

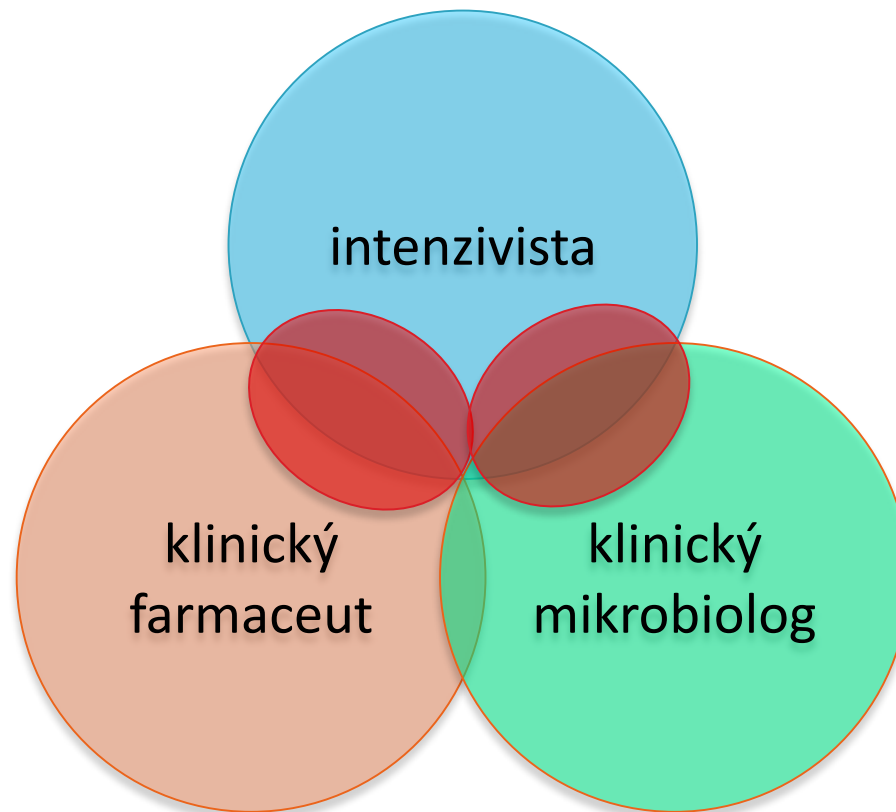


# Proč si do ICU týmu přizvat klinického farmaceuta (farmakologa) a mikrobiologa

XXVI. kongres ČSARIM, 2. - 4. 10. 2019 Brno

Pavel Suk

ARK, FN u sv. Anny v Brně

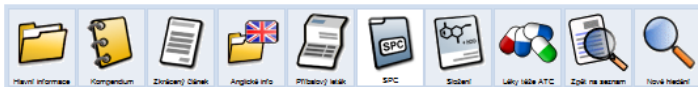


klinický farmakolog ~ klinický farmaceut

# Farmakoterapie

## SPC (Summary of Product Characteristics)

### SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU



15/770/95-A/C  
15/770/95-B/C  
Rp.  
J01DH02

#### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**MERONEM 500 mg, prášek pro injekční / infuzní roztok**  
**MERONEM 1 g, prášek pro injekční / infuzní roztok**

#### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Meroneum 500 mg*

Jedna injekční lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající meropenemum 500 mg.

*Meroneum 1 g*

Jedna injekční lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající meropenemum 1 g.

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna 500 mg injekční lahvička obsahuje 104 mg uhlíčitanu sodného odpovídající asi 2,0 mEq sodíku (asi 48 mg uhlíku).

Jedna 1 g injekční lahvička obsahuje 208 mg uhlíčitanu sodného odpovídající asi 4,0 mEq sodíku (asi 90 mg uhlíku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční / infuzní roztok.

Bílý až světlé žlutý prášek.

#### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

##### 4.1. Terapeutické indikace

MERONEM je u dospělých a dětí od 3 měsíců indikován k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- závažná pneumonie, včetně nemocniční pneumonie a pneumonie při použití ventilátoru.
- broncho-pulmonální infekce u cystické fibrózy.

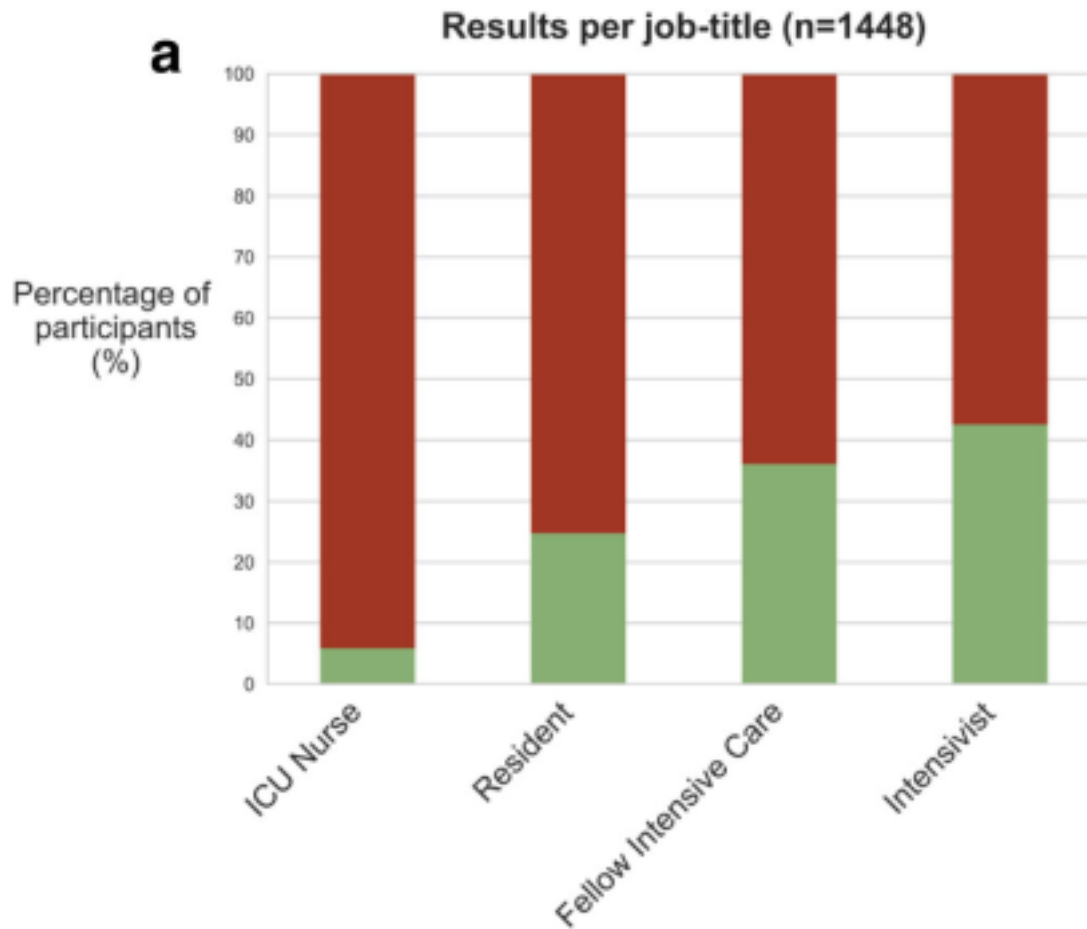
## Omezené pro kriticky nemocné:

- off-label indikace/dávkování
- dávkování u dialýzy/ECMO
- ředění (CŽK) a stabilita
- podávání přes NGS
- ...

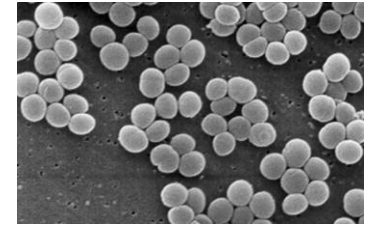
# Dávkování

- ▶ ATB – život zachraňující léky, nelze klin. hodnotit účinnost
- ▶ optimalizace z hlediska PK/PD, MIC patogenů, ...
- ▶ vyšší dávkování
  - vyšší  $V_D$
  - augmented renal clearance (*CrCl > 130 ml/min*)
    - *piperacilin/tazobaktam á 4h jako 2-h infúze*
  - vyšší filtrace při CRRT (*flukonazol*)
  - absorpce na okruh (*colistin u RRT, lipofilní léky u ECMO*)
- ▶ redukce dávky při renální/jaterní dysfunkci
  - u většiny ATB redukce až za 24 – 48 h
  - jak redukovat gancyklovir na CVVHD v SPC není...

# Znalosti PK a dávkování ATB



# Ředění a stabilita



- ▶ restrikce tekutin:
  - oxacilin – dle SPC koncentrace 0,5 – 2 mg/ml
  - dávka 2g → 1000 ml roztoku; pro 12g/den = 6l tekutin

**Minimum Infusion  
Volumes**  
For fluid restricted critically ill patients  
Fourth Edition

oxacilin 2g do 50 ml FR  
12g/den = 300 ml tekutin

- ▶ restrikce Na<sup>+</sup> - lze ředit do 5% glukózy?
  - a ovlivní to stabilitu?
  - můžu podávat prodlouženou infúzi/kontinuálně?
    - např. meropenem nelze

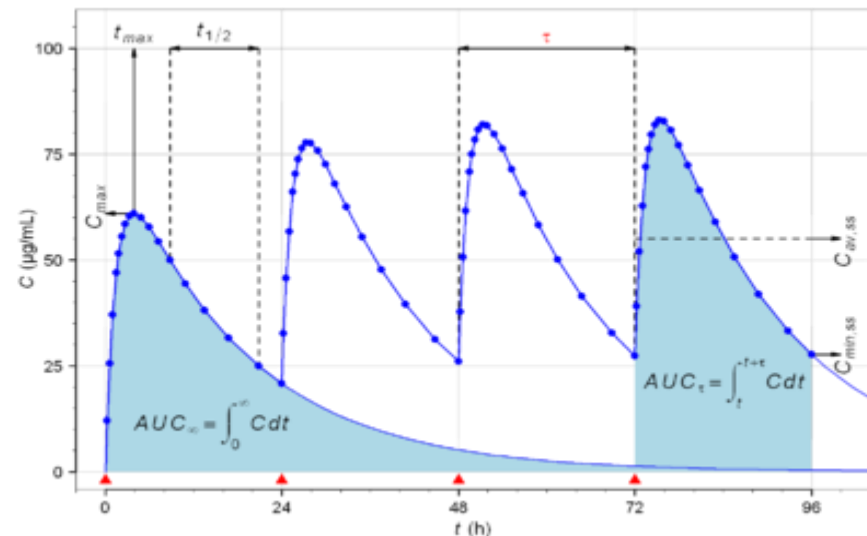
# Lokální doporučení

léčivá látka	Cl <sub>CR</sub> > 50 ml/min	Cl <sub>CR</sub> 30-50ml/min	Cl <sub>CR</sub> 10-30ml/min	Cl <sub>CR</sub> <10ml/min	IHD	CVVHD
	Prvních 48 hodin neredukuj dávku! Výjimka: vankomycin, aminoglykosidy					
klindamycin	600-1200mg/50-100ml FR/G5% na 60min á 6-8h					
kolistin	1.d 9mil/100ml FR/G5% na 30min, poté 4,5mil/50ml FR/G5% na 30min á 12h	2,5-3,5mil/ 50ml FR/G5% na 30min á 12h	2,5mil/50ml FR/G5% na 30min á 12h	1,5-2mil/50ml FR/G5% na 30min á 12h	1,5mil/50ml FR/G5% na 30min á 12h, po IHD 1mil	1.d 12mil/100ml FR/G5% na 30 min, poté 4,5mil/50ml FR/G5% na 30min á 8h
kolistin inhalační	1-2mil á 8-12h (nepočítá se do celkové iv dávky)					
linezolid	600mg á 12h na 60min					
meropenem	LD 1g/50ml FR na 30min, poté 1g/50ml FR na 180min á 6h	1g/50ml FR na 180min á 8h	0,5g/50ml FR na 180min á 6h		1g/50ml FR na 180min á 12h, po IHD 1g	1g/50ml FR na 180min á 6-8h
metronidazol	1.d 1000mg na 60min, poté 500mg na 60min á 6-8h					

**LD = loading dose**, po jejím podání hned následuje další dávka  
**1.d = 1. dávka**, další dávka následuje po standardním intervalu

# TDM (therapeutic drug monitoring)

- ▶ monitorace sérových hladin důležitých/toxických léků
  - ATB: vankomicin, aminoglykosidy, vorikonazol, beta-laktamy
  - antiepileptika, imunosupresiva, digoxin, amiodaron, ...
- ▶ časování odběru
  - nejčastěji trough level = hladina před další dávkou
- ▶ modelování sérových hladin pro jednotlivé léky/nemocné
  - vychází z PK modelu léčiva
  - adaptace na pac.  
(váha, CrCl, RRT, ...)
  - zpřesnění odběrem sérových hladin

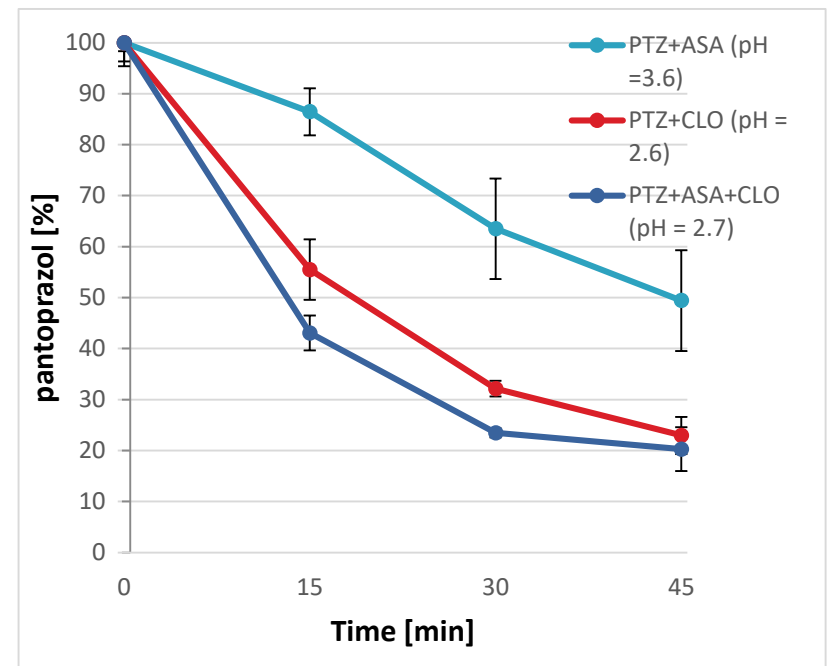
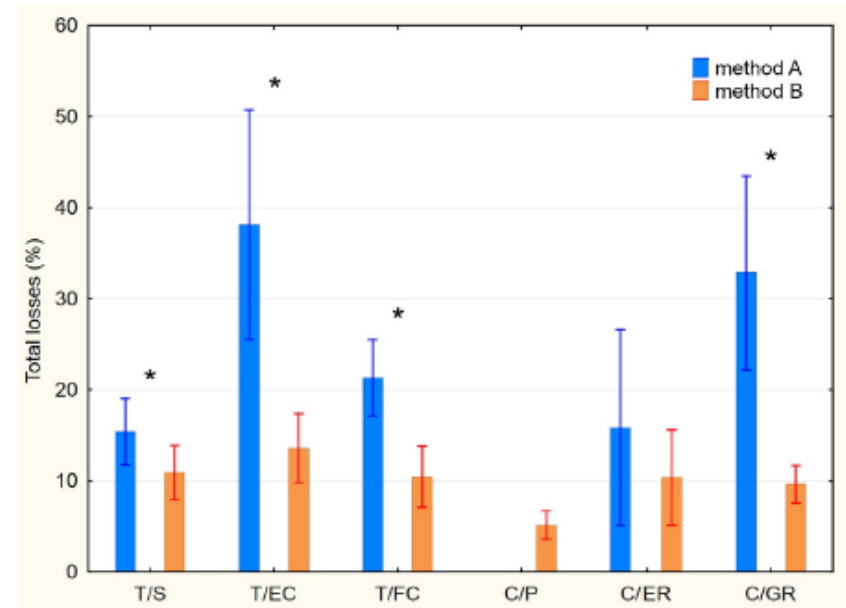




# Léky přes NGS

- ▶ způsob drcení a rozpouštění
  - ztráty až 50 %
- ▶ společné drcení léků
  - degradace pantoprazolu
- ▶ interakce s enter. výživou
  - fenytoin, vorikonazol?
- ▶ retardované formy a drcení
  - např. metoprolol 25 mg á 6 h
- ▶ vhodné roztoky a kapky

Ruzsíková A, Int J Pharm 2015  
[nepublikovaná data]



# Kazuistika

- ▶ 74-letý muž po 20-minutové KPR
- ▶ 80 kg, bez jaterní dysfunkce
- ▶ 3. den na ICU – po vysazení sedace myoklony

dávka	dávkování
i.v.	
valproát (Orfiril) 2400mg/100ml FR i.v. na 30 min	17
NGS	
valproát (Convulex) gtt. 600mg=2ml	19 – 01 – 07 – 13
<del>Depakine Chrono 500mg 2 tbl</del>	<del>19 – 07</del>

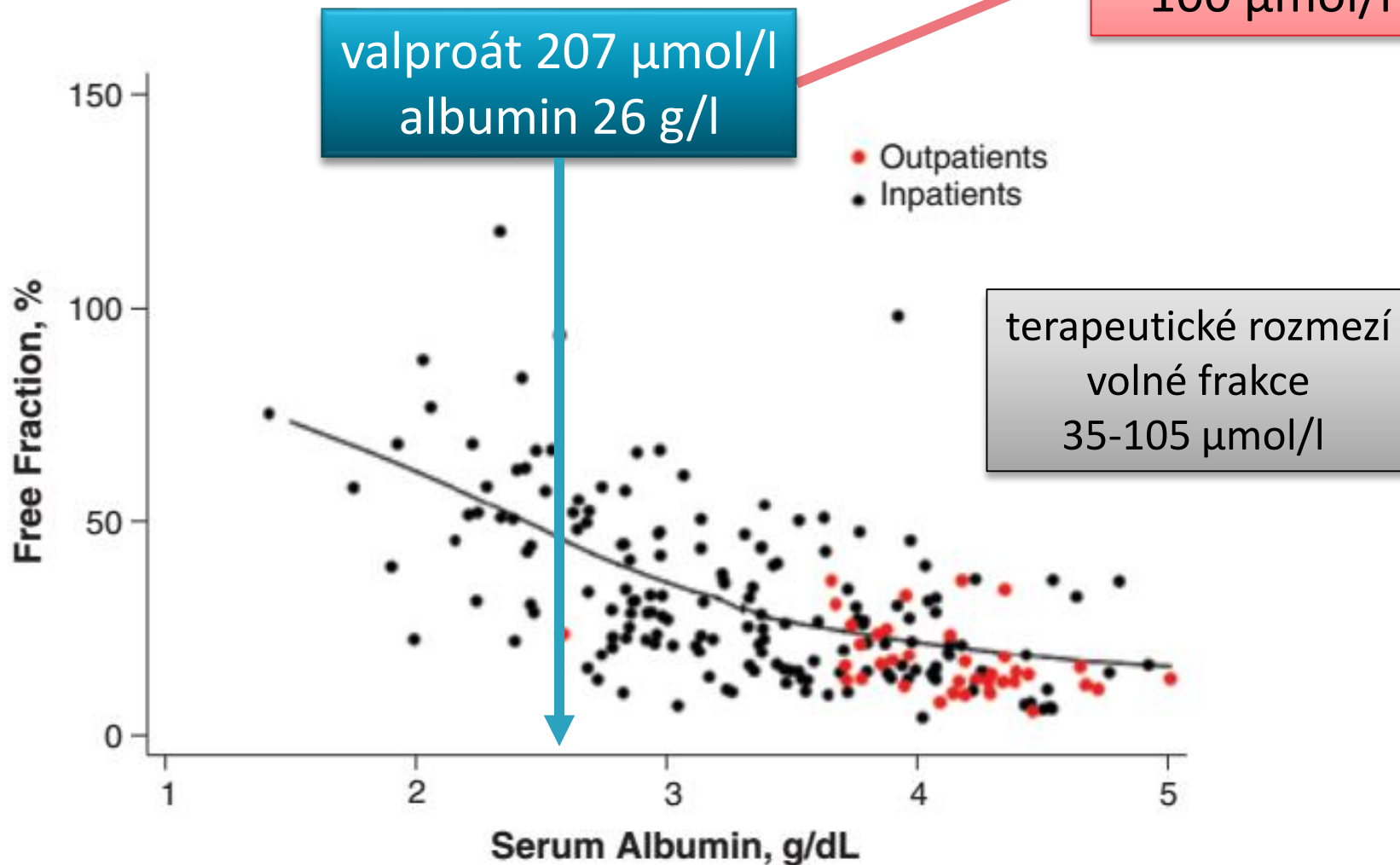
# TDM

- ▶ po 37 hodinách sérová hladina valproátu (VPA)
  - terapeutické rozmezí 350 – 700  $\mu\text{mol/l}$
  - změřeno 207  $\mu\text{mol/l}$

**účinná je jen volná frakce**

- ▶ vazba VPA na proteiny > 90%, ale ne u kriticky nemocných...
  - klesá při vyšší hladině
  - kompetice: triglyceridy, ASA, ...
  - korekce na albumin
  - medián (rozsah) volné frakce 48 (15 – 89) %

# Vazba na proteiny

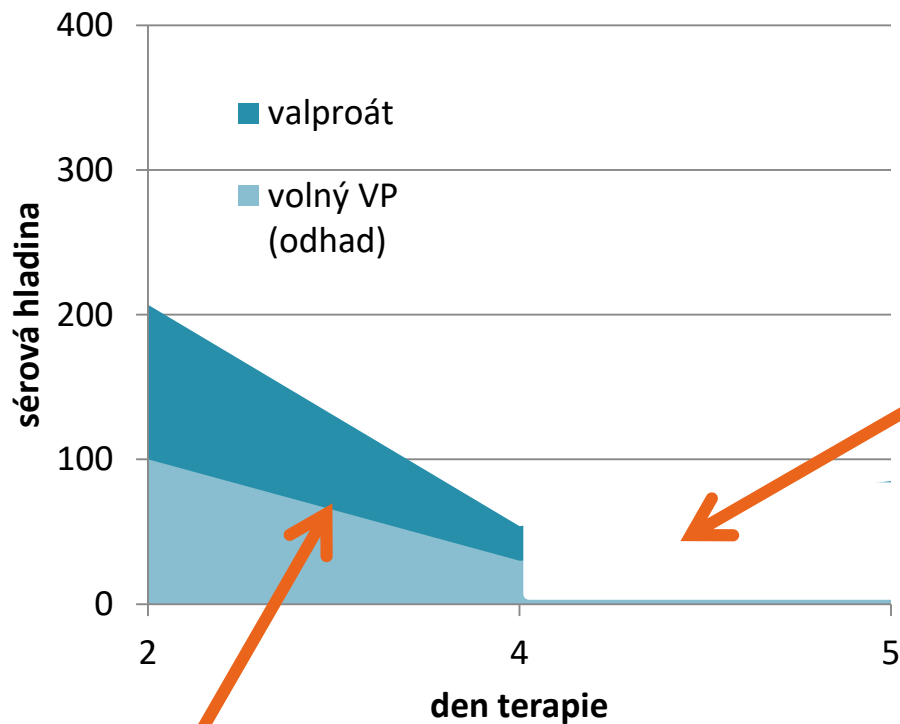


- ▶ 6. den komplikace: respirační infekce
- ▶ v krku a TA Enterobacter AmpC+

dávka	dávkování
meropemem 1g/100ml FR i.v. na 1h	11 (LD)
meropemem 1g/100ml FR i.v. na 3h	12 – 18 – 24 – 06

dávka	dávkování
NGS	
valproát (Convulex) gtt. 600mg=2ml	13 – 19 – 01 – 07

- ▶ 7. den opět myoklony, kontrolní hladina valproátu ...



meropenem

navýšení dávky  
na 4x 900mg

**interakce valproát – karbapenemy**  
brání dekojugaci valproát-glukuronidu  
→ ↑ eliminace → ↓ hladiny o 50-80%  
přetrvává , nelze řešit ↑ dávky

# Proč chtít klinického farmaceuta?

## optimalizace farmakoterapie

- ▶ rutinní kontrola preskripce
- ▶ konzultace
- ▶ tvorba lokálních doporučení
- ▶ vzdělávání
- ▶ výzkum
- ▶ *stačí částečný úvazek*

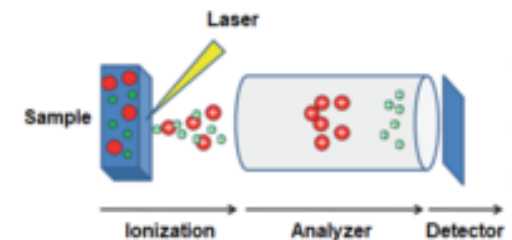


### Oblasti:

- dávka, délka podání
- úprava dávky při orgánové dysfunkci a mimotělních metodách
- volba lékové formy a/nebo ředění
- therapeutic drug monitoring (TDM)
- interakce
- inkompatibility

# Otázky pro klin. mikrobiologa

- ▶ jaké patogeny?
  - výsledky v NIS během dne, při ranní vizitě chybí...
- ▶ jsou původcem infekce?
  - ... nebo jen kolonizace
- ▶ léčit a čím? (*volba ATB*)
  - lokální epidemiologie
  - in vitro účinnost (MIC)
  - průnik do místa infekce
  - toxicita, ...
- ▶ další metody záchytu?
  - MALDI TOF, PCR, antigeny, sérologie, ...





# Jakou (ideální) formou?

- ▶ denní vizita u lůžka
  - odpoledne – dostupné nové výsledky
  - klinická relevance nálezu
  - terapie pro konkrétního pacienta
    - šok, orgánová dysfunkce, RRT, ...
- ▶ pravidelné přehledy
  - patogeny a citlivost na ATB na ICU a v nemocnici
  - kolik PSAE na ICU je rezistentních na piperacilin, ceftazidim, ... ?



## Situace ve FNUSA:

- tel. hlášený hemokultury a epidemiologicky významné kmeny
- telefonické konzultace denně 10 – 12 h
- schvalování vázaných ATB



