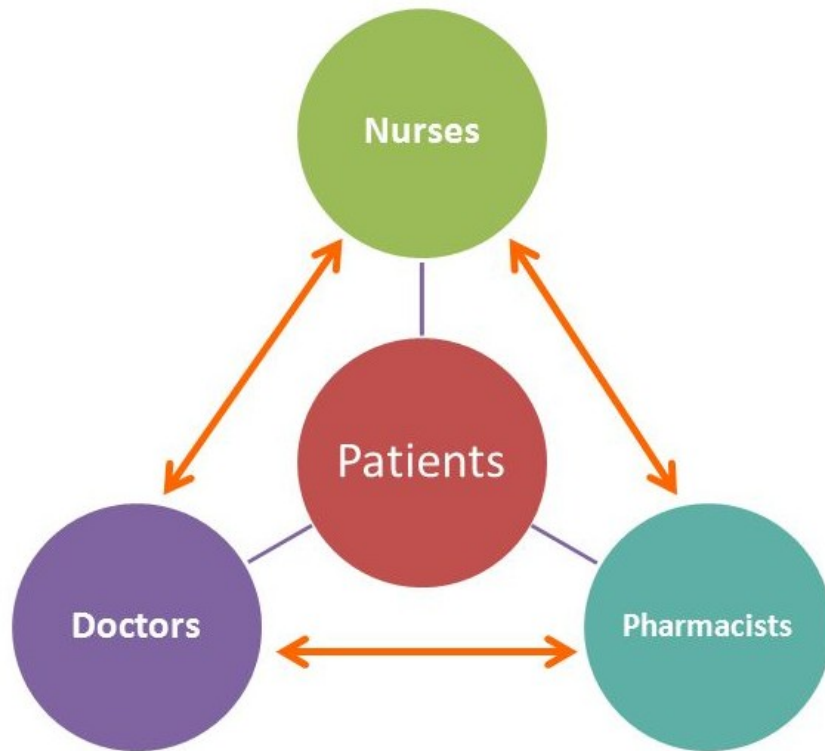




Klinická farmacie v intenzivní medicíně

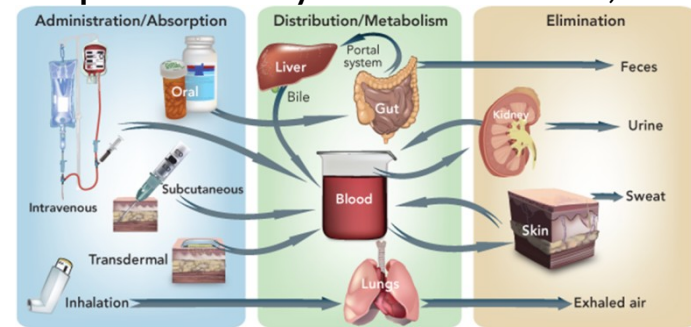
Adela Jakúbková
Úsek klinické farmacie FN Brno
17.11.2018



- časová náročnost pro ošetřující personál
- kriticky nemocný
 - ✓ velké množství léčiv
 - ✓ komorbidity – změny PK/PD
 - ✓ multiorgánové selhání
 - ✓ off-label

1) Prevence lékových interakcí

- **farmakokinetické** – ovlivnění léčiva v organismu na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace vedoucí ke změnám plazmatických koncentrací, ovlivnění CL, Vd, ($t_{1/2}$)



- **farmakodynamické** – ovlivnění efektu léčiva na místě jeho působení bez ovlivnění plazmatických koncentrací (synergismus, antagonismus)
- **farmaceutické** – vznik nevstřebatelných komplexů, lékové inkompatibility neúčinné léčivo, možnost embolizace

RIZIKO LÉKOVÝCH INTERAKCÍ ROSTE S POČTEM LÉKŮ

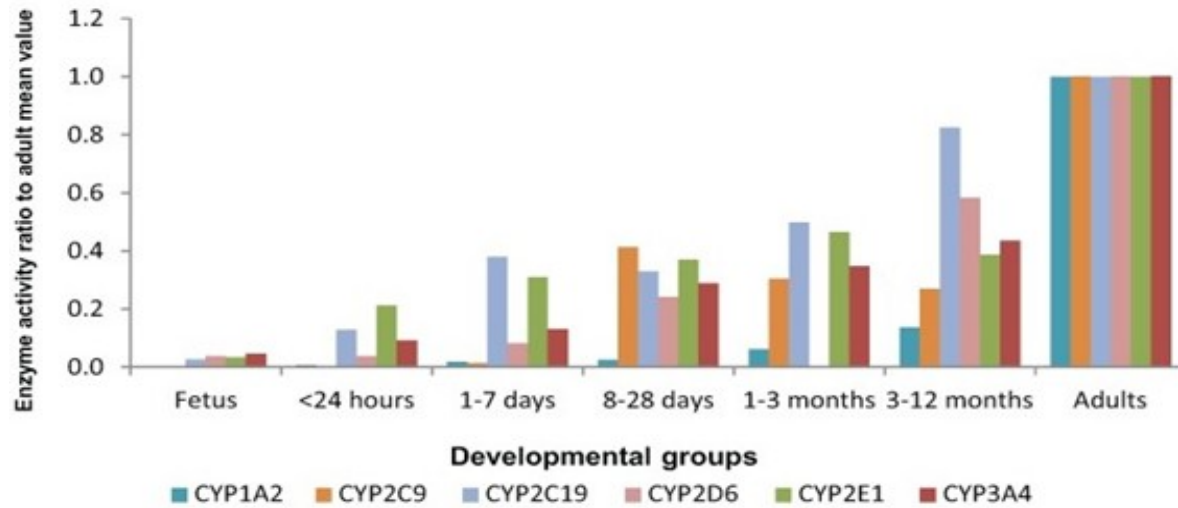
Drcení LČ = NE všechna LČ je možné drtit !

- LČ s řízeným uvolňováním = RIZIKO INTOXIKACE
- LČ, která se rozkládají v kyselém prostředí žaludku
- LČ, která ulpívají po rozdrcení na katétrech
- LČ, která je potřeba podávat v odstupu
 - Venter (sucralfatum), Smecta (diosmectitum), Carbo activatus



SELHÁNÍ LÉČBY





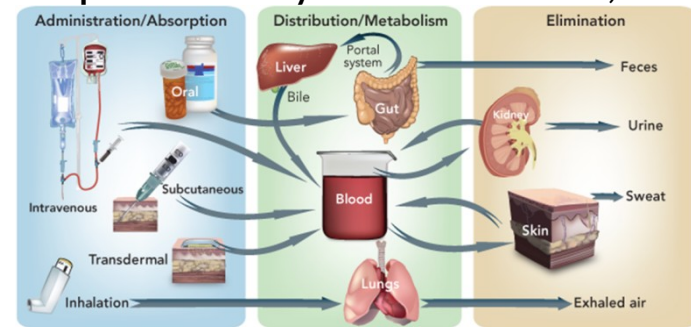
METABOLISMUS

- Léková indukce
 - ↑ odbourávání LČ z organismu
 - pomalý nástup, pomalé odeznění
- Léková inhibice
 - kumulace LČ v organismu
 - okamžitý nástup, rychlé odeznění

Enzym	Substrát	Inhibitor	Induktor
CYP1A2	klozapin kofein takrin teofylin	ciprofloxacín fluvoxamin zileuton	barbituráty karbamazepin koufeníl
CYP3A4	amiodaron amitriptylin atorvastatin citalopram cyklosporin A diazepam fentanyl karbamazepin klaritromycin kodein losartan midazolam nitrendipin pantoprazol paracetamol propafenon ritonavir sildenafil simvastatin takrolimus tamoxifen teofylin tetrahydrokannabinol verapamil (R)-warfarin zolpidem zopiklon	amiodaron clotrimazol cyklosporin diltiazem etinylestradiol flukonazol grapefruitový džus itraconazol klaritromycin midazolam nifedipin omeprazol ritonavir verapamil vorikonazol	diazepam fenobarbital fenytoin karbamazepin rifampicin triglyzaron třezalka tečkovaná (hypericum perforatum)
CYP2C9	diclofenak fenytoin ibuprofen fluvastatin (S)-warfarin	amiodaron flukonazol zafirlukast	barbituráty karbamazepin rifampicin
CYP2C19	diazepam mefenytoin omeprazol lansoprazol	flukonazol fluoxetin fluvoxamin omeprazol	barbituráty rifampicin
CYP2D6	fluoxetin kodein metoprol	fluoxetin paroxetin ritonavir	malá citlivost
CYP2E1	alkohol isoniazid paracetamol	intox. alkoholem disulfiram isoniazid	abusus alkoholu

1) Prevence lékových interakcí

- **farmakokinetické** – ovlivnění léčiva v organismu na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace vedoucí ke změnám plazmatických koncentrací, ovlivnění CL, Vd, ($t_{1/2}$)

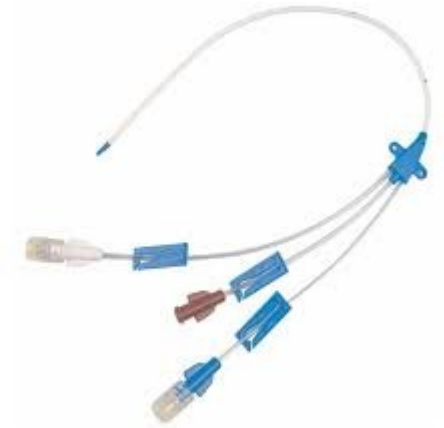


- **farmakodynamické** – ovlivnění efektu léčiva na místě jeho působení bez ovlivnění plazmatických koncentrací (synergismus, antagonismus)
- **farmaceutické** – vznik nevstřebatelných komplexů, lékové inkompatibility neúčinné léčivo, možnost embolizace, rozvoje flebitíd

RIZIKO LÉKOVÝCH INTERAKCÍ ROSTE S POČTEM LÉKŮ

Lékové inkompatibility (Y-site)

- beta-laktamy x aminoglykosidy (inaktivace volné -NH_2 skupiny AMG)
- midazolam x thiopental (bílá sraženina ihned po smíchání)
- ceftriaxon x Ca^{2+} (precipitace vápenaté soli ceftriaxonu)
- omeprazol x vankomycin (sraženina ihned po smíchání)
- amphotericin B inkompatibilní téměř se vším, časování



OKEM VIDITELNÉ / NEVIDITELNÉ

Precipitace

Chemická degradace

Změna barvy

Změna pH



INAKTIVACE LČ

VLIV

prostředí (teplota, světlo)

koncentrace LČ

doba kontaktu

pH



2) IPLP = „NA MÍRU“ pacienta

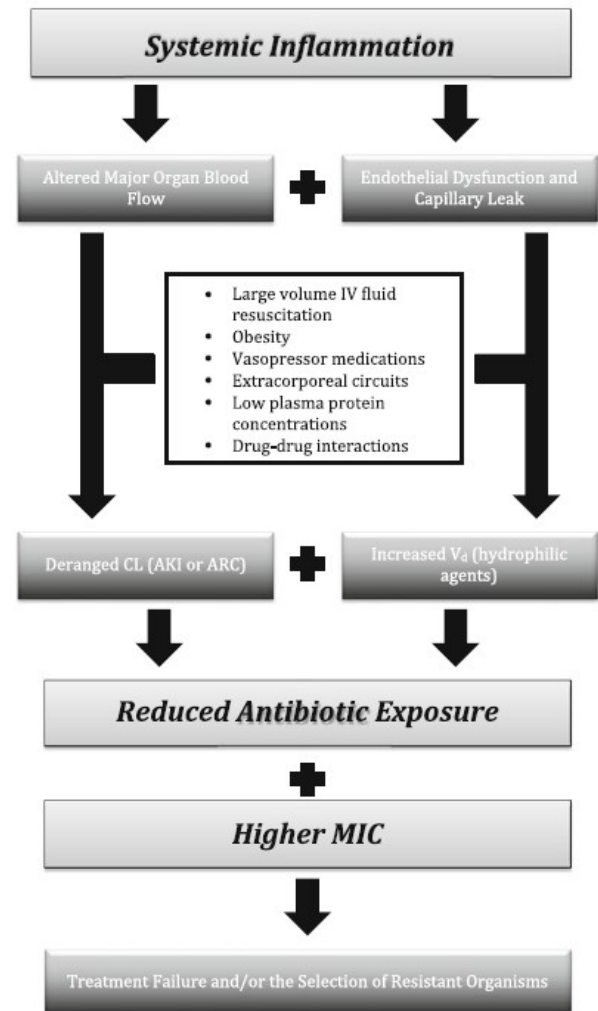
- rozvažování HVLP – individualizace pacienta
- aseptická příprava
 - Mycamine 25mg/50ml FR, použitelnost: 96 hod. při 15-25°C, Chránit před světlem!
 - Zyvoxid 2mg/ml, 23ml=46mg, použitelnost: 96hod. při 2-8°C, Chránit před světlem!
- řešení nedostupnosti pediatrických LF
 - susp. fluconazoli 5mg/ml
 - susp. domperidoni 1mg/ml, 5mg/ml
 - sol. furosemidi
 - sol. midazolami 2mg/ml
 - sol. atropini sulfurici 0,02%
 - tob. promethazini 12,5mg



3) Optimalizace podávání ATB

- výběr vhodného ATB
- včasné nasazení ATB
- volba nasycovací dávky a úprava dávky v čase
- způsob administrace
- vliv pacienta: váha/věk, fc eliminačních orgánů
- vliv onemocnění: druh/citlivost patogena, místo infekce
- vliv ATB: solubilita, PK/PD

Zhoršené fyziologické funkce u kriticky nemocných pacientů a vliv na PK/PD ATB



3) Optimalizace PK/PD cílů

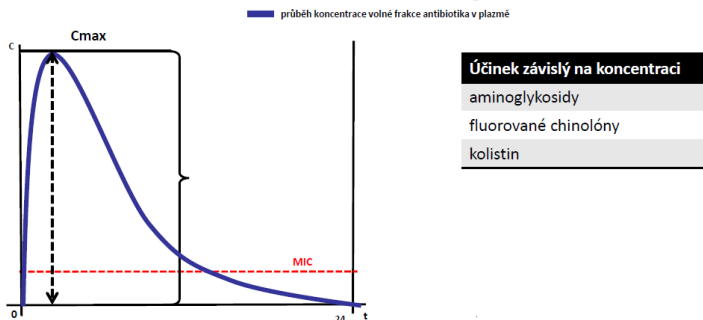
$$AUC_{0-24}/MIC$$

- Therapeutic drug monitoring - KDY ODEBÍRÁME VZOREK?
 - LČ s úzkým terapeutickým oknem - VAN, AMG, (β -laktámy?)
 - ustálená koncentrace LČ v plazmě (cca 4-5 $t_{1/2}$); kriticky nemocný po 2-3 dávce
 - c_{min} = těsně před podáním dávky
 - c_{max} = 30 minut po dokapání infuze
- = farmakokineticko-farmakodynamická interpretace, úprava aktuální dávky, dávkového režimu

$$c_{max}/MIC > 8-10$$

$$40-70\%(100\%)T>MIC$$

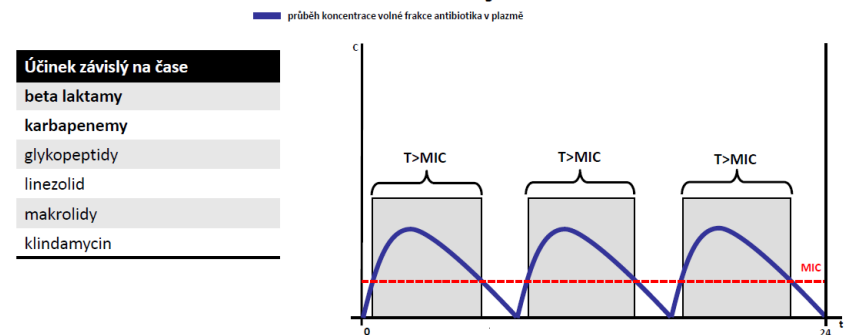
PK/PD charakteristiky antibiotik



Legenda: MIC – minimální inhibiční koncentrace, C_{max} – vrcholová koncentrace převyšující 8-10x hodnotu MIC, T>MIC – čas, po který zůstává koncentrace volné frakce antibiotika nad hodnotou MIC

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

PK/PD charakteristiky antibiotik

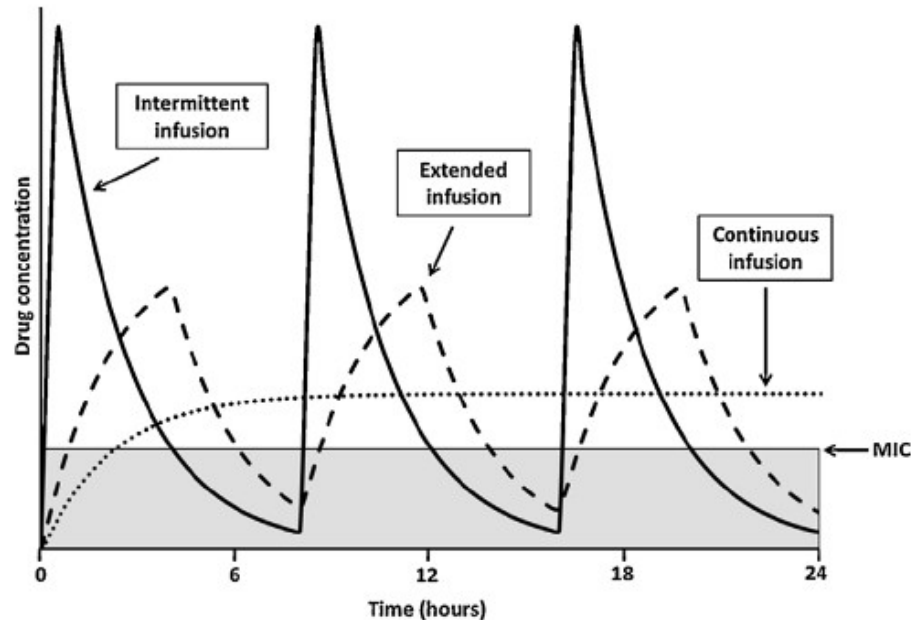


Legenda: MIC – minimální inhibiční koncentrace, C_{max} – vrcholová koncentrace převyšující 8-10x hodnotu MIC, T>MIC – čas, po který zůstává koncentrace volné frakce antibiotika nad hodnotou MIC

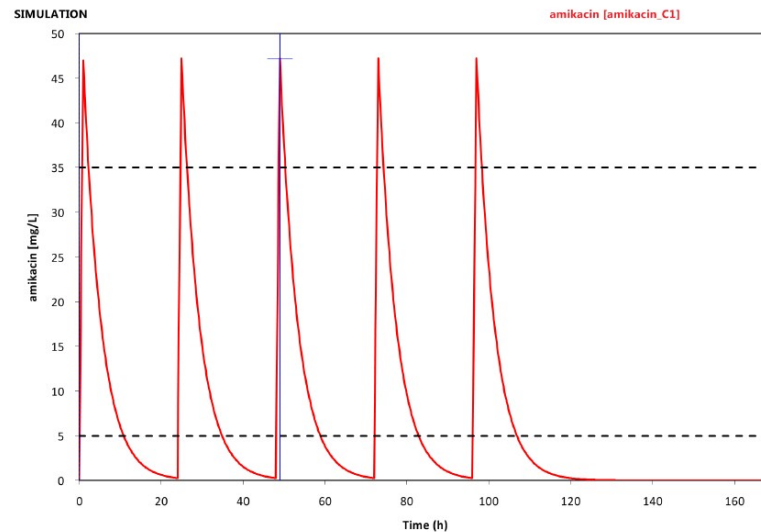
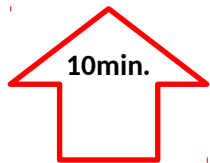
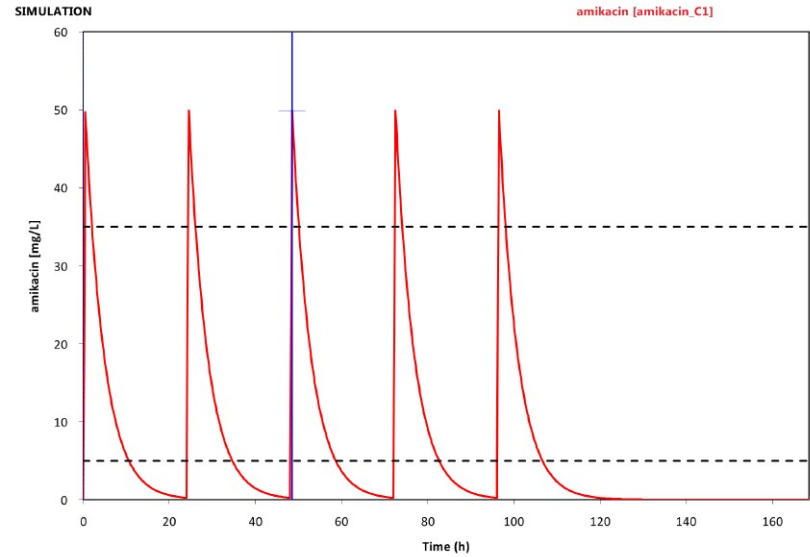
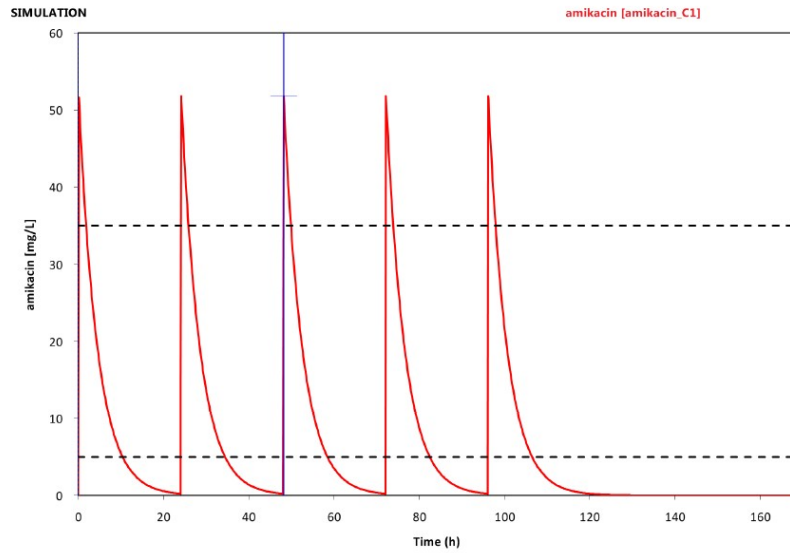
Poznámka: Čas (dávkový interval) je uveden v hodinách.

3) Optimalizace PK/PD cílů

- intermitentní vs. protrahované infuze beta-laktámových ATB
 - studie na malých počtech pacientů, bez jednoznačného doporučení
 - technické problémy: limitovaný počet i.v. vstupů, ↑ riziko lékových inkompatibilit, stabilita roztoku



Farmakokinetická simulace



4) Tvorba doporučení a postupů

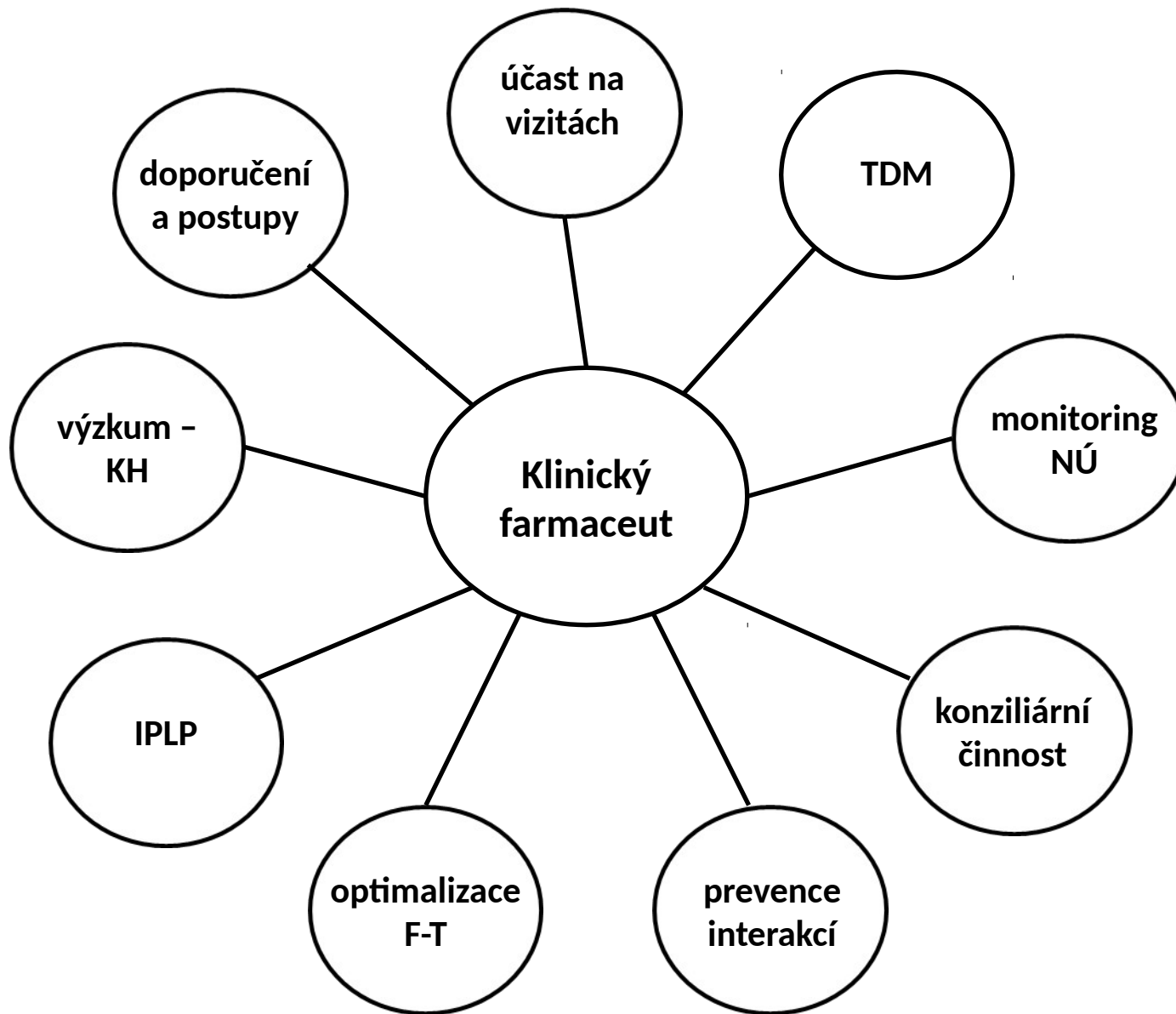
Úsek klinické farmacie, NL FN Brno
Zpracoval: PharmDr. Adela Jakúbková, Mgr. Esther Valero Sánchez
tel: 532 234 615, 532 233 308
e-mail: jakubkova.adela@fnbrno.cz , valerosanchez.esther@fnbrno.cz
dne: 12.09.2018 (aktualizováno)

Doporučení pro ředění a aplikaci antibiotik

DOPORUČENÍ PRO ANTIBIOTICKOU PROFYLAXI			
OPERAČNÍ VÝKON		DÁVKA (v závorce maximální jednotlivá dávka)	ŘEDĚNÍ a ZPŮSOB PODÁNÍ
1) výkony na GIT			
chirurgie jícnu, žaludku a tenkého střeva	doporučena	UNASYN (ampicilin+sulbactam) 75 mg/kg i.v. (max. 3,0 g/dávka)	+ API/FR (max. c=45 mg/ml); 15 min
kolorektální chirurgie	alergie na PNC	KLIMICIN (klindamycin) 10 mg/kg i.v. (max. 900 mg/dávka)	+ FR (max. c=18 mg/ml, max. v=30mg/min); 10-30 min
apendektomie		+ GENTAMICIN LEK 2,5 mg/kg i.v. (vypočítaná dávka dle IBW*)	+ FR (max. c=1 mg/ml); 30 min

STANDARDNÍ OŠETŘOVATELSKÝ POSTUP

KLINICKÝ POSTUP PŘI PODÁVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU PROPOFOL



Děkuji za pozornost !

„Farmacie je sestrou medicíny, a proto je vzájemná spolupráce vždy ku prospěchu nemocného.“

prof. RNDr. PhMr. Jan Solich, CSc., Dr. h. c.