzsele Ákos

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) modell állatorvosi területen való alkalmazhatóságát mutatják be. Tárgyalják a farmakokinetikai és farmakodinámiai alapelvek kapcsolatát. Összefoglalják a PK/PD elemzéshez szükséges paramétereket, mint pl. az AUC (koncentráció-idő görbe alatti terület),  $C_{max}$  (maximális plazmakoncentráció), MIC (minimális gátló koncentráció). Kitérnek a bakteriosztatikus, ill. baktericid hatású szerek közötti különbségekre, és rávilágítanak a gyógyszer-expozíció összefüggéseire. A PK/PD modell célja a pontosabb dózisok meghatározása annak érdekében, hogy az antibakteriális szerekkel szemben rezisztens baktériumtörzsek kiszelektálódásának az esélye minél kisebbre csökkenjen.

## SUMMARY

Among veterinary drugs, antibacterial drugs are frequently used in the clinical practice. The aim of antibacterial therapy is to enhance clinical outcome and eliminate pathogenic microbes. Antibacterial pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship reflects a correlation between the antibacterial drug concentration in the blood, the concentration of biologically active drug at the site of the infection, and the sensitivity of the microbe. The PK parameters, such as AUC and  $C_{max}$ , describe the fate of the drug in the host. The PD parameters, such as MIC, describe the inhibitory effect of the drug on bacterial pathogens. The three most frequently used PK/PD indices are ratio of area under the concentration time curve at 24 h to the MIC ( $AUC_{0-24}/MIC$ ), the ratio of the peak drug concentration to the MIC ( $C_{max}/MIC$ ), and the percentage of the dosing interval for which the plasma concentration exceeds the MIC ( $\%T > MIC$ ). Using of PK/PD approach in veterinary medicine can optimize the right dosing regimen. Therefore, reduced toxicity and reduction in the incidence of resistance are important consequences. The emergence of resistance is a global issue in human and veterinary medicine alike. The aim of this review is to introduce PK/PD relationships in veterinary medicine based on *in vitro* and *in vivo* models.

GYÓGYSZERTAN

Az állatorvosi gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak az antibakteriális szerek. A baktériumellenes kezelés megfelelő alkalmazásakor az antibiotikum olyan adagját adják be, amellyel eléri a kívánt klinikai és mikrobiológiai eredményt, de a gyógyszer koncentrációja a gazdaszervezetre toxikus szint alatt marad. Az antibakteriális szerekkel szemben kiválasztódott rezisztens baktériumtörzsek számának növekedése egyre inkább aggasztó a köz- és állategészségügyben. A leírt problémákért az antibiotikumok nem megfelelő kiválasztása, a csoportos kezelések és a szubterápiás adagok használata a felelősek. A rezisztens baktériumtörzsek megjelenését megakadályozhatjuk, ha a gyógyszerek adagját az ún. farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) elemzéssel optimalizáljuk.

*A rezisztens baktériumtörzsek számának növekedése egyre inkább aggasztó a köz- és állategészségügyben*

A legtöbb, baktérium okozta fertőző betegség megfékezhető a megfelelő antibakteriális terápiával, viszont ennek hatékonysága függ a kórokozótól, a gyógyszer behatás idejétől és attól, hogy a gyógyszer-koncentráció a fertőzés helyén eléri-e a megfelelő szintet. Az összefüggést a szisztémás gyógyszer-koncentráció, valamint a klinikai és mikrobiológiai válasz között, az úgynevezett PK/PD modell teremti meg. A legújabb PK/PD elemzéseket az állatgyógyászatban alkalmazva optimalizálhatjuk a dózisokat, az adagolás gyakoriságát és annak szükséges időtartamát a kívánatos klinikai és mikrobiológiai eredmények eléréséhez, valamint a rezisztencia visszaszorításához. (14).

## A FARMAKOKINETIKA ÉS FARMAKODINÁMIA ALAPELVEI ÉS KAPCSOLATUK

*A farmakokinetika (PK) leírja, hogy a szervezet hogyan hat a beadott gyógyszerre, a farmakodinámia (PD) ezzel szemben a gyógyszernek a szervezetre gyakorolt hatását írja le*

A farmakokinetika (PK) leírja, hogy a szervezet hogyan hat a beadott gyógyszerre, vagyis a hatóanyag szervezeten belüli sorsát és annak mozgását vizsgálja. Tágabb értelemben a gyógyszerek felszívódásával, megoszlásával, metabolizmusával és kiürülésével foglalkozik. A farmakodinámia (PD) ezzel szemben a gyógyszernek a szervezetre gyakorolt hatását írja le (1, 8). Jelen esetben a szer farmakodinámiája alatt a baktériumok érzékenységét értjük. A PK/PD modell tükrözi a kapcsolatot a szervezetben mérhető gyógyszer koncentrációja és ugyanazon gyógyszer kórokozóra kifejtett hatása között. Röviden a PK és a PD kapcsolata rámutat a gyógyszer-koncentráció és gyógyszerhatás közötti kapcsolatra (14).

A PK/PD megközelítést használva, olyan adagolási ütemterv hozható létre, amely a legalkalmasabb az antibakteriális terápia támogatására, a rezisztencia visszaszorítására. Ezt a módszert már széles körben használják állatorvosi vonalon és a gyógyszerfejlesztésben is. A gyógyszer-kereskedelemben megtalálható baktériumellenes szerek nagy részét évtizedekkel korábban fejlesztették, manapság azonban a modern technológia előrehaladása lehetővé teszi, hogy számítógépes programok segítségével újravizsgálják az összetett PK/PD viszonyokat. Ezáltal egyre több adat áll rendelkezésünkre az állatgyógyászatban használt hatóanyagok farmakokinetikájáról a célszervekben (pl. tüdő, szövetközi folyadék, ízületi folyadék, bél), valamint a vérplazmában, amelyeket összevethetünk az adott hatóanyag farmakodinámiai, azaz érzékenységi mutatóikkal.

## A PK/PD VIZSGÁLAT SORÁN ALKALMAZOTT FARMAKODINÁMIAI (PD) ÉRTÉKEK

*A MIC-érték az a legkisebb gyógyszer-koncentráció, amely in vitro gátolni képes a mikroorganizmusok növekedését*

A minimális gátló koncentráció (MIC – minimum inhibitory concentration), az a legkisebb gyógyszer-koncentráció, amely 18–24 órás *in vitro* inkubáció során gátolni képes a mikroorganizmusok növekedését. Mértékegysége mg/l vagy µg/ml. Habár a MIC-érték meghatározása *in vitro* módszer, amelyben a fenntartható környezeti tényezők sok szempontból különböznek az *in vivo* körülményektől, a

**A MIC-érték által hordozott információt használjuk fel leggyakrabban a PK/PD elemzés során**

**Az MBC-érték azt a legkisebb gyógyszer-koncentrációt jelenti, amely az adott mikrobapopuláció 99,9%-ának a pusztulását okozza**

módszer standardizálásával megfelelő és a gyakorlatban értékelhető információkat kapunk. A MIC-érték által hordozott információt használjuk fel leggyakrabban a PK/PD elemzés során (15).

A *minimális baktericid koncentráció* (MBC – *minimum bactericidal concentration*) értéke azt a legkisebb gyógyszer-koncentrációt jelenti, amely 18-24 órás *in vitro* inkubációs idő elteltével az adott mikrobapopuláció 99,9%-ának a pusztulását okozza. Mértékegysége szintén mg/l vagy µg/ml (9).

A *mutációmegelőző koncentráció* (MPC – *mutant prevention concentration*) az a legkisebb koncentráció, ami képes megelőzni a mutáns törzsek megjelenését 120 órás inkubációt követően, nagy baktériummennyiség beoltása esetén. A baktericid hatású antibakteriális szereknek ez a koncentrációja nem pusztítja el a baktériumokat, de nagy eséllyel meggátolja a mutáns törzsek megjelenését, és így a rezisztens törzsek szelekcióját. Mértékegysége szintén mg/l vagy µg/ml (9). Ha a PK/PD vizsgálat során az MPC-értékeket használjuk, a rezisztencia kialakulásának az esélye minimális lesz.

A *posztantibiotikus hatás* (PAE – *posantibiotic effect*) lényege, hogy a gyógyszer folyamatos adagolása során abban az esetben is megfigyelhető egy rövid ideig tartó bakteriosztatikus hatás, amikor a hatóanyag koncentrációja a hatás helyén a MIC-értékek alá csökken. Előfeltétele, hogy ezt az időtartamot megelőzően, a gyógyszer koncentrációja tartósan meghaladja a MIC-értéket (15).

## A PK/PD ELEMZÉS SORÁN ALKALMAZOTT FARMAKOKINETIKAI (PK) ÉRTÉKEK

Az *f együtthatót* akkor használjuk (pl. fAUC), ha a plazmában szabadon (nem fehérjéhez kötötten) található gyógyszer-koncentrációt mérjük (15). Ajánlott meghatározni a farmakokinetikai értékek ezen elemeit, mivel ez az érték arányos a szövetközi folyadékban (ISF) található gyógyszer-koncentrációval, amely ténylegesen körülveszi az extracelluláris patogén kórokozókat (1).

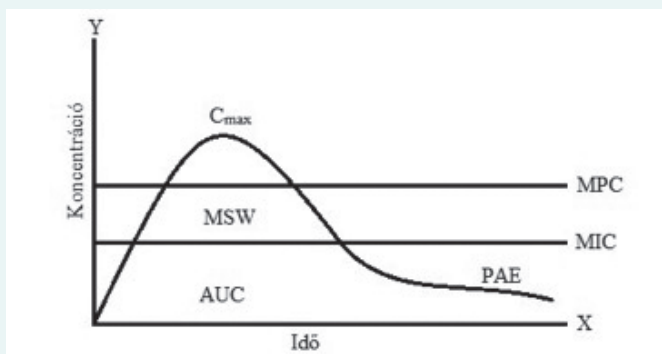
### 1. TÁBLÁZAT. A három leggyakrabban alkalmazott PK/PD index (14)

TABLE 1. The three most used PK/PD indices (14)

PK/PD index	PK/PD integráció	Mértékegység	Antibakteriális szerek
%T > MIC	A %T > MIC két beadás közötti időintervallumnak azon része százalékosan kifejezve, amikor a plazmakoncentráció meghaladja a MIC értékét.	%	β-laktámok Tetraciklinek Makrolidok Linkozamidok Fenikolok
AUC/MIC	A koncentráció-idő görbe alatti terület osztva a MIC-értékkel.	Nincs	Tetraciklinek Azalidok Fluorokinolonok
C <sub>max</sub> /MIC	A maximális plazmakoncentráció osztva a MIC-értékkel.	Nincs	Aminoglikozidok Fluorokinolonok

**A koncentráció-idő görbe alatti terület arányos a szervezetbe bejutott összes gyógyszer mennyiségével**

A *koncentráció-idő görbe alatti területet* (AUC – *area under the concentration time curve*) állandósult plazmaszint mellett 24 órára kivetítve határozzuk meg (AUC<sub>0-24</sub>), hacsak másképpen nem határozunk. Az AUC arányos a szervezetbe bejutott összes gyógyszer mennyiségével, függetlenül a felszívódás arányától. Az AUC számítása leggyakrabban a trapezoid módszerrel történik. Mértékegysége mg\*h/l vagy µg\*h/ml. A *maximális plazmakoncentráció* (C<sub>max</sub>) a gyógyszernek a nem intravénás beadást követően kialakuló maximális vérplazma-koncentrációja. Mértékegysége mg/l vagy µg/ml (15).



1. ÁBRA. Koncentráció-idő görbe

FIGURE 1. Concentration-time curve



2. ÁBRA. A kapcsolat az antibakteriális szer, a gazdaszervezet és a baktériumok között a kezelés ideje alatt (1)

FIGURE 2. Relationship between the antibacterial drug, host and bacteria during the treatment (1)

**A bakteriosztatikus hatású szerek MIC-értéke a szer terápiás sávjában van, azonban az MBC-értéke nagyobb ennél**

a klinikai vizsgálatok alapján ép immunrendszerrel rendelkező állatoknál, ill. a fertőzések kezdeti szakaszában használhatóak, amikor a szervezetet érő mikrobaterhelés még viszonylag kicsi. Így a gazdaszervezet immunrendszere még sikeresen elpusztíthatja a kórokozó baktériumokat. A bakteriosztatikus hatású szerek adagolásának idő előtti elhagyásával a fertőzés újbóli fellebbolásával kell számolnunk. Ennek oka az, hogy az életben maradt mikrobák a gyógyszer plazmakoncentrációjának csökkenését követően ismét szaporodásnak indulnak (9). A bakteriosztatikus hatású szerek csoportjába tartoznak a linkozamidok, a pleuromutilinek, a fenikolok és a tetraciklinek. A makrolidok és az azalidok többsége ugyan bakteriosztatikus hatásmódú, azonban több képviselőjük a légutakban – az elért nagy koncentráció miatt – baktericid hatást képes elérni (10).

SWITALA és mtsai klinikailag egészséges pulykákban (21), míg SHEN és mtsai klinikailag egészséges és *Escherichia colival* fertőzött brojler csirkékben vizsgálták a florfenikol PK/PD indexét (18). WATTEYN és mtsai a PK/PD modell alkalmazásával (%T > MIC) vizsgálták ugyancsak a florfenikol *Ornithobacterium rhinotracheale* ellenes hatását, pulykában (24), valamint SIDHU és mtsai ugyanezen antibakteriális szer hatását tanulmányozták hat baktériumtörzssel szemben (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*), amelyek borjakban tüdőgyulladást okoznak

Összefoglalva, a PK/PD analízis során a PD-t általában a MIC-értékkel jellemezzük, míg a PK-t hatóanyagoként eltérő értékekkel (AUC,  $C_{max}$ , stb.) jellemezhetjük (1). A három legfontosabb PK/PD index a 24 órás koncentráció-idő görbe alatti terület osztva a MIC-értékkel ( $AUC_{0-24}/MIC$ ), a maximális plazma koncentráció osztva a MIC-értékkel ( $C_{max}/MIC$ ) és az az időintervallum százalékban kifejezve, amíg a plazmakoncentráció meghaladja a MIC értéket (%T>MIC) (1). (1. táblázat, 1. ábra)

## A PK/PD ANALÍZIS

Ahhoz, hogy a megfelelő stratégiát alakítsuk ki a gyógyszeradagolásra, szükséges megértenünk a gyógyszer, a kórokozó és a gazdaszervezet immunrendszere közötti összetett kapcsolatot (2. ábra). Az antibakteriális gyógyszerek hatékonyságát a MIC-, MBC- és más PD-értékek jellemzik, amelyeket *in vitro* határoznak meg (1). Az antibakteriális szerek MIC- és MBC-értékeit figyelembe véve, ill. a klinikailag elérhető (terápiás) koncentrációk alapján az antibakteriális hatóanyagokat két fő csoportra oszthatjuk, baktericid és bakteriosztatikus hatású szerekre (9).

*Bakteriosztatikus hatással* rendelkeznek azok az antibakteriális szerek, amelyeknek MIC-értéke a szer terápiás sávjában van, azonban az MBC-értéke nagyobb ennél. Terápiás sávnak nevezzük a még nem toxikus és a legkisebb hatékony plazmakoncentráció közötti különbséget. A bakteriosztatikus hatóanyagok terápiás koncentrációban csak a kórokozók szaporodását gátolják, azokat nem pusztítják el. Az antibakteriális gyógyszerek baktericid vagy bakteriosztatikus hatásának megkülönböztetése elsősorban a klinikai alkalmazás szempontjából fontos. Eszerint a bakteriosztatikus hatóanyagok

(20). Jelen esetben a florfenikol PK/PD indexét azzal az időintervallummal határozhatjuk meg, amely során a gyógyszer plazmakoncentrációja meghaladja a szer MIC-értékét ( $\%T > MIC$ ), ennek az értéknek legalább 40%-nak kell lennie (11). Ehhez meg kell határozni a hatóanyagok farmakokinetikai tulajdonságait ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , felezési idő). A doxiciklin farmakokinetikai tulajdonságait ANADÓN és mtsai vizsgálták (2). A doxiciklin esetében a PK/PD indexet az AUC/MIC értékkel jellemzik, mely arányszámnak Gram-negatív kórokozóknál 125-nél, míg Gram-pozitív kórokozóknál 30–50-nél kell nagyobbnak lennie (11). Egy másik tanulmányban a doxiciklinre nézve határozták meg a PK/PD index értéket *Mycoplasma gallisepticum* S6 törzssel szemben, csirkékben (27). Tehát a doxiciklin és florfenikol adagját és adagolásának gyakoriságát az AUC/MIC, ill.  $\%T < MIC$  érték segítségével lehet pontosítani. A fentebb felsorolt kutatásokat röviden a 2. táblázatban foglaltuk össze.

## 2. TÁBLÁZAT. Válogatott közlemények, amelyekben a PK/PD elemzés alkalmazták

TABLE 2. Selected publications in which PK/PD analysis is applied

Hatóanyag	Állatfaj	Minta	Hivatkozás
Doxiciklin	brojlercsirke	plazma	ZHANG és mtsai (27)
Florfenikol	borjú	plazma, exsudatum, transsudatum	SIDHU és mtsai (20)
Florfenikol	pulyka	plazma	Watteyn és mtsai (24)
Tulatromicin	borjú	plazma, exsudatum, transsudatum	TOUTAIN és mtsai (22)
Amoxicillin	borjú	plazma, exsudatum, transsudatum	LEES és mtsai (12)
Enrofloxacin, Ciprofloxacin	sertés	plazma, ileumtartalom	WANG és mtsai (23)
Enrofloxacin, Ciprofloxacin	brojlercsirke	plazma, béltartalom	SANG és mtsai (17)
Marbofloxacin	borjú	plazma, exsudatum, transsudatum	SIDHU és mtsai (19)
Marbofloxacin	tejelő kecske	plazma, tej	LORENZUTTI és mtsai (13)

**A baktericid hatású szerek MBC-értéke a terápiás sávba esik, tehát a kórokozó baktériumokat el is pusztítják**

A baktericid hatású szerek MBC-értéke a terápiás sávba esik, tehát a kórokozó baktériumokat el is pusztítják. A baktericid antibakteriális szereket további két csoportra oszthatjuk; időfüggő és koncentrációfüggő hatással rendelkező szerekre. A két csoport közötti különbség az MBC-értékhez köthető. Az időfüggő szerek mindaddig elpusztítják a fogékony kórokozókat, amíg a gyógyszer plazmakoncentrációja meghaladja az MBC-értékét, de hatásuk erőssége nem emelkedik az MBC-érték felett. Ebből kifolyólag a klinikai alkalmazás során azt kell figyelembe venni, hogy az időfüggő szerek esetében nem a gyógyszer-koncentráció nagysága számít, hanem az, hogy milyen hosszú ideig marad a gyógyszer plazmakoncentrációja a terápiás sávban. Ezen hatóanyagok esetében fontos, hogy a terápia a megfelelő dózis alkalmazásával, kellő ideig tartson, ami általában minimum 5–6 nap (9). Az időfüggő szerek esetében nem teszünk különbséget a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumellenes hatás között. Az időfüggő hatású szerekre vonatkozó PK/PD analízis során a  $\%T > MIC$  indexet használják a leggyakrabban (11). Az amoxicillin egy időfüggő baktericid szer, amelynek az

**A koncentrációfüggő baktericid hatású szerek minél nagyobb koncentrációt érnek el az MBC felett, annál kifejezettebb ölühatást fejtenek ki**

**Az antibakteriális szerek hatékonysága nagyban függ attól, hogy a hatóanyag eléri-e a megfelelő koncentrációt a fertőzés helyén**

**Érdemes a gyógyszer-koncentrációkat közvetlenül a fertőzés helyén mérni**

antibakteriális hatását LEES és mtsai vizsgálták borjakban, tüdőgyulladást okozó *Mannheimia haemolytica* és *Pasteurella multocida* baktériumok ellen, az optimális adag kialakításának céljából (12).

A koncentrációfüggő baktericid hatású szerek minél nagyobb koncentrációt érnek el az MBC felett a vérplazmában vagy a szövetekben, annál kifejezettebb ölühatást fejtenek ki a kórokozókra. Így ilyen szerek esetében a néhány alkalommal adott nagy dózis beadásával kedvező hatás érhető el, akár elegendő is lehet a fertőző ágensek eliminálásához (9). Ebbe a csoportba tartoznak a fluorokinolonok, a polipeptidek és az aminoglikozidok, amelyek PK/PD analízise során az AUC/MIC és  $C_{max}/MIC$  indexeket számítják ki. A koncentrációfüggő szerek  $C_{max}$  értéke alkalmas változó a hatóanyagok farmakokinetikai értékelésére a koncentrációfüggő hatásmód miatt. SIDHU és mtsai a PK/PD ( $C_{max}/MIC$ , AUC/MIC) modell alkalmazásával vizsgálta marbofloxacin hatását szarvasmarhában tüdőgyulladást okozó *Mannheimia haemolytica* baktériumtörzsek ellen (19). FERRAN és mtsai a klasszikus PK/PD modellt alkalmazva hasonlították össze az egyszeri parenterális beadást követő marbofloxacin baktériumellenes hatását a bélben és a szisztémás keringésben, sertésekben (6).

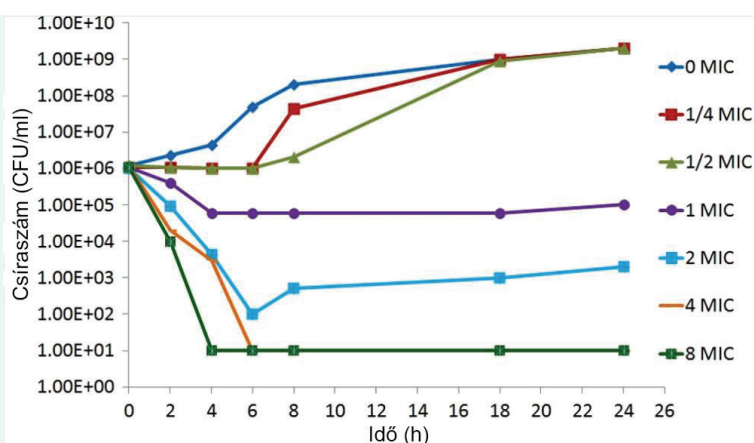
## A BAKTÉRIUM ELPUSZTÍTÁSA A FERTŐZÉS HELYÉN

Az antibakteriális szerek elsődleges célpontjai a betegséget okozó kórokozó baktériumok. A hatékonyság függ attól, hogy a hatóanyag eléri-e a megfelelő koncentrációt a fertőzés helyén a megfelelő ideig, vagyis meglesz-e a kellő mértékű gyógyszerbehatás. A bakteriális fertőzések helye ritkán van a vérerekben (*septicaemia*). Helyette a bakteriális fertőzések általában a szövetekben találhatóak, tehát szükséges, hogy a hatóanyag a szisztémás keringésből a szövetek közé jusson. A fertőzés helyén a hatóanyagnak kapcsolatba kell lépnie a baktériumsejtekkel, hogy baktericid vagy bakteriosztatikus hatását kifejthesse (14). Ebből adódóan, pontosabb adatokat kapunk, ha a gyógyszer-koncentrációkat közvetlenül a fertőzés helyén tudjuk mérni. Ilyen mintaként szolgálhat a szövetközi folyadék (ISF – interstitial fluid), amely kinyerhető a bőr alatti kötőszövetből, az izmokból vagy a különböző szervekből (pl. tüdőből, ízületi folyadékból), ezekben a mintákban a szervek homogenizálásával és további feldolgozásával lehet mérni a gyógyszer-koncentrációkat (3). Meg kell azonban jegyezni, hogy a szervek homogenizálásával nyert minták sajnos nem adnak pontos, a gyakorlatban is hasznosítható információkat a különböző folyadékterekben (intracelluláris, ISF, PELF [pulmonary epithelial lining fluid]) fennálló gyógyszer-koncentrációkról (10). Ennél humánusabb és farmakokinetikai szempontból is kedvezőbb eljárás a mikrodialízis-módszer (5, 26). Ugyancsak mintaként szolgálhat a légutakat bélelő hámsejtek folyadéktere (PELF), amelyet hasonlóan az ISF-mintához, mikrodialízis-módszerrel lehet kinyerni (16). A PELF-minta kinyeréséhez endoszkóp segítségével lejuttatnak egy ismert tömegű vattát a légutakba, amit 15 másodpercre a légutak falához nyomnak, majd a vatta tömegét visszamérve következtetnek a felszívott folyadék mennyiségére. A vattából kivont folyadékból mérhető a gyógyszer-koncentráció, és ebből kiszámolható a légutakat bélelő folyadéktérben található gyógyszer mennyisége (7). A korábban leírt, közvetlenül a fertőzés helyéről vett minták koncentrációértékeit felhasználva a baktériumtörzsekre vonatkozó MIC-értékek segítségével pontosíthatók a PK/PD modellek.

Optimális esetben a koncentrációfüggő baktericid antibakteriális szer szöveti koncentrációja eléri és meghaladja a MIC- és az MPC-értéket is, így az érzékeny kórokozók elpusztulnak, a rezisztens törzsek kiválasztódásának esélye csökken. Abban az esetben, ha a gyógyszer-koncentráció nem éri el a megfelelő szintet az adott szervben, vagy zavartalanul szaporodik tovább a baktérium, vagy a rezisztens törzseknek engedünk utat (1. ábra). Első esetben az adott antibakteriális szer koncentrációja a MIC-értéket sem éri el, míg a második esetben a MIC-értéket már meghaladja, de

A PK/PD elemzés alkalmazása során nem csak a MIC-értékeket, hanem az MPC-értékeket is érdemes vizsgálni

az MPC-értéket nem, azaz kisselektálódhat a rezisztens géneket hordozó baktériumtörzs. Azt a sávot, amely a MIC és az MPC között található, mutációsselektációs ablaknak (mutation selection window – MSW) hívjuk. Ezt az MSW-szakaszt minél rövidebb időtartamra szükséges csökkenteni. Ennek eléréséhez egyrészt megfelelően nagy adagban kell alkalmazni a koncentrációfüggő baktericid hatóanyagokat, hogy meghaladjuk az MPC-értékét, másrészt ezt, ha lehet, célszerű intravénásan adni, így gyorsabb és hatékonyabb megoszlásra lehet számítani, szemben például a bőralatti alkalmazással, ahol maga a felszívódás is hosszú időt vesz igénybe. A fentebb leírtakból arra következtethetünk, hogy a PK/PD elemzés alkalmazása során nem csak a MIC-értékeket, hanem az MPC-értékeket is érdemes vizsgálni és a kettő érték összevetésével kialakítani az optimális dózist (4). A 3. ábra, az ölési görbét („killing curve”) szemlélteti enrofloxacin esetében. Ezen a diagramon a függőleges oszlopon a baktérium koncentrációja szerepel, míg a vízszintes egyenes az idő függvénye. A kiindulási baktériummennyiség minden esetben azonos, tehát 1 millió CFU/ml. Abban az esetben, ha a baktériumokat nem kezelik semmivel (azaz MIC-érték egyenlő 0-val), viszonylag gyorsan, körülbelül 6 óra alatt már 1 milliárd



**3. ÁBRA.** Ölési görbe („kill curve”), mely az enrofloxacin in vitro mért antibakteriális hatékonyságát mutatja be Pasteurella multocida ellen (4)

**FIGURE 3.** In vitro antibacterial activity of enrofloxacin against Pasteurella multocida (4)

CFU/ml koncentrációt érnek el a baktériumok, ami már az állat pusztulásához vezetne. Az 1x-es MIC-érték se nem pusztítja, se nem engedi szaporodni a baktériumokat, tehát a számuk közel állandó marad. Ezzel ellentétben, ha a MIC-érték 2–8-szorosát alkalmazzák, akkor nagyjából 6 óra alatt gyors pusztulást lehet tapasztalni, ami körülbelül 100 CFU/ml baktériumkoncentrációban állandósul, amely koncentrációt feltehetően a szervezet is képes eliminálni. Ezért a cél az, hogy az enrofloxacin legalább a 8-szoros MIC-értéket elérjen, hiszen itt a leggyorsabb és legkifejezettebb a szer hatékonysága. A MIC-érték adott szervben vagy szövetben a maximális gyógyszer-koncentráció ( $C_{max}$ ) és a baktériumra jellemző MIC-érték hányadosával számolhat ki. Azt, hogy milyen MIC-értéket tudunk kialakítani az adott szövetben, vagy szervben, úgy tudjuk kiszámolni, hogy az adott szövetben, vagy szervben elért maximális koncentrációt ( $C_{max}$ ) elosztjuk a baktériumra jellemző MIC-értékkel,

ahogyan azt már fentebb is leírtuk. Amennyiben ez az érték nagyobb, mint 8 akkor az enrofloxacin hatékonyan fog működni (4).

## A PK/PD VIZSGÁLAT GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁGA

A PK/PD vizsgálat célja tehát, hogy az egyes betegségeket okozó baktériumok érzékenységét meghatározzuk az adott, kezelésre szánt antibakteriális szer esetében, majd ezt a MIC-értéket vessük össze az adott fajban, az adott célszövetben elérhető gyógyszer-koncentrációval. Természetesen haszonállatoknál nem tudjuk az egész állomány összes egyedét megvizsgálni, de ilyenkor is képet kaphatunk arról, hogy milyen antibiotikum-érzékenységi mintázattal rendelkezik a telepen megtalálható kórokozó, amely vélhetően a többi állatot is megfertőzi vagy meg fogja fertőzni. A baktérium érzékenységét (MIC) tehát összehasonlítjuk a fertőzés helyén (tüdő, vér, ízület, stb.) kialakuló gyógyszer-koncentrációval, amelyet az irodalomban megtalálhatunk (3. táblázat).

A PK/PD analízis célja nem ugyanaz társállatok, ill. élelmiszertermelő haszonállatok esetében. A haszonállatoknál a gyógykezelések általában állományoszint-

Gyakorlatban a PK/PD elemzés során a baktérium érzékenységét összehasonlítjuk a fertőzés helyén kialakuló gyógyszer-koncentrációval

## 3. TÁBLÁZAT. Válogatott PK-értékek, amelyeket alkalmazhatunk a gyakorlatban

TABLE 3. Selected PK values that we can use in the practice

Hatóanyag (dózis)	Állatfaj/Minta	C <sub>max</sub>	AUC	Felezési idő	Hivatkozás
Doxiciklin <sup>b</sup>	csikó/ plazma	2,54 µg/ml	35,35 h*µg/ml	8,48 óra	WOMBLE és mtsai (25)
Doxiciklin <sup>c</sup>	csikó/ PELF	11,26 µg/ml <sup>d</sup> 4,51 µg/ml <sup>e</sup>			
Doxiciklin <sup>c</sup>	csikó/ BAL <sup>f</sup>	4,51 µg/ml <sup>d</sup> 6,26 µg/ml <sup>e</sup>			
Florfenikol <sup>g</sup>	borjú/ plazma	3,42 µg/ml	142,90 h*µg/ml	28,44 óra	FOSTER és mtsai (7)
Florfenikol <sup>g</sup>	borjú/ ISF	2,56 µg/ml	137,18 h*µg/ml	30,99 óra	
Florfenikol <sup>g</sup>	borjú/ PELF	7,52 µg/ml	342,27 h*µg/ml	32,04 óra	
Tulatromicin <sup>h</sup>	borjú/ plazma	1,82 µg/ml	13,23 h*µg/ml	81,24 óra	
Tulatromicin <sup>h</sup>	borjú/ ISF	0,042 µg/ml	5,54 h*µg/ml	65,88 óra	
Tulatromicin <sup>h</sup>	borjú/ PELF	0,87 µg/ml	87,6 h*µg/ml	153,1 óra	
Ceftiofur CFA <sup>i</sup>	borjú/ plazma	4,26 µg/ml	554,74 h*µg/ml	103,65 óra	
Ceftiofur CFA <sup>i</sup>	borjú/ ISF	0,20 µg/ml	26,04 h*µg/ml	58,97 óra	
Ceftiofur CFA <sup>i</sup>	borjú/ PELF	2,09 µg/ml	211,94 h*µg/ml	58,74 óra	
Enrofloxacin <sup>j</sup> , Ciprofloxacin	borjú/ plazma	0,89 µg/ml 0,30 µg/ml	17,79 h*µg/ml 8,04 h*µg/ml	9,23 óra 14,7 óra	
Enrofloxacin <sup>j</sup> , Ciprofloxacin	borjú/ ISF	0,32 µg/ml 0,19 µg/ml	6,98 h*µg/ml 4,74 h*µg/ml	10,8 óra 16,25 óra	
Enrofloxacin <sup>j</sup> , Ciprofloxacin	borjú/ PELF	0,19 µg/ml 0,06 µg/ml	3,53 h*µg/ml 1,57 h*µg/ml	12,76 óra 43,58 óra	

<sup>a</sup> 20 mg/ttkg, egyszer, per os<sup>b</sup> 10 mg/ttkg, egyszer, per os<sup>c</sup> 10 mg/ttkg, 3 napig naponta 2-szer, per os<sup>d</sup> Az utolsó beadást követő 2. órában mért értékek<sup>e</sup> Az utolsó beadást követő 12. órában mért értékek<sup>f</sup> BAL: broncho-alveolaris lavage mintából nyert sejtekben mért gyógyszer-koncentráció<sup>g</sup> 40 mg/ttkg sc.<sup>h</sup> 2,5 mg/ttkg sc.<sup>i</sup> Crystalline free acid, kristályos szavad sav forma, dózis: 6,6 mg/ttkg sc.<sup>j</sup> 7,5 mg/ttkg sc.

ten zajlanak, hasonlóan a profilaxishoz és a metafilaxishoz, míg a társállatoknál mindez az egyed szintjén történik. Továbbá a társállat-gyógyászatban szembe-szűlnünk kell a populáció „farmakokinetikai” változékonyságával, amely a sokrétű forrásból származik, úgymint széles határok között mozgó életkor, egyéb betegségekkel vagy egyéb kezelésekkel. Mindezek nem jelentenek problémát a humán fogyasztás szempontjából tartott használatok esetében.

Optimálisan a klinikailag jelentős PK/PD modelleket a jövőben klinikai tanulmányokból kellene levezetni, amelyeket *in vitro* rendszerek és állatkísérletek alkalmazásával kell megalapozni (14).



## KÖVETKEZTETÉSEK

**A PK/PD elemzés hozzájárul a megfelelő adagok kiválasztásához, az adagolás gyakoriságának meghatározásához és a klinikai eredmények megbecsléséhez**

A jövőben alkalmaznunk kell a PK/PD elemzést az állatorvosi antibakteriális gyógyszerek fejlesztésében, ill. a mindennapi munka során. A PK/PD elemzés hozzájárul a megfelelő adagok kiválasztásához, az adagolás gyakoriságának meghatározásához és a klinikai eredmények megbecsléséhez. Ha ugyanis az antibakteriális szereket szubterápiás adagban alkalmazzuk, növekedhet a kórokozók fertőzés idült formájának kialakulására és a rezisztens kórokozótörzsek kiválasztódására.

## IRODALOM

1. AHMAD, I. – HUANG, L. et al.: Application of PK/PD modeling in veterinary field: Dose optimization and drug resistance prediction. *BioMed Res. Int.*, 2016. 1–12.
2. ANADÓN, A. – MARTINEZ-LARRAÑAGA, M. R. et al.: Pharmacokinetics of doxycycline in boiler chickens. *Avian Pathol.*, 1994. 23. 79–90.
3. BAERE, S. D. – DEVREESE, M. et al.: Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitative determination of gamithromycin in animal plasma, lung tissue and pulmonary epithelial lining fluid. *J. Chromatogr. A*, 2015. 1398. 73–82.
4. BALAJE, R. M. – SIDHU, P. K. et al.: Mutant prevention concentration and PK–PD relationships of enrofloxacin for *Pasteurella multocida* in buffalo calves. *Res. Vet. Sci.*, 2013. 95. 1114–1124.
5. CHANG, S. K. – DAVIS, J. L. et al.: Pharmacokinetics and tissue depletion of florfenicol in Leghorn and Taiwan Native chickens. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2010. 33. 471–479.
6. FERRAN, A. A. – BIBBAL, D. et al.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the effects of parenteral administration of a fluoroquinolone on the intestinal microbiota: Comparison of bactericidal activity at the gut versus the systemic level in pig model. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2013. 42. 429–435.
7. FOSTER, D. M. – MARTIN, L. G. et al.: Comparison of active drug concentrations in the pulmonary epithelial lining fluid and interstitial fluid of calves injected with enrofloxacin, florfenicol, ceftiofur, or tulathromycin. *PLoS One*, 2016. 11. 1–16.
8. GÁLFI P. – CSIKÓ Gy. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi Gyógyszertan I.* Robbie–Vet Kft. Budapest, 2012. 9–62.
9. GÁLFI P. – CSIKÓ Gy. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi Gyógyszertan III.* Robbie–Vet Kft. Budapest, 2012. 69–76.
10. GIGUÈRE, S. – TESSMAN, R. K.: Rational dosing of antimicrobial agents for bovine respiratory disease: The use of plasma versus tissue concentrations in predicting efficacy. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.*, 2011. 342–355.
11. HESJE, C. K. – TILLOTSON, G. S. et al.: MICs, MPCs and PK/PDs: match (sometimes) made in hosts. *Expert Rev. Resp. Med.*, 2007. 1. 7–16.
12. LEES, P. – PELLIGAND, L. et al.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of amoxicillin for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2015. 38. 457–470.
13. LORENZUTTI, A. M. – LITTERIO, N. J. et al.: Pharmacokinetics, milk penetration and PK/PD analysis by Monte Carlo simulation of marbofloxacin, after intravenous and intramuscular administration to lactating goats. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2017. 1–12.
14. MARTINEZ, M. N. – TOUTAIN, P.-L. – TURNIDGE, J.: The pharmacodynamics of antimicrobial agents. In: GIGUÈRE, S. – PRESCOTT, J. F. – DOWLING, P. M. (szerk.): *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Wiley Blackwell. Ames, 2013. 79–103.
15. MOUTON, J. W. – DUDLEY, M. N. et al.: Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005. 50. 601–607.
16. ROTTBÖLL, L. A. H. – CHRISTIAN, F.: Penetration of antimicrobials to pulmonary epithelial lining fluid and impact of drug physico-chemical properties determined by microdialysis. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 2016. 78. 58–65.
17. SANG, K. – HAO, H. et al.: Pharmacokinetic–Pharmacodynamic modeling of enrofloxacin against *Escherichia coli* in broilers. *Front. Vet. Sci.*, 2016. 2. 1–13.
18. SHEN, J. – WU, X. et al.: Pharmacokinetics of florfenicol in healthy and *Escherichia coli*-infected broiler chicken. *Res. Vet. Sci.*, 2002. 73. 137–140.
19. SIDHU, P. – LANDONI, M. et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of marbofloxacin administered alone and in combination with tolfenamic acid in calves. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2010. 34. 376–387.
20. SIDHU, P. – RASSOULI, A. et al.: Pharmacokinetic–pharmacodynamic integration and modelling of florfenicol in calves. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2013. 37. 231–242.
21. SWIȘAŁA, M. – HRYNYK, R. et al.: Pharmacokinetics of florfenicol, thiamphenicol, and chloramphenicol in turkeys. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2007. 30. 145–150.
22. TOUTAIN, P. L. – POTTER, T. et al.: Standard PK/PD concepts can be applied to determine a dosage regimen for a macrolide: the case of tulathromycin in the calf. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2016. 1–12.
23. WANG, J. – HAO, H. et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic integration and modeling of enrofloxacin in swine for *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.*, 2016. 7. 1–9.
24. WATTEYN, A. – RUSSO, E. et al.: Clinical efficacy of florfenicol administered in the drinking water against *Ornithobacterium rhinotracheale* in turkeys housed in different environmental conditions: a pharmacokinetic/pharmacodynamic approach. *Avian Pathol.*, 2013. 42. 474–481.

25. WOMBLE, A. – GIGUÈRE, S. et al.: Pharmacokinetics of oral doxycycline and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2007. 30. 187–193.

26. YANG, B. – GAO, J. D. et al: Lung microdialysis study of florfenicol in pigs after single intramuscular administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2017. 1–9.

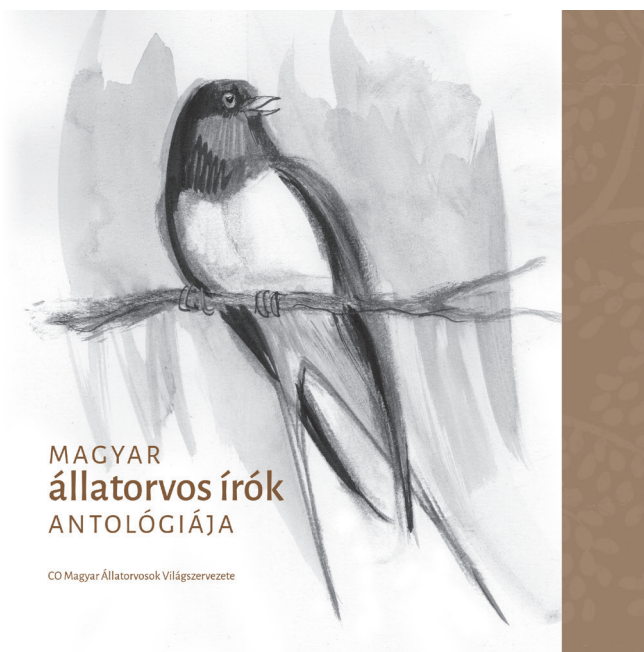
27. ZHANG, N. – GU, X. et al.: The PK/PD interactions of doxycycline against *Mycoplasma gallisepticum*. *Front. Microbiol.*, 2016. 7. 1–10.

Közlésre érk.: 2017. máj. 29.

## KÖNYVISMERTETÉS

## MAGYAR ÁLLATORVOS ÍRÓK ANTOLÓGIÁJA

Az állatorvos is sokféle; például ír is...



Igen, művét! Mert, művek – és jó kis olvasmányok.

A művek megihlették a nyomda grafikusát is, aki parádés beleérzéssel a művek tartalmába illusztrálta a könyvet.

Ajánlom mindenkinek.

Persze, ha jól belegondolok, az állatorvosok még több-félék is; fotóznak, festenek olajjal, vízfestéssel, rajzolnak, faragnak, szobrászkodnak. A Világszervezet történetében eddig három alkalommal volt már képzőművész állatorvosok kiállítása. Sajnos, az adatok a modern technika csődje okán elvesztek, de, e kiadvány sikerén fölbuzdulva elkezdjük az anyaggyűjtést. Kérünk is mindenkit aki e sorokat olvassa, legyen ebben a segítségünkre.

És, miután ebbe a kötetbe most ennyi fért, anyagi lehetőségeink ezt tették lehetővé, törekvésünk, hogy legyen újabb antológiai kötet, helyet adva a most kimaradt anyagoknak, s a későbbben jelentkezőknek.

A sokféleségből ez alkalommal csak a művészeti ágakat soroltam, de, mint tudjuk, az állatorvosok még több-félék, sportolnak is, zenélnek is, előadóművészként is megjelennek, világot is járnak, napi paciens és gazdaforgalmuk révén – ha akarják, ha nem – közvetlenül benne vannak a közéletben.

Hírük öregbítéséhez az állatorvosok sokszálú társadalmi kapcsolatához immár ismét önálló Alma Materünk és a Magyar Állatorvosok Világszervezete jó háttérrel is szolgál.

Az érdeklődőknek olvasásra Egyetemünk Könyvtárában helyezünk el példányokat, igény esetén lehetőséget teremtünk, hogy személyes tulajdonba is kerülhessen.

**Dr. Szieberth István**  
elnök

Igen, van, aki ír is. Ezért jöhetett létre a Magyar Állatorvosok Világszervezete fennállásának 20. évfordulójára a *Magyar Állatorvos Írók Antológiája*.

Mit is mondhatna egy nem író állatorvos író kollégának kötetéről?

Erről a kis kötetről többek közt azt, hogy élvezettel olvasható. Azt is, hogy a magyar állatorvos nemcsak Magyarországon él és ír. Azt, hogy élvezetesen ír versben is, prózában is, ilyen, olyan, amolyan stílusban is, szakmai és más társadalmi történésekről egyaránt. Elmondható, hogy némelyük már többkötetes író, verselő, s ebből küldött válogatást, némelyük meg csak elővette az asztalfiókból és közgyönyörűségre adta át a talán csak író-asztalfióknak, csak a maga szórakoztatására írt művét.