

ČSARIM 9.-11.10.2025

FARMAKOKINETIKA LÉČIV A JEJÍ ZMĚNY U PACIENTŮ V INTENZIVNÍ PÉČI

Betalaktamová (BL) antibiotika v IM – pohled klinického farmaceuta

PHARMDR. JANA GREGOROVÁ, PH.D.

ODDĚLENÍ KLINICKÉ FARMACIE FNB, PRAHA



	MW (Da)	Pb (%)	Vd (L/kg)	T _{1/2} (hod)	Cl _{TOT} (mL/min)	Cl _{REN} (mL/min)	FR R (%)	Cl _{NR} mL/min
Amoxicilin	365	20	0,21–0,30	1–1,5	180	155	60–78	–
Ampicilin	349	20	0,17–0,31	1–1,5	260	173	60–80	–
Benzylpenicilin	334	45–68	0.53–0.67	0.4–0.9	560	500	–	–
Cefazolin	454	74–86	–	2	–	–	–	–
Cefepim	572	< 20	0,21	2	120	120	> 80	–
Cefiderocol	752	40–60	0,26	2,74	86	–	90 nzm	10
Cefotaxim	455	36	0,23	1	260	130	50	130
Ceftazidim	638	10	0,23	2	125	105	80–90	–
Ceftolozan	667	16–21	0,2	2–3	57–112	–	95	–
Imipenem/cil	299/358	10–20/35–40	0,30/0,24	1/1	220/236	175/187–220	70/70–80 (98)	ND
Meropenem	437	2	0,2–0,3	1	280	182–224	70	56–77
Oxacilin	401	94	–	0,5	–	–	66–76; 50 (?)	–
(Flucl)oxacilin	453	95	0,13	1	130	90	65	–
Piperacilin	517	20–30	0,18	1	180	127	60–80	52

Betalaktamová antibiotika

Betalaktamová antibiotika

Since BL are time-dependent antibiotics, their effectiveness depends on the percentage of time that the unbound drug concentration is maintained above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the targeted pathogen.

PK/PD index: % $fT > MIC$

Zajímá nás % času, kdy by měla být koncentrace volné frakce BL nad MIC!

Co znamená zkratka TDM

1. **T**ed' **D**ej **M**eropenem
2. **T**argeted **D**rug **M**easurement
3. **T**herapeutic **D**rug **M**onitoring

Therapeutic Drug Monitoring

1. Stanovení plazmatických koncentrací
2. Kvalifikovaná klinická interpretace naměřených plazmatických koncentrací

Přístupy k interpretaci plazm. koncentrací BL

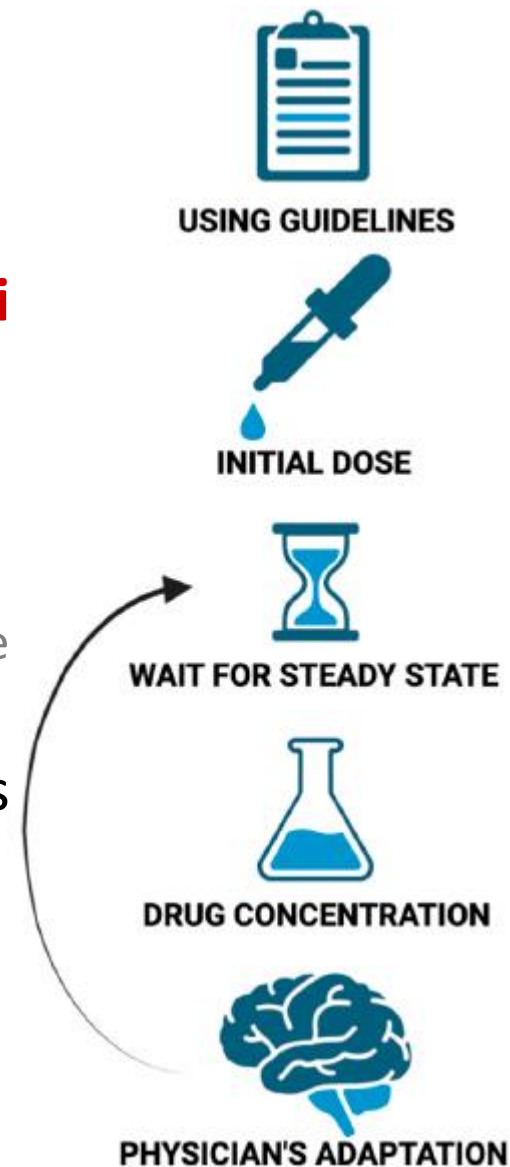
Konvenční přístup

Přístup s využitím matematických modelů, rovnic

Konvenční přístup

Přijetí naměřené koncentrace léčiva jako „terapeutické“ kdykoli je uvnitř (někdy poměrně širokého) terapeutického rozmezí:

- sampling needs to be performed at steady state,
- timing is crucial
(if the sample or the dose is taken outside of a predefined acceptable time window, it cannot be interpreted accurately),
- single drug concentration such as the trough sample is suboptimal surrogate of overall drug exposure.



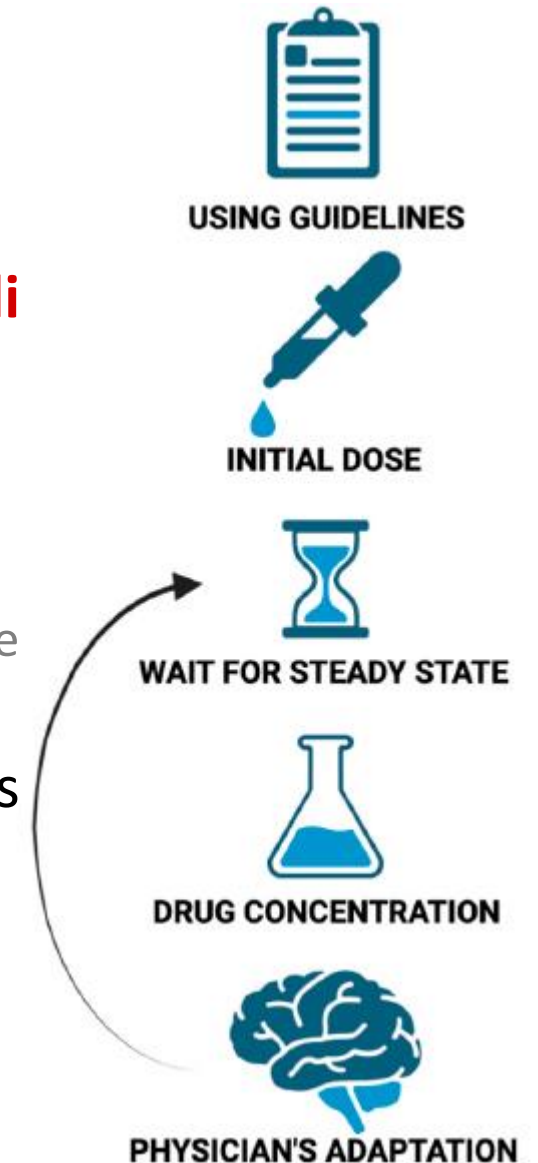
Konvenční přístup

Přijetí naměřené koncentrace léčiva jako „terapeutické“ kdykoli je uvnitř (někdy poměrně širokého) terapeutického rozmezí:

- sampling needs to be performed at steady state,
- timing is crucial
(if the sample or the dose is taken outside of a predefined acceptable time window, it cannot be interpreted accurately),
- single drug concentration such as the trough sample is suboptimal surrogate of overall drug exposure.

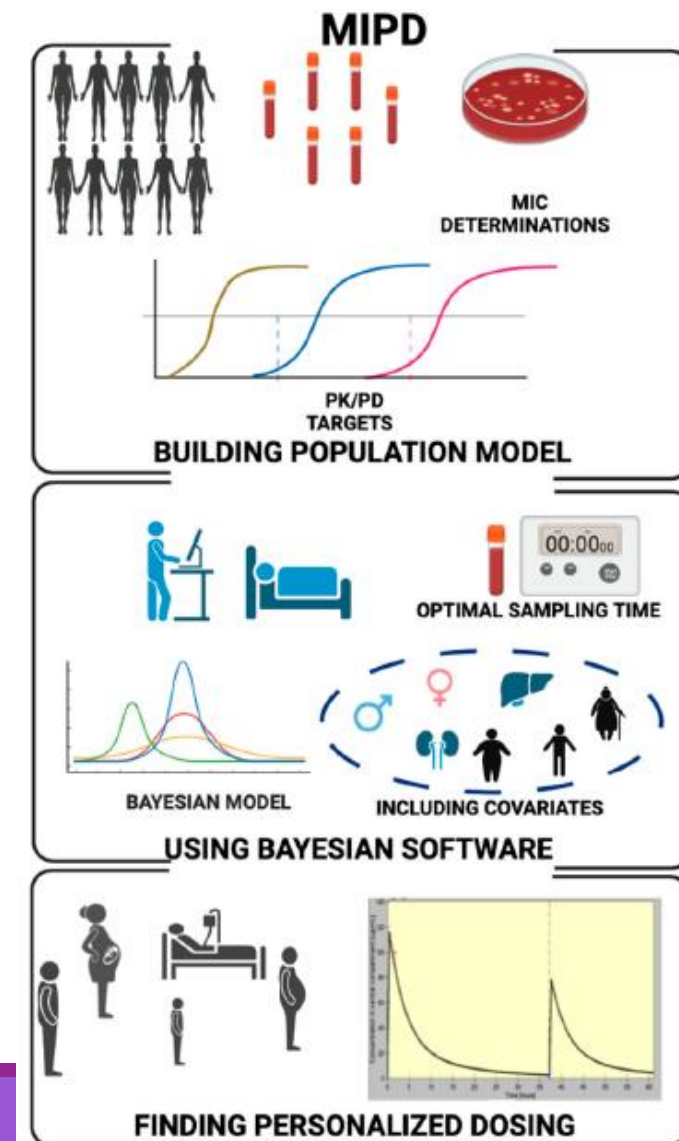
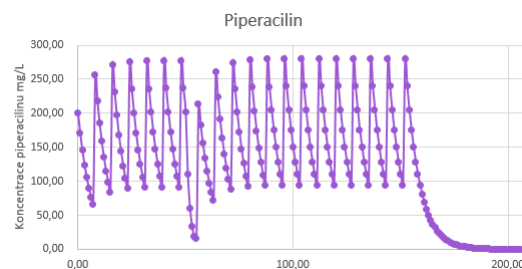
Tento pasivní přístup je kritizován.

A pro BL není vhodný!



Přístup s využitím matematických modelů

Místo na terapeutické rozmezí koncentrací je kladen **důraz na námi definovaný terapeutický cíl pro konkrétního pacienta** a k výpočtu dávky jsou využívány farmakologické principy.



Individualizované dávkování antibiotik

Využít znalosti PK a PD, PK/PD index je % fT > MIC

Pacient

Patogen, antibiotikum

PD: MIC (mg/l)

PK: plazmatická koncentrace ... mg/l

- místo infekce: plazma, ICT, tkáň, plíce...
- vlastnosti ATB: $T_{1/2}$, Pb, eliminace...
- variabilita zdravotního stavu, intervence

Imunitní mechanismy

- +/-

Mikrobiologie

Patogen, antibiotikum

PD: MIC ... mg/l

PK

- –
- –
- –

Imunitní mechanismy

- –

O čem je potřeba mluvit?

1. MIC = PD; PK/PD index



While the individual PK characteristics of the patient are generally taken into account, the PD data of the offending organism are often little or not considered, and the targets used are most often based on the EUCAST clinical breakpoint or using MIC distributions such as epidemiological cut-off values (ECOFF).

Despite its limitations, MIC remains widely utilized due to its simplicity, high reproducibility, and ability to approximate the efficacy of free antibacterial agents at infection sites.

2. Měření plazm. koncentrací BL



Která BL antibiotika budeme měřit?

- S renální a současně hepatální eliminací
- Se zástupnou eliminací
- S aktivní sekrecí nebo reabsorpcí
- S neurotoxickým potenciálem

Limity: dostupnost metod, stabilita BL během transportu vzorků

3. Klinická interpretace plazm. koncentrací



Software programy a populační PK modely – jednoduché, ale...

Many precision dosing software programs have been developed to optimize antimicrobial dosing.

These programs are **based on the use of a population PK model** and allow for the identification of patient-specific PK parameters by Bayesian analysis.

These programs **are generally easy to use, but require two to three samples between two doses** to characterize the terminal elimination phase of the antimicrobial +/- its distribution in the patient.

3. Klinická interpretace plazm. koncentrací



Software programy a populační PK modely aneb když je nemáme...

A population PK model is not available

- because it does not exist for an antimicrobial,
- because the patient is too far from the characteristics of the reference population.

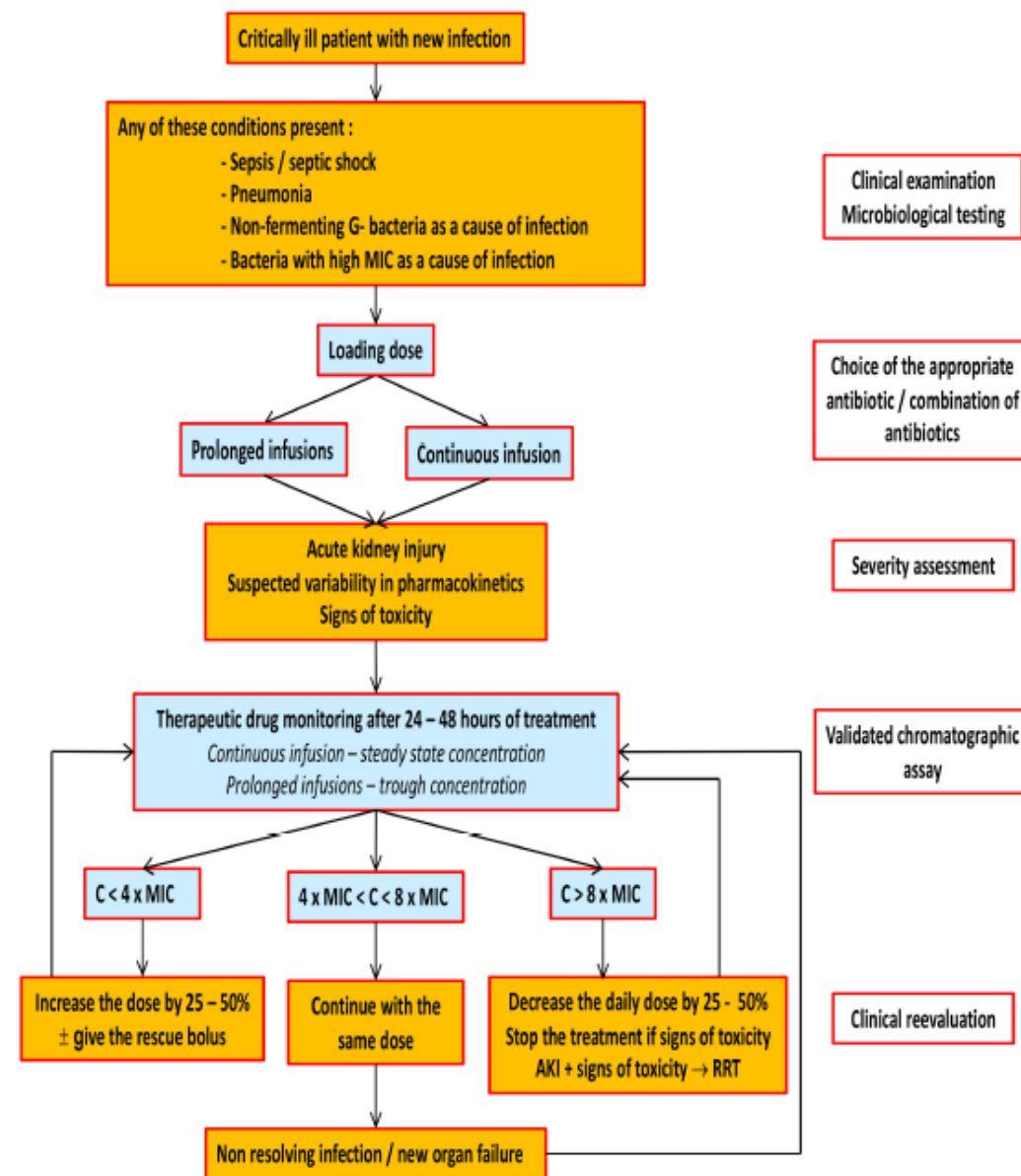
Stejně musíme být schopní plazmatickou koncentraci interpretovat.



Někdo to musí dělat a musí to dělat rád...



Klinický farmaceut



4. Jak má vypadat PK/PD index pro BL

New recommendations suggest a target of 100% fT > 1^x MIC to ensure efficacy in the critically ill, while a target of 100% fT > 4^x MIC could be used to minimize the development of bacterial resistance and to maximize antibiotic concentration at the infection site.

PK/PD Threshold for Efficacy: 100% fT > 1^x MIC

100% fT > 4^x MIC (5^x MIC)

5. Přínos TDM

Dosažení lepšího profilu plazmatických koncentrací (PK/PD)

Jistota, že jsme neselehali na úrovni farmakoterapie

Umožňuje použít bezpečně „nestandardní“ dávkování

Přínos k lepším klinickým výsledkům, zde nemluví EBM jednoznačně.

- Problematické nastavení studií

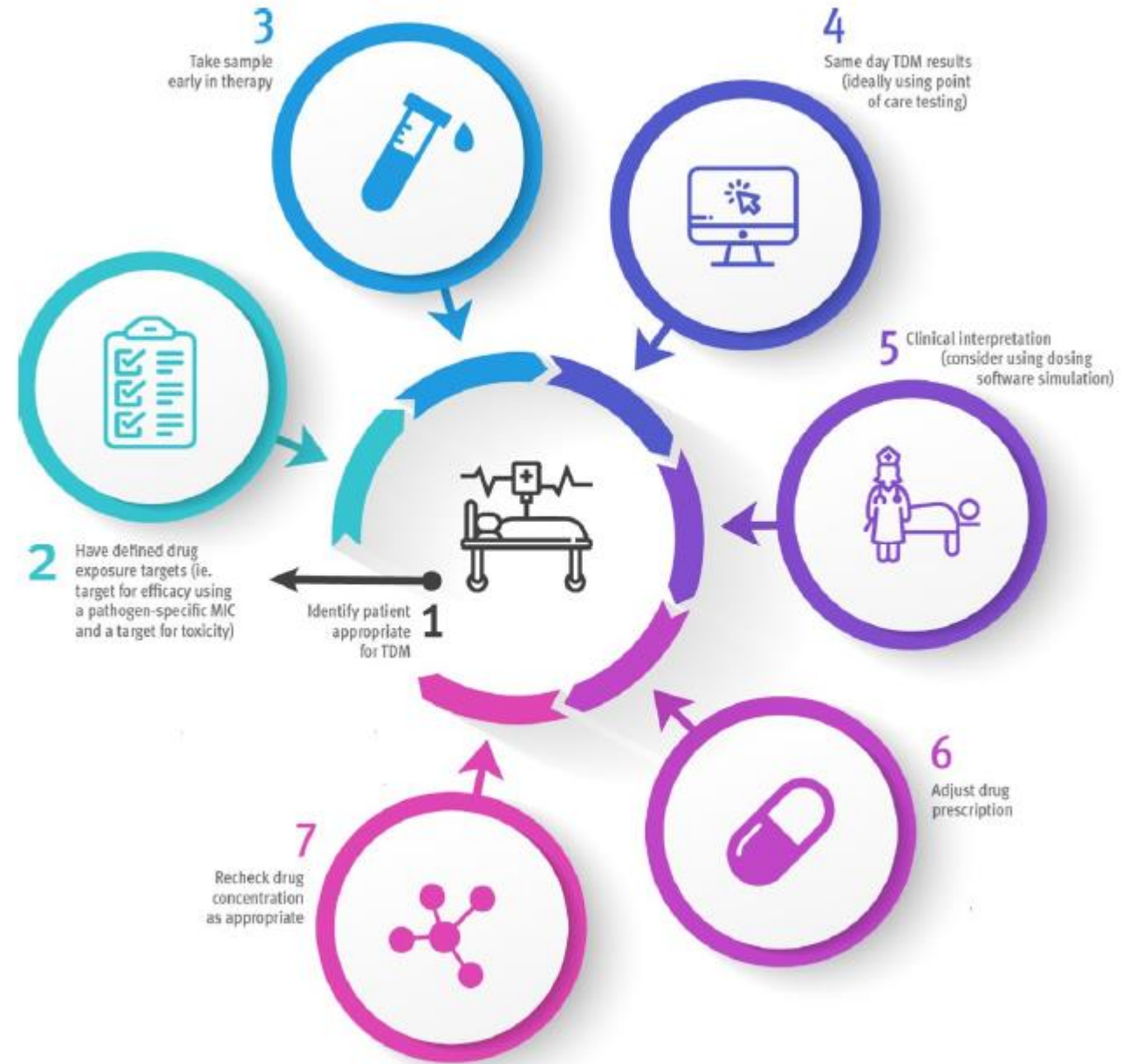
6. Toxicita BL

PK Threshold for Toxicity

Beta-lactam class	PK/PD target (efficacy) ^a	PK/PD threshold for toxicity ^b
Penicillin	$\geq 50\%fT > \text{MIC}$	Variable depending on organ involved and type of beta-lactam. $fT > 6-10 \times \text{MIC}$ is considered toxic.
Cephalosporin	$40\%-70\%fT > \text{MIC}$	
Carbapenem	$40\%fT > \text{MIC}$	
Monobactam	$50\%fT > \text{MIC}$	
Beta-lactam (all classes) threshold in critically ill	$100\%fT > \text{MIC}$ or $100\%fT > 4 \times \text{MIC}$	Neurotoxicity PIP: $C_{\min} > 361.4 \text{ mg/L}$ ¹⁰ MEM: $C_{\min} > 64.2 \text{ mg/L}$ ¹⁰ FLX: $C_{\min} > 125.1 \text{ mg/L}$ ¹⁰ FEP: $C_{\min} > 20 \text{ mg/L}$ ²⁹⁻³⁵ FEP: $C_{\text{ss}} > 60 \text{ mg/L}$ ³⁶ Nephrotoxicity PIP: $C_{\min} > 452.65 \text{ mg/L}$ ¹⁰ MEM: $C_{\min} > 44.45 \text{ mg/L}$ ¹⁰

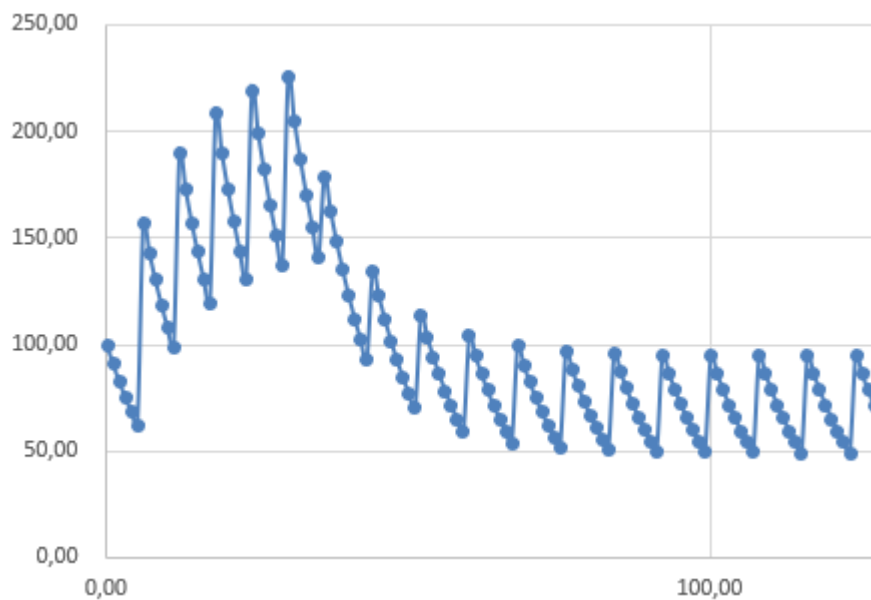
Jak to děláme u nás

1. Identifikace pacienta
2. Stanovení terapeutického cíle
3. Včasný odběr na stanovení plazm. koncentrace
4. Stanovení plazm. koncentrace
5. Klinická interpretace
6. Úprava dávkování
7. Kontrola a průběžné přehodnocování



Pacient 1937 / ClrKr: 25 ml/min

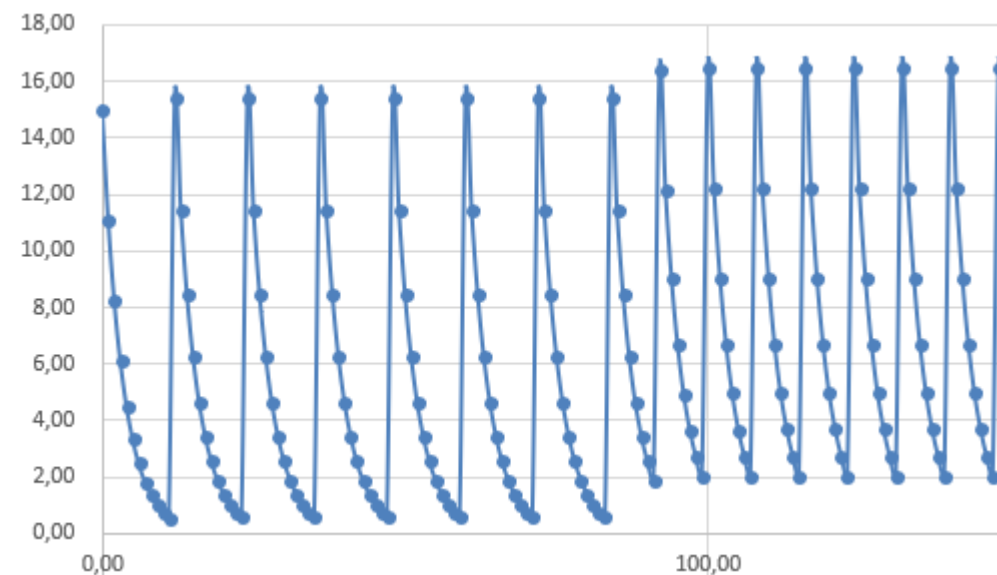
Ceftazidim: clearance 31ml/min



Ceftazidime 2 g po 8h 1.d

Ceftazidime 1 g po 8h 3.d

Linezolid: clearance 200ml/min



Linezolid 600mg po 8h

Linezolid 600mg po 8h 5.d

CAVE

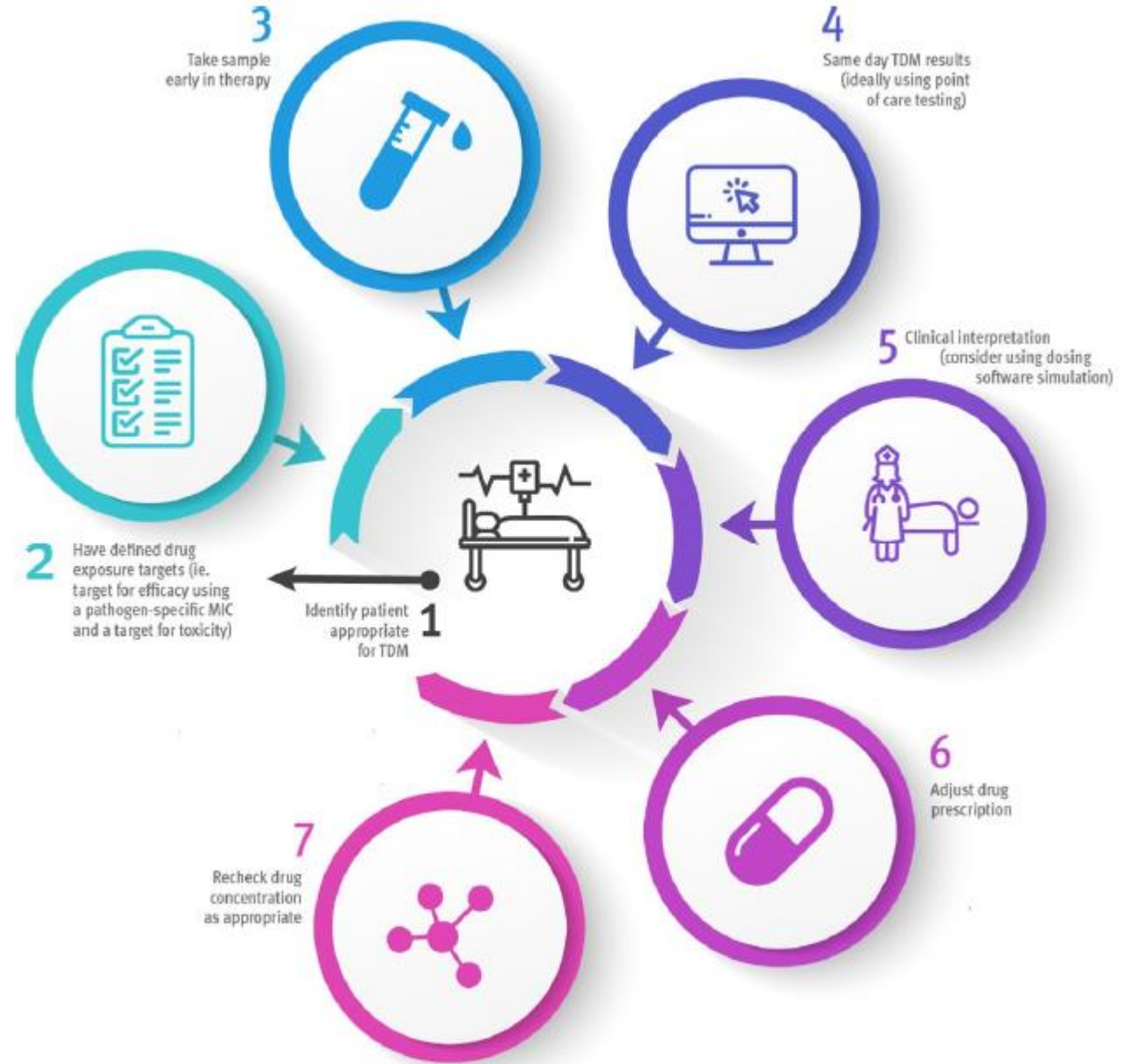
Nutnost aplikace razantnějšího přístupu v úvodu dávkování.

Vyžaduje

- včasný monitoring
- včasnou klinickou interpretaci

Otázky, které si klademe:

- Bude to vždy účinné?
- Bude to vždy bezpečné?



Účinné?

Clearance kreatininu **130**ml/min

PIP: threshold for efficacy: **100% $fT > 4^x$ MIC (5^x MIC)**

MIC = **16**mg/L, **Cmin ~ 80mg/l**

Bolusové podání 4g po 4h

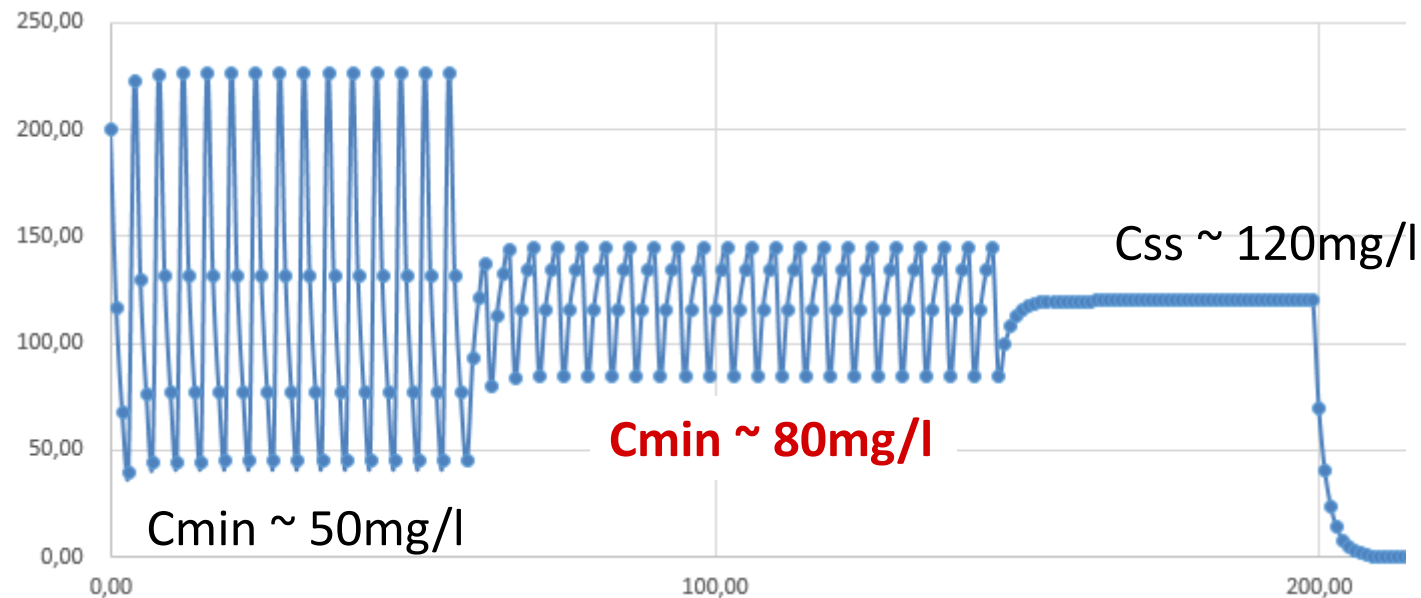
50 % T > 5× MIC

4g/3hod po 4h

100 % T > 5× MIC

Kontinuální infuze 24g/24h

100 % T > 5× MIC



Bezpečné?

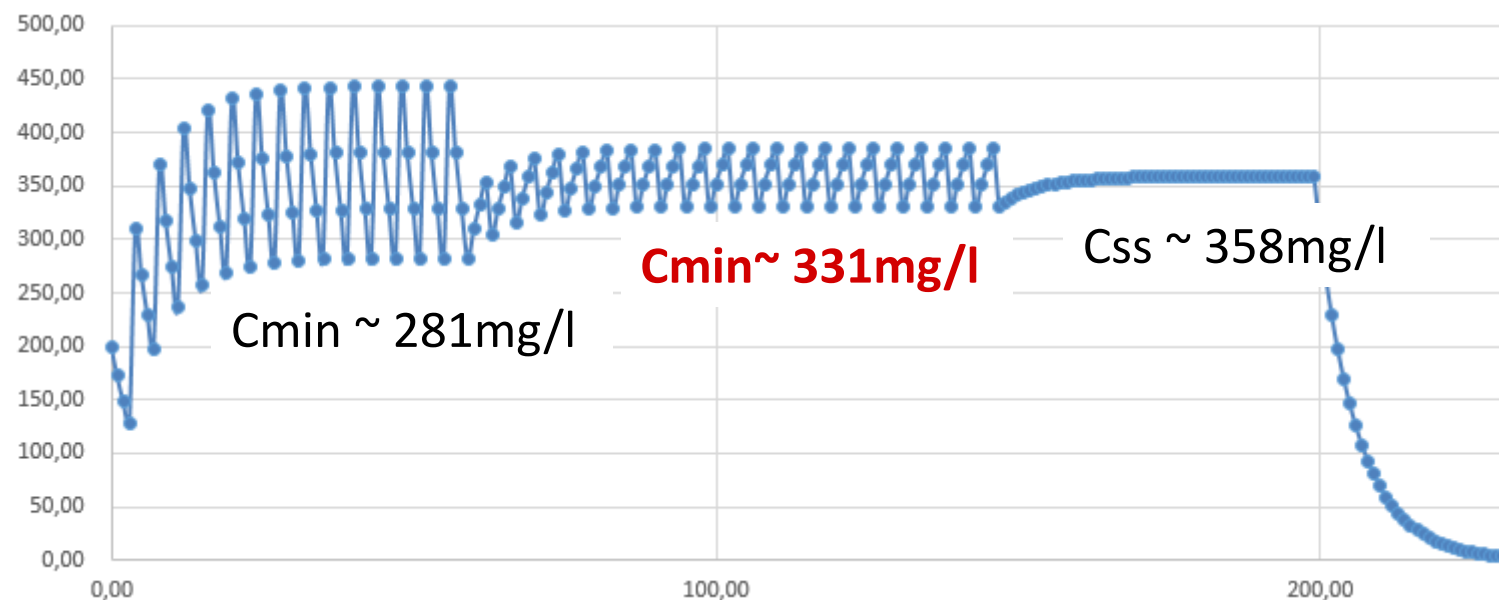
Clearance kreatininu **0** ml/min

PIP: threshold for toxicity: neuro: **C_{min} > 361 mg/l**
nefro: **C_{min} > 452 mg/l**

Bolusové podání 4g po 4h
100 % T > 5× MIC

4g/3hod po 4h
100 % T > 5× MIC

Kontinuální podání 24g/24h
100 % T > 5× MIC



Beta-lactam class	PK/PD target (efficacy) ^a	PK/PD threshold for toxicity ^b
Penicillin	$\geq 50\% fT > MIC$	Variable depending on organ involved and type of beta-lactam. $fT > 6-10 \times MIC$ is considered toxic.
Cephalosporin	$40\%-70\% fT > MIC$	
Carbapenem	$40\% fT > MIC$	
Monobactam	$50\% fT > MIC$	
Beta-lactam (all classes) threshold in critically ill	$100\% fT > MIC$ or $100\% fT > 4 \times MIC$	Neurotoxicity PIP: $C_{min} > 361.4 \text{ mg/L}$ ¹⁰ MEM: $C_{min} > 64.2 \text{ mg/L}$ ¹⁰ FLX: $C_{min} > 125.1 \text{ mg/L}$ ¹⁰ FEP: $C_{min} > 20 \text{ mg/L}$ ²⁹⁻³⁵ FEP: $C_{ss} > 60 \text{ mg/L}$ ³⁶ Nephrotoxicity PIP: $C_{min} > 452.65 \text{ mg/L}$ ¹⁰ MEM: $C_{min} > 44.45 \text{ mg/L}$ ¹⁰

Závěrem

Hypotéza

TDM přispěje k dosažení lepších klinických výsledků, pokud:

- bude součástí razantnějšího přístupu k dávkování v úvodu terapie,
- bude součástí konceptu stanovení terapeutického cíle pro konkrétního pacienta,
- bude na základě změřené plazm. koncentrace uděláno správné doporučení.

Děkuji za pozornost

