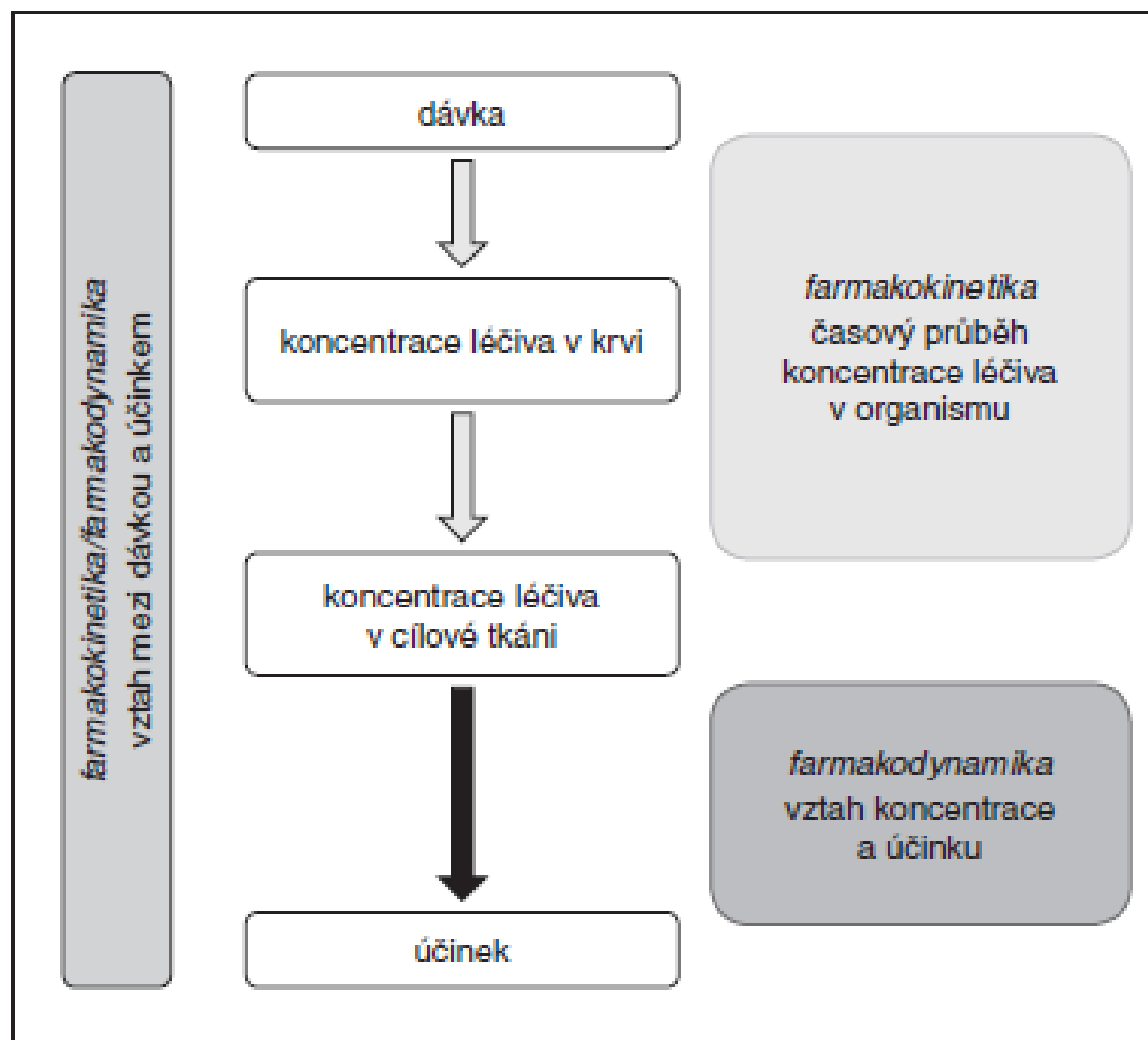


Podávání léčiv u kriticky nemocných

Halačová M., Zýková I.

Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou



Základní farmakokinetické parametry

Tabulka 1 Farmakokinetické parametry podstatné pro dávkování léčiv

| Farmakokinetický parametr | Definice | Popis |
|----------------------------------|--|---|
| ▲ clearance (CL) | objem krve očištěný od léčiva během časové jednotky | CL vyjadřuje eliminaci léčiva z těla pomocí exkrece a/nebo metabolismu |
| ▲ distribuční objem (Vd) | objem tekutiny, v němž by se muselo množství léčiva přítomné v těle rozpustit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi | Vd je parametr, který klade do souvislosti celkové množství léčiva v těle a jeho plazmatickou koncentraci |
| biologický poločas ($t_{1/2}$) | čas potřebný ke snížení plazmatické koncentrace léčiva na polovinu počáteční hodnoty | biologický poločas závisí na CL a Vd, zvyšuje se a klesá s CL a stoupá s Vd |
| C_{max} | vrcholová koncentrace léčiva dosažená během jeho podávání | |
| C_{min} | minimální koncentrace léčiva dosažená během jeho podávání | |
| AUC_{0-24} | AUC plazmatických koncentrací v závislosti na čase 0–24 h po podání léčiva | |

AUC (area under the curve) – plocha pod křivkou

▲ Významné změny na úrovni absorpce!

Varghese JM. , Curr Opin Anaesthesiol, 2010

Ovlivnění absorpce-léková forma

Drcení tablet do NGS, PEG, NSJ

1/ nelze drtit retardovanou tabletu-okamžité uvolnění celkové denní dávky (BELALOC SR, ZOK, MADOPAR HSB), tbl s řízeným uvolňováním (PENTASA)

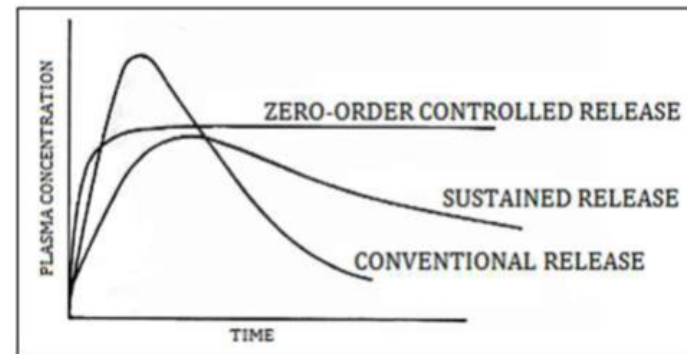
2/ nelze drtit do NGS lékové formy obsahující acidolabilní léčivo-okamžitá deaktivace léčiva (HELICID, PANZYTRAT, ASACOL...)

3/ nelze podat léčiva, která ulpívají na stěnách sondy a jsou inkompatibilní s další medikací (amiodaron, fenytoin)

4/ teratogenní, karcinogenní, cytotoxické tablety (imunosupresiva, hormony, cytostatika, prostaglandiny...)

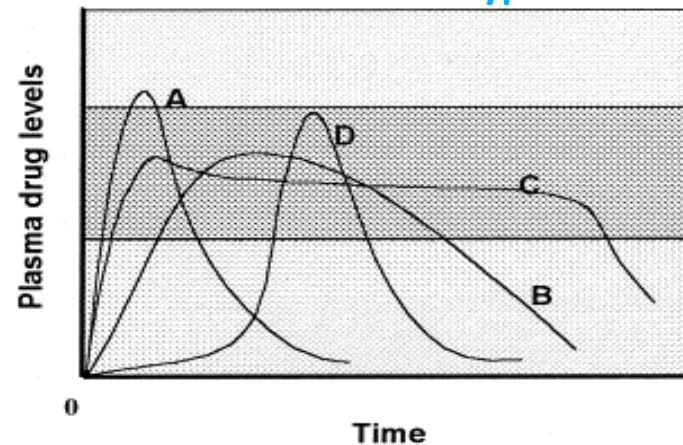
Dop. podávat neretardované přípravky, ponechat denní dávku, frekvenci zvolit dle $T_{1/2}$ aplikovaného léčiva. V případě nutnosti lze podat via NGS i retardovanou formu, musím znát její kinetiku (BETALOC ZOC, HELICID, PENTASA...)

různé profily uvolňování účinných látek

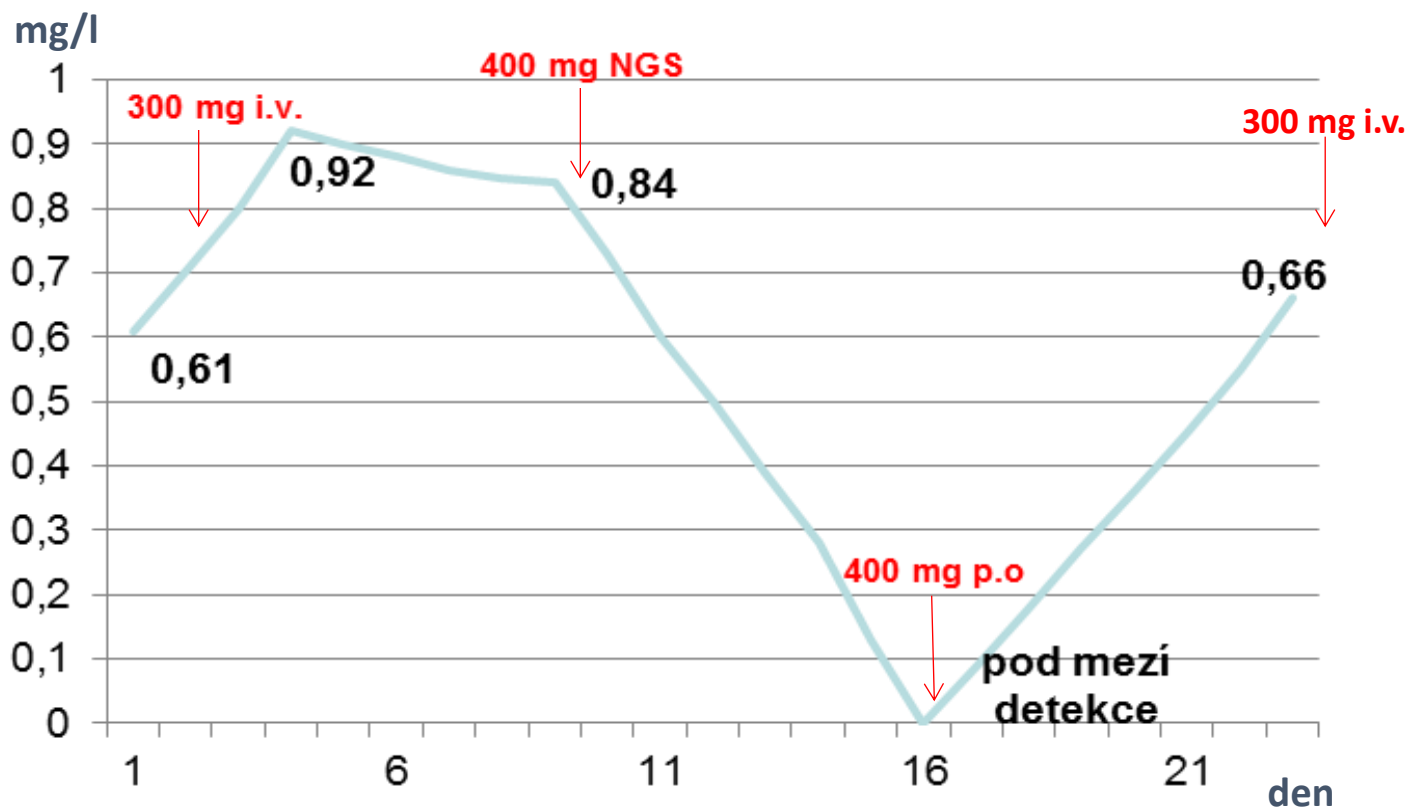


ABC rate controlled type

D time controlled type



Ulpívání na stěnách NGS -amiodaron



Problematika nedostatečných hladin

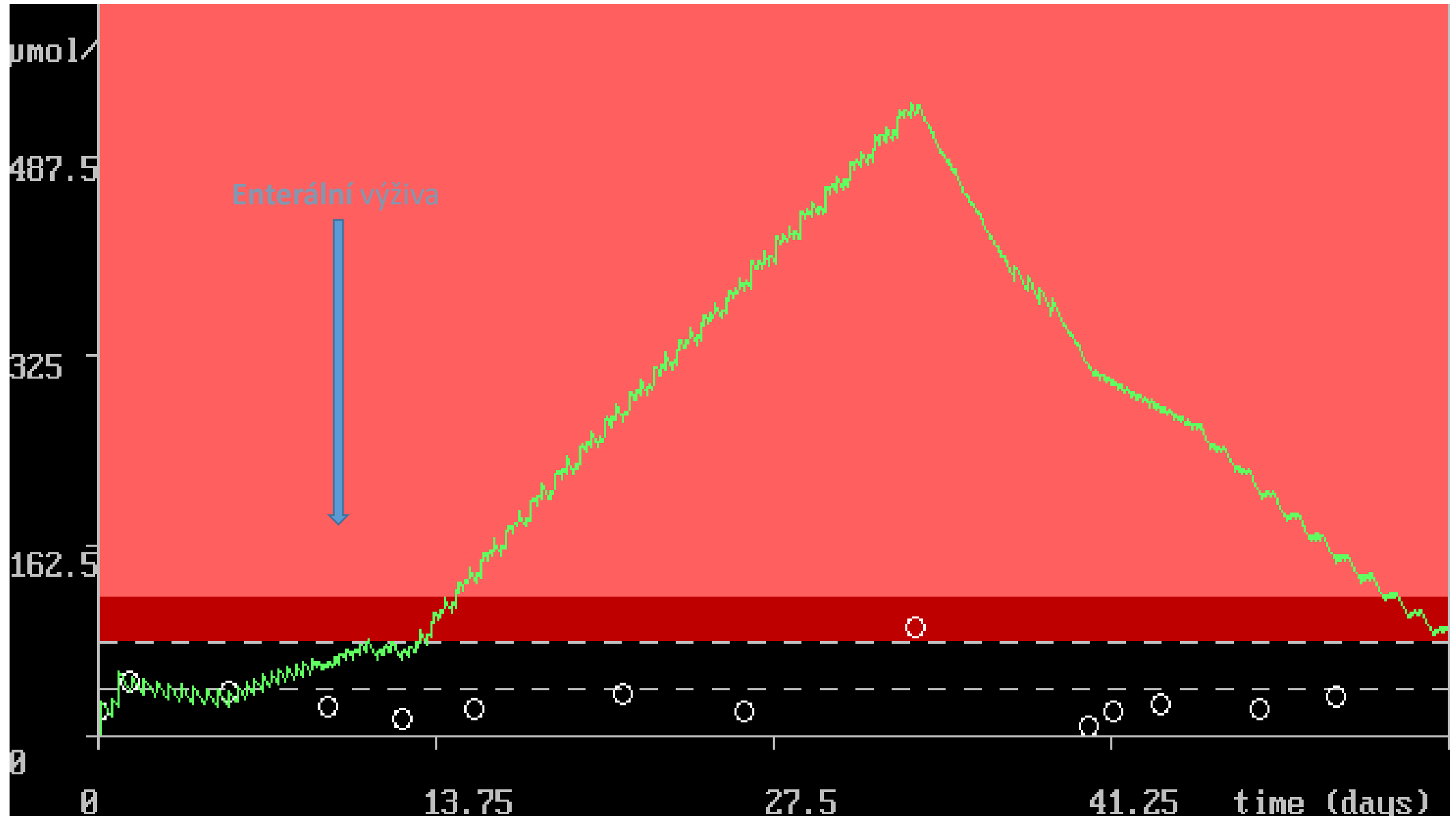
variabilní p.o. absorpce (20-80%)

ulpívání amiodaronu na polymery NGS, ↓
BD o 70%, nutnost zvyšování dávek (3x),
důsledné proplachy FR/G5%

Kotake, T et al.: Serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations following nasogastric versus oral administration, J Clin Pharm Ther, 2006, 31, 237-243

http://www.coskf.cz/media/files/doporuceni/doporuceni_amiodaron.pdf, http://www.pharmatrix.de/cms/front_content.php

Ovlivnění absorpce fenytoinu vlivem enterální výživy



Tvorba nevstřebatelných komplexů (levothyroxin-ciprofloxacin)

Pacientka, 33 let, 75 kg, kuřačka, dle dokumentace CHOPN, v r. 2000 – těžká anorexie, bulimie (hospitalizace+psychiatrická medikace, toho času ex.), 12/2013 totální tyreoidektomii pro susp. maligní tumor (histologicky nepotvrzen), dispenzarizace endokrinologem. 4.12. 2014 nutná hospitalizace pro těžkou dekompenzací hypothyreózy.

Suspekce na noncompliance pacientky s psychiatrickou nadstavbou!, **pacientka toto odmítá a neguje.**

| | |
|-------------------|--|
| LETROX tbl 250 ug | 1-0-0 |
| CIPLOX 500 MG | 1-0-0 (nasazen cca 10 měsíců před hospitalizací) |
| SPIRIVA inh | 1-0-0 |
| AULIN tbl. | 1-0-0 (při bolesti, dle potřeby) |

KF: pohovorem s pacientkou zjištěna aplikace LETROXu na lačno, ale společně s ranní dávkou CIPLOXu,
CAVE: ↓↓ absorpce levothyroxinu, nástup interakce relativně pomalý v důsledku dlouhého T1/2 levotyroxinu

doporučení: LETROX 250 ug ráno na lačno v odstupu od ostatní medikace, CIPLOX cca 2 h po ranní dávce T4, edukace pacientky.

1. příjem do NNH, těžká hypotyreóza

Jméno pacienta :
Datum narození :
Požadavek odd. :
Požadavek lék. : 05004641/104/104 Výška :
Datum odběru : 04.12.2014 10:30 Hmotnost :
Datum příjmu : 04.12.2014 12:09 Pojištění : 211.1
Datum odeslání : 04.12.2014 13:33 Diagnóza : E038
Komentář/Pozn. :

| Metoda | Výsledek | Jednotka | Referenční meze | Hodnocení | Mat. |
|--------|-----------------|----------|-----------------|---------------|------|
| 1 TSH | 208.100 mU/l !! | | (0.550-4.780) | VH (...).<x | SE |
| 19 FT4 | 4.84 pmol/l | | (11.50-22.70) | L x(...) | SE |
| 20 FT3 | 1.90 pmol/l | | (3.50-6.50) | L x(...) | SE |

2. dimise pacientky do domácí péče

Jméno pacienta :
Datum narození :
Požadavek odd. :
Požadavek lék. : 05004487/101/101 Výška :
Datum odběru : 12.12.2014 07:00 Hmotnost :
Datum příjmu : 12.12.2014 07:49 Pojištění : 211.1
Datum odeslání : 12.12.2014 10:14 Diagnóza : E039
Komentář/Pozn. :

| Metoda | Výsledek | Jednotka | Referenční meze | Hodnocení | Mat. |
|--------|--------------|----------|-----------------|---------------|------|
| 1 TSH | 100.470 mU/l | | (0.550-4.780) | VH (...).<x | SE |
| 19 FT4 | 9.44 pmol/l | | (11.50-22.70) | L x(...) | SE |
| 20 FT3 | 2.93 pmol/l | | (3.50-6.50) | L x(...) | SE |

3. kontrola-hypertyreóza, redukce dávky LETROXu (125)

Jméno pacienta :
Datum narození :
Požadavek odd. : 254140 (3143) Rodné číslo : 8057171518
Požadavek lék. : 05004641/104/104 Výška :
Datum odběru : 08.01.2015 09:46 Hmotnost :
Datum příjmu : 08.01.2015 10:40 Pojištění : 211.1
Datum odeslání : 08.01.2015 13:20 Diagnóza : E890
Komentář/Pozn. :

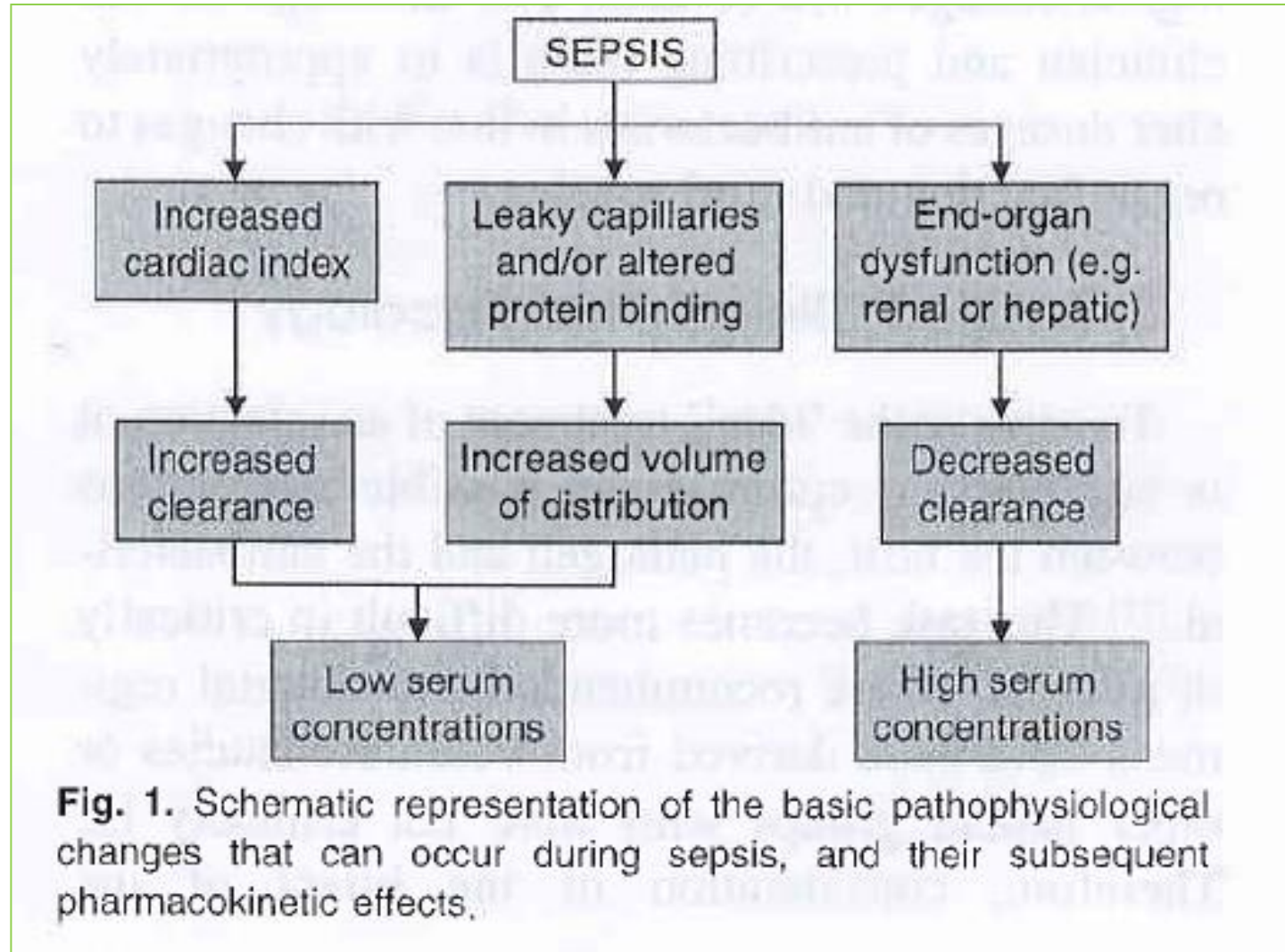
| Metoda | Výsledek | Jednotka | Referenční meze | Hodnocení | Mat. |
|--------|---------------|----------|-----------------|------------|------|
| 1 TSH | 0.107 mU/l !! | | (0.550-4.780) | L x(...) | SE |
| 19 FT4 | 31.32 pmol/l | | (11.50-22.70) | H (...)x | SE |
| 20 FT3 | 7.94 pmol/l | | (3.50-6.50) | H (...)x | SE |

4. kontrola-laboratorně i klinicky v normě

Jméno pacienta :
Datum narození :
Požadavek odd. :
Požadavek lék. : 05004641/104/104 Výška : 170 cm
Datum odběru : 19.02.2015 09:26 Hmotnost :
Datum příjmu : 19.02.2015 08:44 Pojištění : 211.1
Datum odeslání : 24.02.2015 10:44 Diagnóza : E890
Komentář/Pozn. :

| Metoda | Výsledek | Jednotka | Referenční meze | Hodnocení | Mat. |
|-------------|--------------|----------|-----------------|-----------|------|
| 1 TSH | 2.701 mU/l | | (0.550-4.780) | (.x.) | SE |
| 19 FT4 | 15.17 pmol/l | | (11.50-22.70) | (.x.) | SE |
| 20 FT3 | 4.08 pmol/l | | (3.50-6.50) | (x..) | SE |
| 33 TPO | 4.88 kU/l | | (0.00-12.00) | (.x.) | SE |
| 34 Anti-hTg | 1.73 kU/l | | (0.00-29.00) | (x..) | SE |
| 43 TRAK | 0.44 U/l | | (0.01-1.00) | (.x.) | SE |

Změny Vd a CL u kriticky nemocných



Dávkování antibiotik u kriticky nemocných

Table 2. Factors Affecting Antimicrobial Dosing in Critically Ill Patients with Renal Failure

| Factor | Comment |
|---------------------------------------|---|
| Type of dialysis | Drug removal for most antimicrobials is largely affected by the type of dialysis (see text) |
| Intrinsic renal function | Patients with residual renal function may clear more drug than predicted by dialysis alone |
| Site of infection (indication) | Deep-seated infections require larger doses to optimize pharmacodynamic target attainment, including drug penetration at the site(s) of infection |
| Severity of infection | Empiric aggressive dosing should be used for severe infections until culture and susceptibilities are available to guide therapy |
| Patient size | Larger patients may require larger loading and maintenance doses to optimize pharmacodynamic target attainment, especially with lipid-soluble antimicrobials |
| Immune function | Empiric aggressive dosing should be used for patients with impaired immune function |
| Antimicrobial factors | Pharmacokinetic and pharmacodynamic data should be considered when developing a dosing regimen: absorption, distribution, metabolism, and elimination; concentration-dependent vs time-dependent killing; postantibiotic effect (see text) |
| Susceptibility patterns (MIC data) | Local and unit-specific antibiograms, if available, should also be used when selecting an initial empiric antimicrobial regimen; the MIC of infecting pathogen(s), if available, should be used to optimize definitive antimicrobial therapy, pharmacodynamic target attainment, and patient outcomes |
| Drug-drug interactions | These may alter antimicrobial absorption, distribution, metabolism, and elimination (e.g., inhibition or induction of drug metabolism) and/or result in additive toxicity |

MIC = minimum inhibitory concentration.

Kazuistika_1

- žena, 55 let, 80 kg/170 cm
- přijata na ICU pro urosepsi
- vstupně septický šok, zaintubována, UPV, analgosedace
- kultivačně z hemokultury a moče E.coli (CEFOTAXIM inj.)
- renální insuficience, bez nutnosti RRT
- laboratoř: *balance při nasazení atb mírně pozitivní (plus 2,5 L), GFR 0.40 ml/s (24 ml/min), U 16, Cr 274*

Medikační list

| | |
|-------------------|--------------------|
| HELICID 40 MG | 1 amp. á 12 h |
| DEGAN 10 MG | 1 amp. á 6 h |
| FRAXIPARINE INJ. | 0,4 ml á 24 h |
| CEFOTAK INJ. | 2g á 12 h |
| FUROSEMID INJ. | 3 mg/h (72 mg/den) |
| MORFIN INJ. | 3 mg/h |
| PROPOFOL INJ. | 150 mg/h |
| AMIODARON INJ. | 900 mg/24 h |
| CITALEC TBL 40 MG | 1-0-0 via NGS |

Otázky

- 1/ Je nutno redukovat dávku cefotaximu, pokud ano jak?
- 2/ Jaké nežádoucí účinky mohu očekávat při vysokých dávkách cefotaximu?
- 3/ Dávky kterých léčiv bych měla upravit u RI?
- 4/ Jaké riziko hrozí při podávání morfinu u pacientů s RI?
Jaká je vhodná alternativa?
- 4/ Co je to tzv. contex-sensitive half time a jak s ním pracovat?

Medikační list

| | |
|-------------------|--------------------|
| HELICID 40 MG | 1 amp. á 12 h |
| DEGAN 10 MG | 1 amp. á 6 h |
| FRAXIPARINE INJ. | 0,4 ml á 24 h |
| CEFOTAK INJ. | 2g á 12 h |
| FUROSEMID INJ. | 3 mg/h (72 mg/den) |
| MORFIN INJ. | 3 mg/h |
| PROPOFOL INJ. | mg/h |
| AMIODARON INJ. | 900 mg/24 h |
| CITALEC TBL 40 MG | 1-0-0 via NGS |

Vd cefotaximu 0.15 L/kg, tj. 20 L/80 kg, úprava dávky při GFR pod 10 ml/min, max. 12g/den

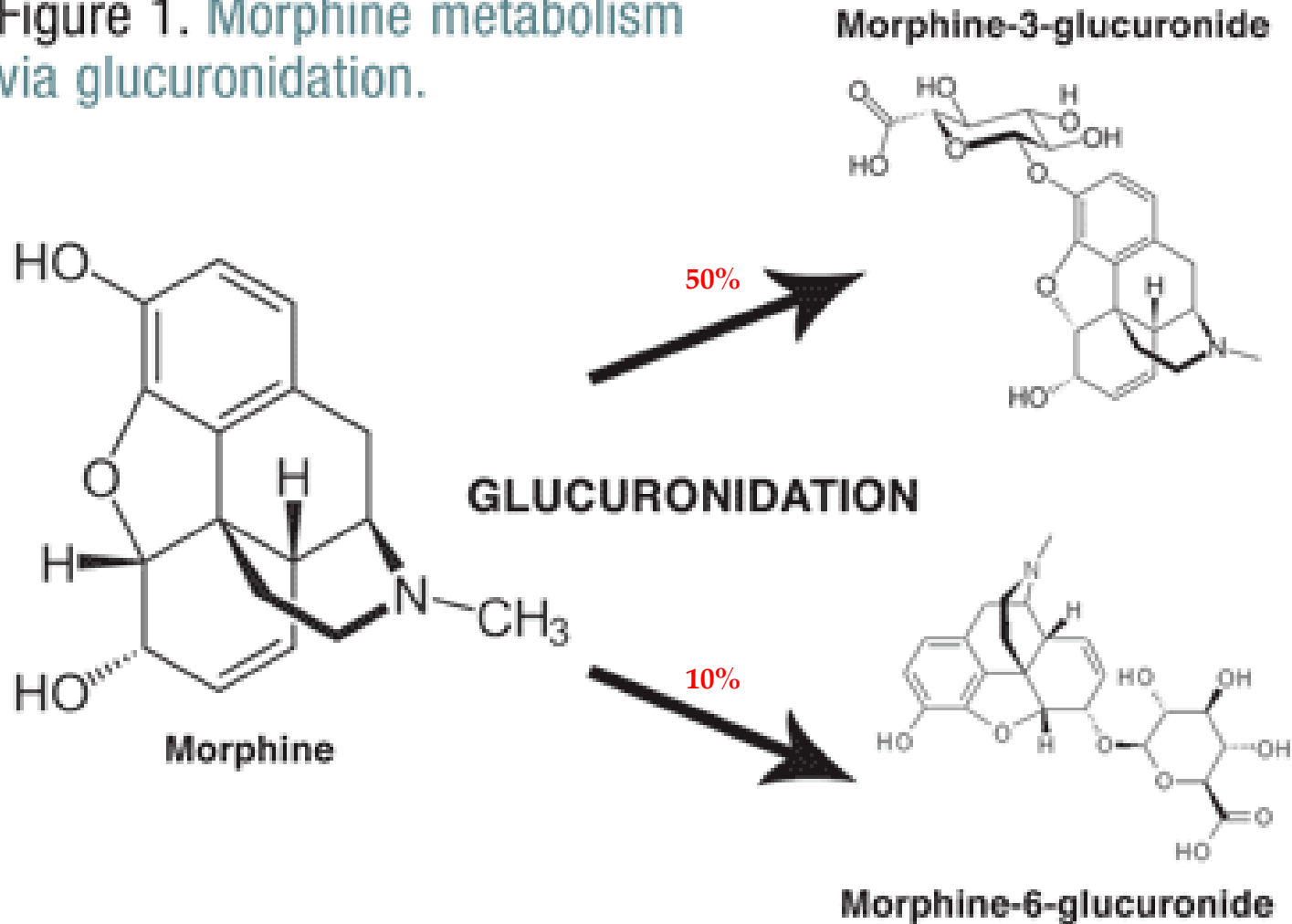
Kardiotoxicita

Tab. 2: Vybrané léky s klasifikovaným rizikem rozvoje TdP

| riziko | potenciální riziko | podmíněné riziko |
|--|---|--|
| léky prodlužují QT v běžných dávkách, prokázaná souvislost s TdP | léky mohou prodlužovat QT v běžných dávkách | léky prodlužují QT pouze za určitých podmínek (překročení dávky, léková interakce, kombinace léčiv se stejným potenciálem) |
| azitromycin | vorikonazol, flukonazol | itrakonazol, ketokonazol |
| klaritromycin, roxitromycin | levofloxacin, gatifloxacin | amfotericin B |
| erytromycin | dronedaron | ofloxacin |
| amiodaron | Litium, propofol | kotrimoxazol |
| haloperidol, chlorpromazin | clozapin, quetiapin | propafenon |
| ciprofloxacin, moxifloxacin | tizanidin | bisulepin |
| citalopram | mirtazapin | trazodnon |
| escitalopram | tiapridal | metoklopramid |

Morfin a jeho metabolismus

Figure 1. Morphine metabolism via glucuronidation.

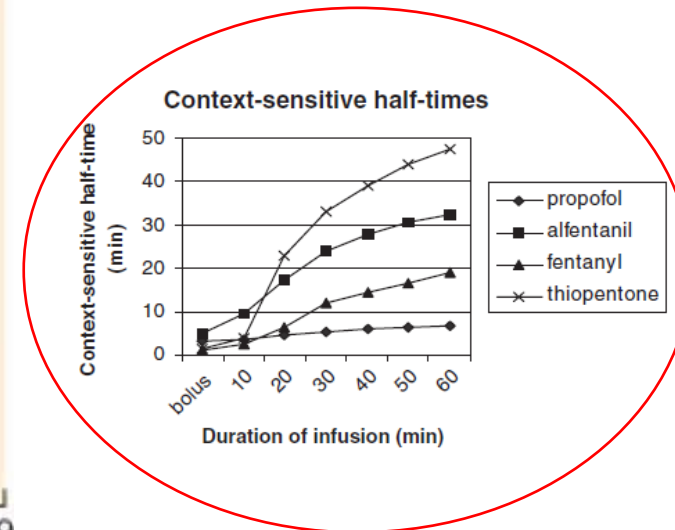
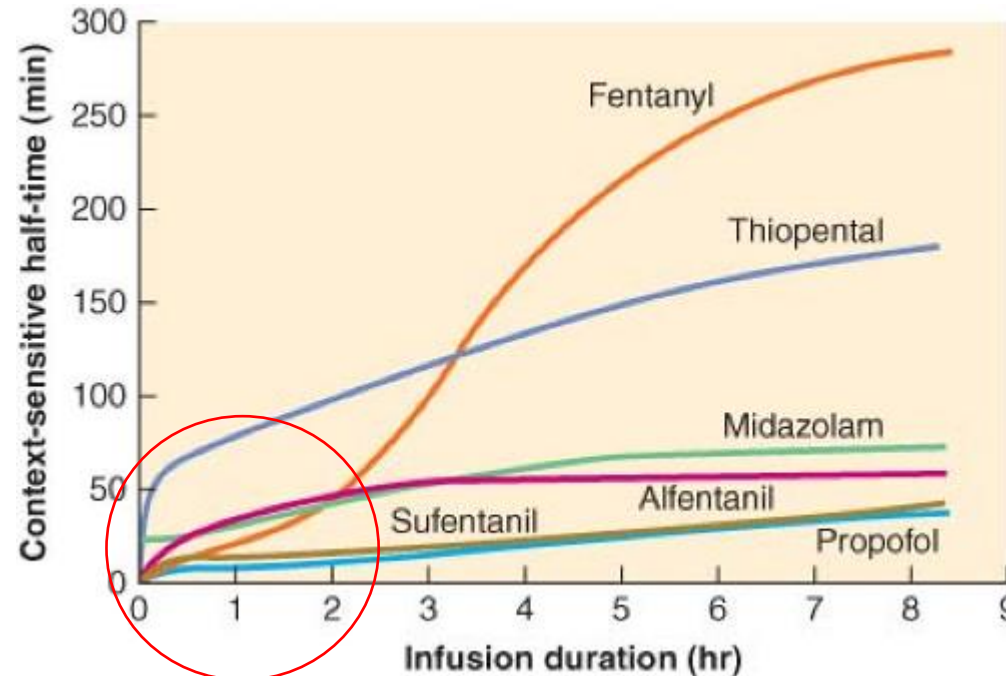


M6G: agonista na μ receptorech, afinita k $\mu 1$ vyšší než M (\uparrow potence), afinita k $\mu 2$ nižší než M (\downarrow NÚ)

M3G: nepůsobí na μ receptorech (má afinitu, nemá aktivitu), rozvoj analgetické tolerance, neurotoxicita

30% ostatní glukuronidy, 10% CYP 3A4 na normorfin

Context sensitive half-time



Context-sensitive half-time je funkcí délky infuze, souvisí s distribucí/redistribucí léčiva do periferních kompartmentů (3) a zpět. Jeho délka souvisí s rychlostí redistribuce vůči rychlosti eliminace.

Sufentanil, remifentanyl, propofol vykazují minimální prodloužení CSHL s prodlužující se infuzí (redistribuce je pomalejší než eliminace).

Nejdelší CSHL vykazuje **fentanyl, tiopental a diazepam** (redistribuce je rychlejší než eliminace). U krátkých infuzí má fentanyl kratší CSHL než sufentanil. (prodloužení terminálního $T_{1/2}$ fentanylu až na 16 h!!!)

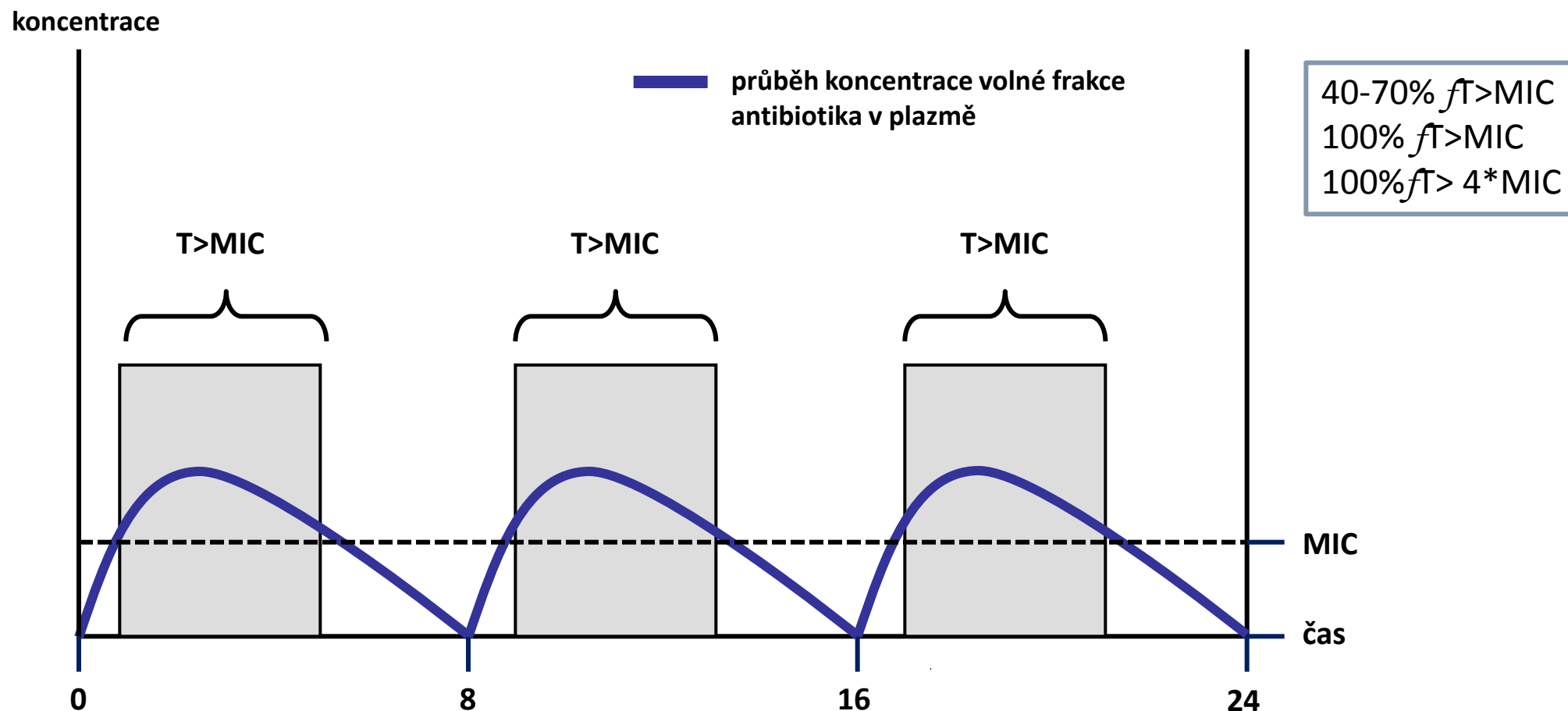
Kazuistika_1

- 10.den se stav komplikuje rozvojem VAP
- kultivačně *Pseudomonas aeruginosa* ve sputu + pozitivní HK
- nasazen piperacilin/tazobactam a gentamicin
- od příjmu pozitivní bilance + 8 litrů, anasarka
- GRF 0.55 ml/s (33 ml/min)

Otázky

- 1/ Jaká je úvodní dávka TAZOCINu a GENTAMICINu při léčbě tohoto pacienta?
- 2 Je nutné podávat loading dose?
- 3/ Jaká bude udržovací dávka ATB?
- 4/ Jaké NÚ budu monitorovat a jak je budu minimalizovat?
- 5/ Můžu dát vykapat spolu nebo Y spojkou?

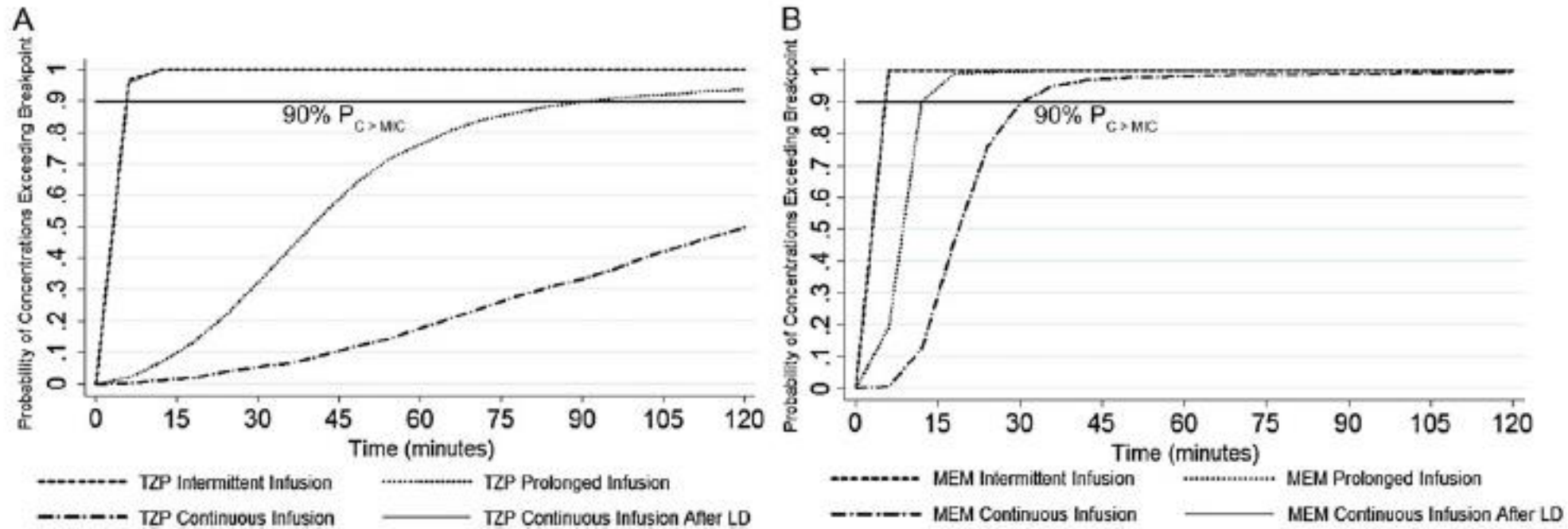
Princip účinku závislého na čase ($fT > MIC$)



Legenda: MIC – minimální inhibiční koncentrace, $T > MIC$ – čas, po který zůstává koncentrace volné frakce antibiotika nad hodnotou MIC

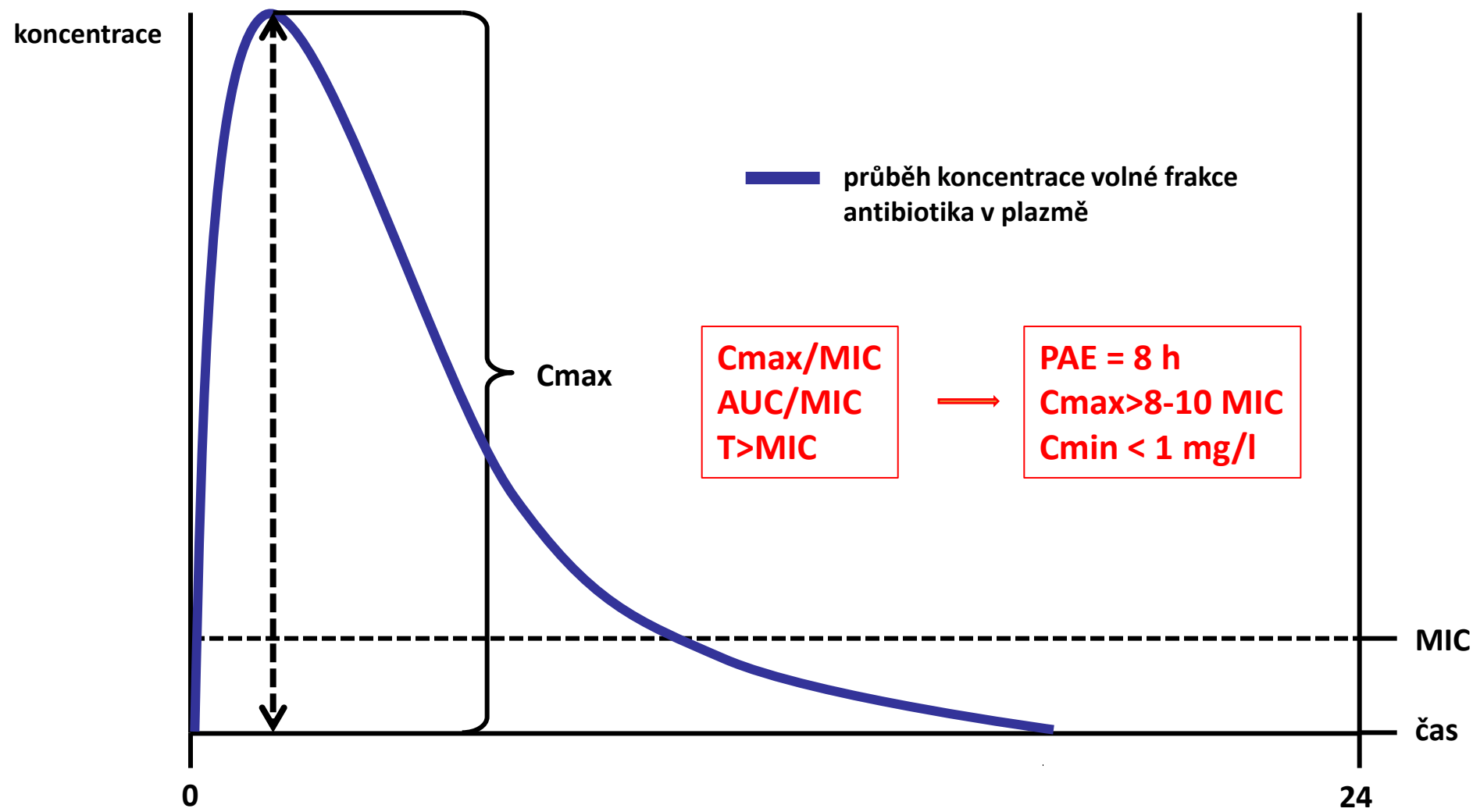
Poznámka: Čas (dávkový interval) je uveden v hodinách.

Nárazová dávka (β -laktamy)



Rhodes, NJ: CID, 2014 (simulation), Roberts JA: CID, 2014

Účinek závislý na koncentraci



Legenda: MIC – minimální inhibiční koncentrace, C_{max} – vrcholová koncentrace převyšující 8-10x hodnotu MIC

Poznámka: Čas (dávkový interval) je uveden v hodinách.

Gentamicin-dávkování dle renálních funkcí

| GFR (ml/min) | Extenzivní interval | Konvenční interval | Synergie |
|-----------------------|---------------------|--|-------------------------------------|
| > 60 | 5-7 mg/kg* á 24h | Není standardně doporučováno | 1 mg/kg á 8 h |
| 40-59 | 5-(7) mg/kg á 36h | Není standardně doporučováno | 1 mg/kg á 12h |
| 30-39 | 5 mg/kg á 48h | Není standardně doporučováno | 1 mg/kg á 24h |
| <30 (20) | není doporučeno | 2-3 mg/kg iniciálně á 24h, dále dle hladin | 1 mg/kg iniciálně a dále dle hladin |
| Intermitentní dialýza | není doporučeno | a/ 2 mg/kg iniciálně, dále 1.5 mg/kg po iHD ? b/ 5 mg/kg před iHD ?** | 1 mg/kg iniciálně, dále dle hladin |
| CRRT | není doporučeno | 2-3 mg/kg iniciálně*** á 24h , dále dle hladin | 1 mg/kg iniciálně, dále dle hladin |

*v závislosti na MIC: 5 mg/kg, pokud MIC<1 mg/l, G- závažné infekce** iHD začíná 30 min po dokapání infuze,

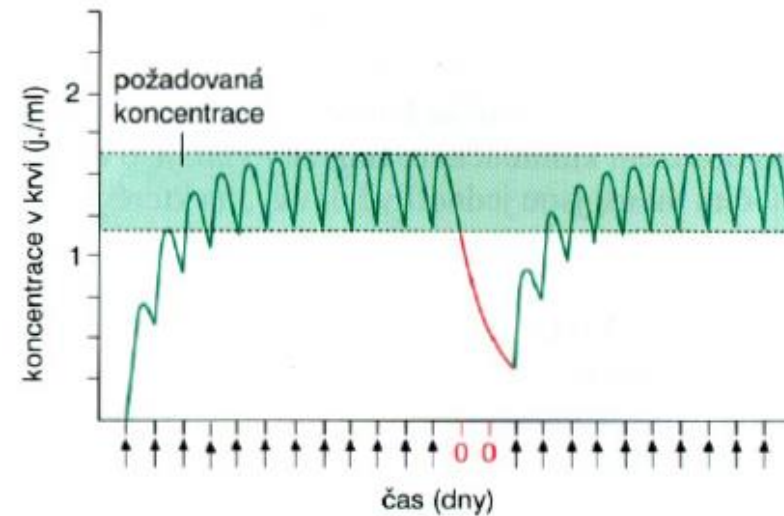
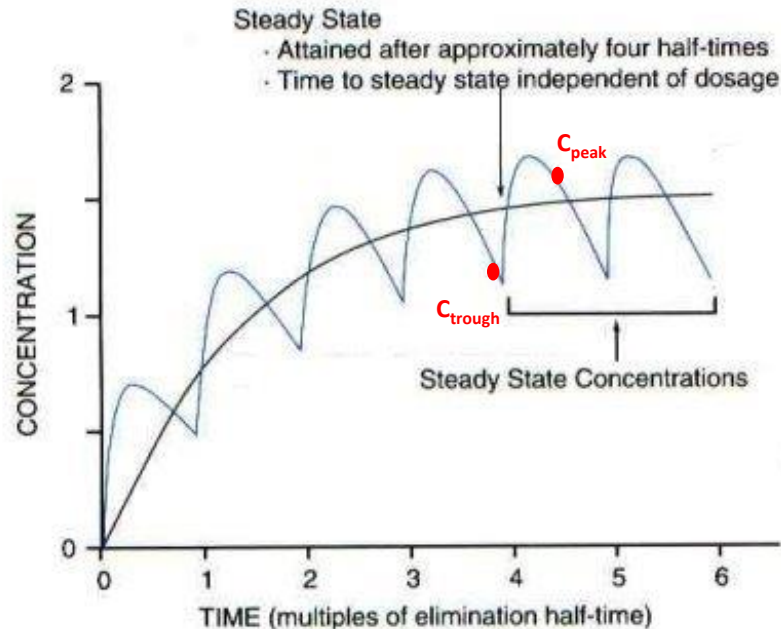
*** v závislosti na použité metodě a dialyzačním průtoku (1-4 l/h)

Pozn: nekomplikované močové infekce: 3mg/kg/den

Up-to-date 2015, Stanford Hospital guidelines 2015, Veinstein A., 2013, Patejova, N, 2012

Odběr biologického materiálu

- po dosažení C_{ss} ($4-5 t_{1/2}$) , $t_{1/2} = 2-3$ h
- proveden do vhodné zkumavky, vhodná technika (ne z CŽK, z periferie)
- C_{trough} - na konci dávkového intervalu (nejméně variabilní)
- C_{peak} - po ukončení distribuční fáze (antibiotika)



Terapeutická rozmezí aminoglykosidů (TDM)

| antibiotikum | intermitentní podávání | | podávání jednou denně | |
|--------------|------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | C min (mg/l) | C max (mg/l) | C min (mg/l) | C max (mg/l) |
| gentamicin | <2 | 5-10 | <1 (0.5) | 15-20 (25) |
| amikacin | <5 | 15-30 | <2,5 | 55-65 |
| tobramycin | <2 | 5-10 | <1 | 15-25 |
| netilmicin | <3 | 8-12 | <1 | 20-30 |

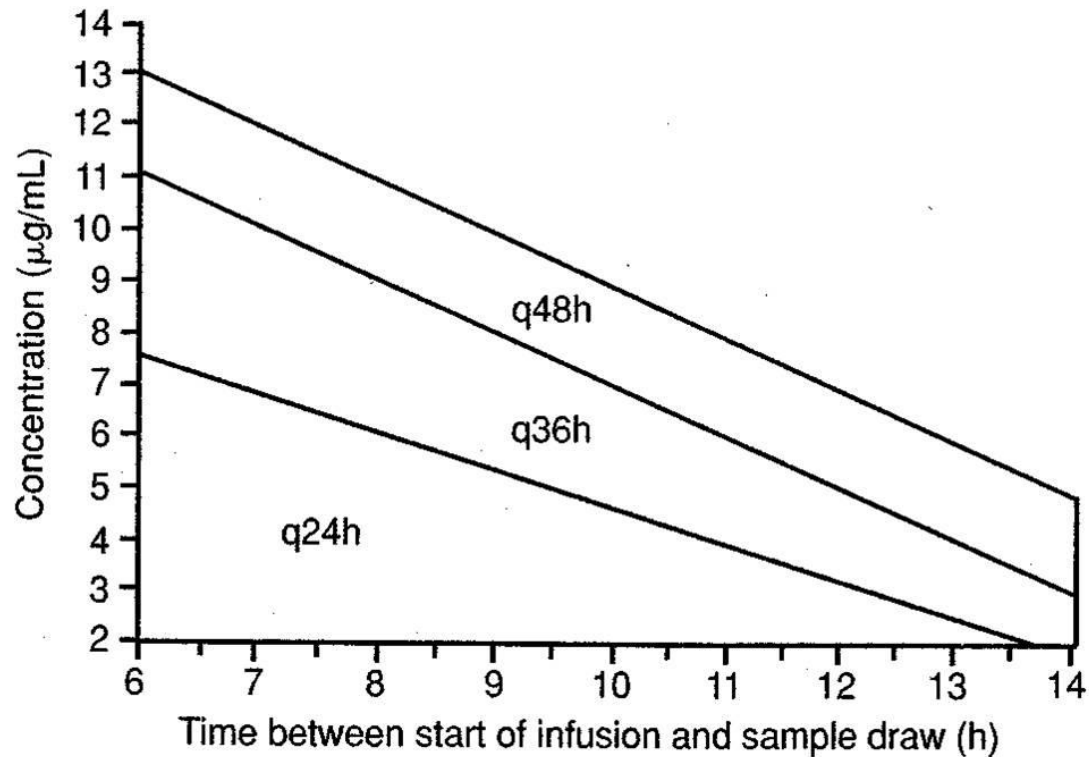
Gentamicin - toxicita

| toxicita | incidence | mechanismus účinku/projevy | prevence |
|---------------|--|--|---|
| nefrotoxicita | 10-20% závislá na počtu kationových nábojů | poškození buněk proximálního tubulu (<u>saturabilní</u> reabsorpce, kumulace v lysozomech, nekróza), elevace NAG (N-acetyl- beta-D-glukozaminidáza)v moči | monitorování plazmatických koncentrací zkracování režimů** |
| neurotoxicita | 2 % raritní | ototoxicita-kochleární a vestibulární poškození, tinnitus, ztráta percepce vysokých tónů (>4000 Hz), hluchota neuromuskulární blokáda-interference s presynaptickým vychytáváním kalcia, s rychlým presynaptickým uvolněním acetylcholinu a jeho vazbou na postsynaptický receptor. | zkracování režimů, nepřekračovat maximální Cmax KI: myastenia gravis, nutné udržovat hladiny kalcia a magnezia v normě, pozor na Ca blokátory a neuromuskulární blokátory |

* neomycin, streptomycin (6)> **gentamicin**, tobramycin (5) > amikacin (4) > netilmicin (3)

**po 7-10 dnech podávání AMG s hladinami v terapeutickém optimu rozvoj nefrotoxicity

Hartfordský nomogram



- odběr sérové koncentrace gentamicinu v přesně zaznamenaném čase od první podané dávky (8-12 h), vyznač na ose x.
- zaznamenej naměřenou koncentraci na ose y
- pro podání další dávky dodrž interval, ve kterém dojde k protnutí kolmic x/y.
- pokud se kolmice protnou na hraniční čáře dvou dávkových intervalů, vyber ten delší
- naplánuj tradiční TDM dvojodběr před podáním a po podání další dávky

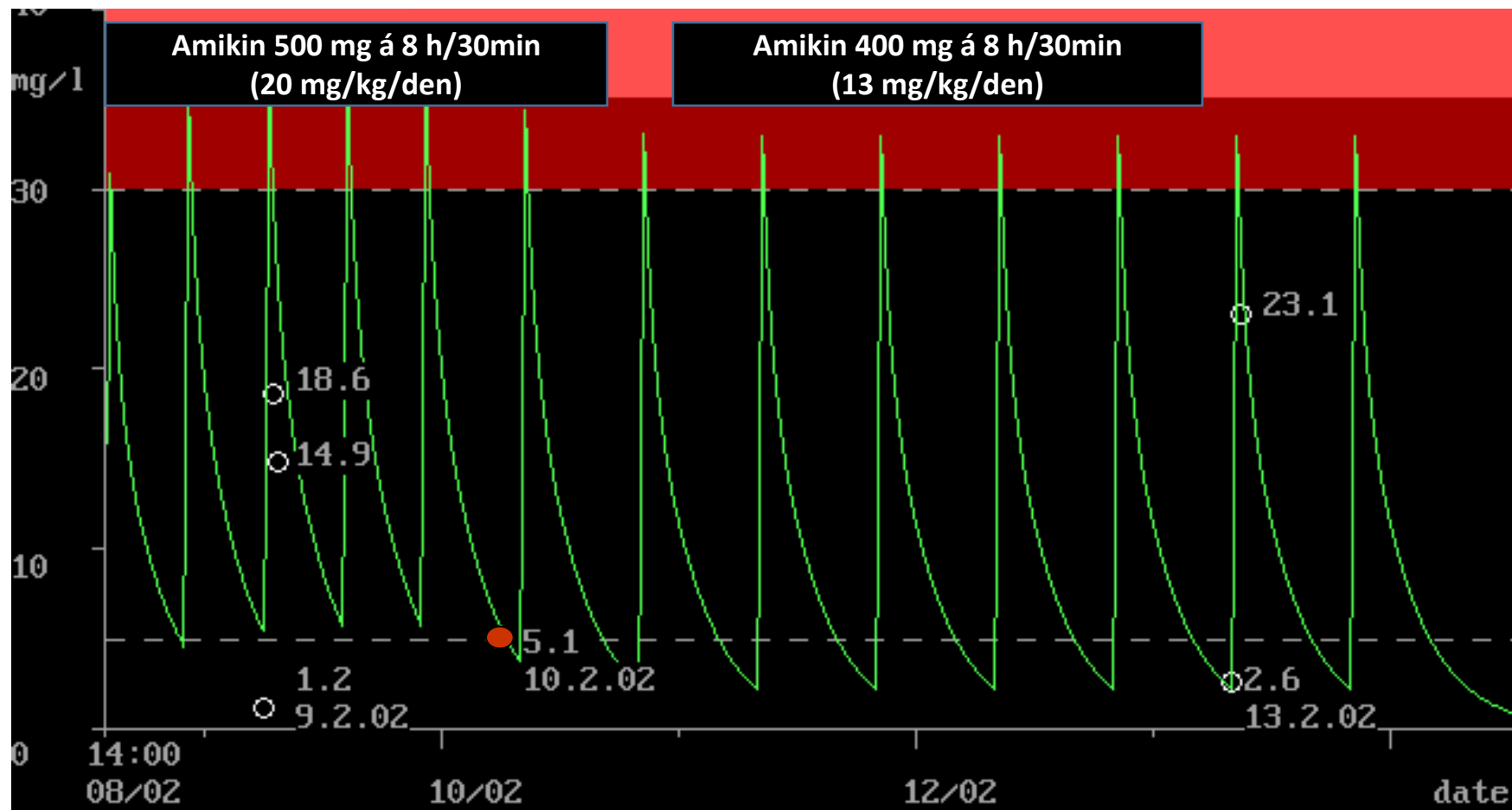
Příklad: pacient, 80 kg, 180 cm, v 8:00 h aplikovaná první dávka gentamicinu 480 mg. Odběr hladin proveden v 18:00 h, Nalezená koncentrace 4.9 mg/l.

Muž, 55 let, 75 kg, 175 cm, Cr=72 $\mu\text{mol/l}$, AMIKIN 500 mg á 8 hod/30 min infuze (20 mg/kg/den)

Okolo 3. dávky proveden odběr: 1.2, 18.6, 14.9 mg/l. Hladiny nižší, než by odpovídalo předpokládanému průběhu hladin při současném stavu renálních funkcí.

Současné terapie beta laktamy, noční stání vzorku na oddělení a následně v biochemické laboratoři (17 h). Doporučen kontrolní odběr údolní koncentrace: 5.1 mg/l-mírná kumulace atb, úprava dávky na 400 mg á 12 hod, kontrola za 3 dny: 2.6, 23.1 mg/l.

Míra interakce závisí na koncentraci obou léčiv, pH vzorku a délce stání vzorku.



AMG + b-laktamy farmaceutická interakce, neměřitelné komplexy, riziko předávkování. Všechny vzorky ihned odeslat, stočit a zamrazit!

Ovlivnění Vd a CL u ↑BMI

Kazuistika 2

- Muž, 60 let, **BMI 60**, váha 180 kg, 173 cm
- FIS, po PE v roce 2016, chronicky antikoagulován (warfarin)
- IE – umělá mitrální chlopeč (HK-MSSA)
- ATB terapie
- Laboratoř: KO v normě, RF v normě, mírná elevace v JT (ALT 1.7, AST 1.3, bilirubin v normě, ALP 2.4, GGT 3.6), abusivní E-OH, albumin 19, GFR 1,35 ml/s (81 ml/min), antiXa 0,29

Infekční endokarditida 2015

| Prosthetic valves | | | | | | |
|--|---|-----|---|---|---------------------|--|
| Methicillin-susceptible staphylococci | | | | | | |
| (Flu)cloxacillin or oxacillin with Rifampin ^e and Gentamicin ^f | 12 g/day i.v. in 4–6 doses | ≥ 6 | I | B | 6,8, 135, 136 | Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity |
| | 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses | ≥ 6 | I | B | | |
| | 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses | 2 | I | B | | |
| | Paediatric doses: ^g Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses | | | | | |
| Penicillin-allergic patients ^h and methicillin-resistant staphylococci | | | | | | |
| Vancomycin ^b with Rifampin ^e and Gentamicin ^f | 30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses | ≥ 6 | I | B | 6,8, 135, 136 | Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity |
| | 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses | ≥ 6 | I | B | | |
| | 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses | 2 | I | B | | |
| | Paediatric dosing: ^g As above | | | | | |

Medikační list

| | | |
|------------------|---------------|-------------------|
| OXACILLIN INJ. | 2g á 4 h | |
| GENTAMICIN INJ. | 540 mg á 24 h | |
| RIFAMPICIN INJ. | 600 mg á 12 h | |
| AMIODARON INJ | 1400 mg/24 h | |
| METOPROLOL INJ. | 2 mg/h | |
| CERUCAL inj. | 1 amp á 6 h | |
| FRAXIPARINE INJ. | 0.8 ml á 12 h | |
| SUFENTA INJ. | 40 ug/h | |
| PROPOFOL INJ | 200mg/h | |
| HUMULIN R | 50j/50ml | 0-10 ml/h dle gly |
| KCl 7.5% | 50ml | 0-4 ml/h |

3. den nástup delirantního stavu

Otázky

- 1/ Jsou úvodní dávky atb zvoleny adekvátně?
- 2/ Jaké by měly být adekvátní délky infuzí a proč?
- 3/ Jaké zvolit úvodní dávky dalších molekul (sufentanyl, propofol)?
- 3/ Je pacient ohrožen lékovými interakcemi?
- 4/ Jak řešit medikamentózně delirium u tohoto pacienta?
- 5/ Jaké nežádoucí účinky nutno monitorovat při podávání amiodaronu?

Vyjádření hmotnosti při dávkování léčiv

Table 3 **Body size descriptors commonly used in drug dosing**

| Name | Formula |
|---|--|
| Total body weight (kg) | – |
| Ideal body weight (kg) ¹³ | $45.4 + 0.89 \times (\text{height (cm)} - 152.4) + (4.5 \text{ if male})$ |
| Adjusted body weight (kg) ¹⁴ | $\text{Correction factor}^* \times (\text{TBW} - \text{IBW}) + \text{IBW}$ |
| Lean body weight (kg) ¹⁵ | |
| males | $\frac{9270 \times \text{TBW (kg)}}{6680 + 216 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}}$ |
| females | $\frac{9270 \times \text{TBW (kg)}}{8780 + 244 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}}$ |
| Body surface area (m ²) ¹⁶ | $\sqrt{\frac{\text{height (cm)} \times \text{TBW}}{3600}}$ |

TBW total body weight

IBW ideal body weight

BMI body mass index

* Correction factor is 0.4 for aminoglycosides.

TBW 180 kg

IBW 69 kg

LBW 80 kg

ABW 113 kg

Odhad toho, zda se léčivo bude deponovat v tuku nebo ne závisí většinou na jeho fyz.-chem. vlastnostech

Antibiotika

CAVE: při profylaktické podávání atb, je nutné u pacientů nad 100 kg navyšovat dávku (CEFAZOLIN 2-3 g).
Obezita je sama o sobě vysoce rizikovým faktorem pro vznik SSI.

Pouze malá část antibiotik byla postmarketingově sledovaná u populací obézních a morbidně obézních pacientů

| název látky | Vd | doporučení | výpočet | dávka |
|--------------------|-----------|-------------------|----------------|--|
| gentamicin | 0.28 L/kg | 5-7 mg/kg | ABW (0.4) | 5-7 mg/kg 1.dávka, pak TDM CAVE: GFR < 30 ml/min: 3 mg/kg ABW |
| oxacillin | 0,15 L/kg | max. dávky | | 3g á 4 h (18g/den) |
| rifampicin | 0.65 L/kg | | IBW | 600 mg á 12 h |

Anestetika, hypnotika, opiáty

| LBW | IBW | TBW (vždy titrace) | ABW |
|---------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| propofol (bolus) | morfin (titrace efektu) | midazolam (BZD) – bolus | propofol (infuze) |
| etomidat | hydromorfon | dexmedetomidin (bolus) | dexmedetomidin (infuze) |
| tiopental | vecuronium | sukcynylcholin (>140 kg, max. 140 mg) | |
| midazolam (infuze) | rocuronium | | |
| fentanyl,sufentanyl | | | |

Isofluran, desfluran, sevoflural – nemáme k dispozici data. Vzhledem k fyz.chem vlastnostem a nízké lipofilitě, desfluran u obézních pacientů představuje lék volby

Vždy titrace do žádaného efektu.

Medikační list

| | | |
|------------------|---------------|-------------------|
| OXACILLIN INJ. | 2g á 4 h | |
| GENTAMICIN INJ. | 540 mg á 24 h | |
| RIFAMPICIN INJ. | 600 mg á 12 h | |
| AMIODARON INJ | 1400 mg/24 h | |
| METOPROLOL INJ. | 2 mg/h | |
| CERUCAL inj. | 1 amp á 6 h | |
| FRAXIPARINE INJ. | 0.8 ml á 12 h | |
| SUFENTA INJ. | 40 ug/h | |
| PROPOFOL INJ | 200mg/h | |
| HUMULIN R | 50j/50ml | 0-10 ml/h dle gly |
| KCl 7.5% | 50ml | 0-4 ml/h |

3. den nástup delirantního stavu

Lékové interakce

Léková indukce-pomalý nástup, pomalé odeznění – 7-14 dnů

rifampicin

klaritromycin ↓ C **90%**,
flukonazol ↓ C **20%**,
vorikonazol ↓ C **99%**,
itrakonazol ↓ C **99%**,
posakonazol
doxycyklin ↓ C **60%**,
linezolid ↓ C **50%**,

amiodaron
warfarin
fentanyl
sufentanyl
midazolam
metoprolol
morfin
tikagrelor
verapamil
propafenon
NOAK, PPIs
quetiapin,
melperon.....

Principy lékových interakcí-metabolizace

TABLE 3

Interactions at the cytochrome P450 enzyme level: selection of relevant substrates for which, when used in combination with inhibitors or inducers of the same enzyme, either increased effects and increased occurrence of unwanted effects, or reduced effects or loss of effect must be anticipated (modified from [24])

| CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4/5 |
|--|--|--|--|---|
| Clozapine Imipramine Mexiletine Naproxen Tacrine Theophylline | NSAIDs Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Naproxen Piroxicam Antidiabetics Glipizide Tolbutamide Angiotensin receptor blockers Irbesartan Losartan Miscellaneous Cyclophosphamide Fluvastatin Phenytoin Sulfamethoxazole Torasemide Warfarin | Proton pump inhibitors Omeprazole Lansoprazole Miscellaneous Amitriptyline Clomipramine Clopidogrel* Cyclophosphamide* Diazepam Phenytoin | Beta-blockers Metoprolol Propafenone Timolol Antidepressants Amitriptyline Clomipramine Desipramine Duloxetine Imipramine Paroxetine Venlafaxine Antipsychotics Aripiprazole Haloperidol Risperidone Thioridazine Opioids Codeine* Dextromethorphan Tramadol* Miscellaneous Ondansetron Tamoxifen* | Macrolide antibiotics Clarithromycin Erythromycin Benzodiazepines Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam Calcium channel blockers Amlodipine Diltiazem Felodipine Nifedipine Nisoldipine Nitrendipine Verapamil Immunosuppressants Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus HIV protease inhibitors Indinavir Ritonavir Saquinavir |

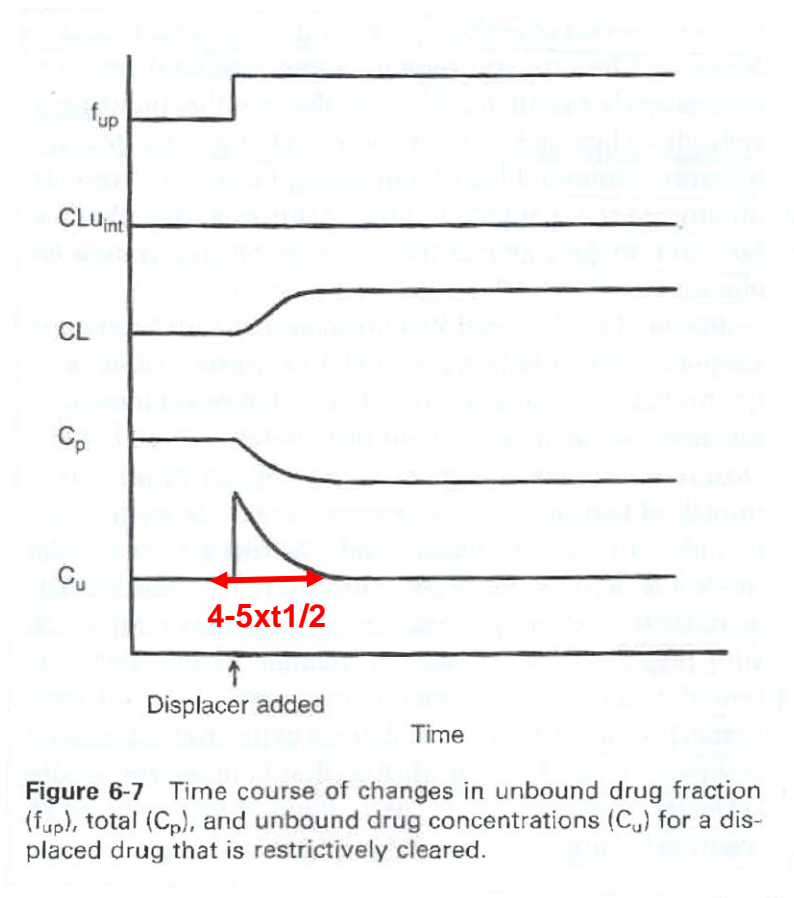
TABLE 4

Interactions with the most important cytochrome P450 enzymes: inhibitors and inducers (modified from [25])

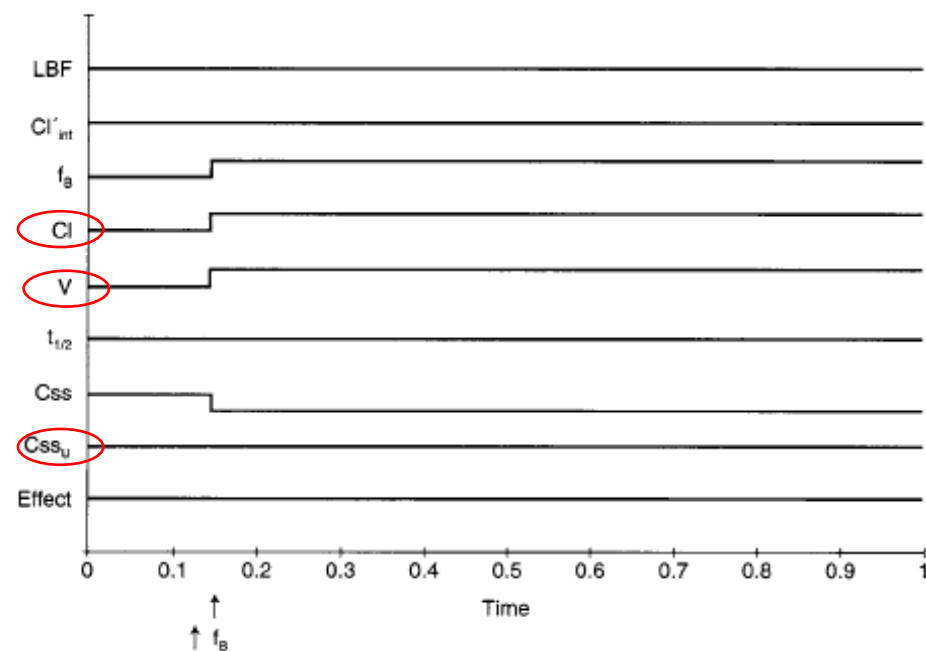
| CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4/5 |
|---|--|---|--|---|
| Inhibitors | | | | |
| Fluoroquinolones Ciprofloxacin ++ Ofloxacin Levofloxacin Miscellaneous Amiodarone Cimetidine + Fluvoxamine ++ Ticlopidine | Amiodarone + Fluconazole ++ Isoniazide | SSRIs Fluoxetine Fluvoxamine PPis Lansoprazole + Omeprazole + Miscellaneous Ketoconazole Ticlopidine | SSRIs Duloxetine + Fluoxetine ++ Paroxetine ++ Miscellaneous Amiodarone Bupropion Cimetidine Quinidine ++ Chlorphenamine Clomipramine Ritonavir | HIV protease inhibitors Indinavir ++ Nelfinavir ++ Ritonavir ++ Macrolides Clarithromycin ++ Erythromycin + Azole antimycotics Fluconazole + Itraconazole + Ketoconazole ++ Voriconazole Miscellaneous Aprepitant +, Amiodarone Cimetidine + Diltiazem Naringin + (in citrus fruits) Verapamil + |
| Inducers | | | | |
| Tobacco smoke Omeprazole | Rifampicin | | | Carbamazepine (oxcarbazepine less so) Efavirenz Hyperforin (in St. John's wort) Phenobarbital Phenytoin Rifampicin |

Distribuce-vazba na bílkovinu

Klinický efekt změn ve vazbě na bílkoviny je často přeceňován, klinická manifestace po dobu 4-5 $t_{1/2}$



- vytěsnění léčiva z vazby na bílkovinu (léčiva s vazbou na B>90%), hypoalbuminémie
- ceftriaxon, oxacilin, SA,, dexamethason, NSAIDs, fenytoin, VPA, W
- Vlivem $\uparrow CL$ a $\uparrow Vd$ dochází po dosažení nového C_{ss} k poklesu C_u na původní hodnoty, C_p je snížena.
- Porucha eliminačního orgánu, léková interakce (ovlivnění CL), manifestace interakce na úrovni vazby na bílkovinu,



Ovlivnění Vd a CL u ↑BMI

Kazuistika 2

- 25 den terapie
- laboratoř: KO Hg 85, leu 2.9, ery 3.2, trombo 286v normě, RF v normě, elevace v JT (bilirubin 74, ALP 4.4, GGT 8.2, ALT, AST v normě), albumin 16, GFR 1,4 ml/s , anti Xa 0,57.

Otázky

- 1/ s jakými riziky je spojena dlouhodobá léčba těmito antibiotiky?
- 2/ jak budu řešit tyto nežádoucí účinky (navrhni alternativní molekuly)?
- 3/ jaké budou doporučené dávky cefazolinu nebo linezolidu pro tohoto pacienta?

Lékové interakce

Kazuistika_3

- purulentní meningitis – agens pneumokok
- 70 kg, muž 82 let, urea 6, krea 65, GFR 1,4 ml/s, albumin 22, vstupně porucha vědomí, GCS 7
- epileptik na terapii (CBZ), konzilium neurologa-převeden na PHE i.v. 125 mg á 8 h, *hladina PHE 46 umol/l (40-80 umol/l)*
- léčba neuroinfekce: cefotaxim 2 g á 4 hodiny (12g/den) plus dexamethazon 8 mg á 6 h
- 5. den terapie, 2x epizoda křečí GM, *hladina PHE 14 umol/l*, navýšen na 250 - 125-250mg, *hladina 18 umol/l*
- navýšení dávky na PHE 250 mg á 8 h, hladina PHE 36 umol/l, pacient bez dalších záchvatů

Otázky

- 1/ Jaké mohou být polékové příčiny rozvoje GM?
- 2/ Co je příčinou významného poklesu hladin PHE?
- 4/ Jak se bude časově případná léková interakce manifestovat?
- 5/ Proč jsem s navyšováním dávek opatrná a postupuji velmi pomalu?
- 3/ Přepočti hladinu PHE na hypoalbuminemii.

Přepočet hladin PHE na hypoalbuminemii

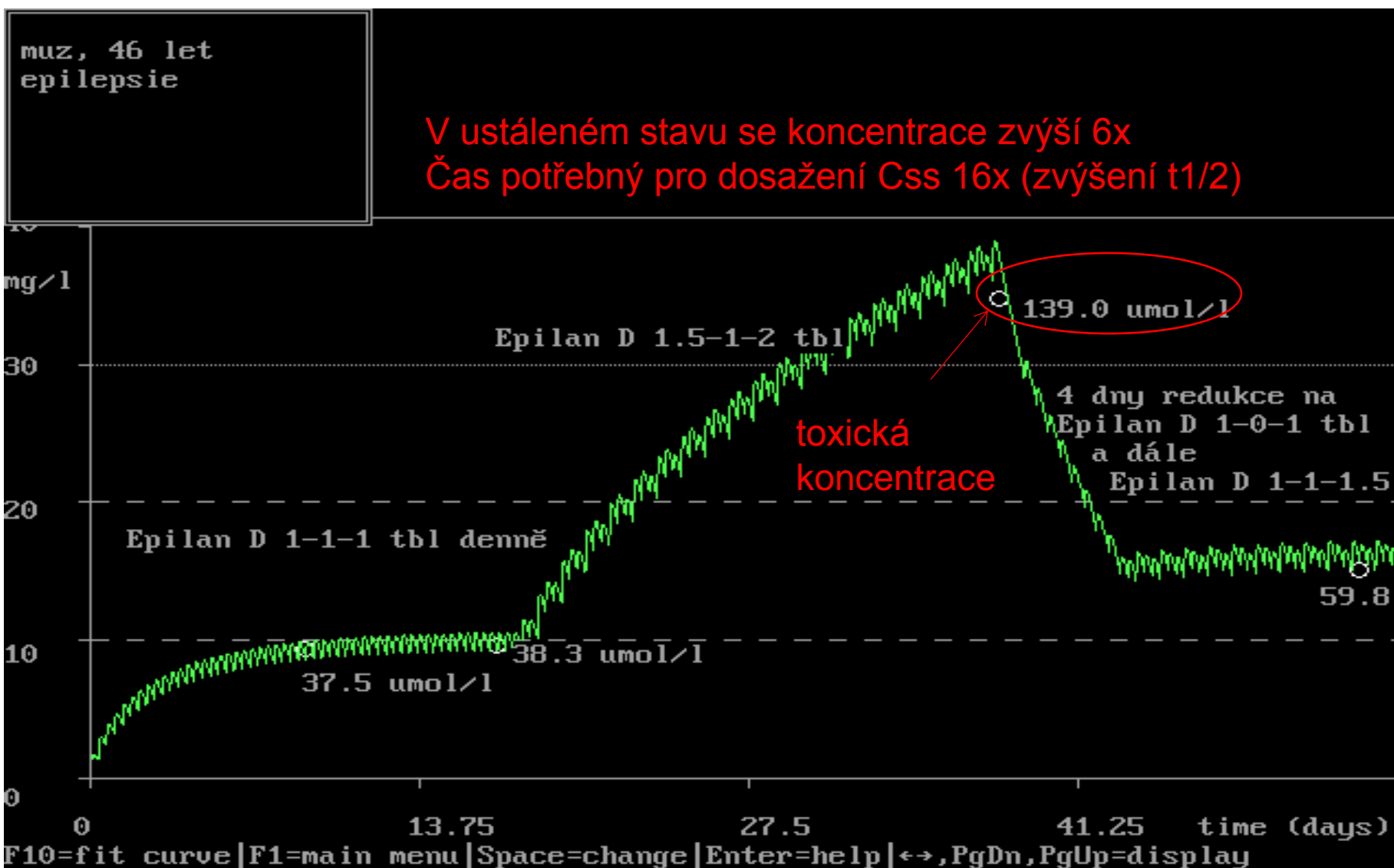
<https://reference.medscape.com/calculator/phenytoin-total-drug-level>

$$\text{Alb}/44 * 0.9 + 0.1 = x$$

Přepočtená hladina = hladina naměřená/x

Přepočet na albumin 22: 46 umol/l (83 umol/l)
14 umol/l (25 umol/l)
18 umol/l (32 umol/l)
36 umol/l (65 umol/l)

Nelineární PK fenytoinu



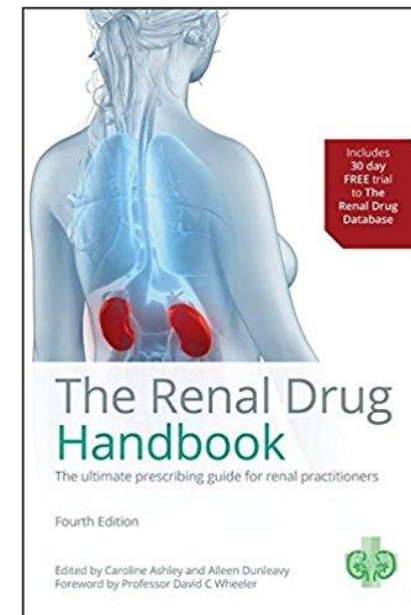
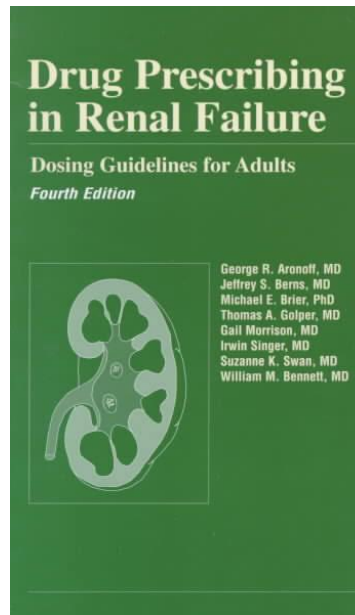
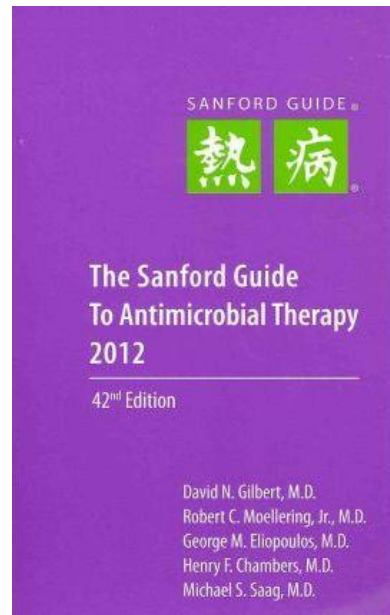
CRRT a dávkování léčiv

Kazuistika_4

- žena, 70 let, 86 kg, 173 cm,
- nosokomiální sepse u těžce imunosuprimované pacientky
- oběhová nestabilita, vasopresorická podpora, anurie(CVVHD, $Q_B = 150$ ml/min, $Q_D = 2\,000$ ml/h, Ci-Ca)
- empiricky nasazena kombinace meropenem+ vankomycin +fluconazole

Kodexové úpravy dávek jednotlivých antibiotik

- The Renal Drug Handbook, Ashley C. et al.
- Drug Prescribing in Renal Failure, Aronoff G. R. et al.
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy: Gilbert D. N. et al.



Kodexové úpravy dávek PIPE/TAZO u CRRT

| PIPE/TAZO | úpravy pro CRRT |
|-----------------------------------|------------------------|
| The Sanford GUIDE | 2.25g á 8h |
| Drug Renal Handbook | 2.25-3.375g á 6h |
| Drug prescribing in Renal Failure | 4.5g á 8h |

| MEROPENEM | úpravy pro CRRT |
|-----------------------------------|------------------------------|
| The Sanford GUIDE | 1g á 12h |
| Drug Renal Handbook | 0.5-1g á 8h, CVVHDF 2g á 12h |
| Drug prescribing in Renal Failure | 2g á 12h |

Literární zdroje

- nesmí představovat rigidní návod, jak dávky upravovat
- jediným měřítkem pro kvantifikaci dávky je hodnota GFR v širokém rozmezí
- U CRRT zohledňuje pouze dialyzační /filtrační průtoky 1-2 l/h, průtok krve 150 ml/min, anurický pacient
- představuje pouze trend v eliminaci léčiva
- obrovská diskrepance mezi jednotlivými zdroji

Prověření výpočtem

- složité, v klinické špatně neproveditelné

Měření hladin

- jediná exaktní metoda

Matematická vyjádření usnadňující odhad CL_{CRRT}

| Typy eliminace | Výpočet CL_{CRRT} |
|-------------------|--|
| CVVH (postdiluce) | $CL_{CVVH(post)} = Q_{uf} * S_c$ |
| CVVH (prediluce) | $CL_{CVVH(post)} = Q_{uf} * S_c * Q_b / (Q_b + Q_s)$ |
| CVVHD | $CL_{CVVHD} = Q_d * S_d$ |
| CVVHDF | $CL_{CVVHDF} = (Q_{uf} + Q_d) * S_d$ |

Účinnost dialýzy/filtrace ve schopnosti eliminovat léčivo stoupá od iHD < CVVHD < CVVH < CHHDF

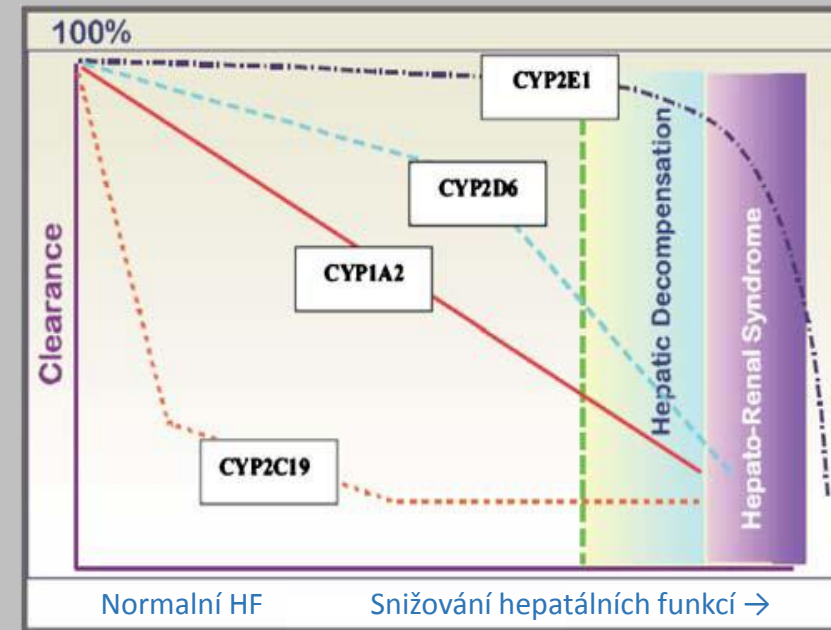
Celková CL léčiva: $CL_{drug} = CL_{rest} + CL_{CRRT} + CL_{non-renal}$

Graf 1. Sekvenční progresivní model hepatální dysfunkce. Efekt různých stádií hepatálního poškození na CL_L (Frey RF, 2006),

- Časné stádium: redukce aktivity CYP 2C19 (citalopram, fenobarbital, omeprazol, TCA)
- Terminální stádium: redukce CYP 2C19, 1A2, 2D6 i 2E1
- Střední stádium: CL léčiva je ovlivněna více nebo méně na základě metabolické cesty léčiva
- CYP 2C9-ovlivněn až v terminálních stádiích (irbesartan, diklofenak, naproxen)

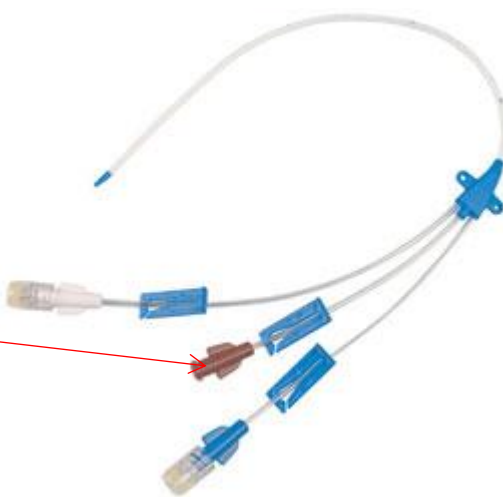
„Pittsburg cocktail“

| léčivo | enzym |
|--------------|----------|
| kofein | CYP 1A2 |
| mefenytoin | CYP 2C19 |
| debrisochin | CYP 2D6 |
| chlorzoxazon | CYP 2E1 |



S progresí choroby – postupné snižování CL léčiv metabolizovaných CYP 3A (4/5): midazolam, nifedipin, everolimus, cyclosporin A, tacrolimus

Nerespektování inkompatibilit léčiv podávaných i.v.



- zákal
- změna barvy
- sraženina
- suspenze
- emulze

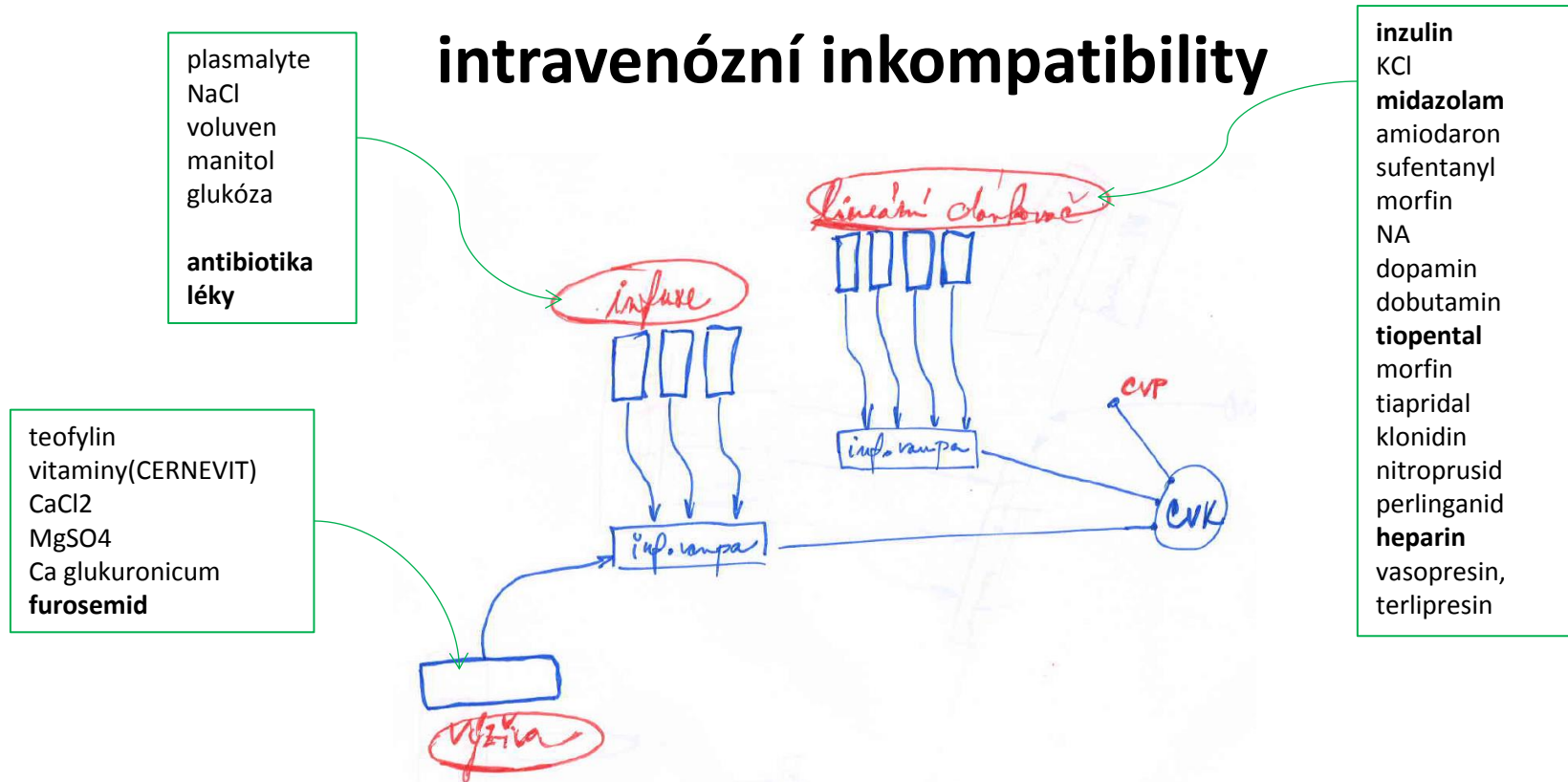
neúčinné léčivo, možnost embolizace

IV COMPATIBILITY CHART

Check clarity of solution before any administration

[illegible]

intravenózní inkompatibility

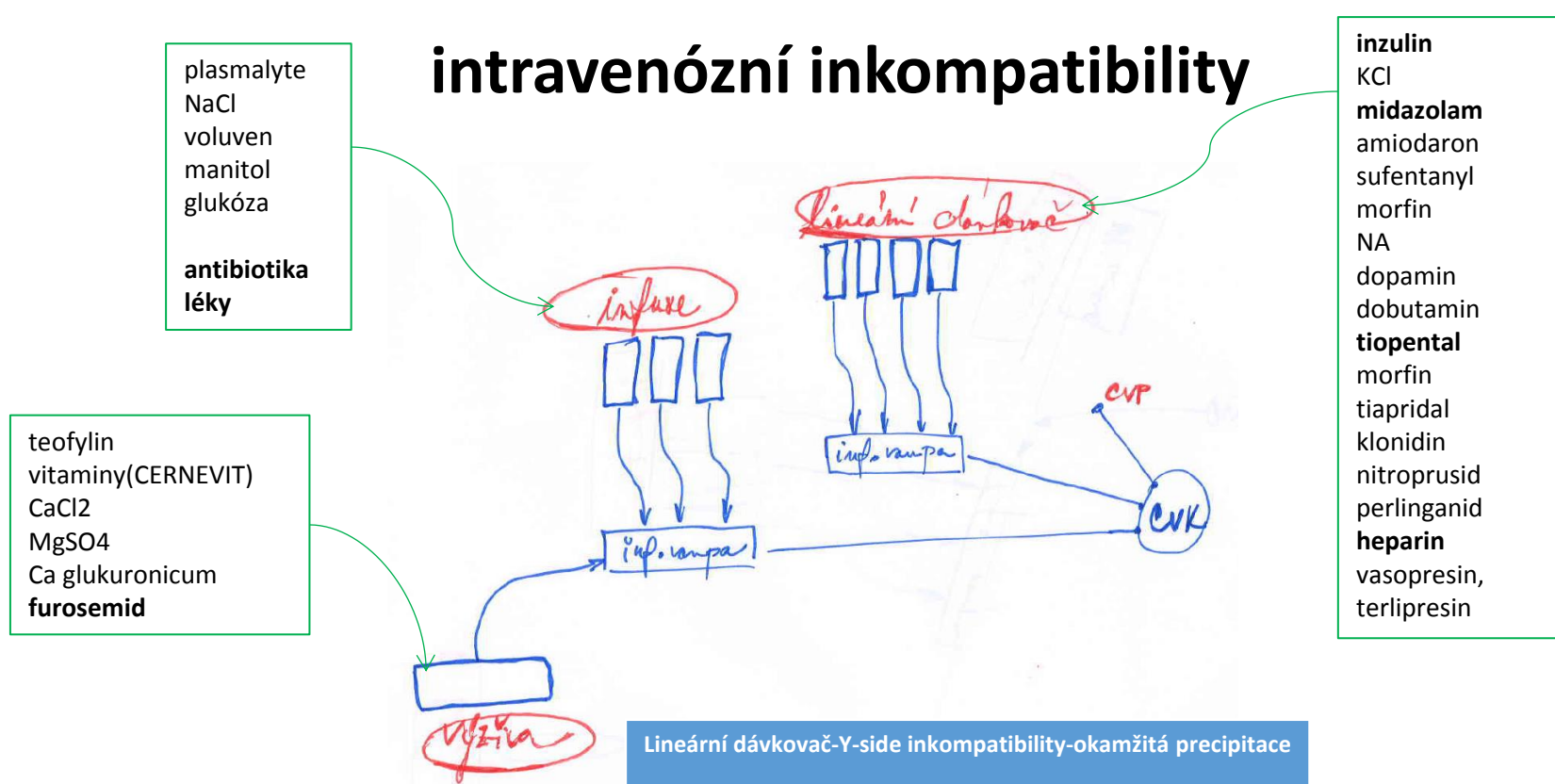


inzulin
KCl
midazolam
amiodaron
sufentanyl
morfin
NA
dopamin
dobutamin
tiopental
morfin
tiapridal
klonidin
nitroprusid
perlinganid
heparin
vasopresin,
terlipresin

| výživa -Y-side inkompatibility-okamžitá precipitace | |
|---|---|
| aminokyseliny | ampicilin, piperacilin/tazobactam, acyklovir, gancyclovir, amfotericin B fosfáty, multivitaminy (97% ztráta tiaminu), stopové prvky (Se, Zn, Cu...., modré zbarvení) |
| tukové emulze | amfotericin B, haloperidol, heparin , ondansetron, fosfáty, midazolam, lidský albumin |

**CAVE: výživu pozastavit pokud kape ampicilin, piperacilin/tazobactam, haloperidol, heparin
fosfáty nikdy ne do výživy**

intravenózní inkompatibility



| Lineární dávkovač-Y-side inkompatibility-okamžitá precipitace | |
|---|---|
| inzulin | dopamin, noradrenalin |
| midazolam | tiopental, furosemid |
| tiopental | morfin, midazolam, dobutamin, dopamin |
| furosemid | dobutamin, dopamin, midazolam, esmolol, |
| heparin | amiodaron, dobutamin (?) |

CAVE: pozor na inzulin s NA, tiopental (pH > 8) vždy problémy! dát do CVP

intravenózní inkompatibility

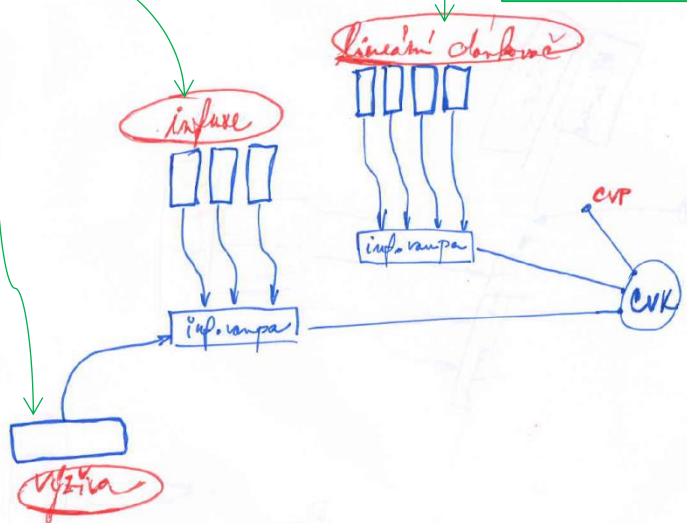
- 1/ cefepim, (amfotericin B) se sráží se vším!-vhodné do CVP,
- 2/ aminoglykosidy vždy odděleně od beta-laktamů,
- 3/ fenytoin podávat odděleně do CVP,
- 4/ pokud kape flukonazol (6-8 h), furosemid do CVP!
- 5/ pokud kape metoclopramid, GEN, klaritromycin, ciprofloxacin-furosemid vypnout!

plasmalyte
NaCl
voluven
manitol
glukóza

**antibiotika
léky**

teofylin
vitaminy(CERNEVIT)
CaCl2
MgSO4
Ca glukuronikum
furosemid

inzulin
KCl
midazolam
amiodaron
sufentanyl
morfin
NA
dopamin
dobutamin
tiopental
morfin
tiapridal
klonidin
furosemid
nitroprusid
perlinganid
heparin
vasopresin,
terlipresin



Infuze-Y-side inkompatibility-okamžitá precipitace

| | |
|-------------------|---|
| diazepam | cefepim, meropenem , linezolid, vit. B,C |
| cefepim | amfotericin B, ciprofloxacin, diazepam, haloperidol, famotidin, MgSo4, manitol, metoclopramid, ondansetron, fenytoin, teofylin (25% ztráta cefepimu), vancomycin |
| aminoglykosidy | CAVE: beta-laktamy, amfotericin B, furosemid, heparin, HESy, |
| amfotericin B | amikacin, ampicilin, CaCl, Ca glukonát, cefalosporiny, flukonazol, diazepam, digoxin, ranitidin, flukonazol, gentamycin, haloperidol, heparin, metronidazol, ondansetron, fenytoin, pipe/tazo, vancomycin, verapamil, HESy, |
| omeprazol | vancomycin, (midazolam) |
| pantoprazol | manitol, (midazolam) |
| metoklopramid | cefepim, furosemid |
| fenytoin | cefepim, amfotericin B, ceftazidim, ciprofloxacin, klaritromycin, linezolid, heparin, linezolid, KCl, propofol, teofylin, vitaminy B,C, vasopresin |
| furosemid! | metoclopramid, milrinon (LD), gentamicin, flukonazol, klaritromycin, ciprofloxacin |
| heparin | amiodaron, fenytoin, propafenon, tramadol, diazepam, haloperidol amfotericin B, ciprofloxacin, klaritromycin, diazepam, |
| HESy | amfotericin B, diazepam, bikarbonát, (cefazolin, cefotaxim), gentamycin, ranitidin ? |
| flukonazol | trimetoprim, -sulfometoxazol, piperacilin, klindamycin, ceftriaxon, ampicilin, amfotericin B, haloperidol , furosemid, diazepam |