

Φαρμακοκινητική και Φαρμακοδυναμική σε Καταστάσεις Shock

ΘΕΟΔΟΣΙΑ ΛΙΒΑΝΙΔΟΥ, ΧΡΥΣΑ ΠΟΥΡΖΙΤΑΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φαρμακοκινητική των χορηγούμενων φαρμάκων σε ασθενείς με καταπληξία εμφανίζει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ασθενών, καθιστώντας δύσκολη την εμπειρική χορήγηση των φαρμάκων. Οι ασθενείς σε shock, λαμβάνουν συνήθως ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων. Τα ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα σε ασθενείς που βρίσκονται σε shock περιλαμβάνουν κατασταλτικά και αναλγητικά, αντιπηκτικά, ανοσοκατασταλτικά, αντιεπιληπτικά φάρμακα, φάρμακα με δράση επί του καρδιαγγειακού συστήματος και αντιμικροβιακά φάρμακα. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται εκτενής αναφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μεταβολές που οφείλονται στην παθοφυσιολογία της καταπληξίας, όπως η μειωμένη απορρόφηση φαρμάκων, οι διαταραχές στην αιμάτωση των ιστών, ο αυξημένος είτε μειωμένος όγκος κατανομής που οφείλεται στη διαταραχή της σύνδεσης των φαρμάκων με πρωτεΐνες, οι αλλαγές στο ολικό ύδωρ του σώματος και τη μάζα των ιστών και οι μεταβολές στο pH των ασθενών. Επιπρόσθετα, οι διαταραχές στη νεφρική κάθαρση και οι θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης, η ανεπαρκής πρόσληψη τροφής αλλά και η ηπατική δυσλειτουργία που μπορεί να εμφανίζουν οι ασθενείς σε καταπληξία προκαλούν έντονες διαφοροποιήσεις στους ασθενείς με καταπληξία. Συμπερασματικά, η πολυπλοκότητα της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με καταπληξία, σε συνδυασμό με την παθοφυσιολογία του βαρέως πάσχοντος ασθενούς, κάνουν αδήριτη την ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης και επαναπροσδιορισμού των δόσεων των φαρμάκων που τους χορηγούνται, ιδιαίτερα αυτών με μικρό θεραπευτικό δείκτη.

Λέξεις Κλειδιά: shock, βαρέως πάσχον ασθενής, καταπληξία, φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση του ασθενούς με καταπληξία παραμένει μια μεγάλη πρόκληση.¹ Η επιτυχής διαχείριση απαιτεί άμεσα μέτρα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αιτίας, για την παροχή αιμοδυναμικής και αναπνευστικής υποστήριξης και την εξάλειψη του προσβάλλοντος μικροοργανισμού στην περίπτωση της σήψης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων όπως οι αντιμικροβιακοί παράγοντες, τα φάρμακα με ινότροπη και αγγειοσπαστική δράση, τα οπιοειδή, τα αναισθητικά, τα αναλγητικά και τα ηρεμιστικά φάρμακα. Ο απώτερος σκοπός της χορήγησης φαρμάκων στους βαρέως πάσχοντες είναι η επίτευξη μιας ασφαλούς και αποτελεσματικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στους ιστούς που στοχεύουν.² Σημαντικό πρόβλημα για την επίτευξη των παραπάνω αποτελεί το γεγονός ότι υπάρχουν λίγες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με καταπληξία, με αποτέλεσμα

τα φαρμακοκινητικά δεδομένα συχνά να εξάγονται από μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική των χορηγούμενων φαρμάκων σε ασθενείς με καταπληξία εμφανίζει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ασθενών, καθιστώντας δύσκολη την εμπειρική χορήγηση των φαρμάκων. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία³ οι περισσότερες από τις γνώσεις μας για τη φαρμακοκινητική των κατασταλτικών φαρμάκων προέρχεται από βραχυχρόνιες μελέτες με συμμετέχοντες μόνο υγιείς εθελοντές. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι στους βαρέως πάσχοντες αλλάζουν οι φαινομενικοί όγκοι κατανομής των φαρμάκων, καθώς και η βιοδιαθεσιμότητα και απέκκριση.^{4,5}

Τα ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας περιλαμβάνουν κατασταλτικά και αναλγητικά, αντιπηκτικά, ανοσοκατασταλτικά, αντιεπιληπτικά φάρμακα, φάρμακα με δράση επί του καρδιαγγειακού συστήματος και αντιμικροβιακά φάρμακα.

γειακού συστήματος και αντιμικροβιακά φάρμακα.⁶ Οι ασθενείς, επομένως, σε καταπληξία, λαμβάνουν συνήθως ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων.

Η επίδραση ενός φαρμάκου καθορίζεται από την ελεύθερη συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου που φτάνει τον ιστό-στόχο. Η ελεύθερη συγκέντρωση του φαρμάκου που συσσωρεύεται στο σημείο δράσης του καθορίζεται κατά σειρά από τις διαδικασίες της απορρόφησης, της κατανομής, της βιομετατροπής και της απέκκρισής του. Οι παραπάνω διαδικασίες, οι οποίες αποτελούν και τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ενός φαρμάκου, καθορίζουν τη σχέση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης και της συγκέντρωσης του φαρμάκου στους ιστούς. Οι συγκεκριμένες διαφορετικές διεργασίες μπορεί να τροποποιούνται κατά την καταπληξία, οδηγώντας σε αλλαγές της ελεύθερης συγκέντρωσης του φαρμάκου και τελικά σε τροποποιήσεις της επίδρασής του.^{2,7-15} Επιπλέον, η τροποποίηση της επίδρασης ενός φαρμάκου μπορεί να προκύπτει λόγω μεταβολών στη φαρμακοδυναμική του, όπως για παράδειγμα οι αλλαγές σχετικά με την ευαισθησία των τελικών οργάνων όπου καταλήγει.^{7,12,15}

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

1.1. Μειωμένη απορρόφηση

Η κυκλοφορική δυσλειτουργία που συνοδεύει την καταπληξία οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση των μυών, του δέρματος και των σπλάγχων. Η τοπική απορρόφηση της αιματικής ροής στην καταπληξία μπορεί να προκαλέσει πτωχή αιμάτωση του εντέρου και του ήπατος και μειωμένη αντίσταση στα περισσότερα αγγεία των σκελετικών μυών και του δέρματος.¹⁶ Για την υπερδυναμική κυκλοφορία, στο πλαίσιο της καταπληξίας, η οποία χαρακτηρίζεται από καρδιακή παροχή μεγαλύτερη από την φυσιολογική, έχουν βρεθεί στοιχεία αναφορικά με τη μείωση της σπλαχνικής αιματικής ροής.^{4,5} Επιπλέον, η απορρόφηση των φαρμάκων σε περιοχές με μειωμένη αιματική ροή είναι αργή και ενίοτε ατελής.^{2,9,13} Για τους παραπάνω λόγους, η από του στόματος, η διαδερμική, η υποδόρια και η ενδομυϊκή οδός χορήγησης δεν αποτελούν αξιόπιστη επιλογή στην περίπτωση των βαρέως πασχόντων ασθενών, όπου προτιμάται η ενδοφλέβια οδός χορήγησης. Η κυκλοφορική ανεπάρκεια θα οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση των φαρμάκων στο έντερο, όχι μόνο λόγω της μειωμένης αιματικής ροής αλλά και λόγω της φλεβικής συμφόρησης στην εντερική κυκλοφορία. Η υποαιμάτωση του εντέρου και η χαμηλή απορρόφηση των φαρμάκων μπορεί να επιδεινωθούν επίσης από το οίδημα του βλεννογόνου, το οποίο προκαλείται λόγω της υπολευκωματιναιμίας. Επιπλέον, παρουσιάζεται συχνά γαστρεντερική βλάβη είτε

λόγω ατονίας (χαμηλή κινητικότητα) του εντέρου, είτε λόγω της χορήγησης οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων. Η καταπληξία μπορεί ακόμη να επηρεάσει την εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία, προκαλώντας ελάττωση του pH των εντερικών εκκρίσεων και διακυμάνσεις, τόσο στο ρυθμό, όσο και στο βαθμό της απορρόφησης των φαρμάκων.² Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, αναμένεται μια ενδεχόμενη αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας για τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα, τα οποία υποβάλλονται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης δόσης.¹⁴

1.2. Μεταβολές στην αιμάτωση των ιστών

Στην καταπληξία λαμβάνει χώρα ανακατανομή της καρδιακής παροχής, με το αίμα να απομακρύνεται από όργανα, όπως οι νεφροί, ο σπλήνας και το έντερο, προς την καρδιά και τον εγκέφαλο.¹⁷ Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να είναι αυξημένο το τμήμα ενός χορηγούμενου φαρμάκου που φτάνει στον εγκέφαλο και την καρδιά, μετά από ενδοφλέβια έγχυση.¹⁸ Αυτό το φαινόμενο έχει ίσως μεγάλη σημασία για τα ταχέως χορηγούμενα ενδοφλεβίως φάρμακα με υψηλό βαθμό λιποδιαλυτότητας, όπως τα αναισθητικά και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λόγω επιδράσεων επί του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η διαταραχή στην κατανομή της αιματικής ροής στην μικροκυκλοφορία κατά τη διάρκεια της καταπληξίας, με αποτέλεσμα την εξασθενημένη αιμάτωση των ιστών¹⁹⁻²² επηρεάζει τελικώς και την κατανομή των φαρμάκων. Ο αντίκτυπος που έχει για την φαρμακοκινητική η μειωμένη αιμάτωση των ιστών στην καταπληξία έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκων στα μικρά αγγεία, σε σύγκριση με την κεντρική κυκλοφορία.²³⁻²⁵ Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι τα φάρμακα δε φθάνουν αμέσως στη μικροκυκλοφορία και, ως εκ τούτου, μπορεί να καθίστανται μη αποτελεσματικά για την προστασία του ασθενούς κατά την αρχική φάση της καταπληξίας. Το γεγονός ότι η υποαιμάτωση και η χαμηλή διαπερατότητα των ιστών για πχ τις αμινογλυκοσίδες σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, μειώνουν την αποτελεσματικότητα των αμινογλυκοσιδών στην αντιμετώπιση της λοίμωξης, οδήγησε ορισμένους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι ίσως απαιτούνται υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις τους, για την αποτελεσματική θεραπεία της σηπτικής καταπληξίας.²⁶ Η αύξηση της δόσης του φαρμάκου ωστόσο, θα πρέπει να σταθμίζεται με βάση και το ενδεχόμενο μιας δυνητικής αύξησης της τοξικότητάς του.

1.3. Αυξημένος όγκος κατανομής (Vd)

Η καταπληξία χαρακτηρίζεται από αγγειοδιαστολή και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα²⁷, που έχουν ως αποτέλεσμα τη μετατόπιση των υγρών από το ενδοαγγειακό διαμέρισμα στον μεσοκυττάριο χώρο²⁸, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό οιδήματος. Το φαινόμενο «απώλειας

υγρών στον τρίτο χώρο» ενισχύεται από την κολλοειδο-οσμωτική πίεση, η οποία ασκείται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος που διαφεύγουν λόγω της διαρροής των τριχοειδών.²⁹ Η αυξημένη χωρητικότητα των αγγείων λόγω αγγειοδιαστολής αφενός, και η απώλεια ενδοαγγειακού όγκου αφετέρου, καθιστούν αναγκαία την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, με στόχο τη διατήρηση επαρκούς αρτηριακής πίεσης για την αιμάτωση των οργάνων. Η δημιουργία οιδήματος και η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών συμβάλλουν σε μια μεγάλη αύξηση του συνολικού ύδατος του σώματος και στην ουσία σε μια αύξηση του φαινομενικού όγκου κατανομής (Vd) για τα υδρόφιλα φάρμακα. Η κλινική σημασία της αύξησης του φαινομενικού όγκου κατανομής σχετίζεται ιδιαίτερα με φάρμακα όπως οι β-λακτάμες και οι αμινογλυκοσίδες που έχουν συνήθως μικρό Vd. Στην περίπτωση τους, θα πρέπει να χορηγηθούν με αυξημένες αρχικές δόσεις φόρτισης, διότι ειδάλως θα χρειαστούν μία έως δύο ημέρες πριν από την επίτευξη σταθερών συγκεντρώσεων στον ορό, γεγονός που θα έχει επίπτωση στην κλινική αποτελεσματικότητά τους.

Επιπλέον, ο Vd των υδρόφιλων φαρμάκων δεν αυξάνεται μόνο λόγω του οιδήματος και της χορήγησης υγρών, αλλά και εξαιτίας διάφορων παρεμβάσεων που συχνά λαμβάνουν χώρα σε ασθενείς με καταπληξία και θα μπορούσαν να συμβάλουν σε αυτό, όπως ο μηχανικός αερισμός και το κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας (π.χ. καρδιοαναπνευστική παράκαμψη (bypass) ή μετάγγιση πλάσματος.³⁰ Συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένο Vd περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηπατική νόσο, μεσοθωρακίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή και το εκτεταμένο έγκαυμα. Συγκεκριμένα, η κίρρωση του ήπατος σε προχωρημένα στάδια μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του εξωκυττάριου υγρού, με αποτέλεσμα την αύξηση και του Vd για τα υδρόφιλα φάρμακα, μέσω του σχηματισμού ασκίτη και της αύξησης του όγκου πλάσματος.^{31,32} Εξαγωγή του υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα μπορεί να προκαλέσει αύξηση του Vd, με αποτέλεσμα ανεπαρκείς συγκεντρώσεις υδρόφιλων φαρμάκων.³³ Επιπρόσθετα, η μεσοθωρακίτιδα μπορεί να αυξήσει τον Vd των φαρμάκων μέσω παγίδευσης του πλάσματος, οδηγώντας στο φαινόμενο «απώλειας υγρών στον τρίτο χώρο»³⁴ Ακόμη, το εκτεταμένο έγκαυμα πυροδοτεί μια ισχυρή φλεγμονώδη αντίδραση επιτείνοντας το οίδημα ενώ η άμεση καταστροφή της μικροαγγειακής ακεραιότητας από το ίδιο το τραύμα προάγει την περαιτέρω εξαγγείωση του πλάσματος.³⁵ Κλινικές μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με καταπληξία έδειξαν ότι ο Vd είχε αυξηθεί κατά 36% έως 70%, οδηγώντας στην ανάγκη για αναλογικά μεγαλύτερες δόσεις φόρτισης, ώστε να επιτευχθούν οι επιθυμητές συγκεντρώσεις³⁶. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, οι αλλαγές του Vd δεν έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των λιπόφιλων φαρμάκων όπως η σιπροφλοξασίνη.³⁷

1.4 Σύνδεση με πρωτεΐνες

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αποτελεί βασική ιδιότητα των φαρμάκων, καθώς μόνο το μη συνδεδεμένο κλάσμα του φαρμάκου είναι φαρμακοδυναμικά ενεργό και μπορεί να εμφανίζει αποτελεσματικότητα ή να προκαλέσει τοξικότητα. Συχνά οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς εμφανίζουν υπολευκοματιναιμία. Περισσότερο από το 40% των ασθενών που εισάγονται στις ΜΕΘ εμφανίζουν κατά την εισαγωγή τους χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης στον ορό (≤ 25 g/dL).³⁸ Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι κλινικά σημαντική όταν ένα φάρμακο εμφανίζει υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες και απομακρύνεται κυρίως με σπειραματική διήθηση, όπως συμβαίνει με τα υδρόφιλα αντιμικροβιακά όπως η δαπτομυκίνη και η κεφτριαξόνη.³⁹ Χαμηλότερες συγκεντρώσεις πρωτεϊνών έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο κλάσμα μη συνδεδεμένου φαρμάκου και κατά συνέπεια υψηλές συγκεντρώσεις των φαρμάκων. Ωστόσο, επειδή η υπολευκοματιναιμία συνήθως σχετίζεται με αυξημένα Vd και κάθαρση των υδρόφιλων φαρμάκων, με υψηλή συγγένεια για τις πρωτεΐνες, το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου θα διαλυθεί σύντομα μετά τη χορήγηση στο αυξημένο ολικό ύδωρ του σώματος και θα απομακρυνθεί ταχύτερα. Κατ'αυτόν τον τρόπο η υπολευκοματιναιμία μπορεί να συμβάλει στην αρχική επίτευξη των επιθυμητών συγκεντρώσεων, αλλά και στην τελική αποτυχία της διατήρησης επαρκών συγκεντρώσεων των φαρμάκων, καθ' όλη τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης, καθιστώντας την ανάγκη αυτό να γίνει βραχύτερο³⁹. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η κάθαρση φαρμάκων με υπολευκοματιναιμία είναι αυξημένη στους ασθενείς ΜΕΘ σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές, ενώ στις περισσότερες μελέτες ο Vd είχε αυξηθεί σημαντικά.⁴⁰ Εν κατακλείδι, η υπολευκοματιναιμία οδηγεί σε μεγαλύτερο κλάσμα μη συνδεδεμένου φαρμάκου, γεγονός που σημαίνει ότι οι βαρέως πάσχοντες με χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης απαιτούν υψηλότερες δόσεις φόρτισης και συντήρησης για τη βέλτιστη διαχείρισή τους με υδρόφιλα φάρμακα υψηλής συγγένειας με τις πρωτεΐνες.

1.5 Αλλαγές στο ολικό ύδωρ του σώματος και τη μάζα των ιστών

Η κατακράτηση υγρών, ως μέρος του ομοιοστατικού μηχανισμού απόκρισης στην καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζεται κατά την καταπληξία, η οποία προκύπτει από τη χορήγηση υγρών κατά την διαδικασία της αναζωογόνησης, μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση του όγκου κατανομής.² Η κατακράτηση υγρών αποτελεί επίσης χαρακτηριστικό της νεφρικής ανεπάρκειας, επάγοντας μεταβολές για το ολικό ύδωρ του σώματος και την κατανομή πολλών φαρμάκων.² Μεταβολές στον όγκο κατανομής αναμένονται επίσης λόγω των αλλαγών στον όγκο των ιστών.⁹ Γενικότερα, οι

αλλαγές στην μυϊκή μάζα του σώματος και το συνολικό σωματικό λίπος είναι πιθανό να παίζουν σημαντικό ρόλο σχετικά με τον όγκο κατανομής των φαρμάκων. Το ολικό σωματικό λίπος μειώνεται στη σήψη, λόγω διέγερσης της λιπόλυσης και ελάττωσης της λιπογένεσης.⁴¹ Ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών επηρεάζεται επίσης από τη σήψη, καθώς τα αμινοξέα σε αυτή την περίπτωση μετατρέπονται σε σημαντική πηγή ενέργειας, προερχόμενα από τους σκελετικούς μύες, το συνδετικό ιστό και τα σπλάχνα, οδηγώντας σε σημαντική απώλεια της μυϊκής μάζας του σώματος.⁴²

1.6 Μεταβολές στο pH

Η μειωμένη αιμάτωση των οργάνων οδηγεί σε αναερόβιο μεταβολισμό και μεταβολική οξέωση, η οποία μπορεί να μεταβάλει την κατανομή των φορτισμένων φαρμάκων.² Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω αλλαγών στο pH, οι οποίες οφείλονται σε αναπνευστική ή και σε νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση που έχουν οι μεταβολές του pH επί της κατανομής των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της καταπληξίας. Τα περισσότερα φάρμακα είναι είτε ασθενή οξέα ή ασθενείς βάσεις, που εμφανίζονται στα διαλύματά τους, τόσο με την ιονισμένη, όσο και με την μη-ιονισμένη μορφή τους. Τα μη-ιονισμένα μόρια είναι συνήθως λιποδιαλυτά και μπορούν να διαχέονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Αντίθετα, τα ιονισμένα μόρια συνήθως δεν είναι ικανά να διαπεράσουν την λιπιδική μεμβράνη λόγω της χαμηλής τους λιποδιαλυτότητας. Για φάρμακα που αποτελούν ασθενή οξέα, μια μείωση του pH θα οδηγήσει σε αύξηση του κλάσματος της μη-ιονισμένης μορφής τους, πράγμα το οποίο θεωρητικά μπορεί να βελτιώσει την κατανομή των φαρμάκων, ενώ για τις ασθενείς βάσεις θα συμβεί ακριβώς το αντίθετο.

1.7 Αυξημένη νεφρική κάθαρση

Η αυξημένη νεφρική κάθαρση (ANK) αναφέρεται σε αύξηση της απέκκρισης των μεταβολιτών που βρίσκονται στην κυκλοφορία, των τοξινών και των φαρμάκων σε σύγκριση με την αρχική της τιμή, ως συνέπεια της πειραματικής υπερδιήθησης.⁴³ Αρχικά, ο προτεινόμενος ορισμός για την ANK αναφερόταν σε τιμές ρυθμού πειραματικής διήθησης, τουλάχιστον κατά 10% υψηλότερες σε σχέση με την ανώτερη κανονική τιμή.⁴⁴ Επειδή πολλά υδρόφιλα φάρμακα απεκκρίνονται μέσω της πειραματικής διήθησης, η ANK είναι πιθανόν να αποτελεί μία σημαντική παράμετρο που επιδρά στη φαρμακοκινητική τους. Επίσης, καθώς η κάθαρση των φαρμάκων είναι ανάλογη της κάθαρσης κρεατινίνης⁴⁴⁻⁴⁷, οι ασθενείς που κινδυνεύουν από την εμφάνιση υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων, με τη χρήση του όρου της ANK διακρίνονται ευκολότερα. Υπάρχει μια ποικιλία κλινικών καταστάσεων οι οποίες οδηγούν σε ANK, συμπεριλαμβανομένης της σήψης, των τραυμάτων, της

παγκρεατίτιδας, των αυτοάνοσων διαταραχών, της ισχαιμίας και των μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων.⁴⁸⁻⁵¹ Συχνά αυτές οι καταστάσεις οδηγούν επίσης σε αυξημένο Vd, προσθέτοντας έναν επιπλέον παράγοντα που δυνητικά συνεισφέρει στις ανεπαρκείς συγκεντρώσεις φαρμάκων. Ο λόγος που η ANK μπορεί να μειωθεί παρουσία του SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), είναι ότι η συγκεκριμένη κατάσταση χαρακτηρίζεται από μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, αυξημένη καρδιακή παροχή και ταυτόχρονα αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υπό την προϋπόθεση ότι οι νεφροί δεν υπολειτουργούν.⁵² Σε πειραματικά μοντέλα για τη σήψη, οι αυξήσεις στην καρδιακή παροχή σχετίζονται με αυξημένη νεφρική αιματική ροή, ενώ σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, με την κάθαρση της κρεατινίνης.^{53,54} Για την αντιμετώπιση αγγειοδιαστολής, χορηγούνται υγρά και αγγειοδραστικές ουσίες. Πειραματικά δεδομένα απέδειξαν ότι η χορήγηση κρυσταλλοειδών μπορεί να αυξήσει την κάθαρση της κρεατινίνης, ενώ η νοραδρεναλίνη είναι ικανή να προκαλέσει ταυτόχρονα αύξηση στην καρδιακή παροχή και τη νεφρική αιματική ροή.⁵⁵⁻⁵⁷

Ο τρόπος με τον οποίο η ANK επηρεάζει τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων εξαρτάται τα χαρακτηριστικά τους. Για παράδειγμα, για τα αντιμικροβιακά με χρονοεξαρτώμενη δράση, όπως οι β-λακτάμες, είναι σημαντικό οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα να διατηρούνται σε επαρκή επίπεδα για όλη τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης. Συνεπώς, τέτοιου είδους αντιμικροβιακά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στις επιπτώσεις της ANK. Μάλιστα, σε μία πολυκεντρική μελέτη αποδείχθηκε ότι η συνεχής έγχυση β-λακταμικών αντιβιοτικών σε ασθενείς με σοβαρή σήψη απέδωσε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και καλύτερα εναλλακτικά κλινικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με την περιοδική έγχυση εφάπαξ δόσεων.⁵⁸

Αντιστρόφως, η τελική συγκέντρωση των φαρμάκων στο πλάσμα επηρεάζεται ελάχιστα από την ANK, αφού εξαρτάται κυρίως από τον Vd ενός συγκεκριμένου φαρμάκου και όχι από την κάθαρσή του. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η δράση αυτών των φαρμάκων μπορεί να ενισχύεται από τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων φόρτισης για την αντιστάθμιση του αυξημένου Vd.⁵⁹ Για τους παραπάνω λόγους η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων (TDM) θεωρείται διεθνώς ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση των ασθενών με καταπληξία.

1.8 Μειωμένη νεφρική κάθαρση

Οξεία νεφρική βλάβη

Η οξεία νεφρική βλάβη (AKI) συνιστά μια από τις κοινές επιπλοκές που συμβαίνουν στη ΜΕΘ, ιδίως στα πλαίσια της καταπληξίας.⁶⁰⁻⁶² Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα παραγό-

ντων που μπορούν να πυροδοτήσουν την ανάπτυξη της ΑΚΙ, και συγκεκριμένα η υπογκαιμική, η σπητική και η καρδιογενής καταπληξία.⁶³ Η ΑΚΙ διαγιγνώσκεται με βάση είτε την οξεία αύξηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης στον ορό ή το πλάσμα, είτε την εμφάνιση ολιγό/ανουρίας. Καθώς ένας μεγάλος αριθμός υδρόφιλων φαρμάκων απεκκρίνεται από τους νεφρούς, η ΑΚΙ έχει σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική τους. Επειδή η κάθαρση των αντιμικροβιακών είναι ανάλογη με την κάθαρση της κρεατινίνης⁴⁴⁻⁴⁷, ο αντίκτυπος της ΑΚΙ επί των συγκεντρώσεων των φαρμάκων εξαρτάται από το βαθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Στην ήπια έως μέτρια οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι απαραίτητο να γίνει προσαρμογή στη δόση των περισσότερων φαρμάκων με τιμή κάθαρσης κρεατινίνης μικρότερη από 50mL/min.

Πράγματι, ο τύπος της προσαρμογής δόσης θα πρέπει να είναι διαφορετικός μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων, ανάλογα με το εάν η δράση τους είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση ή χρονοεξαρτώμενη. Κατά γενικό κανόνα, για τους αντιμικροβιακούς παράγοντες με δράση εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, όπως οι αμινογλυκοσίδες και η δαπτομυκίνη, είναι προτιμότερο να παρατείνεται το μεσοδιάστημα χορήγησης διατηρώντας αμετάβλητη την ποσότητα της δόσης. Αντιστρόφως, για αντιμικροβιακούς παράγοντες με χρονοεξαρτώμενη δράση, όπως οι β-λακτάμες, είναι προτιμότερο να μειώνεται η ποσότητα της δόσης διατηρώντας αμετάβλητο το μεσοδιάστημα της χορήγησης. Ο αντίκτυπος της τροποποιημένης φαρμακοκινητικής στην περίπτωση της ΑΚΙ εξαρτάται επίσης από το ποσοστό του φαρμάκου που απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να αντισταθμίσει μερικώς τις καταστάσεις που οδηγούν σε ανεπαρκείς συγκεντρώσεις φαρμάκων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.^{64,65} Η ανάγκη για προσαρμογή της δόσης θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα της νεφρικής δυσλειτουργίας, το βαθμό αύξησης του Vd, το εάν χορηγήθηκε δόση εφόδου, τη διάρκεια της θεραπείας και την επιδιωκόμενη τελική συγκέντρωση.

Επιπρόσθετα και άλλοι παράγοντες πέραν της ΑΚΙ μπορεί να συμβάλουν στις αλλαγές που παρατηρούνται στους ασθενείς με καταπληξία. Ως γενική αρχή, απαιτείται προσεκτική προσέγγιση στην προσαρμογή δόσης των φαρμάκων στους ασθενείς με ΑΚΙ, ώστε να εξασφαλιστεί ότι οι προκαθορισμένοι φαρμακοκινητικοί στόχοι είναι εφικτοί, με στόχο τη βελτιστοποίηση των κλινικών αποτελεσμάτων. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στους ασθενείς με καταπληξία ο Vd είναι συχνά αυξημένος για τα υδρόφιλα φάρμακα που κατανέμονται σε μεγαλύτερο βαθμό στο εξωκυττάριο υγρό, γεγονός που σημαίνει ότι θα παρουσιάσουν μειωμένη συγκέντρωση στον ορό κατά τη χορήγηση των δόσεων φόρτισης. Επιπλέον, για ορισμένα φάρμακα η μειωμένη νεφρική κάθαρση παρουσία της ΑΚΙ αντισταθ-

μίζεται με την αποβολή μέσω πολλαπλών οδών απέκκρισης, με αποτέλεσμα να ενδέχεται οι μειώσεις των δόσεων συντήρησης, όπως συνιστώνται σε αυτή την περίπτωση, να επιφέρουν σημαντική υποδοσολογία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Για παράδειγμα, στη μελέτη του Pea και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι 400 mg σπιροφλοξασίνης χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως δεν επέφεραν συσσώρευση του αντιμικροβιακού παράγοντα σε βαριά ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, καθώς το φάρμακο απομακρύνονταν αντισταθμιστικά μέσω της εντερικής απέκκρισης και της ηπατικής οδού, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι απαραίτητες οι μειώσεις των δόσεων.⁶⁶ Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ανάγκη να λαμβάνεται υπόψη η σημασία του αντισταθμιστικού ρόλου που διαδραματίζουν οι πολλαπλές οδοί απέκκρισης για ορισμένα φάρμακα σε ασθενείς με ΑΚΙ και υποστηρίζουν τη ανάγκη για χορήγηση, ακόμη και σε αυτή την περίπτωση, υψηλότερης δόσης φόρτισης κατά το πρώτο 24ωρο της θεραπείας.⁶⁷

1.9 Θεραπεία Νεφρικής Υποκατάστασης

Στην περίπτωση που η ΑΚΙ είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, μπορεί να απαιτείται η υποβολή σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (ΝΥ). Οι τύποι της ΝΥ που εφαρμόζεται στους ασθενείς ΜΕΘ είναι τρεις: η συνεχής, η διαλείπουσα ή μια ενδιάμεση προσέγγισή τους, η συνεχής καθημερινή ήπια αιμοκάθαρση. Η συνεχής ΝΥ μπορεί να εφαρμοστεί ως συνεχής αιμοδιήθηση, συνεχής αιμοδιάλυση και συνεχής αιμοδιαδιήθηση. Όλες οι παραπάνω προσεγγίσεις είναι πολύ αποτελεσματικές για την απομάκρυνση των υδρόφιλων φαρμάκων, ιδίως εκείνων με μικρή τάση σύνδεσης με τις πρωτεΐνες και υψηλή νεφρική κάθαρση.^{68,69} Η ΝΥ περιπλέκει τις προβλέψεις για τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων, καθώς ο βαθμός της κάθαρσης του φαρμάκου ποικίλλει ανάλογα με το είδος της ΝΥ, το μέγεθος του όγκου των υγρών που απομακρύνονται μέσω αυτής, το υλικό του φίλτρου και την επιφάνεια της μεμβράνης αλλά και την αιματική ροή.⁶⁸⁻⁷¹ Παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε υποδοσολογία, καθώς και υπερδοσολογία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Με βάση τα διαθέσιμα στη βιβλιογραφία στοιχεία, δεν υπάρχουν οριστικές κατευθυντήριες οδηγίες ως προς το δοσολογικό σχήμα που μπορεί να ακολουθηθεί, καθώς τα αποτελέσματα των μελετών παρουσιάζουν μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών. Επομένως και σε αυτήν την περίπτωση η συνεχής παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων (TDM) φαίνεται να αποτελεί τον τρόπο για τη βελτιστοποίηση των δοσολογικών σχημάτων των φαρμάκων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς όπου απαιτείται ΝΥ.⁷²

1.9 Ηπατική Δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία προκαλείται από καταστάσεις που σχετίζονται με χολόσταση ή ηπατοκυτταρική βλάβη, όπως ηπατική ανεπάρκεια λόγω χαμηλής αιμάτωσης, αιμόλυση ή άμεση βλάβη προκαλούμενη από φάρμακα με ηπατοτοξική δράση.⁷³⁻⁷⁵ Η ηπατική δυσλειτουργία αντικατοπτρίζεται από αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, χολερυθρίνης και αμμωνίας ή μειωμένη σύνθεση παραγόντων πήξης⁷⁵. Μια ηπατική βλάβη μπορεί ενίοτε να οδηγήσει σε συσσώρευση των ηπατικά μεταβολιζόμενων φαρμάκων, λόγω της μειωμένης τους κάθαρσης. Ωστόσο, οι ηπατικές νόσοι μπορεί να σχετίζονται με μεταβαλλόμενες και μη ομοιογενείς μειώσεις στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Γενικώς, η δράση των διαφόρων ενζύμων του CYP450 επηρεάζεται με διαφορετικό τρόπο σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.⁷⁶

Η βαθμολογία με βάση το σύστημα αξιολόγησης Child-Pugh χρησιμοποιείται συχνά για τον καθορισμό της προσαρμογής δόσεων που απαιτείται στην κλινική πράξη, παρόλο που δεν έχει επικυρωθεί για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Να σημειωθεί, ότι τα μόνα φάρμακα για τα οποία συνιστάται η μείωση δόσης σε ασθενείς Κλάσης C με βάση το σύστημα Child-Pugh είναι η μετρονιδαζόλη, η τυγκεκυκλίνη, και η κασποφουγκίνη.⁷⁷⁻⁸⁰

Εναλλακτικά, η ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί μια κατάσταση που σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή αλβουμίνης, οδηγώντας σε υπολευκωματιναιμία, η οποία επηρεάζει τον Vd και τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Ο ηπατικός μεταβολισμός των φαρμάκων γενικώς παρεμποδίζεται από την ηπατική ανεπάρκεια, ωστόσο, χρειάζεται η μείωση της μεταβολικής ικανότητας του ήπατος τουλάχιστον κατά 90%, για να θεωρηθεί ότι επηρεάζεται ουσιαστικά η κάθαρση των φαρμάκων.⁸¹ Η ηπατική κάθαρση των φαρμάκων επηρεάζεται επίσης από την ηπατική αιματική ροή. Αλλαγές στην ηπατική αιματική ροή μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό των φαρμάκων μέσω μεταβολών επί της μεταφοράς τους στο ηπατοκύτταρο.⁷⁶ Η ηπατική αιματική ροή μπορεί να αυξηθεί λόγω της υπερδυναμικής κατάστασης που χαρακτηρίζει την πρόιμη σήψη είναι, ωστόσο, ασαφής ο βαθμός στον οποίο η αυξημένη ηπατική αιματική ροή μπορεί να αντισταθμίσει τη μειωμένη ηπατική ενζυμική δραστηριότητα.

Για φάρμακα τα οποία απεκκρίνονται μέσω ηπατικής κάθαρσης, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην περίπτωση των ασθενών στους οποίους η ηπατική δυσλειτουργία συνυπάρχει με οξεία νεφρική βλάβη.^{66,75} Αυτό μπορεί να αποτελέσει σημείο ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου ότι η συσσώρευση ενός φαρμάκου δύναται να οδηγήσει σε ηπατοξικότητα, θέτοντας την ηπατική λειτουργία σε περαιτέρω κίνδυνο.

Επειδή ο αντίκτυπος της ηπατικής δυσλειτουργίας επί της απέκκρισης των φαρμάκων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, σε

αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων που δεν απομακρύνονται με ηπατική απέκκριση.

1.10 Ο ρόλος της τροφής στην φαρμακοκινητική της καταπληξίας

Η τροφή μπορεί να επηρεάσει επίσης το μεταβολισμό των φαρμάκων.² Η διατροφή των ασθενών στη ΜΕΘ συνήθως δεν είναι φυσιολογική και χαρακτηρίζεται από ελλείψεις βιταμινών, μεταβολές στο ποσοστό πρόσληψης υδατανθράκων, λιπαρών και πρωτεϊνών ή ακόμη και ασιτία. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο συμπεριφέρεται το ήπαρ στα φάρμακα, συνήθως μέσω επιδράσεων επί του ενζυμικού συστήματος του CYP.⁸¹ Οι ασθενείς με καταπληξία, οι οποίοι εμφανίζουν μια πολύ πιο έντονη φλεγμονώδη απόκριση και συνακόλουθη πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια εμφανίζουν μειωμένη κάθαρση φαρμάκων που έχει αποδοθεί στη μειωμένη δραστηριότητα των ηπατικών μεταβολικών ενζύμων.⁸² Για παράδειγμα, για τη μιδαζολάμη, έχει αποδειχθεί προσωρινή μείωση του μεταβολισμού της σε ασθενείς με σήψη, διότι υπόκειται σε βιομετατροπή προς α-υδροξυ-μιδαζολάμη μέσω της δράσης του CYP3A4, στο ήπαρ. Η μειωμένη ηπατική κάθαρση κατά την καταπληξία μπορεί να αποδοθεί σε μεταβολές στην ηπατική αιματική ροή και/ή την δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων [83]. Επιπλέον, από τον ορό του αίματος ασθενών σε καταπληξία αποδείχθηκε in vitro η μείωση του μεσολαβούμενου από το CYP-3A4 μεταβολισμού της μιδαζολάμης, γεγονός που έχει αποδοθεί στις κατασταλτικές επιδράσεις των κυτοκινών που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της σήψης, δίνοντας μία ακόμη εξήγηση για τη διαφορετική φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου.⁸⁴

2. Επίδραση της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας στη φαρμακοδυναμική

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις φαρμακοδυναμικές αλλαγές κατά την καταπληξία είναι περιορισμένα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός πως υπάρχουν δυσκολίες σχετικά με τη μέτρηση της επίδρασης των φαρμάκων λόγω της πολυπλοκότητας των σχέσεων δόσης-απόκρισης. Θεωρητικά, τροποποιήσεις στη φαρμακοδυναμική μπορεί να προκύπτουν λόγω αλλαγών στη συγγένεια του υποδοχέα για το φάρμακο ή μεταβολών της εγγενούς δραστηριότητας του υποδοχέα. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με πειραματική έρευνα αποδείχθηκε ότι η ελαττωμένη ανάγκη σε προποφόλη σε υπογκαιμικούς ασθενείς, οφείλεται εν μέρει στην αυξημένη ευαισθησία που εμφανίζει το όργανο-στόχος του φαρμάκου ως προς την αναισθητική επίδραση της προποφόλης.⁸⁵ Στη βιβλιογραφία βρέθηκε μία μόνο κλινική έρευνα σχετικά με φαρμακοδυναμική μελέτη σε ασθενείς με καταπληξία. Η μελέτη αυτή αφορούσε τους

μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την μειωμένη απόκριση του μυοκαρδίου ως προς τη δοβουταμίνη κατά τη σηπτική καταπληξία και διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία παρουσιάζουν ανοχή στο ενδοφλεβίως χορηγούμενο, ινότροπο φάρμακο της δοβουταμίνης, λόγω δυσλειτουργίας των β-αδρενεργικών υποδοχέων.⁸⁶

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η πολυπλοκότητα της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με καταπληξία, σε συνδυασμό με την βαριά παθοφυσιολογία που εμφανίζουν κάνουν αδήριτη την ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης και επαναπροσδιορισμού των δόσεων των φαρμάκων που τους χορηγούνται, ιδιαίτερα αυτών με μικρό θεραπευτικό δείκτη. Με

στόχο τη διαχείριση της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών, προτείνεται η εξατομικευμένη προσέγγιση μέσω της εφαρμογής του TDM. Παραδοσιακά, το TDM έχει χρησιμοποιηθεί για τα φάρμακα που εμφανίζουν σχετικά χαμηλό θεραπευτικό δείκτη και σημαντικό κίνδυνο τοξικότητας, ενώ θεωρούνταν λιγότερο χρήσιμο για τους παράγοντες με μεγάλο θεραπευτικό δείκτη, όπως οι β-λακτάμες⁸⁷. Σύμφωνα όμως με τη σύγχρονη βιβλιογραφία, η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων προσφέρει έναν τρόπο για την αντιμετώπιση της διαφοροποίησης μεταξύ των ασθενών σε καταπληξία, με απώτερο στόχο να μεγιστοποιήσει την πιθανότητα εκδήλωσης της κλινικής απόκρισης και να ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

ABSTRACT

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in patients with Shock Livaniou Th. Pourzitaki Ch.

The pharmacokinetics of the drugs administered to patients in shock vary considerably between patients, making empirical drug administration difficult. Patients in shock usually receive a wide range of medications, which increases the chances of drug interactions. Prescribed drugs in patients with shock include sedatives and analgesics, anticoagulants, immunosuppressants, anti-epileptic drugs, cardiovascular drugs, and antimicrobial drugs. The present review is an extensive reference about the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes due to the pathophysiology of shock such as decreased drug absorption, tissue dysfunction, increased or decreased volume of distribution due to alterations in the total body water and tissue mass and changes in the pH of the patients. In addition, renal clearance disorders and renal replacement therapies, inadequate food intake and hepatic dysfunction in shock patients cause marked differences in pharmacokinetics. In conclusion, the treatment complexity of patients with shock in combination with the pathophysiology of the severely ill patient makes it unnecessary to constantly monitor and re-evaluate the doses of the drugs administered to them, using Therapeutic Drug Monitoring (TDM).

Key words: shock, severely ill patient, pharmacokinetics, pharmacodynamics

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Parrillo, J.E., Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*, 1993 ;328: 1471-7.
- Power, B.M., et al., Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*, 1998 ;34: 25-56.
- Heffner, J.E., A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2000 ; 342: 1520-2.
- Blot, S.I., F. Pea, and J. Lipman, The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014. 77: p. 3-11.
- De Paepe, P., F.M. Belpaire, and W.A. Buylaert, Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet*, 2002. 41(14): p. 1135-51.
- Smith, B.S., et al., Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*, 2012. 141(5): p. 1327-1336.
- Bodenham, A., M.P. Shelly, and G.R. Park, The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*, 1988. 14(6): p. 347-73.
- Jellett, L.B. and V.J. Heazlewood, Pharmacokinetics in acute illness. *Med J Aust*, 1990. 153(9): p. 534-41.
- Kennedy, J.M. and A.M. Riji, Effects of surgery on the pharmacokinetic parameters of drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1998. 35(4): p. 293-312.
- McKindley, D.S., S. Hanes, and B.A. Boucher, Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy*, 1998. 18(4): p. 759-78.
- Neugebauer, E., et al., Pharmacotherapy in shock syndromes: the neglected field of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Circ Shock*, 1992. 36(4): p. 312-20.
- Park, G.R., Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill patient. *Xenobiotica*, 1993. 23(11): p. 1195-230.
- Pentel, P. and N. Benowitz, Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in drug therapy of cardiac emergencies. *Clin Pharmacokinet*, 1984. 9(4): p. 273-308.
- Verbeeck, R.K. and Y. Horsmans, Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm World Sci*, 1998. 20(5): p. 183-92.
- Wagner, B.K. and D.A. O'Hara, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*, 1997. 33(6): p. 426-53.
- Gavin, T.J., et al., Splanchnic and systemic hemodynamic responses

- to portal vein endotoxin after resuscitation from hemorrhagic shock. *Surgery*, 1994. 115(3): p. 310-24.
17. van Lambalgen, A.A., et al., Distribution of cardiac output, oxygen consumption and lactate production in canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res*, 1984. 18(4): p. 195-205.
 18. Lundberg, D., The pharmacological basis of treatment with high dose corticosteroids in circulatory shock. *Acta Chir Scand Suppl*, 1985. 526: p. 7-12.
 19. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 1999. 27(3): p. 639-60.
 20. Dahn, M.S., et al., Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery*, 1987. 101(1): p. 69-80.
 21. Hinshaw, L.B., Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med*, 1996. 24(6): p. 1072-8.
 22. Whitworth, P.W., et al., Hypoperfusion of the intestinal microcirculation without decreased cardiac output during live *Escherichia coli* sepsis in rats. *Circ Shock*, 1989. 27(2): p. 111-22.
 23. Beller, B.K., et al., Effectiveness of modified steroid-antibiotic therapies for lethal sepsis in the dog. *Arch Surg*, 1983. 118(11): p. 1293-9.
 24. Flournoy, D.J., et al., Relationship of serum gentamicin levels and methylprednisolone sodium succinate treatment in baboons challenged with *Escherichia coli* LD100. *Clin Ther*, 1983. 5(4): p. 417-21.
 25. Hinshaw, L.B., et al., Evaluation of naloxone for therapy of *Escherichia coli* shock. Species differences. *Arch Surg*, 1984. 119(12): p. 1410-8.
 26. Oparaoji, E.C., et al., Aminoglycoside volume of distribution in postoperative patients with septic shock. *Clin Pharm*, 1993. 12(2): p. 131-4.
 27. Hosein, S., A.A. Udy, and J. Lipman, Physiological changes in the critically ill patient with sepsis. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011. 12(12): p. 1991-5.
 28. Gosling, P., K. Sanghera, and G. Dickson, Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma*, 1994. 36(4): p. 477-81.
 29. Vrhovac, B., et al., Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet*, 1995. 28(5): p. 405-18.
 30. Roberts, J.A. and J. Lipman, Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*, 2009. 37(3): p. 840-51; quiz 859.
 31. Henriksen, J.H., M. Kiszka-Kanowitz, and F. Bendtsen, Review article: volume expansion in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. 16 Suppl 5: p. 12-23.
 32. Westphal, J.F. and J.M. Brogard, Clinical pharmacokinetics of newer antibacterial agents in liver disease. *Clin Pharmacokinet*, 1993. 24(1): p. 46-58.
 33. Etzel, J.V., A.N. Nafziger, and J.S. Bertino, Jr., Variation in the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in patients with pleural effusions and hypoalbuminemia. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992. 36(3): p. 679-81.
 34. Pea, F., P. Viale, and M. Furlanut, Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*, 2005. 44(10): p. 1009-34.
 35. Evers, L.H., D. Bhavsar, and P. Mailander, The biology of burn injury. *Exp Dermatol*, 2010. 19(9): p. 777-83.
 36. Niemiec, P.W., Jr., M.D. Allo, and C.F. Miller, Effect of altered volume of distribution on aminoglycoside levels in patients in surgical intensive care. *Arch Surg*, 1987. 122(2): p. 207-12.
 37. Gous, A., et al., Fluid shifts have no influence on ciprofloxacin pharmacokinetics in intensive care patients with intra-abdominal sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 2005. 26(1): p. 50-5.
 38. Investigators, S.S., et al., Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*, 2006. 333(7577): p. 1044.
 39. Roberts, J.A., F. Pea, and J. Lipman, The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*, 2013. 52(1): p. 1-8.
 40. Joynt, G.M., et al., The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*, 2001. 47(4): p. 421-9.
 41. Beal, A.L. and F.B. Cerra, Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*, 1994. 271(3): p. 226-33.
 42. Cerra, F.B., et al., Septic autocannibalism. A failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg*, 1980. 192(4): p. 570-80.
 43. Udy, A.A., J.A. Roberts, and J. Lipman, Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol*, 2011. 7(9): p. 539-43.
 44. Udy, A.A., et al., Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*, 2010. 49(1): p. 1-16.
 45. Lipman, J., A.A. Udy, and J.A. Roberts, Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesth Intensive Care*, 2011. 39(6): p. 999-1000.
 46. Udy, A.A., et al., Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*, 2012. 142(1): p. 30-39.
 47. Ulldemolins, M., et al., Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*, 2011. 139(5): p. 1210-1220.
 48. Ishikawa, M., et al., Postoperative metabolic and circulatory responses in patients that express SIRS after major digestive surgery. *Hepato-gastroenterology*, 2006. 53(68): p. 228-33.
 49. Kohl, B.A. and C.S. Deutschman, The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*, 2006. 12(4): p. 325-32.
 50. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
 51. Vandijck, D., J.M. Decruyenaere, and S.I. Blot, The value of sepsis definitions in daily ICU-practice. *Acta Clin Belg*, 2006. 61(5): p. 220-6.
 52. Parrillo, J.E., et al., Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*, 1990. 113(3): p. 227-42.
 53. Brown, R., et al., Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinine osmolar and free water clearance. *Crit Care Med*, 1980. 8(2): p. 68-72.
 54. Di Giantomaso, D., C.N. May, and R. Bellomo, Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*, 2003. 124(3): p. 1053-9.
 55. Bellomo, R., et al., Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(4 Pt 1): p. 1186-92.
 56. Di Giantomaso, D., C.N. May, and R. Bellomo, Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med*, 2003. 29(10): p. 1774-81.
 57. Wan, L., R. Bellomo, and C.N. May, The effects of normal and hypertonic saline on regional blood flow and oxygen delivery. *Anesth Analg*, 2007. 105(1): p. 141-7.
 58. Dulhunty, J.M., et al., Continuous infusion of beta-lactam antibiotics

- in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2013. 56(2): p. 236-44.
59. Taccone, F.S., et al., Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*, 2010. 14(2): p. R53.
60. Ali, T., et al., Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(4): p. 1292-8.
61. Hoste, E.A., et al., RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*, 2006. 10(3): p. R73.
62. Levy, M.M., et al., Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*, 2005. 33(10): p. 2194-201.
63. Bellomo, R., J.A. Kellum, and C. Ronco, Acute kidney injury. *Lancet*, 2012. 380(9843): p. 756-66.
64. De Waele, J.J., et al., Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*, 2013. 41(5): p. 434-8.
65. Roberts, D.M., The relevance of drug clearance to antibiotic dosing in critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011. 12(12): p. 2002-14.
66. Pea, F., et al., Which reliable pharmacodynamic breakpoint should be advised for ciprofloxacin monotherapy in the hospital setting? A TDM-based retrospective perspective. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 58(2): p. 380-6.
67. Blot, S., et al., The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014. 79(1): p. 77-84.
68. Jamal, J.A., et al., Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care*, 2012. 18(5): p. 460-71.
69. Pea, F., et al., Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2007. 46(12): p. 997-1038.
70. Choi, G., et al., Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*, 2009. 37(7): p. 2268-82.
71. Roberts, D.M., et al., Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*, 2012. 40(5): p. 1523-8.
72. Roberts, J.A., et al., Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*, 2010. 36(4): p. 332-9.
73. Chand, N. and A.J. Sanyal, Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*, 2007. 45(1): p. 230-41.
74. Rawson, J.S. and J.L. Achord, Shock liver. *South Med J*, 1985. 78(12): p. 1421-5.
75. Roberts, J.A., et al., How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*, 2012. 39(3): p. 187-92.
76. Verbeeck, R.K., Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008. 64(12): p. 1147-61.
77. Blot, S. and K. Vandewoude, Management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Drugs*, 2004. 64(19): p. 2159-75.
78. Korth-Bradley, J.M., et al., Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of the antibiotic tigecycline in patients with cirrhosis. *J Clin Pharmacol*, 2011. 51(1): p. 93-101.
79. McCormack, P.L. and C.M. Perry, Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs*, 2005. 65(14): p. 2049-68.
80. Perianez-Parraga, L., et al., Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012. 104(4): p. 165-84.
81. Park, G.R., Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth*, 1996. 77(1): p. 32-49.
82. Toft, P., et al., Theophylline and ethylenediamine pharmacokinetics following administration of aminophylline to septic patients with multiorgan failure. *Intensive Care Med*, 1991. 17(8): p. 465-8.
83. Shelly, M.P., L. Mendel, and G.R. Park, Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*, 1987. 42(6): p. 619-26.
84. Park, G.R., E. Miller, and V. Navapurkar, What changes drug metabolism in critically ill patients?--II Serum inhibits the metabolism of midazolam in human microsomes. *Anaesthesia*, 1996. 51(1): p. 11-5.
85. De Paepe, P., et al., Influence of hypovolemia on the pharmacokinetics and the electroencephalographic effect of propofol in the rat. *Anesthesiology*, 2000. 93(6): p. 1482-90.
86. Silverman, H.J., et al., Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med*, 1993. 21(1): p. 31-9.
87. Sime, F.B., et al., Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*, 2012. 2(1): p. 35.

