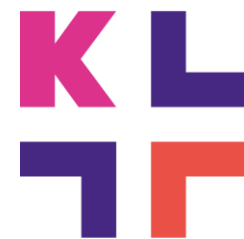


# ANTIMIKROBINIŲ VAISTŲ KLINIKINĖ FARMAKOLOGIJA: FARMAKOKINETIKA, FARMAKODINAMIKA, FARMAKOKINETIKOS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

Eglė Karinauskė  
Gydytoja klinikinė farmakologė



# PO PASKAITOS GEBĖSITE...

Paiškinti pagrindinius antibiotikų veikimo mechanizmus ir jų reikšmę vaisto pasirinkimui klinikoje.

Taikyti farmakodinamikos principus vertinant antibiotikų veiksmingumą prieš konkrečius mikroorganizmus.

Pritaikyti farmakokinetikos žinias nustatant tinkamą antibiotikų dozavimą, vartojimo dažnį ir trukmę pagal paciento būklę.

## FARMACINĖ FAZĖ

Vaisto vartojimas

Farmacinės formos suirimas ir  
veikliosios medžiagos išsiskyrimas

## FARMAKOKINETINĖ FAZĖ

Absorbcija

Metabolizmas

Akumuliacija

Pasiskirstymas

Eliminacija

## FARMAKODINAMINĖ FAZĖ

Veikimo vieta (receptorius)

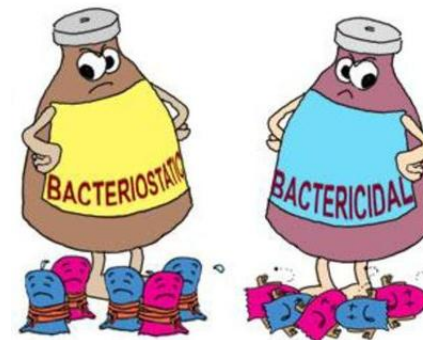
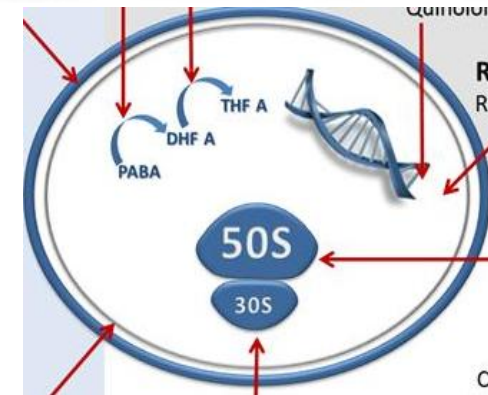
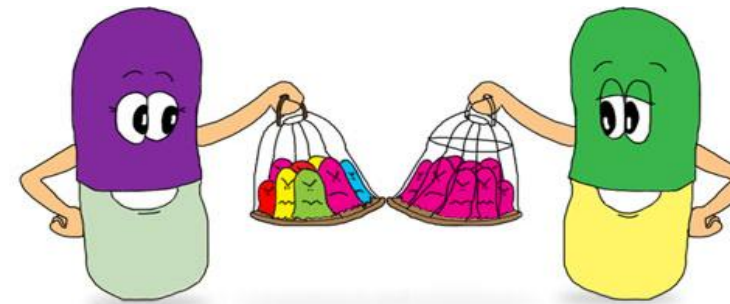
Farmakologinis poveikis

Pageidaujamas (veiksmingumas)

Toksinis poveikis

# ANTIBIOTIKŲ KLASIFIKACIJA

- Pagal veikimo spektrą
- Pagal veikimo mechanizmą
- Pagal veikimo pobūdį



# ANTIBIOTIKŲ KLASIFIKACIJA PAGAL VEIKIMO SPEKTRĄ



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

Karbapenemai  
Chloramfenikolis  
Fluorchinolonai  
2, 3 ir 4 kartos cefalosporinai  
Tetraciklinai

Penicilinas  
Vankomicinas  
Eritromicinas  
Polimiksinai  
Aztreonamas

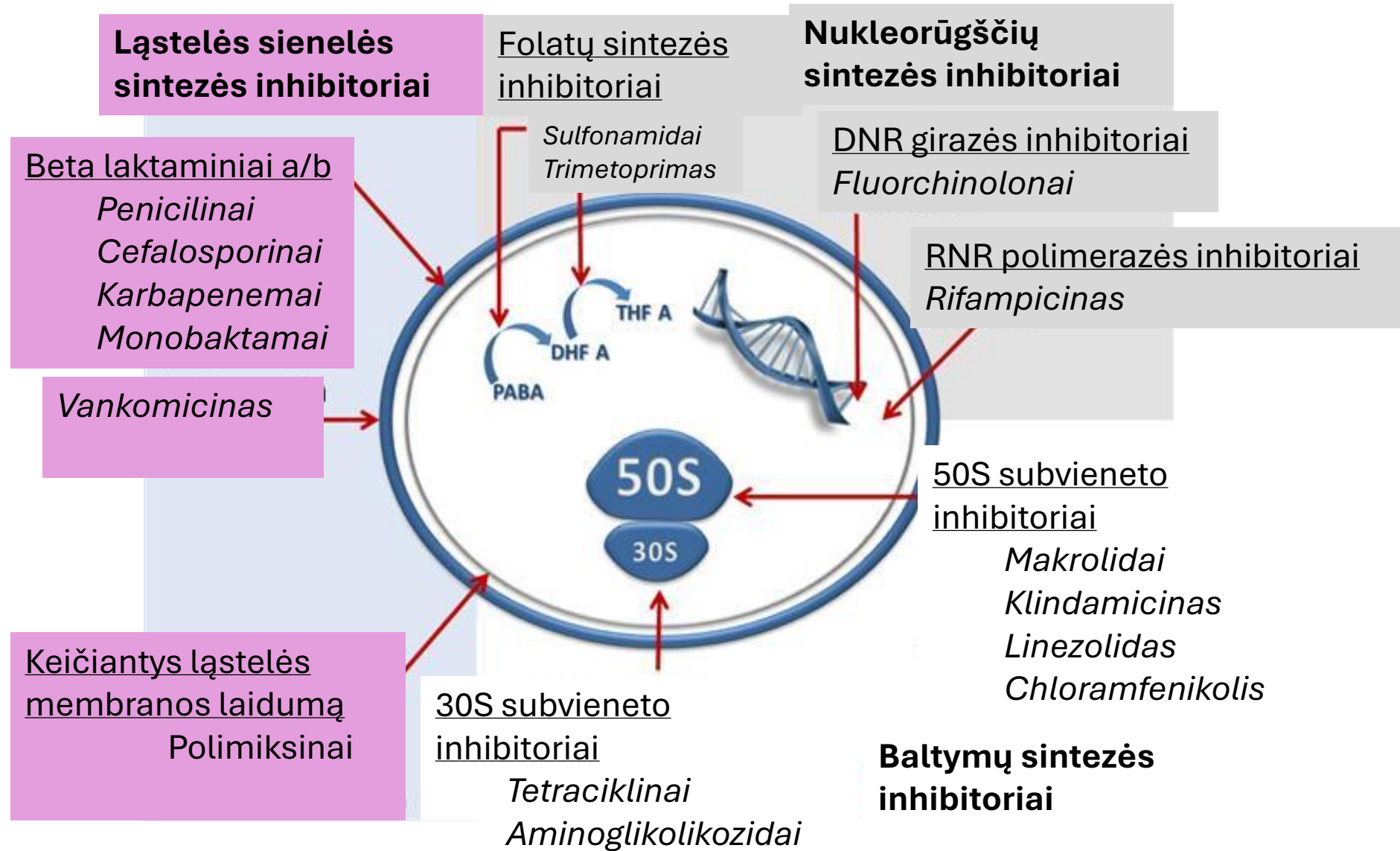


PLATAUS SPEKTRO

SIAURO  
SPEKTRO



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**



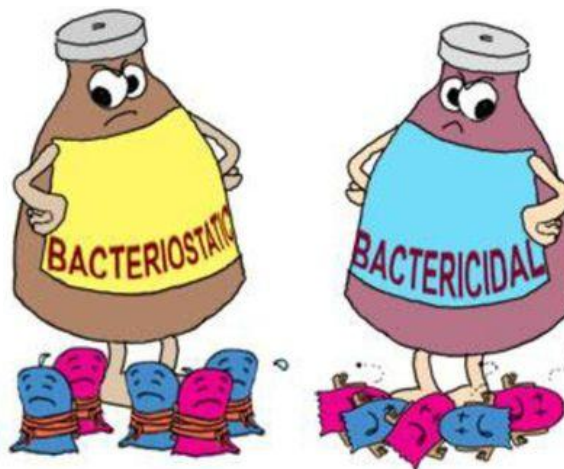


# ANTIBIOTIKŲ KLASIFIKACIJA PAGAL VEIKIMO POBŪDĮ

**Baktericidiniai** antibiotikai naikina bakterijas

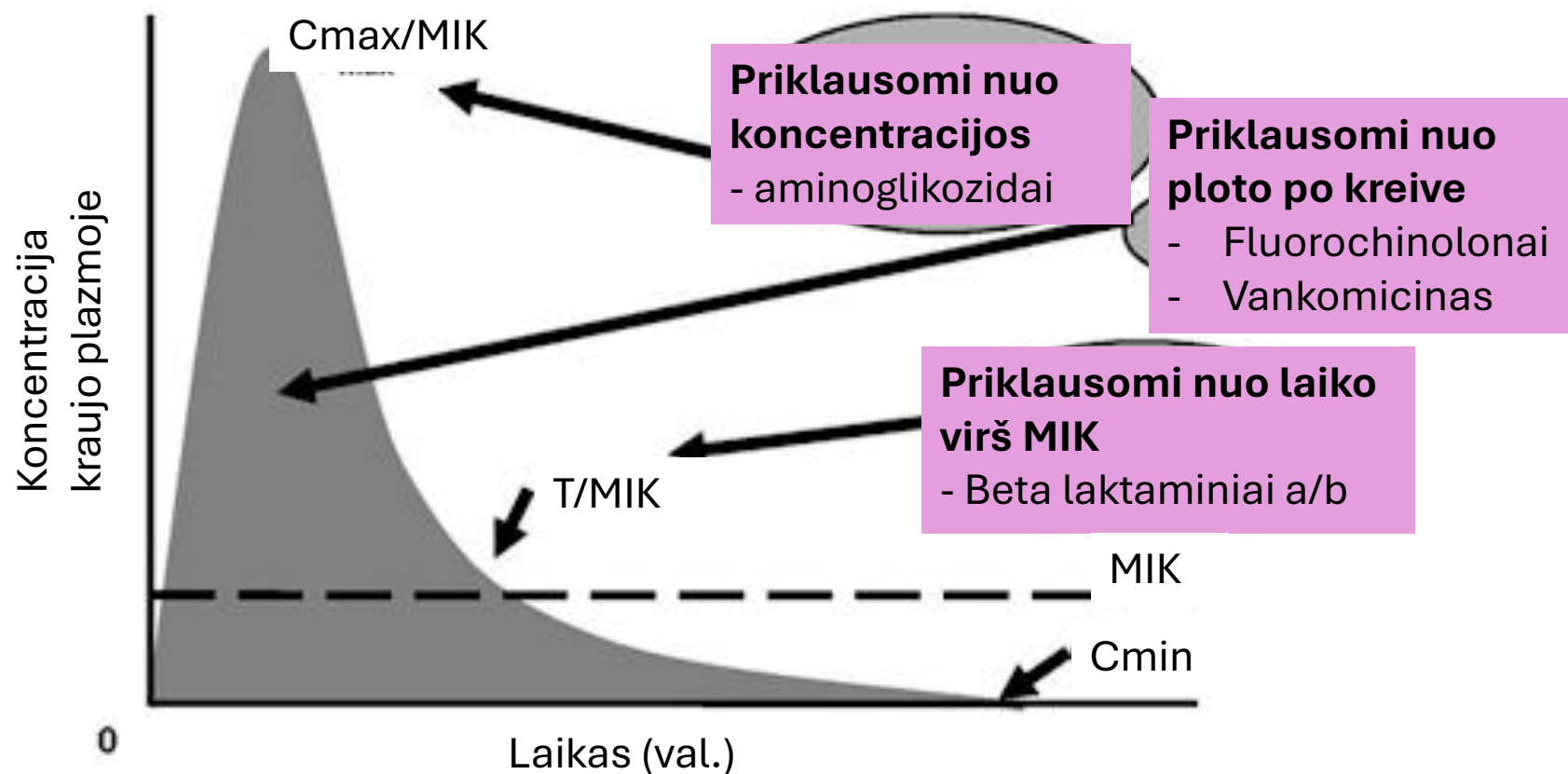
**Bakteriostatiniai** antibiotikai stabdo arba slopina  
bakterijos augimą ar dauginimąsi

*Chloramfenikolis  
Eritromicinas  
Klindamicinas  
Sulfonamidai  
Trimetoprimas  
Tetraciklinai*



*Aminoglikozidai  
Beta laktaminiai  
Vankomicinas  
Fluorchinolonai  
Rifampicinas  
Metronidazolis*

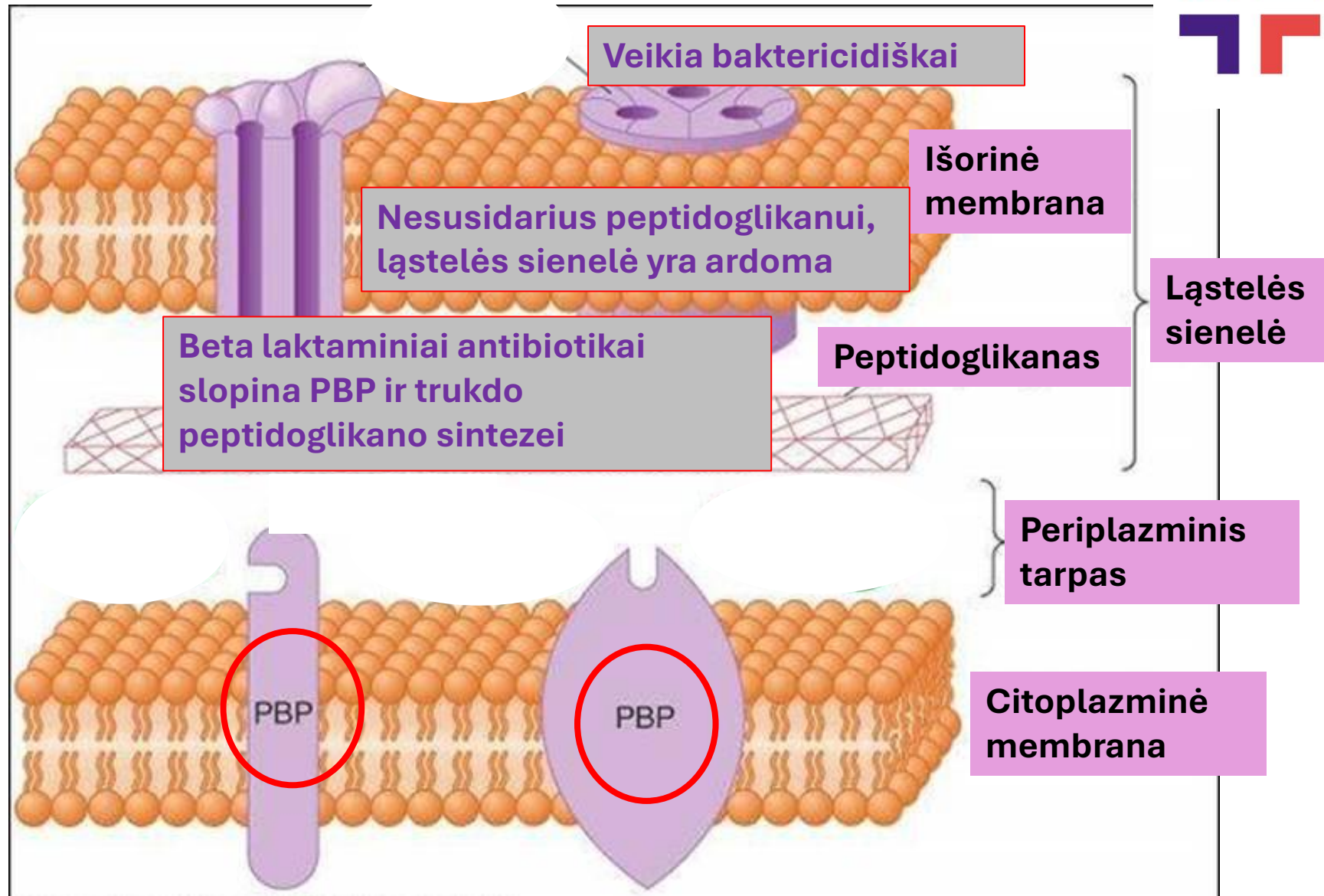
# ANTIBIOTIKŲ KLASIFIKACIJA PAGAL FARMAKOKINETIKOS/ FARMAKODINAMIKOS PARAMETRUS





# BETA LAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI

- Visų  $\beta$  laktaminių antibiotikų receptoriai yra **peniciliną prijungiantys baltymai** (angl. *Penicillin-binding proteins*, PBP) – fermentai, esantys peptidoglikano sluoksnyje ir dalyvaujantys peptidoglikano sintezėje.
- Skirtingos bakterijos turi nevienodą kiekį PBP, todėl jų afinitetas  $\beta$  laktaminiams antibiotikams yra nevienodas.
- $\beta$  laktaminiai antibiotikai slopina PBP ir trukdo susidaryti peptidoglikanui.
- Veikia baktericidiškai (nes ardo ląstelės sienelę).



**PBP – peniciliną prijungiantis baltymas**

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: PENICILINAI

| Siauro spektro                                                                                                                                                                                                                 | Plataus spektro                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Penicilino gr. (Penicilina V ir G)</p> <p><b>Veikia:</b> gram(+) kokus ir lazdeles; gram(-) kokus; kai kuriuos anaerobus (G+); spirochetas.</p> <p><b>Neveikia:</b> <math>\beta</math>-laktamazes gaminančių bakterijų.</p> | <p>Aminopenicilinų gr. (Ampicilinas, amoksicilinas)</p> <p><b>Veikia:</b> gram(+) sukėlėjus; gram(-) lazdeles; kai kuriuos anaerobus.</p> <p><b>Neveikia:</b> <math>\beta</math>-laktamazes gaminančių bakterijų.</p>                                                      |
| <p>Meticilino gr. (Oksacilinas)</p> <p><b>Veikia:</b> stafilokokus; streptokokus.</p> <p><b>Neveikia:</b> meticilinui atsparių S. Aureus</p>                                                                                   | <p>Karbenicilino gr. (Piperacilinas)</p> <p><b>Veikia:</b> gram(+) ir gram(-) sukėlėjus, įskaitant P. aeruginosa, Proteus spp., Enterobacter, Serratia, Klebsiella; kai kuriuos anaerobus.</p> <p><b>Neveikia:</b> <math>\beta</math>-laktamazes gaminančių bakterijų.</p> |
| <p>Temocilinas (LT neregistruotas)</p> <p><b>Veikia:</b> <math>\beta</math>-laktamazes gaminančias bakterijas, G(-) lazdeles.</p> <p><b>Neveikia:</b> G(+) bakterijų.</p>                                                      | <p>Deriniai su <math>\beta</math>-laktamazių inhibitoriais</p> <p>Ampicilinas + sulbaktamas;<br/>Amoksicilinas + klavulano r.;<br/>Piperacilinas + tazobaktamas.</p>                                                                                                       |

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: PENICILINAI



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

## 4.1. Terapinės indikacijos:

Tam tikrai penicilinų gr. jautrių mikroorganizmų sukeltų užkrečiamųjų ligų gydymas:

1. Kraujyje
2. Kvėpavimo takuose
3. Kaulų ir sąnarių audiniuose
4. Širdyje
5. Intraabdominaliniuose organuose
6. Odoje ir minkštuose audiniuose
7. Šlapimo organuose
8. Lytiniuose takuose

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: DERINIAI SU BETALAKTAMAZIŲ INHIBITORIAIS (BLI)

- Deriniai su betalaktamazinių inhibitoriais skiriami, kai įtariama polimikrobinė infekcija, siekiant padengti G(+) ir G(-) florą ir anaerobus.
- Amoksisicilinas/klavulano r. bei ampicilinas/sulbaktamas veikia visuomenėje įgytus mikroorganizmus, gaminančius  $\beta$  laktamazes, tokius kaip *Haemophilus*, *Moraxella*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *S. aureus* (MSSA), *B. fragilis*.
- Piperacilinas/tazobaktamas išlaiko piperacilino veikimo spektrą ir papildomai veikia *S. aureus* (MSSA) ir anaerobus, nes inhibuoja jų gaminamas  $\beta$  laktamazes.

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: DAŽNIAUSIOS PENICILINŲ NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS

- Padidėjusio jautrumo reakcijos
  - Anafilaksija (<0,05%), kitos alerginės r-jos (iki 10%)
  - Odos bėrimai, iki *Jarish-Herxheimerio reakcijos*
- Nealerginis odos bėrimas
  - Makulopapulinis (ampicilinui, amoksicilinui 5-10%)
- Virškinimo sutrikimai: viduriavimas, tame tarpe ir pseudomembraninis kolitas, dažniau vartojant plataus veikimo spektro penicilinus, ypač deriniai su BLI
- CNS (*retai*): *traukuliai (encefalopatija), vartojant didelėmis dozėmis, tame tarpe ir IFN fone (tiesioginis dirginantis poveikis)*
- Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai (kaupiami preparate esantys K arba Na elektrolitai)





# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: CEFALOSPORINAI



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno**  
ligoninė

1. Veikimo mechanizmas panašus į penicilinų – slopina vieną iš 7 peniciliną prijungiančių baltymų ir sutrikdo peptidoglikano sintezę;
2. Veikia baktericidiškai (nes ardo ląstelės sienelę).
3. Svarbu antibiotiko koncentraciją palaikyti virš minimalios slopinančiosios koncentracijos (MSK) kuo ilgesnį laiką, siekiant geresnio efektyvumo.
4. Atsparesni beta-laktamazėms nei penicilinai.
5. Veikia sinergistiškai (su aminoglikozidais).



# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: CEFALOSPORINAI

|                                         | I karta:<br>Cefazolinas (i/v)<br>Cefadroksilis (p/o) | II karta:<br>Cefuroksimas (i/v ir p/o) | III karta:<br>Ceftriaksonas (i/v),<br>Ceftazidimas (i/v)<br>Cefiksimas (p/o) | IV karta:<br>Cefepimas (i/v) | V karta:<br>Ceftarolinas |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Gram (+),<br>neįskaitant<br>enterokokų! | ++                                                   | ++                                     | ++                                                                           | ++                           | ++                       |
| Gram (-)                                | +                                                    | ++                                     | ++                                                                           | ++                           | ++                       |
| Anaerobai                               | +/-                                                  | ++                                     | +                                                                            | +                            | ?                        |
| P. aeruginosa                           | -                                                    | -                                      | Tik ceftazidimas!                                                            | ++                           | -                        |
| Meticilinui<br>atsparus S.<br>Aureus    | -                                                    | -                                      | -                                                                            | -                            | ++                       |

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: CEFALOSPORINAI

- Cefalosporinai **NEVEIKIA**:
  - Enterokokų ir listerijų – dėl genetiškai determinuoto atsparumo;
  - Meticilinui atsparaus *S. Aureus* (MRSA) ir penicilinui atsparių pneumokokų (kai MSK penicilinui  $> 2 \mu\text{g/ml}$ ) – dėl peniciliną prijungiančio baltymo-receptoriaus pasikeitimo);
  - Intraląstelinių mikroorganizmų (mikoplazmų, chlamidijų, legionelių) – nes jie neturi ląstelės sienelės, kurioje yra receptoriai;
  - Anaerobų (*B. fragilis*).
- Neracionalus trečios kartos cefalosporinų vartojimas lemia mikroorganizmų atsparumo antibiotikams išsivystymą, ypač *K. pneumoniae*, *E. Coli* bei vankomicinui atsparių enterokokų.

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: CEFALOSPORINAI

## 4.1. Terapinės indikacijos:

Cefalosporinų gr. jautrių mikroorganizmų sukeltų užkrečiamųjų ligų gydymas:

1. Kraujyje
2. Kvėpavimo takuose
3. Kaulų ir sąnarių audiniuose
4. CNS (**ne visi!**)
5. Širdyje
6. Intraabdominaliniuose organuose
7. Odoje ir minkštuose audiniuose
8. Šlapimo organuose

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: CEFALOSPORINAI

- Dažnos nepageidaujamos reakcijos:
  - Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant ~10 proc. kryžminio jautrumo reakcijas su penicilinų gr.)
  - Virškinamojo trakto sutrikimai (pseudomembraninis kolitas (būdinga II ir III kartos cefalosporinams); sutrikę kepenų funkciniai rodikliai, viduriavimas, pseudolitiazė)
  - Antrinis rezistentiškumas
- Retos nepageidaujamos reakcijos:
  - Nefrotoksiškumas
  - Sutrikęs krešėjimas
  - Hematologinės reakcijos (neutropenija, trombocitopenija)

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: CEFALOSPORINAI SU NE BETALAKTAMINIAIS BLI

- **Ceftazidimas/avibaktamas:**

- Veikia aerobinius gramneigiamus mikroorganizmus (*Citrobacter freundii*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Proteus mirabilis*; *Serratia marcescens*)
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Ceftazidimas/avibaktamas skirtas šioms suaugusiųjų infekcinėms ligoms gydyti:
    - komplikuotoms vidinėms pilvo;
    - komplikuotoms šlapimo takų, įskaitant pielonefritą;
    - hospitalinei pneumonijai, įskaitant susijusią su ventiliatoriumi.
  - Pacientų, sergančių bakteremija, kilusia dėl sąsajos arba dėl įtariamos sąsajos su bet kuria iš pirmiau paminėtų infekcijų, gydymas.
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Hematologinės reakcijos (teigiamas tiesioginis Kumbso mėginys; trombocitozė, trombocitopenija)
  - Virškinamojo trakto sutrikimai (viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas)
  - Odos reakcijos (išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais, dilgėlinė, niežulys)

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: MONOBAKTAMAI SU NE BETALAKTAMINIAIS BLI

- **Aztreonamas/avibaktamas:**

- Aztreonamas, prisijungęs prie penicilinus prijungiančių baltymų (PPB), slopina bakterijų ląstelės sienelės peptidoglikano sintezę, taip sukeldamas ląstelių irimą ir žūtį. Aztreonamas paprastai yra atsparus B klasės fermentų (metalo- $\beta$ -laktamazių) sukeliama hidrolizei.
- Avibaktamas yra ne  $\beta$ -laktaminis  $\beta$ -laktamazių inhibitorius. Jis veikia sudarydamas kovalentinę aduktą su fermentu, kuris yra atsparus hidrolizei. Avibaktamas slopina Ambler A klasės ir C klasės  $\beta$ -laktamazes ir kai kuriuos D klasės fermentus, įskaitant išplėstinio spektro  $\beta$ -laktamazes (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazę (KPC) bei OXA-48 karbapenemazes ir AmpC fermentus. Avibaktamas neslopina B klasės fermentų ir negali slopinti daugelio D klasės fermentų.
- Aztreonamą saugu skirti, kai yra alergija penicilinui (nėra kryžminių reakcijų)
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - komplikuota intraabdominalinė infekcija (klAI);
  - ligoninėje įgyta pneumonija (LĮP), įskaitant su dirbtine ventiliacija susijusią pneumoniją (SDVSP);
  - komplikuota šlapimo takų infekcija (kŠTI), įskaitant pielonefritą.
  - taip pat skirtas suaugusių pacientų aerobinių gramneigiamų mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymui, kai gydymo galimybės yra ribotos (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Hematologinės reakcijos (Pancitopenija, trombocitopenija, leukocitozė, neutropenija)
  - Virškinamojo trakto sutrikimai (pseudomembraninis kolitas, blogas kvapas iš burnos, kraujavimas iš VT)
  - Odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė, angioedema, dauginė eritema, dilgėlinė...)



# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: KARBAPENEMAI

- Veikia baktericidiškai trikdydamas gramneigiamų ir gramteigiamų bakterijų ląstelių sienelės sintezę, prisijungdamas prie penicilinus prisijungiančių baltymų.
- Rezervinių antibiotikų grupė, skirta polimikrobinėms, hospitalinėms infekcijoms gydyti:
  - I kartos – ertapenemas (silpnai veikia *P. aeruginosa* bei *Acinetobacter spp.*)
  - II kartos – meropenemas, doripenemas, imipenemas
- **Veikia** G(+), G(-) ir anaerobus (*B. fragilis*)
- **Neveikia** MRSA, penicilinui atsparių pneumokokų, *E. faecium*
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Hematologinės reakcijos (trombocitozė)
  - Virškinimo trakto sutrikimai (viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas)
  - Odos reakcijos (išbėrimas, niežulys)
  - Nervų sistemos sutrikimai (galvos skausmas)

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI: KARBAPENEMAI SU NE BETALAKTAMINIAIS BLI

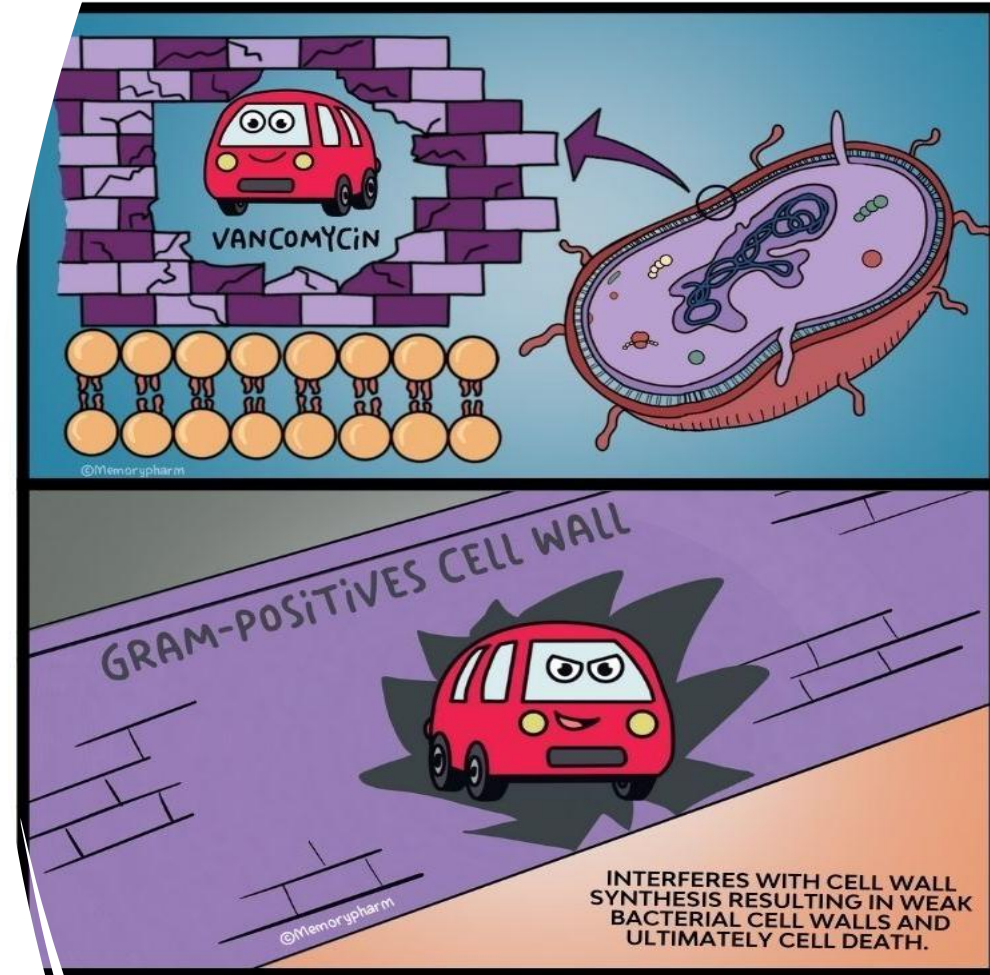
- **Meropenemas/Vaborbaktamas:**

- Veikia G(-) sukėlėjus (*Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter cloacae* sp. kompleksas)
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Meropenemas/vaborbaktamas skirtas šių suaugusių pacientų infekcijų gydymui:
    - komplikotos šlapimo takų infekcijos, įskaitant pielonefritą;
    - komplikotos intraabdominalinės infekcijos;
    - ligoninėje įgytos pneumonijos, įskaitant su dirbtine ventiliacija susijusios pneumonijos.
  - Pacientų bakteriemijos gydymui, kurios išsivystymas susijęs arba įtariama, kad yra susijęs su pirmiau išvardytomis infekcijomis.
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Hematologinės reakcijos (Trombocitemija)
  - Nervų sistemos sutrikimai (galvos skausmas)
  - Medžiagų apykaitos ir mitybos sutrikimai (hipoglikemija, hipokalemija)
  - Virškinamojo trakto sutrikimai (viduriavimas, pykinimas, vėmimas)

# LĄSTELĖS SIENELĖS INHIBITORIAI: VANKOMICINAS

- Slopina ląstelės sienelės peptidoglikanų sintezę, jungdamasis su ląstelės sienelės prekursoriais
- Blokuoja transglikosilazės ir transpeptidazės aktyvumą
- Taip nesusijungia ląstelės sienelės baltymai
- Nesubręsta ląstelės sienelė, sutrinka membranos laidumas

## VANCOMYCIN MECHANISM OF ACTION



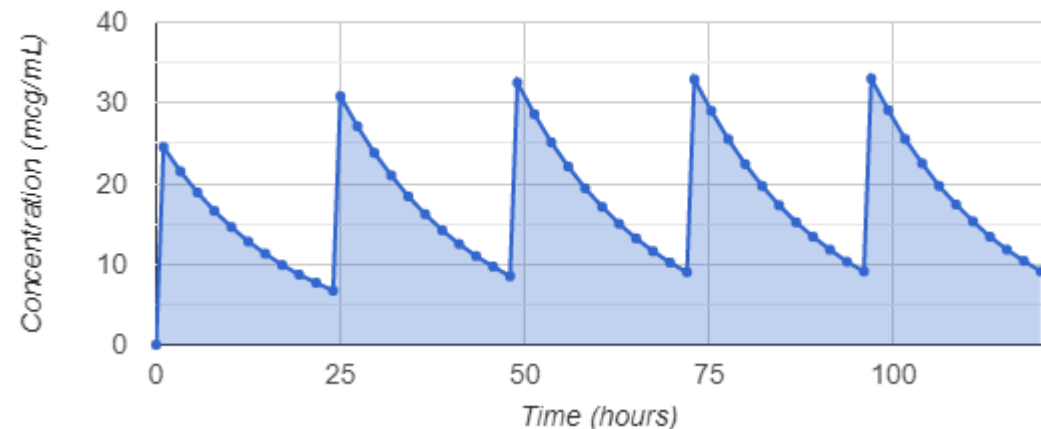
# LAŠTELĖS SIENELĖS INHIBITORIAI: VANKOMICINAS

- Veikia G(+) kokus (stafilokokus, įskaitant MRSA, *E. faecium*, *E. faecalis*, išskyrus atsparius vankomicinui, streptokokus) bei anaerobus (*C. difficile*, skiriant p/o)
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Vankomicinas skirtas visų amžiaus grupių pacientų toliau nurodytų infekcinių ligų gydymui:
    - komplikuoatų odos ir minkštųjų audinių infekcinių ligų;
    - kaulų ir sąnarių infekcinių ligų;
    - bendruomenėje įgytos pneumonijos;
    - ligoninėje įgytos pneumonijos, įskaitant ventiliacinę pneumoniją;
    - infekcinio endokardito.
  - Vankomicinas skirtas visų amžiaus grupių pacientų *Cl. difficile* infekcijos gydymui

# LĄSTELĖS SIENELĖS INHIBITORIAI: VANKOMICINAS

- Vykdoma vaistų koncentracijos stebėseną likus 30 min prieš dozę, matavimo vienetai prieš dozę nurodyti lentelėje
- Jeigu sukėlėjas MRSA, vankomicino koncentracija tiriama praėjus valandai po sulašinimo bei skaičiuojamas PPK/MSK santykis (n. 400 – 600), laikant, kad  $MSK = 1 \mu\text{g/ml}$ .

| Infekcijos tipas                                                                                                                      | Rekomenduojamos terapinės ribos (konc. prieš dozę) |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                       | Sutartiniai vienetai                               | SI vienetai                   |
| Lengva infekcija (pvz., minkštųjų audinių infekcija)                                                                                  | 10 – 15 $\mu\text{g/ml}$                           | 6,9 – 10,3 $\mu\text{mol/l}$  |
| Sunki infekcija (pvz., sepsis, infekcinis endokarditas, osteomielitas, protezuotų sąnarių infekcija, CNS infekcija, sunki pneumonija) | 15 – 20 $\mu\text{g/ml}$                           | 10,3 – 13,8 $\mu\text{mol/l}$ |



# LAŠTELĖS SIENELĖS INHIBITORIAI: VANKOMICINAS

- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Nefrotoksiškumas (dažni (iki 10%, dažnesni vartojant kartu su aminoglikozidais (iki 35% atvejų)
  - Ototoksiškumas (retai)
  - “Raudonojo žmogaus” sindromas
    - Greitai švirkščiant, būdingas senesniems vankomicino preparatams
    - niežėjimas, veido, kaklo ir kartais liemens paraudimas, hipotenzija - atpalaiduoja histaminą

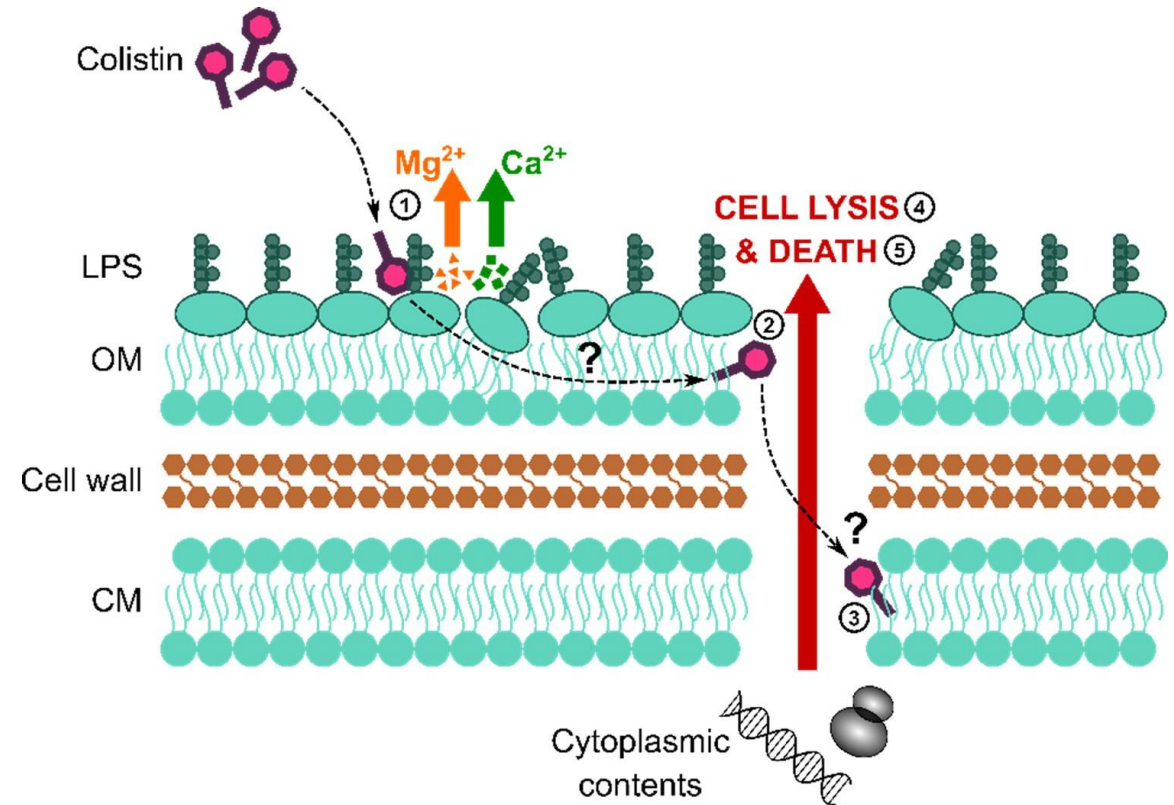


# LAŠTELĖS SIENELĖS INHIBITORIAI: POLIMIKSINAI

- **Kolistinas**

Nuo koncentracijos priklausantis baktericidinis antibiotikas, prisijungia prie Gram- bakterijų membranos fosfolipidų, pažeidžia membranos vientisumą, todėl ląstelės komponentai išteka ir įvyksta ląstelė lizė

**Veikia** Gram- neigiamas bakterijas: *P. Aeruginosa*, *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*



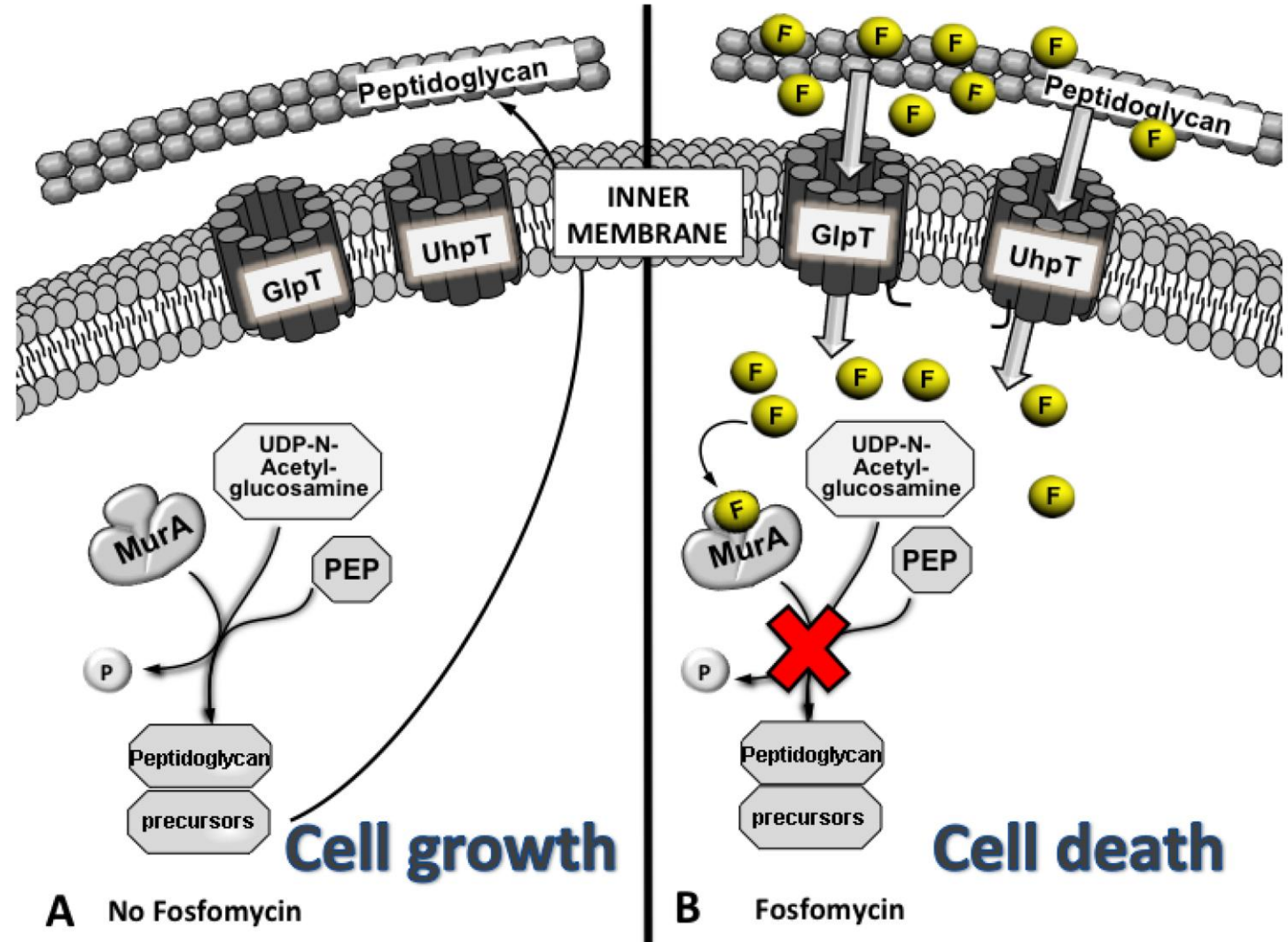


# LAŠTELĖS SIENELĖS INHIBITORIAI: POLIMIKSINAI

- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Kolistinas intraveniškai yra skiriamas vaikų, įskaitant naujagimius, ir suaugusiųjų sunkių infekcijų, kurias sukėlė tam tikros gramneigiamos aerobinės bakterijos, gydymui pacientams, kuriems yra riboti gydymo pasirinkimai.
  - Kolistinas inhaliacijomis yra skiriamas vaikų ir suaugusiųjų lėtinių plaučių infekcijų, sąlygotų *P. aeruginosa*, gydymui pacientams, kuriems nustatyta cistinė fibrozė.
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Nefrotoksiškumas
  - Neurotoksiškumas

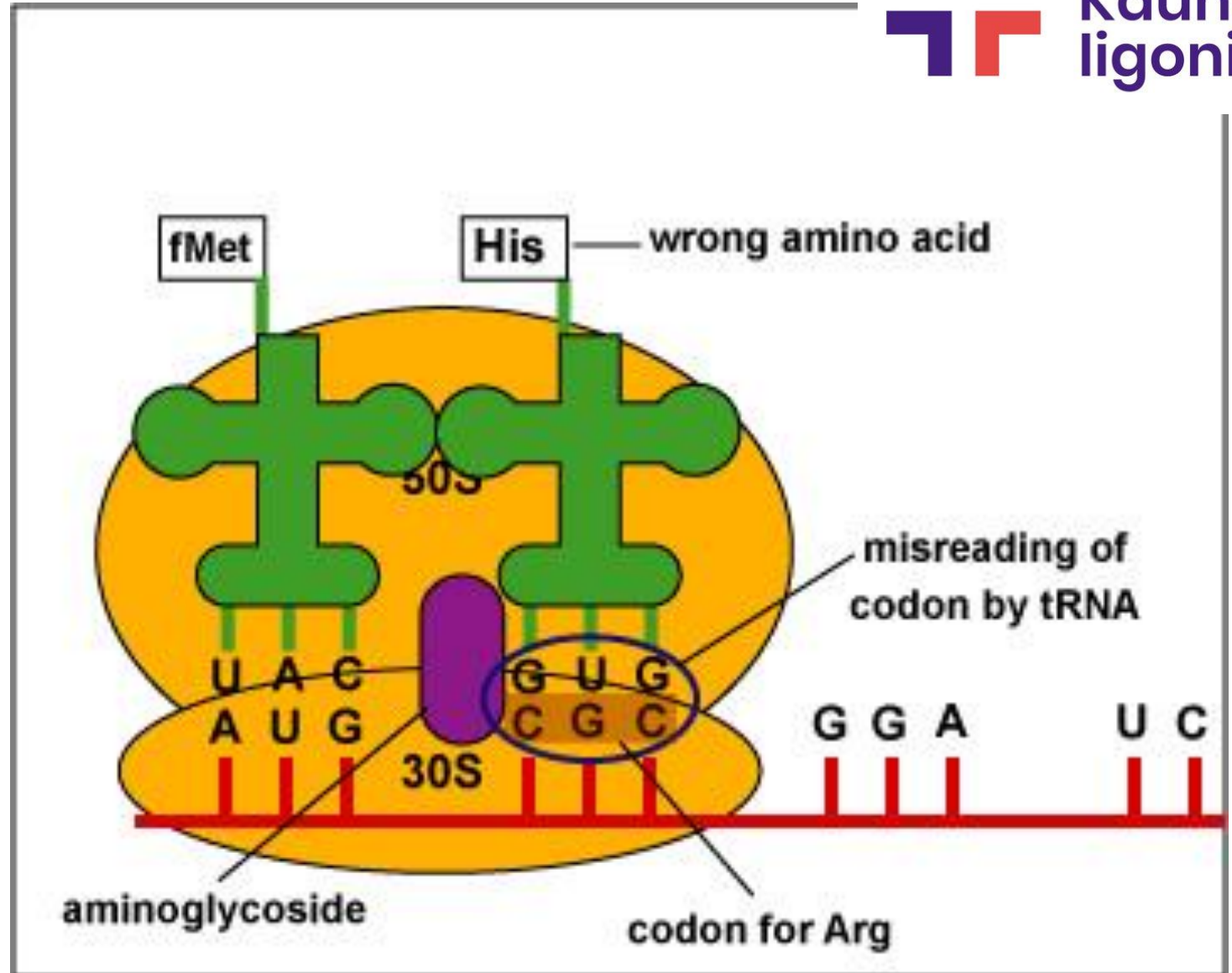
# LĄSTELĖS SIENELĖS INHIBITORIAI: FOSFOMICINAS

Slopina pradinį peptidoglikano biosintezės etapą



# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: AMINOGLIKOZIDAI

- **Gentamicinas, Amikacinas, Streptomicinas, Tobramicinas**
- Veikimo mechanizmas: Jungiasi prie 30S subvieneto ir slopina baltymų sintezę. Veikia baktericidiškai.
- **Veikia** G(-) lazdeles (Proteus, Pseudomona, E. Coli, Enterobacter, Klebsiella, Shigella) bei kelis G(+) kokus (stafilokokus, streptokokus).
- **Neveikia** G(+) lazdelių ir G(-) koky bei anaerobų.



# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: AMINOGLIKOZIDAI

- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Aminoglikozidams jautrių sukėlėjų sukeltų infekcinių ligų gydymas:
    - apatinių kvėpavimo takų pvz., pneumonijos;
    - virškinimo trakto pvz., peritonito, cholangito (kartu su kitais antibiotikais);
    - inkstų ir šlapimo takų pvz., pielonefrito;
    - odos ir poodinio audinio pvz., infekuotų žaizdų, įskaitant pooperacines, infekuoto nudegimo;
    - tuliaremijos;
    - kitų sunkių sisteminių užkrečiamųjų ligų, įskaitant sepsį ir endokarditą (kartu su kitais antibiotikais);
    - sunkių naujagimių užkrečiamųjų ligų, įskaitant sepsį ir stafilokokų sukeltą pneumoniją (kartu su kitais antibiotikais).
  - Infekcijos profilaktika po pilvaplėvės ertmės (ypač šlapimo takų ar žarnų) operacijų (kartu su kitais antibiotikais).

# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: AMINOGLIKOZIDAI

- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Ototoksinis poveikis (klausos ir pusiausvyros sutrikimas, spengimas ir spaudimo pojūtis ausyse, nistagmas). *Klausos sutrikimo rizika padidėja, jei gentamicino koncentracija serume nuolat būna didesnė kaip 2 µg/ml.*
  - Hematologinės reakcijos (eozinofilija, neutropenija, trombocitopenija, anemija)
  - Nervų sistemos sutrikimai (galvos sukimasis, nervo ir raumens jungties blokada, galvos skausmas, nuovargis, parestezija)
  - Nefrotoksinis poveikis (šlapalo ir kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas, proteinurija). *Nefrotoksinis gentamicino poveikis dažniau pasireiškia pacientams, kurių serume gentamicino koncentracija būna nuolat didesnė kaip 2 mikrogramai/ml, senyviems žmonėms, moterims, ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pacientams, kurių organizme nėra reikiamo skysčių kiekio, nefroziniu sindromu sergantiems ligoniams, diabetine nefropatija sergantiems pacientams bei ligoniams, vartojantiems kitokių nefrotoksinį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų.*

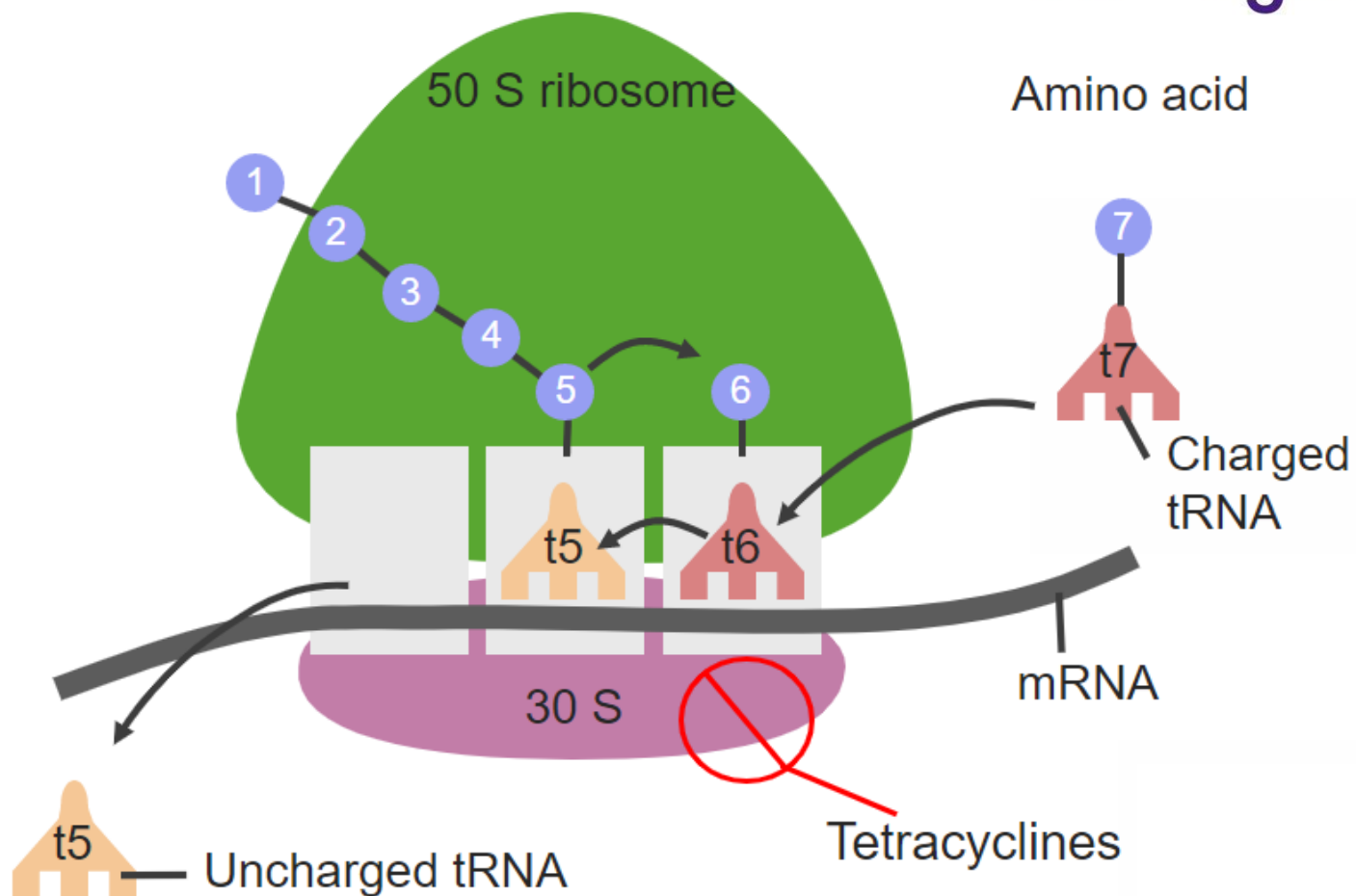


# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: TETRACIKLINAI

- **Tetraciklinas,  
doksiciklinas,  
tigeciklinas**

Prisijungia prie ribosomų 30 S subvieneto, todėl sutrinka ląstelės baltymo sintezė

Veikia bakteriostatiškai





# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: TETRACIKLINAI

- Veikia G(+) ir G(-) bakterijas bei anaerobus. Silpnai veikia *P. aeruginosa* ir *Proteus spp.*
- Skyrimas yra apribotas dėl greitai išsivystančio rezistentiškumo.
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Chlamidijų; riketsijų; bruceliozės; spirochetų; Laimo ligos (*Borrelia burgdorferi*); kvėpavimo takų ir genitalijų mikoplazminių infekcijų, *Acne* (ypač vietinio poveikio vaistai); destrukcinėms (refrakterinėms) periodonto ligoms gydyti; rezervinis gydymas lėtinio bronchito paūmėjimo atveju, galvojant apie *H.influenzae*
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Virškinamojo trakto sutrikimai (dispepsija, pseudomembraninis kolitas, disfagija)
  - Retai: kasos pažeidimas; hepatotoksinis poveikis; hipersensibilizacija

# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: TETRACIKLINAI

- **Tigeciklinas**
- Rezervinis tetraciklinų gr. antibiotikas – veikia, kai išsivysto atsparumas kitiems tetraciklinų gr. antibiotikams
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Tigeciklinas skirtas suaugusiems ir vaikams nuo aštuonerių metų išvardytoms infekcijoms gydyti:
    - komplikotos odos ir poodinių audinių infekcijos, išskyrus diabetinės pėdos infekcijas;
    - komplikotos intraabdominalinės infekcijos.
  - Tigeciklinas turi būti vartojamas tik atvejais, kai **galimybių gydyti kitais antibiotikais nėra**.
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Virškinimo trakto sutrikimai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas)
  - Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai (gijimo sutrikimai, injekcijos vietos reakcijos, galvos skausmas)
  - Nenormaliai greitas nejautrių mikroorganizmų, įskaitant grybelius, augimas

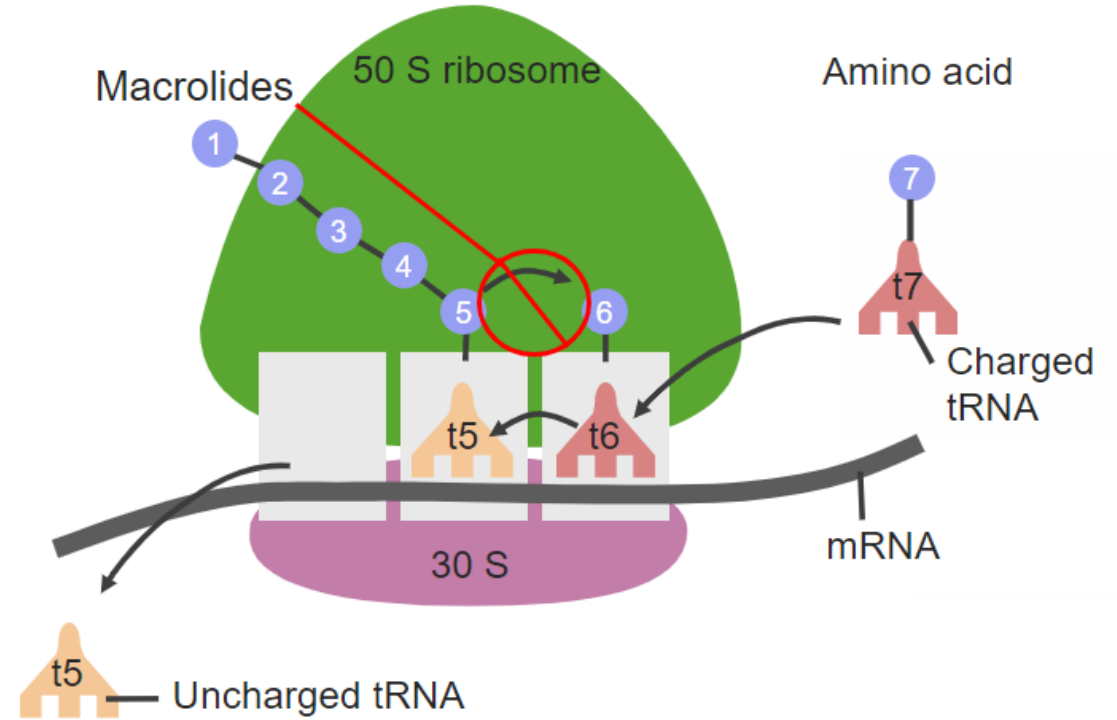
# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: MAKROLIDAI

- **Eritromicinas, Klaritromicinas,  
Azitromicinas**

Prisijungia prie ribosomų 50 S subvieneto,  
todėl sutrinka ląstelės baltymo sintezė

Veikia bakteriostatiškai

Veikia G(+) kokus bei intraląstelinius  
mikroorganizmus. Jeigu bakterija yra  
atspari eritromicinui, ji bus atspari ir  
klaritromicinui bei azitromicinui, tačiau  
klaritromicinas ir azitromicinas geriau  
veikia *Haemophilus* ir *Moraxella*.



# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: MAKROLIDAI

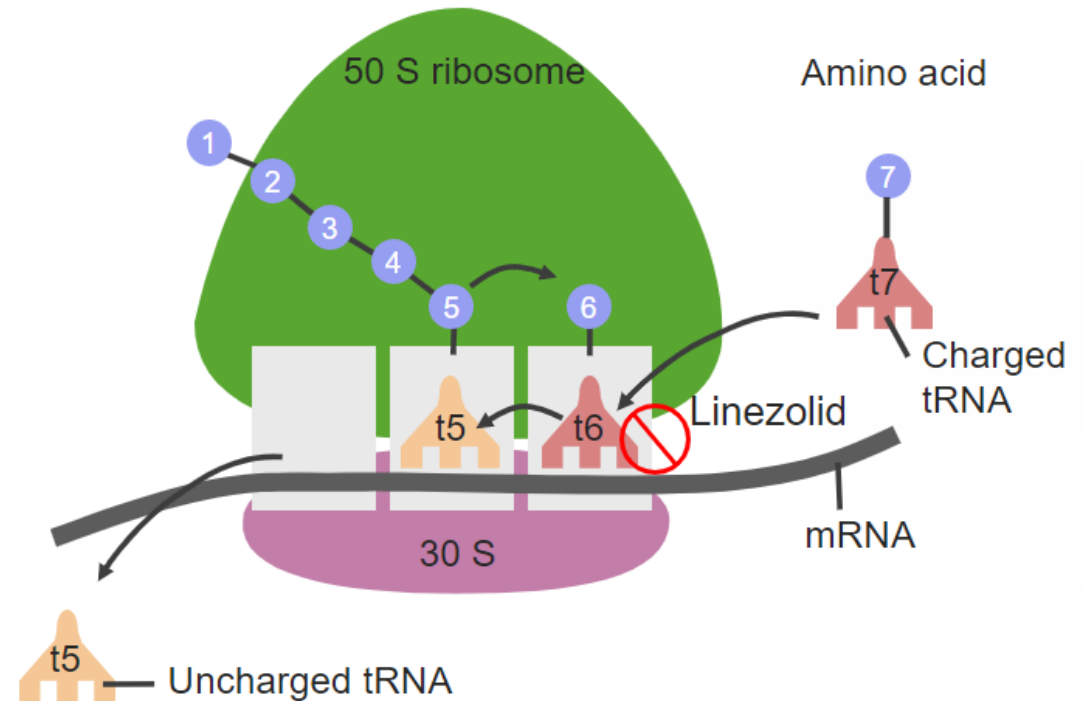
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Odos ir minkštųjų audinių infekcija
  - Kvėpavimo takų infekcija
    - Tonzilitas, vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, bronchitas, pneumonija
  - Sepsinio endokardito profilaktikai
  - Kitos indikacijos:
    - Lytiškai plintančios infekcinės ligos (Chlamidijos)
    - Mikoplazmos (ir atipinės pneumonijos atveju)
    - *Helicobacter pylori* infekcija (deriniuose su kitais vaistais, tame tarpe ir antibiotikais)
    - Laimo liga

# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: MAKROLIDAI

- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Virškinimo trakto sutrikimai:
    - Dispepsija (pilvo skausmai, vėmimas viduriavimas)
  - Hepatotoksinis poveikis
  - Ototoksinis poveikis
    - Dažniausiai – grįžtamas
  - EKG pokyčiai – QTc intervalo pailgėjimas
    - Vartoti atsakingai pacientams, kuriems yra polinkis QTc pailgėjimui (tame tarpe esant elektrolitų pokyčiams)
  - Retai – alerginės reakcijos

# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: LINEZOLIDAS

Selektyviai slopina bakterijų baltymų sintezę – linezolidas prisijungia prie bakterijos ribosomos (50S subvieneto 23S) ir neleidžia formuotis funkciniam 70S inicijavimo kompleksui, kuris yra pagrindinė transliacijos proceso sudedamoji dalis





# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: LINEZOLIDAS

- Veikia G(+) aerobines ir anaerobines bakterijas. Rezervinis antibiotikas skiriamas, kai žinoma, kad kiti antibiotikai yra neveiksmingi (pagal antibiotikogramą)
- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Ligoninėje įgytos pneumonijos gydymas
  - Visuomenėje įgytos pneumonijos gydymas
  - Komplikuotų odos ir minkštųjų audinių infekcinių ligų gydymas

# BALTYMŲ SINTEZĖS INHIBITORIAI: LINEZOLIDAS

- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Infekcijos ir infestacijos (burnos kandidozė, makšties kandidozė, grybelių sukeltos infekcijos)
  - Hematologinės reakcijos (anemija)
  - Nervų sistemos sutrikimai (galvos skausmas, skonio pojūčio pokyčiai (metalo skonis burnoje), svaigulys)
  - Kraujagyslių sutrikimai (hipertenzija)
  - Virškinimo trakto sutrikimai (viduriavimas, pykinimas, vėmimas, lokalus ar išplitęs pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, dispepsija)

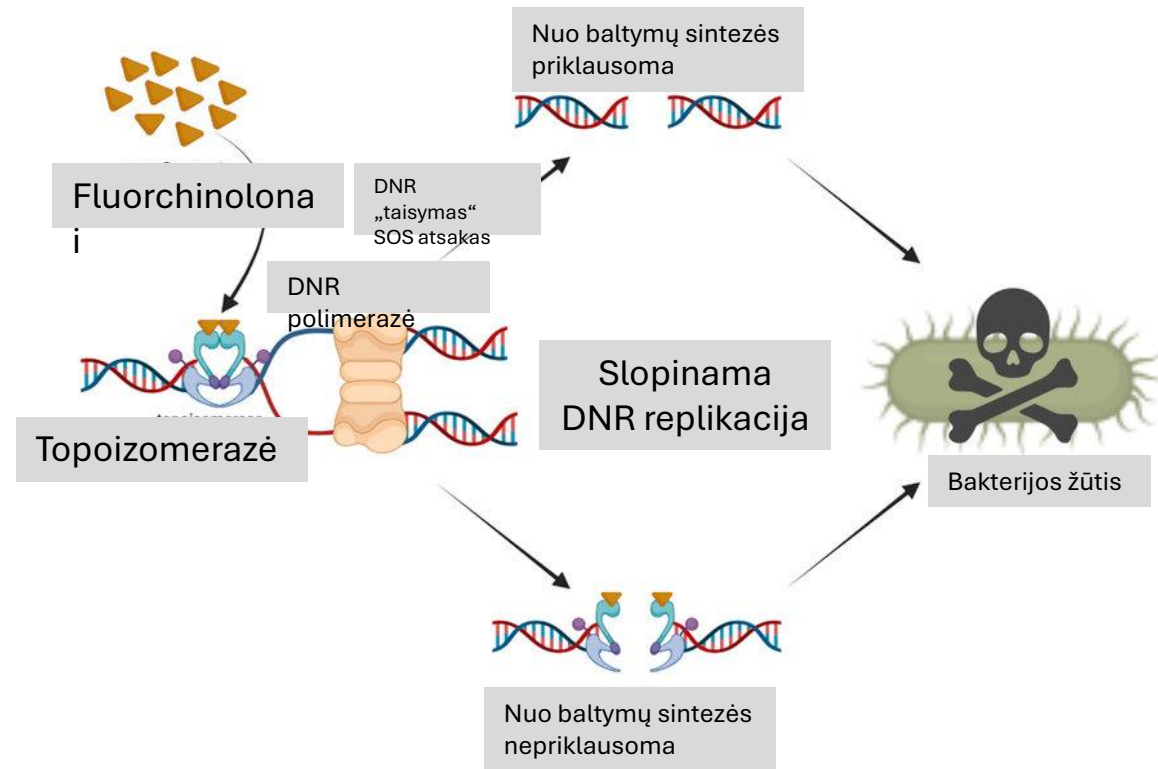
# DNR TOPOIZOMERAZIŲ INHIBITORIAI: FLUORCHINOLONAI

- **Ciprofloksacinas,**  
**Levofloksacinas**

Selektyviai slopina bakterijų DNR girazę (II tipo topoizomerazę) ir topoizomerazę IV, kurios yra reikalingos bakterijų DNR replikacijai, transkripcijai, atstatymui ir rekombinacijai

Veikia baktericidiškai

Pasižymi poantibiotiniu efektu



# DNR TOPOIZOMERAZIŲ INHIBITORIAI: FLUORCHINOLONAI

- Ciprofloksacinas neveikia pneumokokų, todėl gali būti skiriamas tik enterokokų sukeltoms infekcijoms gydyti. Levofloksacinas veikia pneumokokus, atsparius penicilinams.
- Fluorchinolonai silpnai veikia *P. aeruginosa* (dažnai pseudomonos atsparios fluorchinolonams).
- Veikia G(-) bakterijas (meningokokus, *E. Coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*) ir intraląstelinius mikroorganizmus. Moksifloksacinas veikia ir anaerobus.

# DNR TOPOIZOMERAZIŲ INHIBITORIAI: FLUORCHINOLONAI

- 4.1. Terapinės indikacijos suaugusiems:
  - Lėtinės paūmėjusi obstrukcinės plaučių liga. Lėtinei paūmėjusiai obstrukcinei plaučių ligai reikia vartoti tik tuo atveju, kai netinka kiti antibakteriniai vaistiniai preparatai, kurie dažniausiai rekomenduojami šiai infekcijai gydyti.
  - Bronchų ir plaučių infekcinė liga, jei pacientas serga cistine fibroze ar bronhektazine liga.
  - Gramneigiamų bakterijų sukelta pneumonija.
  - Lėtinis pūlingas vidurinis otitas.
  - Lėtinis sinusitas.
  - Nekomplikuotas ūminis cistitas. Nekomplikuotam ūminiam cistitui reikia vartoti tik tuo atveju, kai netinka antibakteriniai vaistiniai preparatai, kurie dažniausiai rekomenduojami šioms infekcijoms gydyti.
  - Ūminis pielonefritas.

# DNR TOPOIZOMERAZIŲ INHIBITORIAI: FLUORCHINOLONAI

## 4.1. Terapinės indikacijos suaugusiems (tęs.):

- Komplikauta šlapimo takų infekcija.
- Bakterinis prostatitas.
- Epididimitas ir orchitas, įskaitant ciprofloksacinui jautrių *Neisseria gonorrhoeae* sukeltus atvejus;
- Dubens uždegiminė liga, įskaitant ciprofloksacinui jautrių *Neisseria gonorrhoeae* sukeltus atvejus.
- Virškinimo trakto infekcinės ligos (įskaitant keliautojų viduriavimą).
- Intraabdominalinės infekcinės ligos.
- Komplikotos odos ir minkštųjų audinių infekcinės ligos.
- Piktybinis išorinis otitas.
- Kaulų ir sąnarių infekcinės ligos.
- Inhaliacinė juodligė (poekspozicinė profilaktika ir gydymas).
- Ciprofloksacinas gali būti vartojamas neutropenija sergančių pacientų, kuriems yra karščiavimas dėl įtariamos bakterinės infekcijos, gydymui.

# DNR TOPOIZOMERAZIŲ INHIBITORIAI: FLUORCHINOLONAI

- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Virškinimo trakto sutrikimai (pykinimas, diskomfortas epigastriume, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, meteorizmas, viduriavimas)
  - Nervų sistemos sutrikimai (galvos skausmas, nemiga, ažitacija, galvos svaigimas, fototoksiškumas)
  - EKG pokyčiai – QTc intervalo pailgėjimas
  - Odos ir poodinio audinio sutrikimai (išbėrimas, niežulys, dilgėlinė)
- Pacientams pasireiškiančios rimtos nepageidaujamos reakcijos: tendinitas, sausgyslių plyšimas, artralgija, galūnių skausmas, eisenos sutrikimai, su parestezija susijusios neuropatijos, depresija, nuovargis, atminties, miego ir klausos, regėjimo, skonio ir kvapo pojūčių sutrikimai (EMA/175398/2019).



# KODĖL SVARBU PRANEŠTI ĮTARIAMAS NRV? (I)

- FDA ir EMA įspėjimas apie Fluorchinolonų vartojimą:
  - **2017 m. pastebėta, kad padaugėjo pranešimų apie fluorochinolonų įtariamas nepageidaujamas reakcijas:** *sausgyslių uždegimas, sausgyslių plyšimas, artralgija, galūnių skausmas, eisenos sutrikimas, neuropatijos, susijusios su parestezija, depresija, nuovargis, atminties sutrikimai, miego sutrikimai, klausos, regos, skonio ir uoslės sutrikimai*
  - Pradėta vertinimo procedūra, įtraukusi sveikatos specialistus, pacientus ir reguliacines vaistų agentūras
  - 2018 m. pabaigoje, atlikus ekspertizę, fluorochinolonų skyrimas buvo apribotas (angl. *restricted*)

# KODĖL SVARBU PRANEŠTI ĮTARIAMAS NRV? (II)

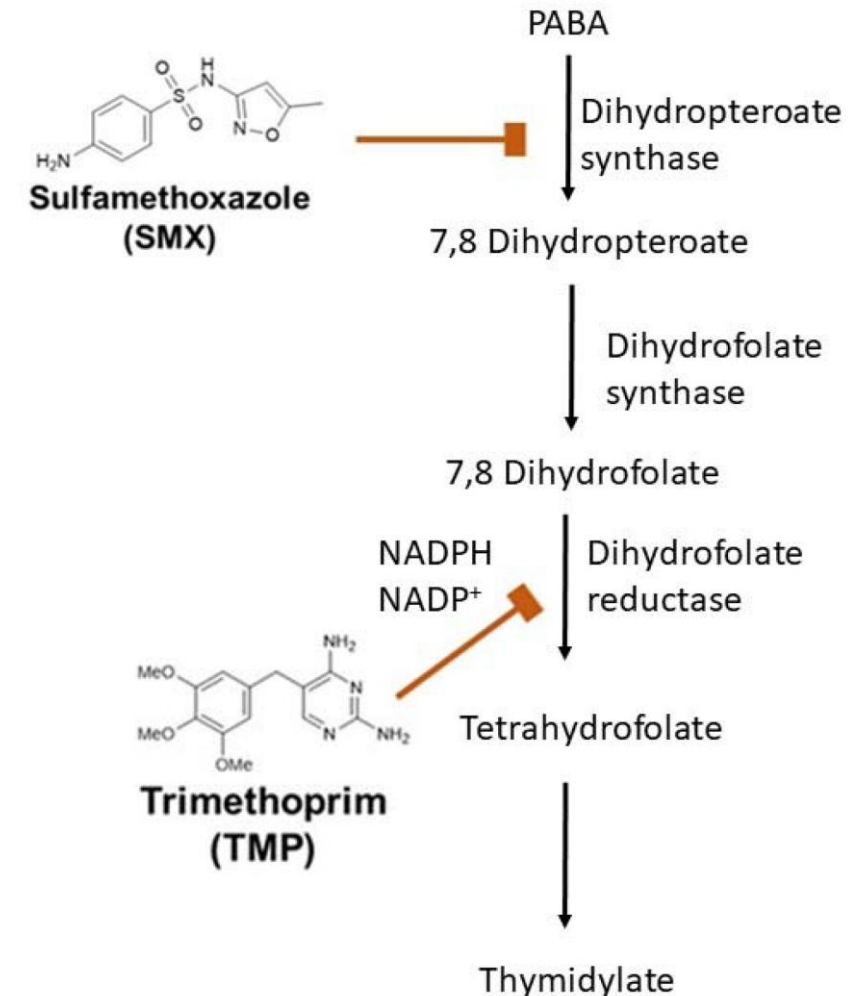
- Apribotas fluorchinolonų skyrimas šioms indikacijoms:
  - Infekcijoms, kurios galimai pagerės ir be gydymo (pvz. gerklės infekcijos)
  - Nebakterinės kilmės infekcijoms (pvz. nebakterinis lėtinis prostatitas)
  - Keliautojų diarėjos prevencija ar pasikartojanti apatinių šlapimo organų infekcija
  - Lengvoms ir vidutinio sunkumo infekcijoms, nebent nėra kitų alternatyvų
- Apribojimas apima peroraliai, injekcijomis ar inhaliaciniu būdu vartojamus fluorchinolonus

# FOLIO R. SINTEZĖS INHIBITORIAI: TMX/SMP

- Sulfametoksazolas (SMX) – konkurencinis fermento dihidropteroato sintetazės inhibitorius. Bakteriostatinis poveikis pasireiškia dėl to, kad bakterijos ląstelėje sulfametoksazolas konkurenciniu būdu slopina paraaminobenzojinės rūgšties panaudojimą dihidrofolatų sintezei
- Trimetoprimas (TMP) jungiasi prie bakterijų dihidrofolio rūgšties reduktazės, ją laikinai slopina ir stabdo tetrahidrofolio rūgšties gamybą. Priklausomai nuo sąlygų, poveikis gali būti baktericidinis
- TMP/SMX blokuoja du vieną po kito sekančius purinų biosintezės etapus

Veikia baktericidiškai

Veikia G(+) (pneumokokus, *S. Aureus* ir visuomenėje įgytą MRSA) ir G(-) bakterijas (*E. Coli*, *Klebsiella spp.*), neveikia anaerobų.

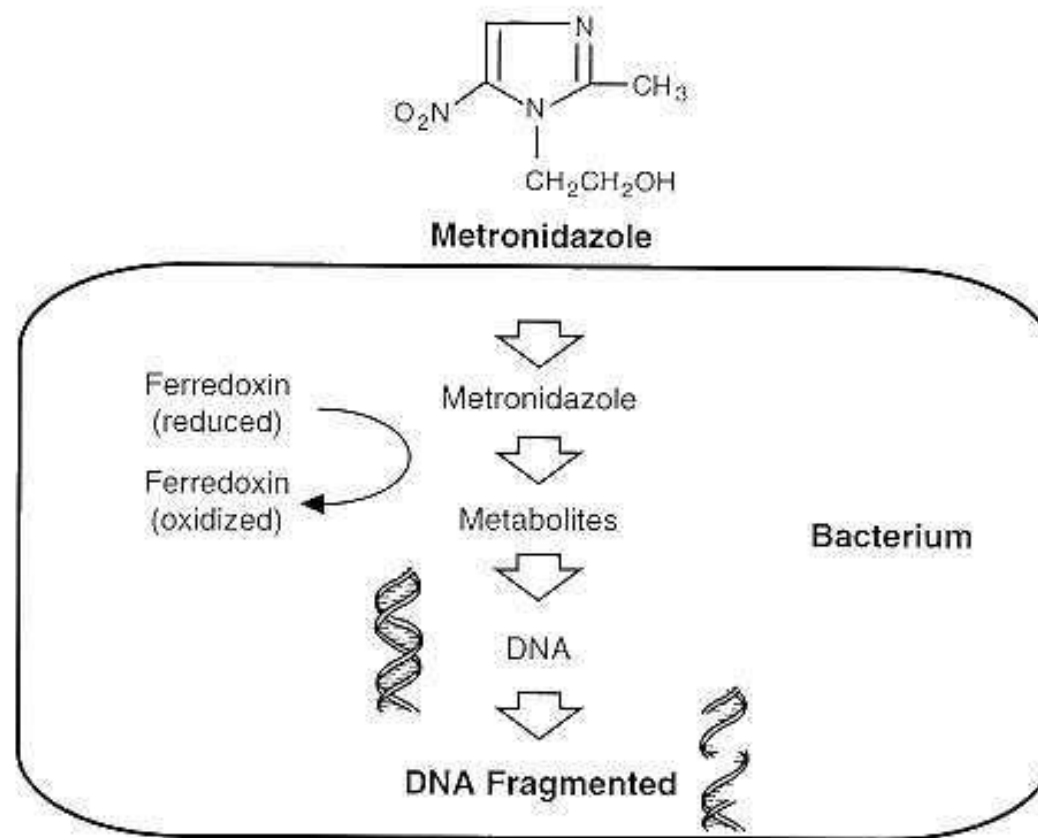


# FOLIO R. SINTEZĖS INHIBITORIAI: TMX/SMP

- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - skirtas infekcinių ligų, kurias sukėlė jautrūs mikroorganizmai, gydymui ar profilaktikai:
    - ūminių nekomplikuotų šlapimo takų infekcinių ligų gydymas. Pirmuosius nekomplikuotus šlapimo takų infekcinių ligų atvejus rekomenduojama gydyti viena antibakterine medžiaga, o ne deriniu;
    - *Pneumocystis jiroveci* (anksčiau žinoma kaip *Pneumocystis carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP) gydymas ir profilaktika;
    - toksoplazmozės gydymas ir profilaktika;
    - nokardiozės gydymas.
- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Metabolizmo ir mitybos sutrikimai (hiperkalemija)
  - Nervų sistemos sutrikimai (galvos skausmas)
  - Virškinimo trakto sutrikimai (pykinimas, viduriavimas)
  - Odos ir poodinio audinio sutrikimai (bėrimai)

# DNR INHIBITORIAI: METRONIDAZOLAS

- Slopina DNR sintezę ir oksiduodamas sukelia DNR pažeidimą
- Veikia anaerobus (*B. fragilis*) ir pirmuonis (giardija, entameba ir trichomona)



# DNR INHIBITORIAI: METRONIDAZOLAS

- 4.1. Terapinės indikacijos:
  - Metronidazolas skirtas suaugusiesiems ir vaikams šioms indikacijoms:
    - centrinės nervų sistemos infekcinės ligos (pvz., smegenų abscesas, meningitas);
    - plaučių ir pleuros infekcinės ligos (pvz., nekrozinė pneumonija, aspiracinė pneumonija, plaučių abscesas);
    - endokarditas;
    - virškinimo trakto ir pilvo ertmės organų infekcinės ligos (pvz., peritonitas, kepenų abscesas, pooperacinės infekcinės ligos po storosios ir tiesiosios žarnos operacijų, pilvo ertmės ir dubens organų pūlingos ligos);
    - ginekologinės infekcinės ligos (pvz., endometritas, būklės po histerektomijos ar cezario pjūvio, pogimdyminis karščiavimas, sepsinis abortas);
    - ausų, nosies, gerklės ir burnos ertmės bei žandikaulio srities infekcinės ligos (pvz., Plaut-Vincent angina);
    - kaulų ir sąnarių infekcinės ligos (pvz., osteomielitas);
    - dujinė gangrena;
    - sepsis kartu su tromboflebitu.

# DNR INHIBITORIAI: METRONIDAZOLAS

- Nepageidaujamos reakcijos:
  - Infekcijos ir infestacijos (lytinių organų *Candida* superinfekcija)
  - Psichiatriniai sutrikimai (psichikos sutrikimai, tarp jų konfūzijos būklė, haliucinacijos)
  - Nervų sistemos sutrikimai (mieguistumas ar nemiga, miokloniniai traukuliai, periferiniai neuropatiniai sutrikimai - parestezija, skausmas, sunkumo pojūtis, peršėjimas galūnėse)
  - Virškinamojo trakto sutrikimai (vėmimas, pykinimas, viduriavimas, glositas ir stomatitas, raugėjimas su kartumo pojūčiu burnoje, spaudimas epigastriume, metalo skonio pojūtis, “apveltas” liežuvis)

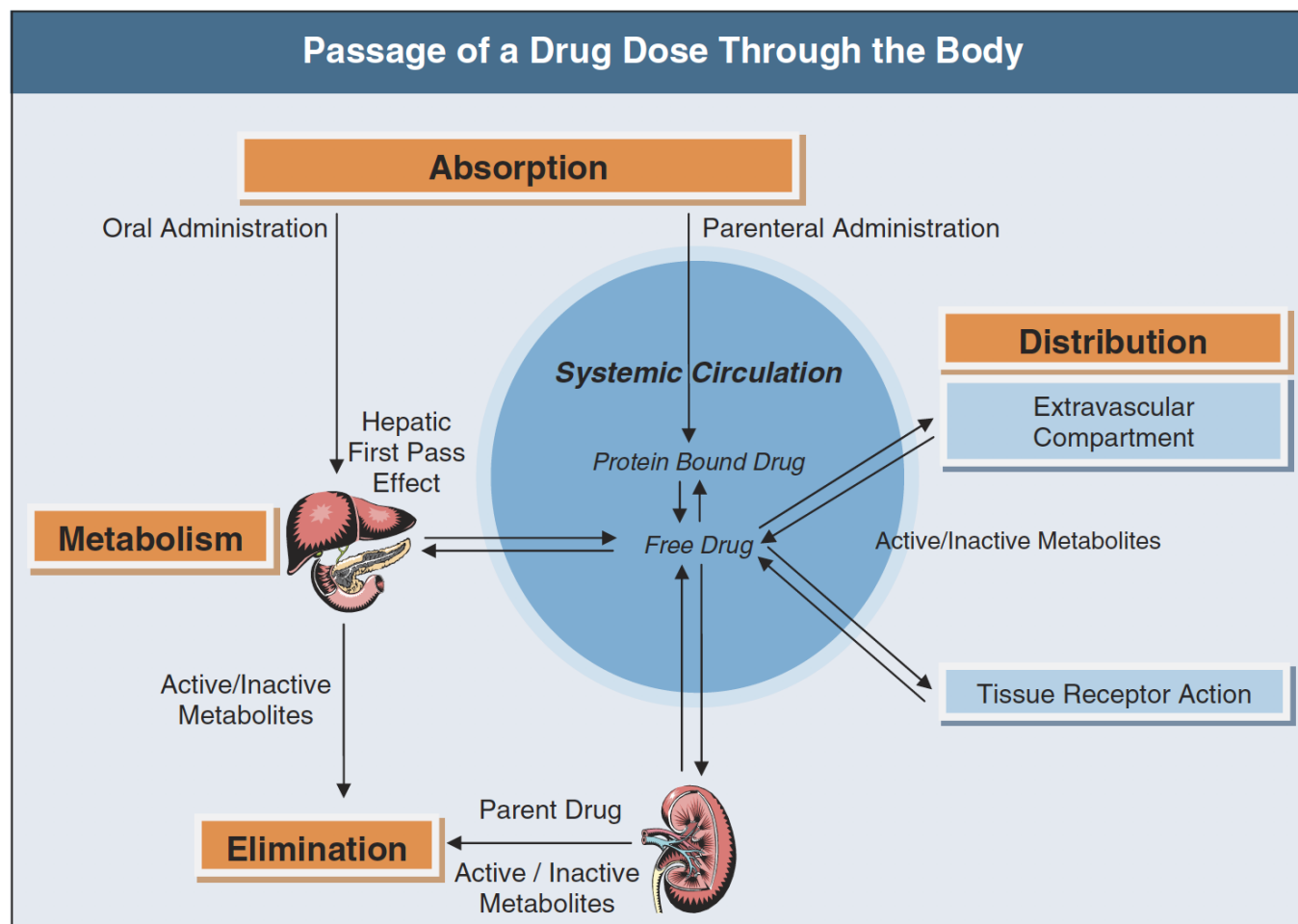


# NITROFURANTOINAS

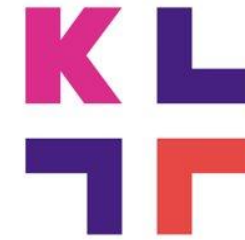
- Tikslus nitrofurantino veikimo mechanizmas nežinomas. Manoma, kad jis sąveikauja su įvairiomis bakterijų fermentų sistemomis. Mažesnė koncentracija veikia bakteriostatiškai, o didesnė – baktericidiškai.
- Šis vaistas veikia in vitro daugelį mikroorganizmų, sukeliančių šlapimo takų infekciją, pvz.: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococci* ir *Staphylococcus*.
- 4.1. Terapinė indikacija:
  - Nekomplikuotų ūminių apatinių šlapimo takų infekcinių ligų (cistito, uretrito) ar pielito gydymas ir ilgalaikė jų atkryčio profilaktika.
- 4.3. Kontraindikacijos (yra ir daugiau!):
  - Oligurija, anurija ar inkstų funkcijos sutrikimas, kai GFG <45 ml/min.
- 4.8. Nepageidaujamos reakcijos:
  - Virškinamojo trakto sutrikimai (apetito sumažėjimas; pykinimas; vėmimas)
  - Nervų sistemos sutrikimai (galvos skausmas; svaigulys ir nistagmas)

# FARMAKOKINETIKA

**A** absorbcija  
**D** pasiskirstymas  
**M** metabolizmas  
**E** eliminacija



# SVARBŪS FARMAKOKINETINIAI PARAMETRAI



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

| Parametras                        | Apibrėžimas                                                                                                                                                          | Ką apibrėžia?                             |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Biologinis<br>prieinamumas<br>(F) | Dalis (%) dozės, kuri pasiekia sisteminę kraujotaką, vaistą pavartojus kitu būdu nei i/v, palyginus su dalimi, kuri sisteminėje kraujotakoje susidaro pavartojus i/v | Kiek vaisto pasieks sisteminę kraujotaką. |

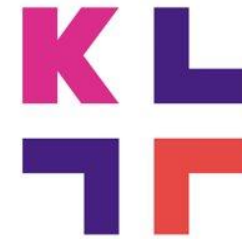
# SVARBŪS FARMAKOKINETINIAI PARAMETRAI



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

| Parametras                        | Apibrėžimas                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ką apibrėžia?                             |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Biologinis<br>prieinamumas<br>(F) | Dalis (%) dozės, kuri pasiekia sisteminę kraujotaką, vaistą pavartojus kitu būdu nei i/v, palyginus su dalimi, kuri sisteminėje kraujotakoje susidaro pavartojus i/v                                                                                                                            | Kiek vaisto pasieks sisteminę kraujotaką. |
| Pasiskirstymo<br>tūris ( $V_d$ )  | Tai fiktyvus dydis (konstanta), kuris rodo vaisto koncentracijos kraujo plazmoje ryšį su bendru vaisto kiekiu organizme (t.y. ekstraląsteliniame skystyje, riebaliniame audinyje ir kt.).<br>Jis rodo koks yra santykinis vaisto jungimosi su audiniais stiprumas lyginant su plazmos baltymais | Įsotinamosios dozės dydį.                 |

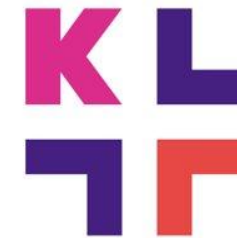
# SVARBŪS FARMAKOKINETINIAI PARAMETRAI



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

| Parametras                    | Apibrėžimas                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ką apibrėžia?                             |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Biologinis prieinamumas (F)   | Dalis (%) dozės, kuri pasiekia sisteminę kraujotaką, vaistą pavartojus kitu būdu nei i/v, palyginus su dalimi, kuri sisteminėje kraujotakoje susidaro pavartojus i/v                                                                                                                           | Kiek vaisto pasieks sisteminę kraujotaką. |
| Pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) | Tai fiktyvus dydis (konstanta), kuris rodo vaisto koncentracijos kraujo plazmoje ryšį su bendru vaisto kiekiu organizme (t.y. ekstraląsteliniam skystyje, riebaliniame audinyje ir kt.).<br>Jis rodo koks yra santykinis vaisto jungimosi su audiniais stiprumas lyginant su plazmos baltymais | Įsotinamosios dozės dydį.                 |
| Klirensas (Cl)                | Apibūdina negrįžtamą vaisto eliminaciją iš sisteminės kraujotakos. Parodo, koks kraujo tūris (ml, l) yra apvalomas nuo vaisto per laiko vienetą (min, h). Gali būti įvairių organų: inkstų, kepenų.                                                                                            | Palaikomosios dozės dydį.                 |

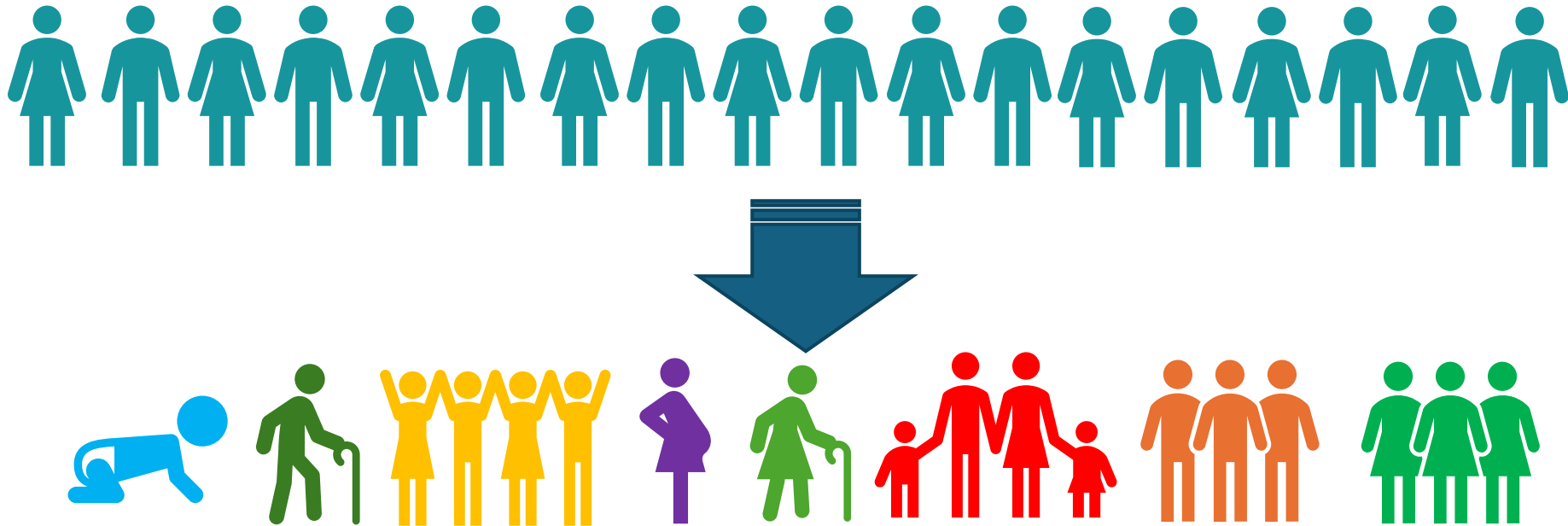
# SVARBŪS FARMAKOKINETINIAI PARAMETRAI



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

| Parametras                                                      | Apibrėžimas                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ką apibrėžia?                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biologinis<br>prieinamumas<br>(F)                               | Dalis (%) dozės, kuri pasiekia sisteminę kraujotaką, vaistą pavartojus kitu būdu nei i/v, palyginus su dalimi, kuri sisteminėje kraujotakoje susidaro pavartojus i/v                                                                                                                           | Kiek vaisto pasieks sisteminę kraujotaką.                                                                                 |
| Pasiskirstymo<br>tūris ( $V_d$ )                                | Tai fiktyvus dydis (konstanta), kuris rodo vaisto koncentracijos kraujo plazmoje ryšį su bendru vaisto kiekiu organizme (t.y. ekstraląsteliniam skystyje, riebaliniame audinyje ir kt.).<br>Jis rodo koks yra santykinis vaisto jungimosi su audiniais stiprumas lyginant su plazmos baltymais | Įsotinamosios <b>dozės dydį</b> .                                                                                         |
| Klirensas (Cl)                                                  | Apibūdina negrįžtamą vaisto eliminaciją iš sisteminės kraujotakos. Parodo, koks kraujo tūris (ml, l) yra apvalomas nuo vaisto per laiko vienetą (min, h). Gali būti įvairių organų: inkstų, kepenų.                                                                                            | Palaikomosios <b>dozės dydį</b> .                                                                                         |
| Pusinės<br>eliminacijos<br>laikas (half-<br>life) ( $t_{1/2}$ ) | Laikas, per kurį vaisto koncentracija kraujyje sumažėja per pusę ( $3-5 t_{1/2}$ ).                                                                                                                                                                                                            | Poveikio trukmę po 1 dozės.<br><b>Dozavimo dažnį</b> .<br>Laiką, kada bus pasiekta pastovioji koncentracija ( $C_{ss}$ ). |

# KONKRETAUS VAISTO DOZĖ KONKREČIAI INDIKACIJAI NUSTATOMA KLINIKINIŲ TYRIMŲ METU ARBA EKSTRAPOLIUOJAMA GIMININGOMS INDIKACIJOMS





# SVARBŪS FARMAKOKINETINIAI PARAMETRAI IR PACIENTO YPATYBĖS

| Parametras                  | Paciento veiksniai, darantys įtaką parametrai                                                                        | Ką apibrėžia?                             |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Biologinis prieinamumas (F) | Žarnyno būklė, pH skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje, kiti vartojami vaistai ir maistas (sąveikų potencialas), kt. | Kiek vaisto pasieks sisteminę kraujotaką. |

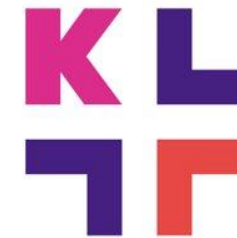
# SVARBŪS FARMAKOKINETINIAI PARAMETRAI IR PACIENTO YPATYBĖS



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

| Parametras                    | Paciento veiksniai, darantys įtaką parametrai                                                                        | Ką apibrėžia?                             |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Biologinis prieinamumas (F)   | Žarnyno būklė, pH skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje, kiti vartojami vaistai ir maistas (sąveikų potencialas), kt. | Kiek vaisto pasieks sisteminę kraujotaką. |
| Pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) | Paciento svoris, riebalinio audinio kiekis, hipervolemija/hipovolemija, baltymų kiekis kraujyje ...                  | Įsotinamosios <b>dozės dydį</b> .         |

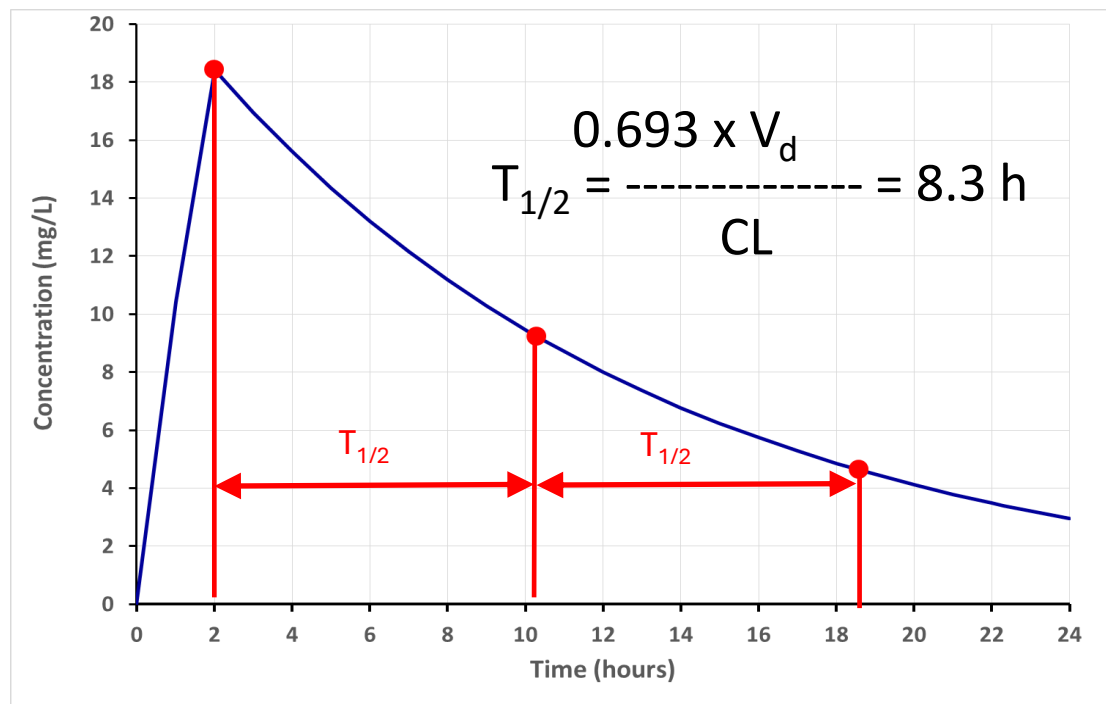
# SVARBŪS FARMAKOKINETINIAI PARAMETRAI IR PACIENTO YPATYBĖS



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

| Parametras                    | Paciento veiksniai, darantys įtaką parametrai                                                                        | Ką apibrėžia?                             |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Biologinis prieinamumas (F)   | Žarnyno būklė, pH skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje, kiti vartojami vaistai ir maistas (sąveikų potencialas), kt. | Kiek vaisto pasieks sisteminę kraujotaką. |
| Pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) | Paciento svoris, riebalinio audinio kiekis, hipervolemija/hipovolemija, baltymų kiekis kraujyje ...                  | Įsotinamosios <b>dozės dydį</b> .         |
| Klirensas (Cl)                | Inkstų, kepenų funkcijos sutrikimai ar amžiniai pakitimai.                                                           | Palaikomosios <b>dozės dydį</b> .         |

| Parametras                                            | Paciento veiksniai, darantys įtaką parametru | Ką apibrėžia?                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pusinės eliminacijos laikas (half-life) ( $t_{1/2}$ ) | Klirenso ir $V_d$ pakitimų visuma            | Poveikio trukmę po 1 dozės.<br><b>Dozavimo dažnį.</b><br>Laiką, kada bus pasiekta pastovioji koncentracija ( $C_{ss}$ ). |



# ANTIBIOTIKŲ SĄVEIKOS SU KITAIS VAISTAIS

| Antibiotikas                                                                                                                | Vaistas, su kuriuo sąveikaujama | Komentaras                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Penicilinai,<br>cefalosporinai,<br>makrolidai,<br>TMP/SMZ, fluorchi-<br>nolonai,<br>metronidazolis,<br>tigeciklinas ir t.t. | Varfarinas                      | Didina varfarino antikoaguliacinį poveikį. Monitoruoti INR.                                                            |
| Penicilinai                                                                                                                 | Metotreksatas                   | Didėja metotreksato poveikis, gali pasireikšti toksiškumas.<br>Monitoruoti dėl simptomų.                               |
| Karbapenemai                                                                                                                | Natrio valproatas               | Kontraindikacija. Karbapenemai mažina natrio valproato koncentraciją – didėja neadekvačios traukulių kontrolės rizika. |

# ANTIBIOTIKŲ SĄVEIKOS SU KITAIS VAISTAIS

| Antibiotikas                                      | Vaistas, su kuriuo sąveikaujama       | Komentaras                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Makrolidai<br>(azitromicinas,<br>klaritromicinas) | Statinai                              | Padidėjusi miopatijos rizika. Rečiau su rabdomiolize.                                                                                     |
|                                                   | Tiesiogiai veikiantys antikoagulantai | Didina dabigatrano ir rivaroksabano koncentraciją plazmoje. Su apiksabanu – rinktis alternatyvią a/b-terapiją; edoksabanu – mažinti dozę. |
|                                                   | Benzodiazepinai                       | Didina BZD poveikį (sedaciją).                                                                                                            |

# ANTIBIOTIKŲ SĄVEIKOS SU KITAIS VAISTAIS

| Antibiotikas | Vaistas, su kuriuo sąveikaujama | Komentaras                                                                                              |
|--------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Linezolidas  | Serotoninerginiai vaistai       | ĮSPĖJIMAS! Serotoninerginio sindromo atsiradimo rizika.                                                 |
|              | Maistas su tiraminu             | Vengti maisto su tiraminu (fermentuotas maistas, pavyzdžiui, vynas ar sūris) dėl panašaus VM.           |
|              | MAO inhibitoriai                | DRAUDŽIAMA VARTOTI KARTU!                                                                               |
|              | Vaistai, didinantys AKS         | MONITORUOTI! Hipertenzinės krizės rizika, skiriant kartu su adrenalinu, noradrenalinu, dopaminu ir t.t. |
|              | Rifampicinas                    | Galima terapinė nesėkmė dėl linezolido koncentracijos kraujo plazmoje mažinimo.                         |



# ANTIBIOTIKŲ SĄVEIKOS SU KITAIS VAISTAIS

| Antibiotikas                       | Vaistas, su kuriuo sąveikaujama | Komentaras                                                                            |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Fluorchinolonai (ciprofloksacinai) | Metotreksatas                   | Didėja metotreksato poveikis, gali pasireikšti toksiškumas. Monitoruoti dėl simptomų. |
|                                    | Aminofilinas, teofilinas, NVNU  | Didelė traukulių rizika.                                                              |
|                                    | Ciklosporinas                   | Nefrotoksiškumas                                                                      |
|                                    | Klozapinas,                     | Monitoruoti dėl nepageidaujamų reiškinių (svaigimas, seilėtekis, sedacija, ažitacija) |

# ANTIBIOTIKŲ SĄVEIKOS SU KITAIS VAISTAIS

| Antibiotikas             | Vaistas, su kuriuo sąveikaujama | Komentaras                                                                                                            |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trimetoprimas ir TMP/SMX | Metotreksatas                   | Rinktis kitą antibiotiką. Kaulų čiulpų slopinimas (kai kuriais atvejais mirtinas).                                    |
|                          | Takrolimuzas, ciklosporinas     | Rinktis kitą antibiotiką. Adityvinis nefrotoksiškumas. Jei reikalinga skirti kartu, monitoruoti imunosupresanto konc. |
|                          | Amjodaronas                     | Padidėjusi ventrikulinės aritmijos rizika. Vengti vartojimo kartu.                                                    |
|                          | Kalį sulaikantys diuretikai     | Padidėjusi hiperkalemijos ar hiponatremija rizika. Monitoruoti.                                                       |
|                          | Klozapinas                      | Kontraindikacija dėl neutropenijos rizikos.                                                                           |
|                          | Digoksinas                      | Padidėja digoksino poveikis. Monitoruoti digoksino koncentraciją.                                                     |

# TERAPINIS VAISTŲ MONITORAVIMAS (I)

- Terapinis vaistų monitoravimas (TVM, angl. TDM – Therapeutic Drug Monitoring) yra svarbi klinikinės farmakologijos sritis, užtikrinanti **saugų** ir **veiksmingą** vaistų vartojimą, ypač vartojant vaistus, kurių terapinis langas siauras arba kurių farmakokinetika labai **individuali**.

# TERAPINIS VAISTŲ MONITORAVIMAS (II)

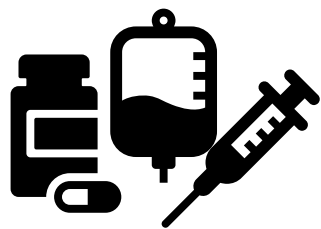
- Siekiant optimizuoti vaistų terapinį veiksmingumą<sup>1</sup>:
  - Daugeliui vaistų terapinis poveikis pasireiškia tik esant tam tikrai koncentracijai kraujyje. Per maža koncentracija gali būti neveiksminga, o per didelė – toksiška. TDM padeda išlaikyti vaisto koncentraciją terapiniame intervale.
  - Pvz., vaistai kaip digoksinas, **aminoglikozidai**, fenitoinas, **vankomicinas** ar imunosupresantai turi siaurą terapinį langą.
- Užtikrinti saugumą – išvengti toksinio poveikio<sup>2</sup>:
  - TDM padeda sumažinti toksinių reakcijų riziką, ypač kai pacientas serga inkstų ar kepenų ligomis, kurios keičia vaistų eliminaciją.
  - Pvz., **vankomicinas** ar **aminoglikozidai** gali sukelti nefrotoksiškumą, jei jų koncentracija per didelė.

 <sup>1</sup>Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1–10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1

 <sup>2</sup>Pai MP. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in adult patients. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(12):979-990. doi:10.2146/ajhp130728

# TERAPINIS VAISTŲ MONITORAVIMAS (III)

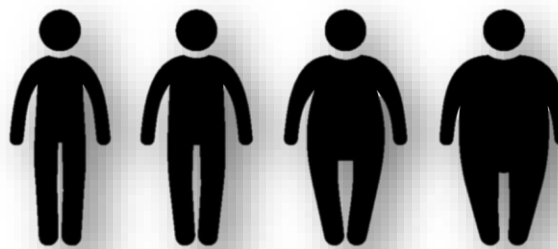
- Individualizuoti gydymą – įvertinti farmakokinetikos rizikos veiksnius<sup>3</sup>:



Polifarmacija



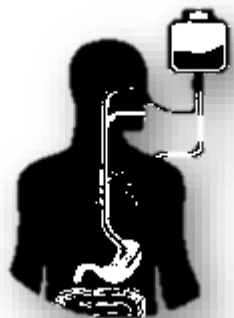
Amžius



Svoris



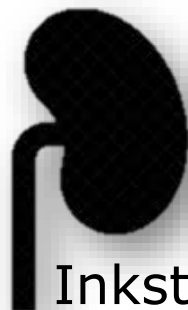
Nėštumas



Enterinis  
maitinimas



Maistas



Inkstų  
funkcija



Kepenų  
funkcija

**ALB**

Albumino kiekis

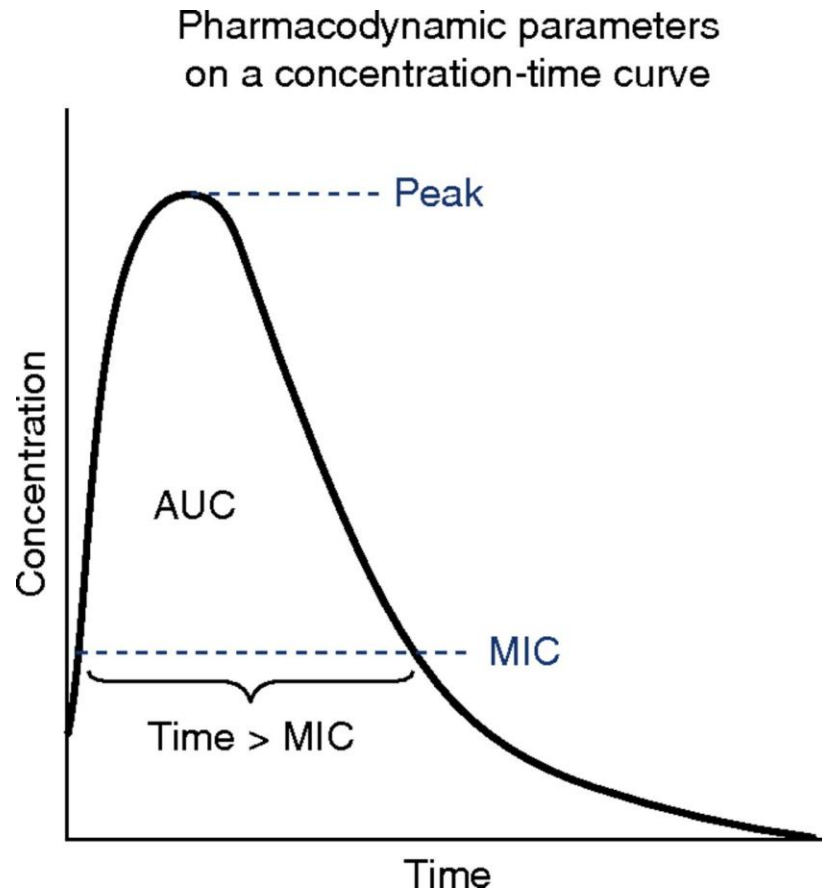
# TERAPINIS VAISTŲ MONITORAVIMAS (IV)

- Vertinti gydymo laikymąsi (angl. *compliance*)<sup>4</sup>:
  - TDM gali padėti nustatyti, ar pacientas tikrai vartoja paskirtus vaistus. Tai ypač aktualu gydant lėtines ligas (pvz., epilepsiją, psichikos sutrikimus), kai paciento neadekvatus vaistų vartojimas gali sukelti atkryčius.
- Pagalba gydant vaistais su pakitusia farmakokinetika ar neturint pakankamai duomenų apie dozavimą<sup>5</sup>:
  - TDM svarbus naujiems, mažai ištirtiems vaistams, ar vaistams, kai nėra aiškių dozių (pvz., vaikams ar nėščiosioms), taip pat kai yra reikšmingas sąveikų su kitais vaistais pavojus.

 <sup>4</sup>Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195–235.

 <sup>5</sup>Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit*. 2005;27(1):10-17.

# ANTIBIOTIKO POVEIKIS SUKĖLĖJUI: VAISTO IR SUKĖLĖJO PARAMETRAI



1. Maksimali koncentracija (angl.  $C_{max}$ )
2. Laikas t. y. kiek trunka sukėlėjo ekspozicija antibiotikui
3. Plotas po kreive (angl. *area under the curve*, AUC)
4. Minimali slopinančioji koncentracija (angl. MIC)



# VAISTŲ KONCENTRACIJOS KRAUJO SERUME IŠTYRIMO INDIKACIJOS



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

- 5.1.1. Siekiant išmatuoti gydymo veiksmingumą;
- 5.1.2. Galima arba įtariama vaistų sąveika;
- 5.1.3. Siekiant išmatuoti dėl įtariamo vaisto toksiškumo ar įtarus nepageidaujamą reakciją į vaistą;
- 5.1.4. Pacientai, kuriems nustatyti farmakokinetikos rizikos veiksniai:
  - 5.1.4.1. sergantys ligomis, turinčiomis įtakos vaistų farmakokinetikai (inkstų, kepenų ar širdies funkcijos nepakankamumas);
  - 5.1.4.2. Pacientai su per mažu (KMI <20 kg/m<sup>2</sup>) ar per dideliu kūno svoriu (KMI >30 kg/m<sup>2</sup>);
  - 5.1.4.3. Vaikai, paaugliai ar senyvi pacientai (>65 m.).

|                              |                                                                                                                                                         |                                                                                     |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| TA/46-2025<br>Leidimas Nr. 1 |  Lietuvos sveikatos mokslų universiteto<br><b>Kauno<br/>ligoninė</b> | PATVIRTINTA<br>Generalinio direktoriaus<br>2025 m. kovo 25 d.<br>įsakymu Nr. 1V-273 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

VIEŠOSIOS ĮSTAIGOS LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ  
UNIVERSITETO KAUNO LIGONINĖS ANTIMIKROBINIŲ  
VAISTŲ KONCENTRACIJŲ MONITORAVIMO TVARKOS  
APRAŠAS

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parengė:<br>Antimikrobinų vaistų vartojimo valdymo<br>komitetas (AVVVK)<br><br>Eglė Karinauskė<br>AVVVK pirmininkė<br>2025-03-13  | Suderinta:<br>Justinas Dzidzevičius<br>Direktorius medicinai<br>2025-03-13 <br><br>Monika Valentienė<br>Kokybės valdymo skyriaus vadovė<br>2025-03-13  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Be generalinio direktoriaus žinios šis dokumentas arba jo dalys negali būti dauginamos arba platinamos trečiosioms šalims, išskyrus teisės aktų nustatytus atvejus.

# VANKOMICINAS

- Koncentraciją rekomenduojama matuoti prieš skiriant 4-ą dozę. Kraują tyrimui reikia paimti likus  $< 60$  min. iki kitos suplanuotos dozės.
- Stabiliems pacientams, neturintiems rizikos veiksnių, tačiau gaunantiems gydymą  $> 3$  dienas, rekomenduojama tirti koncentraciją bent kartą per savaitę.
- Jei teisingai paėmus kraują tyrimui rezultatas yra mažesnis ar didesnis nei tikslinė koncentracija – reikia koreguoti dozę. Jei koncentracija yra nurodytose ribose, dozės koreguoti nereikia. Paėmus kraują tyrimui, nereikia laukti rezultato, galima skirti kitą suplanuotą dozę, ir toliau pagal tyrimo rezultatus koreguoti dar kitą dozę, nebent GKF rekomendavo kitaip.

# VANKOMICINAS

- Jeigu pacientui yra **sutrikusi inkstų funkcija** prieš skiriant vankomiciną, reikalinga koreguoti antibiotiko dozę.
- Palaikomoji vankomicino dozė negali būti didesnė nei 4 g/p, nebent stebima inkstų hiperfiltracija. Tokiu atveju dozė koreguojama pagal vankomicino konc. kraujo plazmoje.
- Esant didelei paros dozei (pvz. 4 g), vankomicino dozavimo dažnį galima tankinti ir skirti mažesnėmis vienkartinėmis dozėmis (skiriant 1 g 4 k/d)

| Inkstų funkcija                                                                   | Vankomicino dozė                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Įsotinamoji dozė (visiems pacientams, nepriklausomai nuo inkstų funkcijos)</b> | 25-30 mg/kg (bet ne daugiau 3 g). Lašinti lėtai per 2-3 val. |
| <b>KrKl &gt; 100 ml/min</b>                                                       | 15-20 mg/kg 2-3 k/d*                                         |
| <b>KrKl &gt; 50 – 100 ml/min</b>                                                  | 15-20 mg/kg 2 k/d                                            |
| <b>KrKl &gt; 20 – 50 ml/min</b>                                                   | 15-20 mg/kg 1 k/d                                            |
| <b>KrKl &lt; 20 ml/min</b>                                                        | 7,5-10 mg/kg 1 k/d                                           |

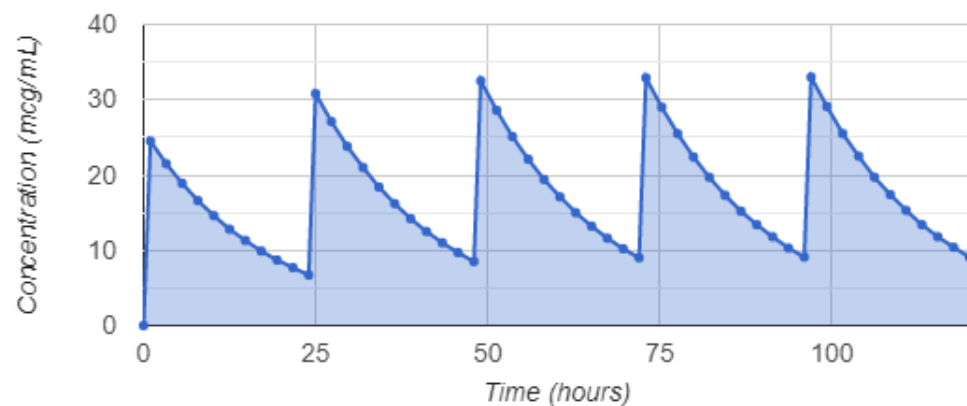
# VANKOMICINAS

## ASHP REPORT

Therapeutic monitoring of vancomycin for serious  
methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections:

A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

# VANKOMICINAS



| Infekcijos tipas                                                                                                                      | Rekomenduojamos terapinės ribos (konc. prieš dozę) |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                       | Sutartiniai vienetai                               | SI vienetai        |
| Lengva infekcija (pvz., minkštųjų audinių infekcija)                                                                                  | 10 – 15 µg/ml                                      | 6,9 – 10,3 µmol/l  |
| Sunki infekcija (pvz., sepsis, infekcinis endokarditas, osteomielitas, protezuotų sąnarių infekcija, CNS infekcija, sunki pneumonija) | 15 – 20 µg/ml                                      | 10,3 – 13,8 µmol/l |



# GENTAMICINAS

- Gydyimo sėkmę geriausiai nuspėja gentamicino koncentracijos plazmoje pikas ( $C_{max}$  – 41,9 – 62,8  $\mu\text{mol/l}$ ).
- Koncentracijos pikas tiriamas praėjus valandai po dozės.
- Gentamicinas pasižymi poantibiotiniu poveikiu, todėl dozuoiant vieną kartą per dieną, koncentracija prieš dozę turėtų būti per maža, kad būtų aptikta, nes yra reikalingas intervalas be vaisto, siekiant sumažinti nefrotoksiškumo riziką.
- Nefrotoksiškumas gali pasireikšti, kai koncentracija prieš dozę yra  $>4,2$   $\mu\text{mol/l}$ .
- Skiriant gentamiciną 1 kartą per dieną, saugumo monitoravimui, koncentraciją tirti praėjus 8 valandoms po dozės, lyg būtų dozuojama 3 k/d (pseudo  $C_{min}$ ).

# GENTAMICINAS

- Jeigu pacientui yra **sutrikusi inkstų funkcija arba pacientas nutukęs** prieš skiriant gentamiciną, reikalinga koreguoti antibiotiko dozę.
- Gentamiciną dozuojant nutukusiam pacientui ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), dozei apskaičiuoti naudoti **koreguotą kūno svorį**.

| Inkstų funkcija                                                             | Gentamicino dozė, dozuojant 1 k/d |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Išsotinamoji dozė (visiems pacientams, nepriklausomai nuo inkstų funkcijos) | –                                 |
| KrKl $> 80 \text{ ml/min}$                                                  | 5 – 7 mg/kg kas 24 val.           |
| KrKl 60 – 80 ml/min                                                         | 4 mg/kg kas 24 val.               |
| KrKl 40 – 60 ml/min                                                         | 3,5 mg/kg kas 24 val.             |
| KrKl 30 – 40 ml/min                                                         | 2,5 mg/kg kas 24 val.             |
| KrKl 20 – 30 ml/min                                                         | 4 mg/kg kas 48 val.               |
| KrKl 10 – 20 ml/min                                                         | 3 mg/kg kas 48 val.               |
| KrKl $< 10 \text{ ml/min}$                                                  | 2 mg/kg kas 72 val.               |

| Inkstų funkcija                                                             | Gentamicino dozė, dozuojant 3 k/d |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Išsotinamoji dozė (visiems pacientams, nepriklausomai nuo inkstų funkcijos) | 2 mg/kg                           |
| KrKl $> 50 \text{ ml/min}$                                                  | 1,7 – 2 mg/kg kas 8 val.          |
| KrKl 10 – 50 ml/min                                                         | 1,7 – 2 mg/kg kas 12 – 24 val.    |
| KrKl $< 10 \text{ ml/min}$                                                  | 1,7 – 2 mg/kg kas 48 val.         |



# GENTAMICINAS

| Rekomenduojamos<br>terapinės ribos |       | Tradicinis dozavimas (3 k/d)  | Dozavimas kartą per dieną    |
|------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------------------|
|                                    |       | SI vienetai                   | SI vienetai                  |
| Koncentracija<br>dozę (Cmin)       | prieš | $< 4,2 \mu\text{mol/l}$       | $< 2,1 \mu\text{mol/l}$      |
| Koncentracijos<br>(Cmax)           | pikas | $10,5 - 16,8 \mu\text{mol/l}$ | $8,3 - 12,5 \mu\text{mol/l}$ |

# BETALAKTAMINIAI ANTIBIOTIKAI IR LINEZOLIDAS

- Betalaktaminių antibiotikų veiksmingumas priklauso nuo laiko, kai koncentracija viršija minimalią slopinimo koncentraciją ( $fT > MIC$ );
  - Netinkamas dozavimas gali lemti neveiksmingą gydymą arba atsparumo vystymąsi.
- Linezolido veiksmingumas priklauso nuo koncentracijos ir poveikio trukmės ( $AUC/MIC$ ).
- Stebėti šių antibiotikų koncentraciją būtina:
  - Intensyvios terapijos pacientams – dėl pakitusio pasiskirstymo tūrio, organų funkcijos svyravimų.
  - Sergantiems inkstų ar kepenų nepakankamumu – keičiasi vaisto klirensas.
  - Pacientams su nudegimais, nutukimu ar edemomis – pakitusi farmakokinetika.
  - Gydomiems ilgai ar didele doze.

# APIBENDRINIMAS

- Klinikinėje praktikoje antibiotikų veikimo mechanizmų išmanymas padeda tiksliai parinkti tinkamiausią vaistą, optimizuoti jo dozavimą ir sumažinti atsparumo bei nepageidaujamų reakcijų riziką.
- Farmakodinamikos išmanymas leidžia suprasti, kaip antibiotikai veikia mikroorganizmus ir kokios koncentracijos būtinos efektyviam poveikiui pasiekti.
- Farmakokinetikos išmanymas padeda nustatyti tinkamą vaisto dozę, vartojimo dažnumą ir trukmę, atsižvelgiant į vaisto pasiskirstymą, metabolizmą ir šalinimą organizme.

# ANTIMIKROBINIŲ VAISTŲ KLINIKINĖ FARMAKOLOGIJA: FARMAKOKINETIKA, FARMAKODINAMIKA, FARMAKOKINETIKOS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE



Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
**Kauno  
ligoninė**

Eglė Karinauskė  
Gydytoja klinikinė farmakologė

