

MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

ANESTEZIOLOGICKO-RESUSCITAČNÍ KLINIKA

FAKUTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

Změny farmakokinetiky u nemocných v intenzivní péči

HABILITAČNÍ PRÁCE

MUDr. Pavel Suk, Ph.D.

Brno 2020

Poděkování

Chtěl bych poděkovat své manželce Olze za trpělivost a oporu v mých pracovních aktivitách. Dále děkuji svým kolegům a zvláště prof. Šrámkovi za vedení a podporu od mých profesionálních začátků. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat všem pacientům, kteří se výzkumu zúčastnili.

Obsah

1	Úvod	4
1.1	Absorpce léčiv	4
1.1.1	Enterální podání	4
1.1.1.1	Lékové formy pro podání sondou	5
1.1.1.2	Ztráty při podání sondou	6
1.1.1.3	Vliv porušení lékové formy (drcení tablet a pelet)	7
1.1.1.4	Ovlivnění absorpce enterální výživou nebo stravou	8
1.1.1.5	Změny v gastrointestinálním traktu u kriticky nemocných.....	9
1.1.1.6	First-pass effect	10
1.1.2	Intramuskulární podání	10
1.1.3	Subkutánní podání	11
1.2	Distribuce a vazba na plazmatické proteiny	12
1.2.1	Volná frakce antibiotik	14
1.2.2	Volná frakce antiepileptik.....	15
1.3	Metabolismus a exkrece	16
1.3.1	Změny tělesné teploty	16
1.3.2	Jaterní dysfunkce	17
1.3.2.1	Dynamické funkční testy jater	19
1.3.2.2	Aktivace proléčiv	20
1.3.3	Renální dysfunkce.....	21
1.3.3.1	Stanovení glomerulární filtrace.....	22
1.3.3.2	Vliv renální insuficience na dávkování.....	22
1.3.3.3	Vliv renálních eliminačních metod	24
1.3.3.4	Clearance léčiv u kontinuálních eliminačních metod (CRRT)	25
1.3.3.5	Clearance léčiv při intermitentní hemodialýze (IHD).....	28
1.3.3.6	Augmentovaná renální clearance	29

2	Komentované práce	33
2.1	Snížená biodostupnost a protidestičkový účinek vysokých dávek klopido­gre­lu u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci	33
2.2	Kvantitativní analýza ztrát léčiv při podání nasogastrickou sondou	37
2.3	Srovnání farmakokinetiky subkutánně a intravenózně podaných profylaktických dávek nadroparinu u kriticky nemocných pacientů na vasopresorech.....	42
2.4	Srovnání parenterálně a enterálně podávaného valproátu u kriticky nemocných.....	46
2.5	Léčba vankomycinem a její ovlivnění renální dysfunkcí a eliminačními metodami	49
3	Komentář	53
4	Commentary	55
5	Seznam zkratk.....	57
6	Literatura	58

1 Úvod

Tato habilitační práce je souborem šesti komentovaných prací doplněných úvodem, který shrnuje aktuální poznatky o farmakokinetice u kriticky nemocných pacientů. Navazuje komentář v českém a anglickém jazyce a seznam literatury.

Farmakoterapie, i přes dnes již standardně užívané metody jako umělá plicní ventilace či mimotělní oběh, zůstává základní a nejčastější léčebnou intervencí u nemocných v intenzivní péči. Z pohledu farmakokinetiky lze u těchto nemocných očekávat změny ve všech jejich fázích – během absorpce, distribuce, metabolismu i exkrece léčiva. Kromě orgánové dysfunkce, otoků, či užití vazoaktivních léků do farmakokinetiky zasahují i mimotělní metody – především náhrada funkce ledvin. Protože většina farmakokinetických dat je získána od zdravých dobrovolníků nebo relativně stabilních pacientů, jsou možnosti jejich extrapolace na kriticky nemocné pacienty omezené. Ačkoliv jsou těmito skutečnostmi ovlivněny prakticky všechny skupiny léků, největší riziko u kriticky nemocných představují farmakokinetické odchylky antibiotik a dalších antiinfekčních léků, antitrombotik a antiepileptik. Cílem toho komentáře je popsat a na příkladech demonstrovat odchylky farmakokinetiky u kriticky nemocných pacientů a zasadit provedený výzkum do širšího kontextu.

1.1 Absorpce léčiv

Absorpce léčiv je proces, při kterém se léčivo dostává do systémové cirkulace. U kriticky nemocných je preferovanou cestou intravenózní podání, protože zajistí 100% biodostupnost (léčivo je podáno přímo do krve) a okamžitý účinek. Ne všechny látky jsou vhodné či dostupné pro intravenózní podání; další nevýhodou je riziko infekce a často i vyšší cena. Proto i v intenzivní péči je řada léčiv podávána nejpřirozenější cestou – enterálně.

1.1.1 Enterální podání

Enterální podání je nejpřirozenější a nejužívanější vstupní cesta léčiv do organismu. V intenzivní péči je řada situací, které interferují s perorálním příjmem. Jedná se především o poruchy vědomí, sedaci, intubaci a poruchy polykání. Z těchto důvodů je pro podání výživy i enterálních léků zaváděna obvykle gastrická (případně jejunální) sonda (dále jen sonda).

U řady „kritických“ léků se obchází problém se sníženou či prodlouženou absorpcí intravenózním podáním. To platí především pro většinu antimikrobiálních látek. Problematické jsou skupiny léků, kde je dostupná jen enterální forma. Prakticky se jedná o řadu léčiv ovlivňující kardiovaskulární systém a antiagregancia, protože nejsou s výjimkou kangreloru dostupná pro parenterální podání.

1.1.1.1 Lékové formy pro podání sondou

Pro podání sondou jsou nejvhodnější tekuté lékové formy (roztoky, sirupy). Účinná látka je v tekutině rovnoměrně distribuována, snadno a přesně se odměřuje a jednoduše se aplikuje sondou bez nutnosti další úpravy. Proto je jejich podání snadné a je spojeno s malými ztrátami. Další poměrně vhodnou lékovou formou pro podání sondou jsou nepotažené tablety. Jsou homogenní, lze je drtit na prášek, který se následně rozpustí v tekutině. Přesto se často jedná o off-label postup.

Naopak nevhodné jsou retardované lékové formy (slow-release, modified-release, extended-release, ...), protože drcením tablety (nebo otevřením tobolky a případným drcením pelet) dochází k narušení systému postupného uvolňování účinné látky. Výsledkem je absorpce podobná neretardované formě. O možné závažnosti svědčí i kazuistika, kdy podání nadrceného nifedipinu s prodlouženým uvolňováním současně s labetalolem vedlo k bradykardii, srdeční zástavě a úmrtí [1]. Ideální je se těmito lékovými formami vyhnout. Pokud je jejich podání nezbytné, je vhodné postupovat jako by lék neměl řízené uvolňování a podávat menší dávky v kratších intervalech.

Enterosolventní obal (tablety/tobolky) je rozpustný v alkalickém prostředí, proto prochází žaludkem neporušený, a rozpouští se a uvolňuje účinnou látku až v tenkém střevě. Důvodem pro jeho užití může být ochrana účinné látky od kyselého prostředí v žaludku (např. deaktivace acidolabilních inhibitorů protonové pumpy). Narušení obalu představuje riziko deaktivace účinné látky v žaludku, které lze teoreticky překlenout použitím jejunální sondy. Jako alternativní přístup je možné použít bikarbonátový pufr, který ochrání acidolabilní účinnou látku (např.esomeprazol) v žaludku a dokonce vede k rychlejšímu nástupu a vyššímu pH v žaludku než intravenózní podání [2]. Druhou možností je protekce žaludeční sliznice proti účinku léku (např. Vasopirin – enterosolventní tableta obsahující kyselinu acetylsalicylovou). V tomto případě narušení lékové formy zruší protektivní účinek na žaludek, ale neovlivní biodostupnost účinné látky.

Volba vhodné lékové formy je doménou klinických farmaceutů. Z jejich strany je problematice věnována adekvátní pozornost, proto byla vytvořena Pracovní skupina pro podání léčiv sondou České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP [3]. Na webových stránkách jsou doporučení pro jednotlivé účinné látky. Tato problematika je extenzivně zpracována i v zahraničí – například britská doporučení lze nalézt ve volně dostupné knize Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes [4].

1.1.1.2 Ztráty při podání sondou

Na ztráty před dosažením žaludku nebo střeva má vliv zvolená léková forma a způsob přípravy (drcení a rozpuštění) pro podání sondou. Dvě in-vitro studie naší skupiny, které se danou problematikou zabývají, jsou detailně popsány v oddíle 2.2.

Recentní australská studie [5] porovnávala 24 různých zařízení na drcení nepotahovaných tablet – konkrétně 500 mg paracetamolu. Průměrná ztráta při drcení byla 5,8 % při „vyklepání“ prášku z drtícího zařízení a jen u dvou zařízení byla ztráta větší než 10 %. To značí, že jednoduché tablety mají při drcení jen malé ztráty (dle lékopisu je povolena odchylka obsahu účinné látky v 1 tabletě/tobolce méně než 15 % předepsané hmotnosti). Polovina zařízení umožnila vypláchnutí vodou, které vedlo k průměrným ztrátám 24,2 % (rozsah od 6 % do 42,5 %). Druhý výplach snížil průměrnou ztrátu na 4,2 % (rozsah 0,5 až 10,4 %), což potvrzuje důležitost dvojího vypláchnutí pro minimalizaci ztrát.

Ztráty tikagreloru při drcení, výplachu hmoždíře vodou a podání přes sondu jsou do 3 % [6]. Na excelentním výsledku se nepochybně podílí fakt, že hmoždíř byl vyplachován 3krát 50 ml vody a všechny dávky podány přes sondu, což je pro rutinní klinické užití nepraktické.

Přestože je doporučeno drtit a podávat každý lék zvlášť, klinická praxe se často liší a léky jsou připravovány a podávány sondou společně [7]. Rozpuštění více léků ve vodě vede ke vzniku suspenze s neznámým pH, což může vézt k interakcím či inaktivaci. Známa je degradace chinaprilu v roztocích s pH nad 6,5 [8]. Naše skupina prokázala, že pantoprazol je inaktivován v kyselém prostředí, které vzniká při současném rozpuštění s kyselinou acetylsalicylovou nebo klopidogrelem, což jsou běžné kombinace u kriticky nemocných (nepublikovaná data).

U některých léků byly zaznamenány významné ztráty při průchodu sondou; pravděpodobným vysvětlením je vazba na povrch sondy. To bylo prokázáno pro amiodaron, kde ztráta dosahovala 30 % [9] nebo warfarin s 35% ztrátou [10].

1.1.1.3 Vliv porušení lékové formy (drcení tablet a pelet)

Všechny tablety a obsah některých tobolek (pelety) musí být před podáním sondou rozdrceny. Případné ztráty při přípravě byly popsány v předchozí kapitole, dále bude popsán vliv drcení na farmakokinetické parametry.

Typickým příkladem je podání blokátorů ADP receptorů trombocytů u pacientů s akutním koronárním syndromem komplikovaným poruchou vědomí, kdy pacienti nemohou spolknout celé tablety. Parenterální forma není s výjimkou kangreloru dostupná, proto je nutné podání drceného léku přes sondu.

První práce na zdravých dobrovolnících prokázala, že užití sytící dávky 300 mg klopidoogrelu ve formě drcených tablet podaných přes sondu vedlo ke zkrácení času od podání do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) ze 70 na 44 minut a zvýšení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) o 80 % (měřen inaktivní metabolit) ve srovnání s užitím celých tablet per os [11]. Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace za 24 h (AUC_{0-24h}), která odpovídá biodostupnosti, však nebyla ovlivněna. U pacientů se akutním infarktem myokardu bylo zkoumáno podání nasycovací dávky 60 mg prasugrelu (CRUSH study): T_{max} byl zkrácen z 3 na 0,8 hodiny a C_{max} byla o 80 % vyšší při užití drcených tablet, ale AUC za 24 h se znovu nelišila [12]. Farmakokinetická analýza byla doplněna hodnocením farmakodynamiky – konkrétně aktivity trombocytů při stimulaci pomocí ADP (VerifyNow P2Y12 test): došlo k vyšší inhibici trombocytů za 0,5, 1, 2 a 4 hodiny; výsledky za 6 a 24 hodin se již významně nelišily. To dokazuje, že časnější nástup plazmatických hladin vede k rychlejší inhibici trombocytů.

Metaanalýza 5 studií zahrnujících 361 pacientů srovnávala drcenou nebo rozkousanou nasycovací dávku tikagreloru (180 mg) se stejnou dávkou v celých tabletách [13]. Primárním cílem bylo ovlivnění inhibice destiček hodnocené opět pomocí VerifyNow P2Y12 testu. V intervenční skupině byla 1 h po podání tikagreloru reaktivita destiček významně (o 59 PRU) nižší. Přesto je rozkousání tablet v recentních doporučeních Evropské kardiologické společnosti pro léčbu STEMI doporučeno jen pro aspirin a ne pro inhibitory ADP receptorů [14], pravděpodobně z důvodu absence dat potvrzujících lepší klinický výsledek. Naopak rozkousání tablet s acetylsalicylovou kyselinou je Evropskou kardiologickou společností doporučeno [14], protože vede k rychlejšímu nástupu účinku. Pro nestabilní pacienty je však běžně dostupná také intravenózní forma.

V případě podání drcených tablet amiodaronu přes sondu byla zmíněna významná vazba na materiál sondy (35), kdy biodostupnost ve srovnání s užitím celých tablet klesla o 70 % [9]. To potvrdila i studie u pacientů v pooperačním období [15], kdy sérové hladiny amiodaronu podávaného sondou dosahovaly jen cca 1/3 hladin naměřených ve skupině s perorálním užitím a u poloviny nemocných se sondou nebyl amiodaron v séru detekován vůbec. Na základě těchto studií je vhodné se podání amiodaronu přes sondu vyhnout, nebo v případě nutnosti navýšit dávku a sledovat sérové hladiny.

U vorikonazolu drcení tablet vedlo ke zrychlení absorpce (T_{max} 0,5 proti 1,5 h), ale ostatní farmakokinetické parametry nebyly ovlivněny [16]. Dále byl studován vliv podání sondou u řady léků, ale jejich užití je spojené převážně s pacienty s dlouhodobou poruchou příjmu potravy než s nemocnými v intenzivní péči.

1.1.1.4 Ovlivnění absorpce enterální výživou nebo stravou

Dalším omezením je současné podávání enterální výživy. Kromě běžného, ale nefyziologického kontinuálního podání se liší i její složení od běžné stravy, se kterou je biodostupnost léků běžně testována. Typickým příkladem je fenytoin, u kterého je popsáno významné snížení biodostupnosti a téměř nepredikovatelné hladiny při podání sondou při současné enterální výživě [17], ačkoliv tučné jídlo biodostupnost neovlivnilo [18]. Pravděpodobným vysvětlením je vazba fenytoinu na komponenty enterální výživy – pravděpodobně proteiny a kalciové soli. Ani 2hodinová přestávka ve výživě před a po podání spolehlivě nezlepší absorpci, proto jedinou možností, jak se interakci vyhnout, je jeho intravenózní podání. Nejasná je i situace u vorikonazolu, kde současné podání s jídlem snižuje biodostupnost o 22 %. Na kazuistice byl demonstrován případ, kdy enterální výživa snížila biodostupnost vorikonazolu tak, že plazmatické hladiny nebyly měřitelné [19]. V některých nemocnicích proto není současné podání vorikonazolu s enterální výživou povoleno a je nutné užití intravenózní formy. Kromě vyšší ceny je další limitací intravenózní formy kumulace sodné soli sulfobutoxybetadexu (SBECD) u pacientů s renálním selháním.

U některých lipofilních látek současné podání se stravou biodostupnost naopak zlepšuje. Příkladem mohou být tablety amiodaronu, kdy tučná snídaně zvýšila C_{max} 3,8krát a AUC 2,4krát při současném zrychlení absorpce (T_{max} 4,5 vs. 7,1 h) [20].

Vliv enterální výživy byl zkoumán i na zdravých dobrovolnících. Biodostupnost nebyla ovlivněna v případě moxifloxacinu [21] a suspenze linezolidu [22]. Bohužel, pro

většinu jednotlivých léčiv nejsou studie hodnotící kompatibilitu s enterální výživou dostupné. Je třeba zmínit, že časná enterální výživa zlepšuje funkci střeva, a tím může přispět k lepší biodostupnosti léků.

1.1.1.5 Změny v gastrointestinálním traktu u kriticky nemocných

Rychlost vyprazdňování žaludku je zpomalena u většiny kriticky nemocných, často je oslabena i peristaltika střev. Významný podíl mají opioidy, které jsou součástí léčby většiny ventilovaných či chirurgických pacientů. Komplikovanější situace je u alfa₂-agonistů, kde klonidin (dávka 300 µg) neovlivnil rychlost vyprazdňování žaludku ani dobu průchodu střevem [23], ale podání kontinuální infúze dexmedetomidinu prodloužilo oba parametry. Kromě potenciálních rozdílů mezi oběma látkami hraje nepochybně roli i dávka. Vzhledem k tomu, že nejčastěji se užívá nasogastrická sonda a většina léčiv se resorbuje v tenkém střevě, lze očekávat zpomalení nástupu účinku (pokud nepřeváží vliv drcení tablet či pelet). Na druhou stranu jsou běžné i průjmy, které mohou snížit biodostupnost zkrácením času pro absorpci.

U zdravých jedinců je nalačno průtok 3 tepnami (truncus coeliacus, a. mesenterica sup. a inf.), které zásobují splachnickou oblast, asi 25 % srdečního výdeje. Po jídle, kdy dochází ke štěpení a absorpci stravy, se až zdvojnásobí (současně se zvyšuje i srdeční výdej) [24]. To prokazuje, že zajištění funkčnosti zažívacího traktu je energeticky náročné. U oběhově nestabilních pacientů (v šokovém stavu) je dodávka krve a O₂ omezená, a proto dochází k redistribuci krevního zásobení mimo střeva. Krevní zásobení může ovlivnit i volba vazoaktivních látek – užití katecholaminů perfúzi splachniku příliš neovlivňuje, ale vasopresin snižuje prokrvení střeva (průtok ve v. portae) za současného zvýšení průtoku v a. hepatica [25,26].

Běžné je užití inhibitorů protonové pumpy nebo H₂ blokátorů v profylaxi stresového vředu. Důsledkem je zvýšení pH žaludečního obsahu, které snižuje rozpustnost slabých bází, a tím i jejich absorpci. Dle recentního přehledu [27] je takto postiženo jen několik léčiv užívaných v intenzivní péči – digoxin, itrakonazol, ketokonazol, cefuroxim a řada antiretrovirových léčiv.

U kriticky nemocných s enterální výživou byla hodnocena biodostupnost ciprofloxacinu, která dosahovala přibližně 50 % a měla významnou variabilitu [28,29]. Přestože enterálně byly podávány vyšší dávky, je podání sondou potenciálně nespolehlivé. Snížená absorpce byla prokázána i pro oseltamivir, který není dostupný v parenterální formě. U pacientů vyžadujících podporu vasopresory došlo ke zpomalení

resorpce (T_{max} 64 vs. 27 minut) a výraznému zvýšení distribučního objemu proléčiva (139 vs. 74 l) oproti oběhově stabilní skupině [30]. Koncentrace aktivního metabolitu však byly zvýšené v důsledku snížené renální clearance a výrazně překračovaly koncentrace nutné k inhibici neuraminidázy, proto dávkování 75 mg po 12 h bylo dostatečné u všech sledovaných pacientů. Naopak flukonazol má u stejné skupiny nemocných dobrou biodostupnost [31] a orální podání je asi 10krát levnější.

Specifická je skupina pacientů po kardiopulmonální resuscitaci (KPR). Kromě mírné terapeutické hypotermie, která způsobuje dysfunkci gastrointestinálního traktu, trpí pacienti po KPR často oběhovou nestabilitou s poklesem perfúze orgánů a rozvíjí se u nich ischemicko-reperfúzní poškození. Všechny uvedené děje mohou negativně ovlivnit absorpci léčiv. Biodostupnost a účinnost klopidogrelu a dalších blokátorů ADP receptorů trombocytů u nemocných po KPR je analyzována v části 2.1.

Dále jsme se zaměřili na biodostupnost enterálně podávaného valproátu převážně u pacientů po KPR s post-hypoxickým poškozením CNS, která je popsána v části 2.4.

1.1.1.6 First-pass effect

First-pass efektem se označuje eliminace léku v játrech (nebo v menší míře i ve střevě) před dosažením systémové cirkulace po enterálním podání. Pro léky se střední a vysokou jaterní extrakcí za normálních podmínek first-pass efekt výrazně snižuje biodostupnost. Při jaterní dysfunkci ale dochází ke snížení jaterní eliminace, což vede k vyšší biodostupnosti. Dále dochází ke zpomalení jaterní eliminace. Výsledkem jsou zvýšené plazmatické hladiny s nutností redukce dávek – např. u carvedilolu stoupá biodostupnost u pacientů s jaterní cirhózou průměrně 4,4krát [32], ale ovlivněny jsou i další betablokátory (labetalol, metoprolol, propranolol), kalciové blokátory (verapamil, nifedipin), morfin a midazolam [33]. Jak významný je tento fenomén u pacientů s jaterní dysfunkcí v kritickém stavu není zřejmé.

1.1.2 Intramuskulární podání

Intramuskulární podání je v intenzivní péči výjimečné. Pro vyšší riziko krvácení a infekce, ale i pro značné nepohodlí pro pacienta, bylo nahrazeno intravenózní nebo subkutánní cestou. Jedinou nepochybnou indikací je léčba intramuskulárním adrenalinem při časném anafylaktickém šoku, protože při subkutánním podání dochází ke zpomalení absorpce v důsledku adrenalinem vyvolané vazokonstrikce podkoží.

Pro ostatní léčiva existuje obvykle vhodnější cesta – vitamíny (např. thiamin) lze podávat intravenózně, opioidy zase subkutánně.

1.1.3 Subkutánní podání

Subkutánní podání léků je jednoduché, minimálně bolestivé (při objemu do 1 ml) a zajišťuje postupnou absorpci. Přestože se jedná o parenterální podání, může mít kritické onemocnění vliv na biodostupnost léčiva.

Asi nejčastěji subkutánně podávanou skupinou léků jsou nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins, LMWH). Profylaktické podání LMWH u kriticky nemocných pacientů bylo shrnuto v přehledovém článku zahrnujícím 18 studií [34]. Dosažená špičková anti-faktor Xa (anti-Xa) aktivita byla variabilní a často nedosahovala doporučených hodnot pro profylaxi (0,2–0,4 IU/ml). Také údolní anti-Xa aktivita byla při dávkování 1x denně obvykle nedostatečná (tj. <0,1 IU/ml). Oba údaje svědčí pro sníženou biodostupnost subkutánně podaných LMWH u pacientů v intenzivní péči.

Nejdůležitější faktor, který může absorpci LMWH negativně ovlivnit, je pravděpodobně zhoršené prokrvení podkožní tkáně u pacientů s nízkým srdečním výdejem či s podporou vasopresory. Toto téma je rozpracováno v části 2.3.

Kromě oběhové nestability může absorpci ovlivnit i prodloužení difúzní vzdálenosti při edému. Vliv významných otoků (váhový přírůstek více než 10 kg) na biodostupnost 30 mg subkutánně podaného enoxaparínu byl zkoumán u kriticky nemocných traumatických pacientů [35]. Biodostupnost hodnocená pomocí AUC_{0-12h} anti-Xa aktivity byla značně variabilní, ale medián se výrazně lišil (0,63 vs. 1,57 IU/ml×h) mezi pacienty s otoky a bez otoků. Naopak biodostupnost dalteparínu se u kriticky nemocných pacientů bez otoků a s otoky významně nelišila [36], byla však nižší než u zdravých dobrovolníků.

Alternativu k LMWH představuje fondaparinux. Biodostupnost jeho profylaktických dávek (2,5 mg subkutánně 1x denně) byla porovnána u pacientů v intenzivní péči s vyšší dávkou vasopresorů a oběhově stabilních [37]. Pacienti s vasopresory měli vyšší špičkové i údolní anti-Xa aktivity, což svědčí o dobré biodostupnosti a nižší clearance.

U ostatních obvykle subkutánně podávaných léků je situace jednodušší. V případě inzulínu je u nestabilních nemocných preferováno kontinuální intravenózní podání, které zajistí 100% biodostupnost a umožní lepší říditelnost (eliminací poločas

intravenózně podaného inzulínu je jen 5,5 minuty [38]). Po stabilizaci a zahájení perorálního příjmu dochází obvykle ke změně způsobu podání na subkutánní. I u inzulínů hrozí snížená biodostupnost – například v případě otoků [39], které jsou v subkutánní fázi kritického onemocnění běžné.

Podobná je situace i s opioidy – intravenózní podání je upřednostněno v akutní fázi onemocnění a subkutánní či perorální podání následně. V doporučeních se vyskytují varování ohledně omezené absorpce při edému, ale práci, která by tento fenomén prokazovala, se nepodařilo dohledat.

1.2 Distribuce a vazba na plazmatické proteiny

Distribuční objem (V_d) je poměr mezi dávkou léčiva v organismu a jeho plazmatickou hladinou. Je závislý na distribuci léčiva do tkání a vazbě na tkáňové struktury vzhledem k vazbě na plazmatické proteiny. V_d je ovlivněn poměrem vody a tukové tkáně v těle, ale také srdečním výdejem a prokrvením jednotlivých orgánů a tkání. U kriticky nemocných často dochází ke zvýšení tělesné vody v důsledku otoků a výpotků při renálním, srdečním nebo jaterním selhání, agresivní tekutinové resuscitaci nebo sepsi se zvýšenou kapilární propustností. Výsledkem je vzestup V_d pro hydrofilní léčiva spojený se snížením plazmatických hladin a rizikem poddávkování, především u hydrofilních antibiotik. Naopak při šokových stavech se sníženým srdečním výdejem dochází k centralizaci oběhu a poklesu perfúze periferních tkání, včetně tukové. Důsledkem může být snížení V_d pro lipofilní léčiva, zvýšení plazmatických koncentrací, a tím i jejich účinku [40]. To je významné hlavně pro krátce působící léčiva – např. propofol, kdy dochází i ke zvýšení volné frakce [41] a mohou být zvýrazněny především kardiovaskulární nežádoucí účinky (např. hypotenze).

Řada plazmatických proteinů plní transportní funkci – váží se na ně lipofilní endogenní látky (např. steroidy) i léčiva. Kyselá a neutrální léčiva se primárně váží na albumin, který je alkalický; při saturaci albuminu se tyto látky váží také na lipoproteiny. Alkalická léčiva se přednostně váží na alfa-1-kyselý glykoprotein (orosomukoid). Kritické stavy jsou často spojeny s hypoproteinémií a hypoalbuminémií. Kromě poruchy proteosyntézy při jaterní dysfunkci se na něm podílí např. malnutrice, sepse nebo tekutinová resuscitace. Normální sérová hladina albuminu je 35–53 g/l, ale u kriticky nemocných často klesá pod 25 g/l. Naopak hladina alfa-1-kyselého glykoproteinu, který patří mezi proteiny akutní fáze, se v kritickém onemocnění zvyšuje

[41], což může snížit volné koncentrace, a tím i účinek alkalických látek (např. opioidy).

Nedostatek vazebných míst především při hypoalbuminémii snižuje vazbu léčiv na plazmatické proteiny, a tím se zvyšuje volná frakce léčiva (f_u). Důsledkem vyšší volné koncentrace je i větší průnik do tkání, který zvyšuje distribuční objem. Naopak frakce vázaná na plazmatické proteiny (f_b) představuje „depo“, kam se část léčiva po intravenózním podání nebo absorpci naváže a po poklesu volné plazmatické hladiny dochází k opětovnému uvolňování. Tato dynamická rovnováha částečně stabilizuje volnou plazmatickou hladinu. Zvláště u léčiv s vysokou vazbou na proteiny může změna volné frakce významně ovlivnit volnou – farmakologicky aktivní – koncentraci.

Nejzkoumanějším druhem léčiv jsou antimikrobiální přípravky, protože zvláště u kriticky nemocných se často jedná o život zachraňující terapii bez možnosti klinického sledování účinnosti. Přehled vazby většiny antibiotik a antimykotik na plazmatické bílkoviny lze najít v přehledném článku Marty Ulldemolins [42], i když údaje od pacientů v intenzivní péči se často liší (vyšší volná frakce).

Porovnání distribučních objemů u kriticky nemocných s referenční populací pro beta-laktamová antibiotika je zpracováno v systematickém přehledu Gonçalves-Pereiry et al. [43]. Přestože jsou hodnocena antibiotika s nízkou až střední vazbou na proteiny, dochází průměrně k cca dvojnásobnému zvýšení V_d se značnou variabilitou jak mezi účinnými látkami, tak mezi jednotlivými studiemi. Vzestup V_d sníží dosahované celkové C_{max} , ale je většinou doprovázen zvýšením clearance (CL), proto se eliminační poločas ($t_{1/2} = \ln 2 \times V_d / CL$) příliš nemění nebo je dokonce prodloužený [42].

V případě beta-laktamů s vysokou vazbou na proteiny (> 80 %) je situace analogická – dominuje zvětšení distribučního objemu a vzestup clearance. U kriticky nemocných s hypoalbuminémií [44] dosahovala celková C_{max} ertapenemu jen 1/3 hladin u zdravých dobrovolníků, AUC byla snížena na polovinu, ale v důsledku dvojnásobné clearance se eliminační poločas výrazně nezměnil.

Ze skupiny aminoglykosidů je nejvíce dat pro amikacin. Jeho distribuční objem se pohybuje ve studiích u kriticky nemocných v rozmezí 0,36–0,47 l/kg [45,46] oproti 0,28 l/kg u zdravých dobrovolníků (dle SPC – souhrn údajů o přípravku, anglicky summary of product characteristics). Ačkoliv má amikacin nízkou vazbu na plazmatické proteiny, prokázala se pozitivní závislost C_{max} na koncentraci albuminu (nižší albumin vede ke zvětšení V_d) a negativní korelace s clearance [45], která je především závislá na kreatininové clearance (CL_{CR}). Vzhledem k tomu, že se jedná o skupinu antibiotik,

jejichž účinnost je závislá na poměru C_{max} a minimální inhibiční koncentrace (C_{max}/MIC), je třeba adekvátně ke změně V_d navýšit i dávku. Dle populačního farmakokinetického modelu je potřebná dávka amikacinu 25 mg/kg a pro rezistentní patogeny dokonce 35 mg/kg, s následným prodloužením dávkovacího intervalu nad 24 h pro omezení toxicity [47].

Příkladem lipofilního antibiotika je tigeicyklin, jehož V_d u kriticky nemocných je spíše snížený – 5,7 l/kg proti 7–9 l/kg dle SPC [48]. Nicméně dosažení farmakodynamického cíle – definovaného jako AUC/MIC – je i při dvojnásobném dávkování proti SPC (tj. 1. dávka 200 mg, dále 100 mg po 12 h) obtížné, zvláště v případě infekcí měkkých tkání. Příčinou však nejsou změny farmakokinetiky, ale vyšší MIC bakterií a požadavky na poměr AUC/MIC .

1.2.1 Volná frakce antibiotik

Většina studií prokazujících významný vzestup V_d u kriticky nemocných hodnotila celkovou plasmatickou koncentraci (včetně na proteiny vázané složky) a ne přímo volnou frakci [42], která se účastní distribuce do tkání, je zodpovědná za farmakologický účinek a z větší části se podílí i na eliminaci. Proto se nabízí hypotéza, že vzestup V_d při zachování stejné dávky vede k poklesu celkové plasmatické koncentrace, ale při nižší vazbě na proteiny nemusí být volná (účinná) koncentrace významně ovlivněna.

Pro piperacilin bylo prokázáno, že u kriticky nemocných jsou ve srovnání se zdravými dospělými významně zvýšené jak V_d (25,0 l vs. 10,4 l), tak i clearance (17,2 l/h vs. 11,3 l/h) [49]. Naměřená nižší vázaná frakce $9 \pm 7 \%$ (proti standardně udávaným 20–40 %) vysvětluje jen malou část těchto změn [50]. Je zajímavé, že vazba na proteiny nebyla ovlivněna celkovou bílkovinou, hladinou albuminu ani alfa-1-kyselého glykoproteinu. Významné zvýšení volné frakce a V_d je kompenzováno vzestupem clearance, proto se výsledný eliminační poločas cca 1 h významně neliší od údajů v SPC (0,7 až 1,2 h).

Látkou s vysokou vazbou na bílkoviny je ceftriaxon, alespoň u zdravých dobrovolníků. U kriticky nemocných je volná frakce výrazně vyšší 33 % (rozpětí mezi kvartily 20–45 %), zvláště u pacientů s hyperbilirubinemií a renálním poškozením (vypočítanou $CL_{CR} < 60$ ml/min) [51]. Zvýšení distribučního objemu snížilo C_{max} , ale prodloužilo eliminační poločas a vyšší volná frakce zajistila dostatečné volné údolní koncentrace, i když požadovaná volná koncentrace 1 mg/l byla velmi benevolentní.

Vzhledem k technickým obtížím (např. ovlivnění teplotou) je měření volných frakcí obvykle klinicky nedostupné, proto byly porovnány měřené a vypočtené volné hladiny sedmi beta-laktamových antibiotik. Výpočet probíhal na základě známých volných frakcí jednotlivých antibiotik a celkových hladin. S rostoucí vazbou na proteiny spolehlivost výpočtu volné hladiny klesala [52], proto lze výpočet použít jen pro nízkce vázaná antibiotika, kde má však menší význam.

Koncentrace volné frakce vankomycinu je závislá především na celkové hladině a není ovlivněna sérovými proteiny [53]. Naměřená volná frakce se pohybovala kolem 70–75 %, což je na horní hranici uváděného rozmezí 40–70 %.

1.2.2 Volná frakce antiepileptik

Další významně ovlivněnou skupinou jsou antiepileptika – z pohledu distribuce konkrétně valproát a fenytoin, protože mají vysokou vazbu na plazmatické proteiny.

Volná frakce valproátu je závislá především na plazmatické hladině albuminu [54–56], ale také na celkové koncentraci valproátu. Příčinou je saturovatelná vazba na proteiny v horní části terapeutického rozmezí, proto se s rostoucí celkovou koncentrací valproátu zvyšuje jeho volná frakce [57,58]. Dále dochází ke kompetici o vazebná místa s volnými mastnými kyselinami a triglyceridy, kyselinou acetylsalicylovou, uremickými látkami, bilirubinem, furosemidem a fenytoinem. Volná frakce je významně vyšší u hospitalizovaných pacientů než ambulantních (28,8 % versus 15,5 %) [55]. V sérii 15 pacientů v intenzivní péči byla naměřená volná frakce dokonce 48 % (rozsah 15–89 %) [59]. Korelace mezi celkovou hladinou a volnou frakcí, podobně jako mezi volnou frakcí a hladinou albuminu, byla slabá [58,59]. Proto snaha o dosažení terapeutických celkových koncentrací může být nebezpečná, jelikož volná frakce může i několikrát přesáhnout doporučené rozmezí 5–15 mg/l (35–105 $\mu\text{mol/l}$). Na základě vztahu celkové koncentrace valproátu a sérového albuminu byla vyvinuta rovnice pro výpočet volné koncentrace [58], ale vzhledem k vysoké variabilitě hrozí v konkrétním případě značná odchylka. Přesto je vhodné při úpravě dávkování k vypočítané volné koncentraci přihlížet. Jedinou spolehlivou možností je měření volné frakce, které však není běžně dostupné. S nižší vazbou na proteiny pravděpodobně souvisí i vzestup V_d valproátu u kriticky nemocných (0,68 vs. 0,35 l/kg) [60]. Nicméně případné navýšení sytící dávky může být vzhledem k vyšší volné frakci zavádějící a hrozí dosažení toxické volné hladiny.

Podobná je situace s fenytoinem, který má také vazbu na albumin přes 90 %, ale navíc i nelineární kinetiku a dlouhý eliminační poločas. Pacienti s vyšší závažností onemocnění (hodnoceno APACHE II skóre) měli vyšší volnou frakci ($8 \pm 4 \%$ vs. $5 \pm 1 \%$) fenytoinu. Vzhledem k nižšímu rozptylu vazby na bílkoviny je možnost výpočtu volné koncentrace spolehlivější. Původní rovnice Winter-Tozera byla modifikována, což zlepšilo odhad u stabilních nemocných, ale pro kriticky nemocné je chybovost stále významná [61]. Recentně byla navržena nová úprava pro kriticky nemocné pacienty, která snížila průměrnou odchylku volné hladiny z 0,86 na 0,11 mg/l [62]. Vzhledem k tomu, že měření volné frakce není běžně dostupné, je vhodné výpočet volné koncentrace zohlednit.

Z dalších léků užívaných v intenzivní péči má vysokou vazbu na plazmatické proteiny např. furosemid, spironolakton, acetazolamid, nízké dávky kyseliny acetylsalicylové, warfarin, midazolam nebo propofol. Dále může hypoalbuminémie zvýraznit kompetici o vazebná místa na bílkovinách, a to jak endogenních látek (bilirubin, volné mastné kyseliny, urea), tak látek exogenních (kyselina acetylsalicylová, furosemid, valproát, fenytoin, cefazolin, cefoperazon, warfarin). Výsledkem je další navýšení volné frakce postižených látek.

1.3 Metabolismus a exkrece

S výjimkou některých látek – například sukcinylcholinu a mivakuria metabolizovaných sérovou butyrylcholinesterázou nebo (cis-)atrakuria odbouraným Hofmanovou eliminací – jsou za eliminaci většiny léčiv zodpovědná játra a ledviny. Rozvoj orgánové dysfunkce může významně zpomalit rychlost eliminace s nutností úpravy dávkování. V případě vylučování ledvinami je situace dále komplikována mimotělní clearance při náhradě funkce ledvin.

1.3.1 Změny tělesné teploty

Mírná terapeutická hypotermie – tj. snížení teploty tělesného jádra na 32–36 °C je běžná intervence v intenzivní péči. Nejčastější indikací je zlepšení neurologického výsledku po srdeční zástavě. Terapeutická hypotermie má řadu nežádoucích účinků, včetně ovlivnění metabolismu a exkrece léčiv. Většina dat je od pediatrických pacientů, dostupnost dat na ovlivnění metabolismu u dospělých je omezená. Kromě poruch absorpce (zmíněných dříve) snižuje terapeutická hypotermie přeměnu léků

metabolizovaných cytochromem P450 o 7–22 % na 1°C [63]. Pro midazolam bylo u zdravých dobrovolníků prokázáno snížení clearance o 11 % na 1°C [64]. Několik studií na pacientech v intenzivní péči však klinicky významné změny neprokázalo [65]. Podobně u fentanylu, propofolu a dexmedetomidinu dochází u hypotermických pacientů ke zpomalení metabolismu, ale žádná studie neprokázala pokles větší než o 1/3 [65], proto je praktický dopad minimální. Výsledná změna poločasu je ovlivněna nejen poklesem enzymatické aktivity, ale i důsledkem oběhových změn (platí hlavně pro látky s vysokou jaterní extrakcí jako např. propofol).

Pouze v případě fenytoinu, který má nelineární farmakokinetiku, byly změny významné – plocha pod křivkou byla 2,8krát větší v porovnání s normotermií [66]. V tomto případě je nutná redukce udržovacích dávek.

Vzácné nejsou ani opačné změny tělesné teploty – febrilie. Nicméně znalosti o změnách farmakokinetiky při horečce jsou velmi omezené. Malá studie hodnotící farmakokinetiku ciprofloxacinu u pacientů s tělesnou teplotou nad 38°C prokázala nižší Vd a s tím spojené vyšší dosažené Cmax [67], což je z hlediska farmakodynamiky změna spíše příznivá. Pacienti léčení cefazolinem měli kromě poklesu Vd i nižší clearance spojenou se vzestupem AUC a údolních koncentrací [68].

1.3.2 Jaterní dysfunkce

Játra jsou nejdůležitější orgán pro metabolismus léčiv a významně se podílí na exkreci vylučováním do žluče. Snížení jak metabolické, tak exkreční schopnosti jater významně ovlivní nejen eliminaci, ale i aktivaci řady látek. Kromě pacientů s chronickým onemocněním jater se u kriticky nemocných často rozvíjí akutní jaterní poškození v rámci syndromu multiorgánové dysfunkce, na kterém se podílí především poruchy perfúze (snížený průtok játry a hypoxie při šoku, kongesce při městnavém srdečním selhání), sepse a toxické účinky léčiv.

Klinicky lze rozlišit dva základní typy jaterní dysfunkce [69]. Častější je cholestatické poškození jater, kdy dochází k neobstrukční (intrahepatální) akumulaci bilirubinu a žlučových kyselin, které jsou obvykle doprovázeny vzestupem alkalické fosfatázy (ALP) a gama-glutamyltransferázy (GGT). Časné zvýšení bilirubinu (nad 34,2 $\mu\text{mol/l}$ do 48 h po přijetí) bylo zachyceno u 11 % kriticky nemocných pacientů a je nezávislým rizikovým faktorem úmrtí (odds ratio 1,86), dokonce významnějším než dysfunkce ostatních orgánů [70]. Druhým typem je hepatocelulární poškození (někdy nepřesně označované jako hypoxická hepatitida) – tj. poškození až úmrtí hepatocytů

s uvolněním cytoplazmatických enzymů do krve. Laboratorně lze detekovat rychlý vzestup transamináz (ALT a AST) s následným pomalejším poklesem. V důsledku obou procesů dochází ke zhoršení jak syntetické (především pokles proteosyntézy s hypoalbuminemií a koagulopatií), tak eliminační funkce jater.

Jaterní clearance závisí na průtoku krve játry (za normálních podmínek cca 25 % srdečního výdeje), volné frakci léčiva a vnitřní jaterní clearance, která odpovídá enzymatické a transportní kapacitě hepatocytů. Látky s vysokou jaterní extrakcí (>70 %, např. propofol) se rychle vylučují játry a jejich eliminace je závislá převážně na průtoku krve játry. Naopak eliminace látek s nízkou jaterní extrakcí (<30 %, např. fenytoin) je omezena enzymatickou a transportní kapacitou jater (vnitřní jaterní clearance) a volnou frakcí léčiva v plazmě.

Data na ovlivnění farmakokinetiky u akutního jaterního poškození jsou velmi omezená, proto jsou i pro kriticky nemocné extrapolována doporučení pro chronické onemocnění jater – konkrétně jaterní cirhózu [33]. Kritické onemocnění a jaterní poškození ovlivňují farmakokinetiku v řadě pochodů. Snížení průtoku játry (např. v šokovém stavu) významně sníží clearance hlavně pro látky s vysokou jaterní extrakcí. Na rozdíl od cirhózy se při akutním jaterním poškození významně neuplatňují porto-systémové zkratky („bypass jater“). Hepatocelulární poškození vede ke snížení enzymatické aktivity a zpomalení metabolismu jak fáze I, tak i fáze II. Cholestáza a narušení transportních procesů vede k poruše vylučování léčiv do žluče. Snížení proteosyntézy ovlivní distribuční objem hydrofilních léčiv, volnou frakci a clearance, jak bylo popsáno v předchozí části. Snížení sekrece žlučových kyselin do duodena může snížit absorpci léčiv ze střeva.

Na hodnocení závažnosti jaterní dysfunkce se v intenzivní péči nejčastěji používá bilirubin, který je i součástí SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skóre pro sepsi. Vzhledem ke komplexnosti jaterních funkcí nedokáže postihnout všechny procesy. Pro hodnocení závažnosti jaterní dysfunkce je Evropskou lékovou agenturou (EMA) doporučeno použití Child-Pugh skóre, přestože nebylo navrženo pro hodnocení schopnosti eliminovat léčiva [71]. Výhodou je jeho komplexnost – hodnotí proteosyntézu (INR, albumin), eliminaci (bilirubin, encefalopatie/amoniak) a distribuci (ascites). Přesto na rozdíl od kreatininové clearance nelze spolehlivě předpovědět ovlivnění farmakokinetiky, proto je další možností využití markerových látek s (dominantně) hepatální eliminací.

1.3.2.1 Dynamické funkční testy jater

Na principu hodnocení rychlosti eliminace podaných látek fungují i dynamické funkční testy. Zajímavou možností je využití indocyaninové zeleni (ICG), která má řadu jedinečných vlastností. Je netoxická a po intravenózním podání se váže na plazmatické proteiny, proto je distribučním objemem pouze plazma. Eliminace probíhá v játrech, kde dochází k vychytávání hepatocyty s vysokou extrakcí (přes 70 %) a následně je bez změn vylučována do žluče (bez enterohepatální recirkulace). Proto je rychlost eliminace více závislá na průtoku krve játry než transportní schopnosti hepatocytů [72]. ICG sdílí transportní systém s bilirubinem, proto při hyperbilirubinémii rychlost vylučování „falešně“ klesá. Výhodou je možnost transkutánního měření na vlnové délce 800 nm, které umožňuje neinvazivně měřit eliminační poločas (často vyjadřovaný jako plasma disappearance rate – tj. relativní pokles koncentrace indocyaninové zeleni za minutu; normální hodnota je nad 18 %/min). Snížená rychlost eliminace je spojená s nepříznivou prognózou u kriticky nemocných [73]. Rychlost eliminace indocyaninové zeleni byla hodnocena v souvislosti s farmakokinetikou chemoterapeutika vinorelbinu [74], ale nebyla nalezena korelace mezi rychlostmi eliminace obou látek. Další využití indocyaninové zeleni pro posouzení závažnosti jaterní dysfunkce jsem nenalezl.

Dalším funkčním testem je měření maximální funkční kapacity jater (LiMAx). Principem je podání radioaktivně značeného methacetinu, který je výhradně metabolizován cytochromem P450 1A2 na acetaminophen (paracetamol) a $^{13}\text{CO}_2$, který je analyzován z vydechovaného vzduchu. U septických pacientů měla hodnota LiMAx pod 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 100% sensitivitu a 77% specificitu pro úmrtí (plocha pod ROC křivkou 0,94) [75]. Byl zkoumán vliv LiMAx testu na farmakokinetiku linezolidu [76]. LiMAx skóre vykazovalo těsnější závislost na nerenální clearance linezolidu v porovnání s klasickými markery jaterní dysfunkce (INR, bilirubin, trombocyty, ...). V případě LiMAx <100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ mělo 64 % pacientů údolní koncentraci nad 8 mg/l, což je horní doporučená hranice. Při hodnocení farmakokinetiky tigecyklinu byli pacienti dle výsledku LiMAx rozděleni do 3 skupin (<100, 100–300, >300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) [77]. Skupina s nižším LiMAx skóre dosahovala významně vyšších plazmatických hladin tigecyklinu, které odpovídaly snížené clearance. Z ostatních parametrů byly hladiny ovlivněny pouze bilirubinem.

Většina akutních onemocnění jater významně neovlivňuje clearance léčiv, k tomu dochází až při vzniku cirhózy [33]. Nicméně v podmínkách intenzivní péče byla

u jaterního poškození hodnocena farmakokinetika jen u omezené skupiny léků. V případě metronidazolu došlo k prodloužení eliminačního poločasu v závislosti na žlučové obstrukci [78], podobně jako clearance ciprofloxacinu byla negativně ovlivněná hladinou bilirubinu [79]. U vorikonazolu, který je metabolizován cytochromem P450 [80], Child–Pugh skóre významně ovlivňuje eliminační poločas [81], což bylo potvrzeno u pacientů s jaterní dysfunkcí v intenzivní péči [82]. Naopak u kaspofunginu mělo Child-Pugh skóre, konkrétně hladina bilirubinu, jen mírný vliv na rychlost eliminace [83]. Vd a clearance byly negativně ovlivněny hladinou albuminu, ale vzhledem k vysoké vazbě na bílkoviny (97 %) je to očekávaný efekt.

1.3.2.2 Aktivace proléčiv

Proléčiva jsou neaktivní prekurzory, které musí být metabolizovány na aktivní látku. Klopido­gre­l je metabolizován na aktivní tiolový metabolit cytochromem CYP2C19. Na skupině kriticky nemocných pacientů převážně po kardiopulmonální resuscitaci skupina z Vídně prokázala [84], že poměr koncentrace aktivního metabolitu a proléčiva klopido­gre­lu je 2 h po podání 0,6, zatímco u zdravých dobrovolníků byl kolem 29. Součas­ně došlo k významnému prodloužení eliminačního poločasu – u klopido­gre­lu asi 10násobně, v případě aktivního metabolitu 20násobně. Farmakodynamická analýza sledovala ADP indukovanou agregaci destiček (metodou MultiPlate) a potvrdila vyšší výskyt rezistence (74 %, definováno >46 AU) ve srovnání s kontrolní skupinou stabilních pacientů s koronárním onemocněním. To prokazuje, že na omezené účinnosti se výrazně podílí i snížená aktivace proléčiva cytochromem P450. Ve stejné práci byl využitý pantoprazol jako markerová látka, protože je metabolizován stejným izoenzymem CYP2C19. Po intravenózním podání došlo k přibližně 5násobnému prodloužení eliminačního poločasu, což potvrzuje výrazné snížení aktivity CYP2C19 u kriticky nemocných. Podobné omezení lze očekávat i u prasugre­lu, který je proléčivo metabolizované CYP3A4 a CYP2B6, ale ne u reverzibilních P2Y12 inhibitorů tikagreloru a kangreloru, která nejsou proléčiva. Tato studie ukazuje na potenciálně důležitý problém. Jaterní dysfunkce nevede pouze ke zpomalení metabolizace a exkrece léčiv, ale v případě proléčiv může snížená aktivita jaterních enzymů významně omezit koncentraci aktivní látky, a tím i účinek.

1.3.3 Renální dysfunkce

Společně s biliární sekrecí v játrech jsou ledviny hlavní exkreční orgán. Na renální clearance se potenciálně podílí několik procesů: glomerulární filtrace, tubulární sekrece a tubulární reabsorpce. Bez ohledu na způsob eliminace konkrétního léčiva, renální clearance většiny léčiv se mění proporciálně s glomerulární filtrací [85].

Glomerulární filtrace (GFR) je základním procesem vylučování hydrofilních látek. U mladých jedinců je GFR přes 100 ml/min a postupně klesá s věkem na 75 ml/min u osob nad 70 let. Množství látky filtrované do moči (A) závisí na plazmatické koncentraci (C_P), volné frakci (f_u) a glomerulární filtrací (GFR): $A = C_P \times f_u \times \text{GFR}$.

Glomerulární filtrace i za ideálních podmínek (látky bez vazby na proteiny, bez tubulární sekrece či reabsorpce) odstraní jen 11 % látky z krve protékající ledvinami [86], proto mají látky filtrované v ledvinách nízkou extrakci (nezaměňovat s podílem látky vyloučené v nezměněné formě do moči – f_e). Vzhledem k tomu, že v glomerulech se filtrují i menší proteiny a většina léčiv má malou molekulu (do 1 kDa), je filtrované množství závislé především na volné frakci v plazmě.

Tubulární sekrece je transport z krve do lumen tubulu proti koncentračnímu gradientu. Aktivní transport je zprostředkován řadou přenašečů a zvyšuje eliminaci léčiva – v extrémním případě se clearance blíží průtoku krve ledvinami (modelovým příkladem je kyselina p-aminohippurová s clearance převyšující 90 % renálního průtoku). Sekrece probíhá především v proximálním tubulu – například skupina organických aniontových transportérů je zodpovědná za vylučování např. beta-laktamových antibiotik. Tubulární sekrece je významná zvláště pro léčiva s vysokou vazbou na proteiny (beta-laktamová antibiotika, fluorochinolony, furosemid), protože jsou jen omezeně filtrována v glomerulech a může výrazně zvýšit renální clearance.

Třetím mechanismem je **tubulární reabsorpce**. Pro většinu hlavně lipofilních látek probíhá pasivně – při zahušťování primární moči roste koncentrace látky a po koncentračním gradientu přestupuje do krve. Celkový podíl renální clearance je v této skupině menší, proto pasivní reabsorpce nehraje významnou roli. Řada látek je však reabsorbována aktivně pomocí transportérů – např. flukonazol či inhibitory ACE.

Výsledné množství látky v moči je dáno: glomerulární filtrace + tubulární sekrece – tubulární reabsorpce.

1.3.3.1 Stanovení glomerulární filtrace

Pro stanovení renální clearance léčiv je nutné stanovení glomerulární filtrace. Užití exogenních látek pro měření GFR je přesné, ale nákladné, proto se v praxi neužívá. Přestože kreatinin není ideální, nejčastěji se využívá kreatinová clearance. Kromě filtrace se na vylučování kreatininu podílí z 10–20 % sekrece v proximálním tubulu, ale podíl může dosáhnout až 50 % při nízké glomerulární filtraci, což vede s klesající GFR k jejímu nadhodnocení.

Hodnocení kreatininové clearance nemusí být v intenzivní péči rutinně prováděno, proto se pro odhad glomerulární filtrace (estimated GFR, eGFR) používá vzorců pro výpočet z hladiny sérového kreatininu (případně cystatinu C), pohlaví, věku a rasy. Výpočty s kreatininem u kriticky nemocných obecně nadhodnocují GFR, rovnice založené na cystatinu C zase GFR podhodnocují, proto by bylo ideální obě hodnoty zprůměrovat [87]. Pro výpočty založené na kreatininu byla nejlepší revidovaná rovnice dle Lund-Malmö před CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) a nejméně přesná MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Další často užívaná varianta ve farmakokinetických studiích – výpočet dle Cockcroft-Gaulta – nebyla v této práci použita.

Mezi omezení pro výpočet patří především stabilní hodnota sérového kreatinu, což je u kriticky nemocných častý problém. Proto se nabízí využití kinetické eGFR (KeGFR), která do výpočtu zahrnuje změnu sérového kreatininu a délku hodnoceného úseku [88]. Zdá se, že KeGFR lze využít k časné diagnostice renálního poškození a zotavení [89,90], ale porovnání se skutečnou GFR a možnost využití pro korekci dávek při renálním poškození jsem nenašel.

1.3.3.2 Vliv renální insuficience na dávkování

Při renální insuficienci dochází ke snížení glomerulární filtrace, a tím k proporciónálnímu poklesu renální clearance. Při snížení GFR se celková clearance mění podle vzorce: $CL = CL_R \times CL_{CR}(\text{akt}) / CL_{CR}(\text{std}) + CL_{NR}$, kde CL_R – renální clearance, CL_{NR} – nerenální clearance, CL_{CR} – clearance kreatininu, akt – aktuální hodnota pacienta, std – standardní hodnota – obvykle 100 ml/min.

Renální insuficience nicméně může negativně ovlivnit i nerenální clearance: uremické toxiny mohou inhibovat enzymy i transportéry [91]. V některých případech se nerenální eliminace naopak zvyšuje (meropenem, piperacilin). A pro některá léčiva je

nerenální clearance vyšší u akutního než chronického renálního selhání, ale postupně dochází k jejímu poklesu, jak bylo prokázáno pro vankomycin a imipenem [92,93].

Obecná pravidla pro korekci udržovacích dávek vychází z přehledu od prof. Verbeecka [85]. U léčiv s podílem exkrece v nezměněné formě do moči (f_e) menším než 30 % není obvykle nutná úprava dávkování. S narůstajícím f_e je třeba úpravy i při nižší závažnosti renální dysfunkce. Dle Evropské lékové agentury (EMA) mají být renální funkce rozděleny do 5 skupin podle kreatininové clearance [94]: normální funkce ledvin ($CL_{CR} >80$ ml/min), mírná dysfunkce ($CL_{CR} 50-80$ ml/min), střední dysfunkce ($CL_{CR} 30-49$ ml/min, těžká dysfunkce ($CL_{CR} <30$ ml/min nevyžadující náhradu funkce ledvin); (5) selhání ledvin s $CL_{CR} <30$ ml/min vyžadující náhradu funkce ledvin. Doporučené korekce dávkování dle stupně závažnosti renální dysfunkce jsou obvykle uvedeny v SPC, ale jeho využití u kriticky nemocných má určitá omezení.

Při registraci léčiv zahrnuje fáze I přibližně 10 jedinců, na kterých je zjištěna závislost clearance léku na CL_{CR} . Ve fázi 2 jsou obvykle vyloučeny subjekty s CL_{CR} pod 30 ml/min. Konečný souhrn všech pacientů ve fázi I až III vede na základě populační analýzy farmakokinetiky k doporučenému dávkování, včetně renální insuficience [95]. Tato skupina však zahrnuje jen minimální počet jedinců s omezenou renální clearance.

Zvláště v případě antibiotik je včasné dosažení účinné koncentrace zásadní pro prognózu nemocného. V retrospektivní studii hodnotící pacienty v septickém šoku bylo prokázáno, že každá hodina zdržení při nasazení antibiotik zvýšila mortalitu o 7,6 % [96]. Podobný efekt lze očekávat, pokud nedosáhneme účinné koncentrace antibiotika. Dalším faktorem je zvýšení V_d hydrofilních látek při sepsi, které vyžaduje naopak navýšení sytící dávky. U více než poloviny septických nemocných je AKI jen přechodné a dochází k rychlé úpravě glomerulární filtrace [95], což je až opožděně zachyceno vypočítanou GFR a ošetřujícím lékařem. Časná redukce dávek nebo prodloužení dávkovacích intervalů dle stupně renální insuficience vede k poddávkování a neúčinné léčbě sepse s rizikem zhoršení klinického výsledku. Při porovnání rizik a výhod časně redukce relativně nízké toxických (především beta-laktamových) antibiotik je proto vhodné dávkování v prvních 48 h terapie neredukovat [95]. Tento přístup není vhodný pro antibiotika s renální eliminací, ale úzkým terapeutickým rozmezím – především aminoglykosidy, vankomycin a kolistin, kde je vysoké riziko rozvoje orgánové toxicity.

Kumulace aktivních metabolitů

Pozornost je nutné věnovat i léčivům, která jsou metabolizována v játrech, ale mají ledvinami vylučované aktivní metabolity. Typickým příkladem je morfin, který se ledvinami vylučuje jen v minimálním množství, ale jeho hlavní aktivní metabolity – morfin-3-glukuronid a morfin-6-glukuronid – mají renální eliminaci. Při renální dysfunkci dochází k jejich kumulaci s rizikem předávkování [97,98]. Podobně i midazolam má aktivní metabolit – alfa1-hydroxymidazolam. Při renálním selhání může výrazně snížená clearance alfa1-hydroxymidazolamu (14 ± 2.9 ml/min vs. 186 ± 23 ml/min) vést k prodloužené sedaci [99].

1.3.3.3 Vliv renálních eliminačních metod

Akutní renální poškození i péče o pacienty s chronickým selháním ledvin léčených intermitentní hemodialýzou jsou v intenzivní péči běžnou záležitostí. O tom, jak renální selhání a náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) ovlivní eliminaci léků u kriticky nemocných pacientů, je jen omezené množství dat. SPC často zmiňuje úpravu dávkování jen u intermitentní hemodialýzy (IHD) s tím omezením, že údaje byly získány u chronicky hemodialyzovaných stabilních nemocných po podání jediné dávky. Pacienti v intenzivní péči se odlišují jak povahou onemocnění, tak i užitím RRT, proto je aplikace těchto poznatků na kriticky nemocné problematická. Další komplikací je vývoj eliminačních metod, kdy se mění vlastnosti dialyzátoru, poměr konvekce a difúze, a průtok krve a efluentu (součet dialýzy a filtrace).

Následující popis základních principů eliminace léčiv při RRT vychází z přehledového článku od Böhlera et al. [100].

A. Velikost molekuly a typ dialyzátoru

Většina léků má malou molekulu (do 500 daltonů), proto snadno přechází přes high-flux membrány dialyzátorů (definované dle propustnosti pro beta₂-mikroglubulin s molekulovou hmotností 11815 Da), a to jak konvekcí (při hemofiltraci), tak i difúzí (při dialýze). Pro látky se střední velikostí molekuly – příkladem je vankomycin s molární hmotností 1 447 – je clearance závislá na konkrétním dialyzátoru a konvekce obvykle vede k vyšší clearance než difúze. Z antimikrobiálních léků mají molární hmotnost nad 1000 Da dále jen kolistin (1155 Da) a echinokandiny (cca 1000–1300 Da).

Dnes je při kontinuálních eliminačních metodách (continuous renal replacement therapy, CRRT) i při IHD standardní užití high-flux membrán. Problém je

při interpretacích starších studií, které užívaly low-flux membrány s hranicí propustnosti kolem 1000 daltonů a dosahovaly výrazně nižší clearance většiny léčiv.

B. Vazba na plazmatické proteiny

Zásadní vliv má vazba léčiva na proteiny a zbývající volná frakce léčiva. Pokud je volná frakce nízká (cca do 20 %), nedochází v podstatě k eliminaci léčiva eliminačními metodami a dávkování je shodné jako bez nich. Naopak při volné frakci nad 50 % bývá eliminace významná a je nutné ji při dávkování zohlednit. Prosévací koeficient, definovaný jako poměr koncentrace léčiva v ultrafiltrátu a plasmě, dobře koreluje s volnou frakcí léčiva v plazmě [101,102]. Případné odchylky jsou pravděpodobně způsobené změnami volné frakce u jednotlivých pacientů, především v důsledku hypoalbuminémie. Pro dialýzu se poměr koncentrace v dialyzátu a plazmě označuje jako difúzní koeficient, obecně je poměr koncentrace v efluentu a plasmě označován jako saturační koeficient [103].

C. Distribuční objem léčiva

Velikost V_d je nepřímo úměrná eliminačnímu poločas, proto hraje významnou roli. V případě IHD vzhledem k vysoké clearance může docházet ke vzniku koncentračního gradientu mezi krví a periferními tkáněmi, který účinnost dialýzy dále snižuje.

1.3.3.4 Clearance léčiv u kontinuálních eliminačních metod (CRRT)

Na eliminaci léčiva se při RRT mohou podílet 3 principy: konvekce (filtrace), difúze (dialýza) a adsorpce. Výsledná clearance je součtem dílčích procesů.

Při filtraci je jednodušší situace v případě postdiluce, kdy se filtruje plazma bez příměsí. Vzhledem k tomu, že filtraci podléhá jen volná frakce léčiva (f_u), platí: $CL_{POSTDILUCE} = f_u \cdot \text{ultrafiltrace}$. Při prediluci dochází k naředění léčiva v plazmě substitučním roztokem, proto koncentrace látky ve filtrátu klesá o $[\text{průtok krve}] / ([\text{průtok krve}] + [\text{prediluce}])$. Výsledná clearance se vypočítá $CL_{PREDILUCE} = f_u \times \text{ultrafiltrace} \times [\text{průtok krve}] / ([\text{průtok krve}] + [\text{prediluce}])$. Např. při průtoku krve 100 ml/min a prediluci 1200 ml/h dochází ke snížení účinnosti filtrace o 17 %. Na ultrafiltraci se podílí jak objem substitučního roztoku, tak případný filtrovaný objem v rámci negativní bilance, který je nutno připočítat.

V případě dialýzy je situace složitější, protože kromě vlastností dialyzátoru [104] clearance závisí na poměru průtoku krve a dialyzátu. Pro plné využití protiproudového systému při dialýze je třeba čas, proto s klesající rychlostí průtoku

vzrůstá efektivita. Dnes již historická práce z roku 1992 prokázala, že při kontinuální hemodialýze (CVVHD) s průtokem krve 100 ml/min je clearance nízkomolekulárních látek lineárně závislá na průtoku dialyzátu v rozmezí 500 až 2000 ml/h [105]. Naopak při průtoku dialyzátu 2000 ml/h a variaci průtoku krve od 50 do 150 ml/min byl výsledek ovlivněn typem membrány, ale celkově byl minimální nárůst clearance při zvýšení krevního průtoku ze 100 na 150 ml/min. Vzhledem ke KDIGO doporučené dávce efluentu při CRRT 25 ml/kg/h přinese zvyšování průtoku nad 100 ml/min zanedbatelný rozdíl v clearance.

K podobným závěrům dospěla i novější práce z roku 2008 [106], kde CVVHD v běžném nastavení pro 80 kg jedince – průtok krve 100 ml/min a dialyzátu 25 ml/kg/h (tj. 2000 ml/h) – dosahuje pro léky s malou molární hmotností $CL_{CVVHD} = 20\text{--}30$ ml/min (1,2–1,8 l/h). Pro střední molekuly CL_{CVVHD} poklesla na cca 15 ml/min (0,9 l/h). Samozřejmě je nutné zohlednit vlastnosti konkrétní membrány, zvláště pro větší molární hmotnosti a dále volnou frakci léčiva, i když v případě dialýzy může docházet k uvolnění části léčiva vázaného na proteiny během průchodu dialyzátorem.

Pokud srovnáme konvekci a dialýzu, pak clearance nízkomolekulárních látek – urey a kreatininu – se neliší [107,108]. Při použití stejné membrány (s hranicí propustnosti 40 kDa) vede užití hemofiltrace (CVVH) k vyšší clearance beta2-mikroglobulinu než při hemodialýze (CVVHD; 16,3 vs. 6,3 ml/min) [107]. Při porovnání CVVHD s cut-off dialyzátoru 45 kDa a CVVHDF s cut-off 30 kDa při stejných průtocích krve a efluentu byla clearance myoglobinu (17 kDa) asi 3-krát větší při CVVHD proti CVVHDF (12,3 vs. 3,7 ml/min), ale během 48 hodin došlo k významnému poklesu o 44 % [108]. V případě vankomycinu byl prosévací koeficient ($0,87 \pm 0,10$) při filtraci větší než difúzní koeficient ($0,74 \pm 0,06$) při dialýze [109]. Vzhledem k tomu, že vankomycin má z antiinfekčních léčiv největší molekulu a vzhledem k roku publikace práce (1994), se dá očekávat, že u moderních dialyzátorů bude rozdíl menší.

Poslední komponentou je adsorpce na membránu. Kazuistika 3 pacientů léčených kolistinem během CRRT [110] prokázala, že koncentrace v efluentu odpovídá pouze 40 % mimotělní clearance a rozdíl proto připadá na adsorpci na dialyzační membránu, i když další práce to nepotvrdily. Příčinou je pravděpodobně rozdílný materiál membrány dialyzátoru. Pro polyamidovou membránu byla popsána adsorpce flukloxacilinu [111].

Mimotělní eliminační metody zajistí funkci glomerulů (filtraci), ale ne tubulů (sekrece a reabsorpce). Typickým příkladem je antimykotikum flukonazol, které je s nízkým V_d a nízkou vazbou na proteiny z 80 % nezměněné vylučováno do moči. Vzhledem k významné reabsorpci je standardní eliminační poločas dlouhý – cca 31 hodin [112]. To potvrzují data od anurických pacientů léčených CVVHD, kdy clearance flukonazolu byla 2,67 l/h proti 1,18 l/h u zdravých dobrovolníků. Pro udržení účinnosti definované jako $fAUC/MIC > 25$ je nutné, dle výsledků Monte-Carlo simulace při terapii CRRT, navýšení dávek na dvojnásobek – tj. 400 mg i.v. po 12 h [113].

Pro úpravu dávkování záleží na renální (residuální glomerulární filtrace, CL_R), non-renální (CL_{NR}) a mimotělní clearance (CL_{CRRT}). Čím jsou CL_R a CL_{NR} menší, tím větší je podíl CL_{CRRT} na celkové clearance a vliv CRRT na dávkování léčiva. Distribuční objem má menší vliv než u intermitentní hemodialýzy, protože během dlouhé a nízké intenzivní procedury dochází k přesunu látek z periferních kompartmentů do krve. Reálná clearance je obvykle nižší než předepsaná v důsledku dysfunkce dialyzátoru, která narůstá s časem [114], ale i technickými obtížemi či přestávkami mezi běhy CRRT.

Při posouzení jednotlivých prací je nutné zohlednit průtok krve, efluentu a pro větší molekuly a starší studie i typ membrány. Většina novějších studií však užívá průtok krve 100 (až 150) ml/min a dávku efluentu 25 (až 35) ml/kg/h, proto větší příčinou variability eliminačního poločasu budou změny distribučního objemu a volné frakce v plazmě. Vzhledem k tomu, že clearance malých molekul je závislá především na průtoku efluentu a saturační koeficient přibližně odpovídá volné frakci léčiva v plazmě, lze orientačně mimotělní clearance při CRRT vypočítat: $CL_{CRRT} = [\text{průtok efluentu}] \times [\text{volná frakce}]$.

Přehled dávkování převážně pro antibiotika při CRRT lze dohledat v recentních přehledových článcích [103,115,116]. Z ostatních léků je důležitý například levetiracetam, jehož clearance při CVVH(DF) dosahovala 23–40 ml/min, a proto byla doporučena vyšší udržovací dávka 750–1000 mg i. v. po 12 hodinách [117].

Z hlediska dávkování je zajímavým příkladem antibiotikum kolistin, které má komplexní farmakokinetický profil. Je podáván ve formě sodné soli kolistimethátu (CMS), který je neaktivní proléčivo, a je v nezměněné formě vylučován ledvinami a asi jen asi 1/3 CMS se přemění na kolistin. Renální eliminace kolistinu je nižší, protože dochází k tubulární reabsorpci. U nemocných s renálním selháním je sníženo vylučování CMS, takže dochází k větší přeměně na kolistin, který má zanedbatelnou

renální clearance a hrozí předávkování obou látek s rizikem neuro- a nefrotoxicity (SPC). Dobrou představu o farmakokinetice umožnila práce sledující 10 pacientů léčených CVVHD [118], kde byly měřené hladiny CMS a colistinu doplněné o 6ti kompartmentový model. První dávka 9 mil. IU zůstala nezměněná, protože Vd se nezmenšuje – pro CMS byl průměrně 12 l, ale pro colistin je Vd již 70 l a pro zajištění adekvátního účinku je nutné dosáhnout dostatečné hladiny aktivní látky. Následují dávky 3 mil. IU po 8 hodinách, které odpovídají nižší clearance při terapii CVVHD ve srovnání s pacienty s normální glomerulární filtrací.

1.3.3.5 Clearance léčiv při intermitentní hemodialýze (IHD)

U pacientů léčených IHD se střídají dvě fáze, kdy při dialýze je výrazně zvýšená clearance proti období bez IHD. IHD také dosahuje díky vyšším průtokům krve i dialyzátu vyšších hodnot mimotělní clearance. Na eliminaci léčiv má vliv i načasování IHD vzhledem k intervalu mezi dávkami – čím déle od podání léčiva, tím méně léčiva je dialýzou odstraněno.

I když je dostupná i hemodiafiltrace, obvykle se užívá hemodialýza, kde je dominantním eliminačním procesem difúze. Studie Mandolfa et al. hodnotila vliv průtoku krve a dialyzátu na clearance urey a kreatininu při užití high-flux dialyzátorů z polysulfonu s plochou 1,4 a 2,2 m² [119]. Clearance nízkomolekulárních látek je závislá na průtoku krve, průtoku dialyzátu i ploše dialyzátoru. Při průtoku krve 280 ml/min vedlo snížení průtoku dialyzátu z 500 na 300 ml/min ke snížení clearance asi o 10 % (6–15 % dle molekuly a plochy dialyzátoru). Pro beta₂-mikroglobulin byla clearance závislá pouze na ploše dialyzátoru – poměr redukce byl 52 % pro 1,4 m² a 72 % pro 2,2 m². Další práce zjistila, že při krevním průtoku 300 ml/min má zvýšení průtoku dialyzátu z 500 na 800 ml/min efekt na clearance urey jen u větších (plocha 1,8 m²) high-flux dialyzátorů a je relativně malý (10 %) [120].

Při značném zjednodušení lze deklarovat, že pro nízkomolekulární látky je při IHD clearance závislá především na průtoku krve. Vzhledem k tomu, že clearance bude vždy mírně nižší než průtok krve dialyzátorem, lze orientačně vypočítat: $CL_{IHD} = 0,85 \times [\text{průtok krve}] \times [\text{volná frakce}]$. Přes značnou nepřesnost lze očekávat, že odchylky distribučního objemu či volné frakce léčiva ovlivní eliminační poločas více než typ dialyzátoru či průtok dialyzátu. Dle dalšího zdroje je při IHD clearance pro malé molekuly cca 150–200 ml/min [106].

Standardní doporučení pro IHD platí pro stabilní pacienty s IHD 3krát týdně. V intenzivní péči se liší jak dávka dialýzy (např. denní dialýzy k udržení tekutinové bilance, ale často s nižším průtokem krve i dialyzátu), tak i parametry pacientů (nižší vazba na plazmatické proteiny, vyšší distribuční objem). Extrapolace těchto doporučení na kriticky nemocné je proto obtížná.

Základní dávkování odpovídá reziduální funkci ledvin a renální clearance, proto dochází k redukci dávky a/nebo prodloužení dávkovacího intervalu. Pokud se léčivo odstraňuje dialýzou, po dialýze je třeba podat doplňkovou dávku, která odpovídá množství léčiva při dialýze odstraněného. Pokud pravidelná a doplňková dávka připadají na stejný čas, podají se obě dávky.

Výpočty pro intermitentní hemodialýzu:

Celková clearance je součtem dílčích: $CL_{TOT} = CL_{NR} + CR_R + CL_{IHD}$.

Výpočet eliminačního poločasu v průběhu IHD: $t_{1/2} = \ln 2 \times Vd / (CL_{NR} + CR_R + CL_{RRT})$

Podíl léku vyloučeného během IHD: $P = 1 - e^{-t / Vd \times (CL_{NR} + CR_R + CL_{RRT})}$

Příklad výpočtu při 4hodinové IHD, Vd 20 l a CL_{NR} 0,2 l/h, CL_R 0 a CL_{IHD} 1,5 l/h je následující: $P = 1 - e^{-(-4 / 20 \times (0,2 + 0 + 1,5))} = 1 - e^{-0,34} = 29 \%$.

Doporučená dávkování pro jednotlivé látky lze dohledat v recentních přehledech [103,116]. Dalším extenzivním zdrojem je The Renal Drug Database [121], která zahrnuje přes 800 léků, ale přístup je zpoplatněný.

Riziková jsou především léčiva s úzkým terapeutickým indexem – například vankomycin. Jeho clearance byla zanedbatelná s low-flux dialyzátory, ale s high-flux dialyzátory je již významná [122,123]. Po IHD následuje výrazný rebound efekt – 3 hodiny od ukončení IHD je pozorován vzestup plazmatické hladiny vankomycinu v důsledku redistribuce z periferního kompartmentu [122]. Pokud by bylo dávkování založeno na plazmatické hladině na konci dialýzy, byla by nadhodnocena clearance dialýzou i potřebná dávka.

Problému, zda renální insuficience či užití RRT ovlivňuje dosažení terapeutických hladin u vankomycinu, se věnovala naše retrospektivní studie, která je popsána v kapitole 2.5.

1.3.3.6 Augmentovaná renální clearance

Kromě snížené funkce ledvin můžeme pozorovat u kriticky nemocných i zvýšenou renální eliminaci. První zmínka o augmentované renální clearance

(augmented renal clearance, ARC) byla publikována v roce 2010, kdy u 3 pacientů – mladých mužů – nebylo při sledování plazmatických hladin dosaženo požadovaných terapeutických cílů antibiotik [124].

Příčinou ARC je zvýšená eliminační schopnost ledvin proti referenční skupině zdravých dobrovolníků, na kterých je farmakokinetika obvykle sledována. Hlavní příčinou je pravděpodobně aktivace systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) se zvýšením renálního průtoku [125]. Výsledkem je zvýšení clearance léků vylučovaných ledvinami, která vede ke zkrácení eliminačního poločasu, nižším údočným koncentracím a snížené ploše pod křivkou. Naopak C_{max} , která je ovlivněna distribučním objemem, je snižena až při opakovaném podání v důsledku poklesu údočných koncentrací. To může zásadně ovlivnit především antibiotika, jejichž účinek závisí na fT/MIC nebo $fAUC/MIC$. Za nejlepší parametr hodnotící celkové renální funkce je považována glomerulární filtrace vypočtená pomocí vylučování kreatininu do moči a jeho sérové hladiny. I když neexistuje jasná definice, je shoda, že ARC je diagnostikována CL_{CR} přesahující 130 ml/min/1,73 m² [126]. Zda se jedná jen o změnu glomerulární filtrace nebo jsou ovlivněny i tubulární funkce zkoumala studie hodnotící mladší pacienty v intenzivní péči se syndromem zánětlivé odpovědi [127]. Kromě zvýšené glomerulární filtrace byla vyšší i sekrece aniontů a reabsorpce, sekrece kationtů zůstala na normální úrovni.

Výpočet glomerulární filtrace ze sérového kreatininu, věku a případně dalších parametrů je vhodný pro stabilní nemocné s chronickým renálním selháním. U nemocných s ARC je korelace CL_{CR} měřené z odpadů do moči a vypočtené hodnoty (eGFR) slabá (korelační koeficient r mezi 0,2 a 0,4) a ve většině studií vedl výpočet k významnému podhodnocení CL_{CR} [126], proto nelze doporučit. Z toho důvodu je nutné znát rizikové faktory a u pacientů s vyšším rizikem ARC změřit CL_{CR} z odpadů do moči. Přestože se rizikové faktory mírně liší mezi jednotlivými studii (i v souvislosti se specifickou podskupinou pacientů), ARC se vyskytuje převážně u mladších (mužů), traumatických nemocných, s nižší závažností onemocnění (hodnocené SOFA nebo APACHE II skóre), méně komorbiditami a nižší hladinou sérového kreatininu. Mezi rizikové faktory se uvádí i poškození CNS, sepse, vysoký srdeční výdej či užití vasopresorů, ale závěry nejsou konzistentní mezi studii. Oba užívané skórovací systémy jsou omezeny jen na subpopulace kriticky nemocných – např. ARCTIC (Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care) skóre jen na traumatické pacienty [128] a ARC skóre pro nemocné s traumatem nebo sepsí [129]. Přestože nemají optimální senzitivitu a specifitu, zohledňují nejdůležitější rizikové

faktory a lze je využít pro vyhledávání pacientů s ARC. V případě podezření na ARC je proto doporučován alespoň 8 hodinový sběr moči a stanovení CL_{CR} [130].

Vzhledem k dominantně renální clearance a běžné klinické monitoraci plazmatických hladin je v tomto kontextu často zkoumán vankomycin. V Evropě převažuje kontinuální intravenózní podání vankomycinu. Vzhledem k tomu, že byla prokázána dobrá závislost clearance vankomycinu na clearance kreatininu (CL_{VAN} [l/h] = $0,021 \times CL_{CR}$ [ml/min] + 2,3) a u farmak s lineární farmakokinetikou platí CL_{VAN} [l/h] = IR [mg/h] / C_{ss} [mg/l], kde IR je rychlost kontinuální infúze a C_{ss} je koncentrace v rovnovážném stavu, lze kombinací obou rovnic vypočítat potřebnou rychlost kontinuální infúze [131]. Přestože model nezohledňuje ani tělesnou hmotnost, bylo dosaženo požadované koncentrace u 84 % pacientů proti 51 % v kontrolní skupině. Pro ilustraci z nomogramu vyplývá, že při CL_{CR} 125 ml/min je udržovací dávka 3 g/den a při CL_{CR} 200 ml/min již 4 g/den.

Renální eliminace většiny beta-laktamových antibiotik představuje riziko pro jejich poddávkování při ARC. Pacienti s údolní hladinou beta-laktamových antibiotik (převážně piperacilinu) nižší než MIC měli CL_{CR} 188 ± 101 ml/min proti 95 ± 56 ml/min u pacientů s dostatečnou koncentrací [132]. Kritérium ARC splnilo 82 % nemocných z první skupiny. Podobně u kriticky nemocných pacientů ve věku 18–60 let se závažnou infekcí byla vysoká prevalence ARC 64 %, která významně zvyšovala riziko (odds ratio 3,3) nedetekovatelných údolních hladin beta-laktamových antibiotik [133]. Pro volbu optimálního dávkovacího schématu se využívá populační farmakokinetika. Na farmakokinetických datech získaných od malé skupiny nemocných bylo na modelu otestováno, že jen kombinace prodloužené infúze a vysoké dávky zajistí dosažení farmakodynamických cílů. Při srovnání bolusového podání a prodloužených infúzí meropenemu se prokázalo, že pouze dávkování 2 g podané v 3hodinové infúzi 3krát denně je dostatečné i pro nemocné s ARC [134]. Podobná práce hodnotící piperacilin potvrdila lepší farmakokinetický profil prodloužených 3hodinových infúzí, ale kontinuální podání vedlo k dosažení fT/MIC ve 100 % času i s menší dávkou (12 nebo dokonce i 8 g/den).

Recentní studie využívající modelování populační farmakokinetiky mají řadu výhod – jsou schopné předpovědět šanci na dosažení požadovaných plazmatických koncentrací, ale s řadou omezení. Farmakokinetická data jsou obvykle získána jen od jednotek nemocných, proto reálná variabilita distribučního prostoru a clearance může být vyšší. Dále neznáme průběh koncentrací volného antibiotika v tkáních v místě

infekce – zvláště u kontinuálních infúzí je koncentrační gradient mezi plazmou a tkáněmi relativní nízký. Nejdůležitější je však absence klinických studií, které by hodnotily šanci na vyléčení a přežití pacientů. Jedinou výjimkou je studie BLING-II [135], která srovnávala stejné dávky piperacilinu/tazobactamu a meropenemu podané v 30minutové nebo kontinuální infúzi. Přestože nebyly pozorovány rozdíly mezi intermitentním a kontinuálním podáním, tak pacienti s diagnostikovanou ARC měli větší úspěšnost vyléčení infekce, než nemocní s nižší CL_{CR} . Pravděpodobným vysvětlením je fakt, že renální dysfunkce více ovlivňuje prognózu než případné poddávkování antibiotik při ARC.

Přestože aminoglykosidy mají renální clearance, situace je odlišná. Recentní studie prokázala, že clearance amikacinu je závislá na CL_{CR} a V_d na ideální tělesné hmotnosti (oboje nelineárně) [136]. Přestože je účinek aminoglykosidů závislý na C_{max}/MIC a C_{max} je ovlivněn dávkou a V_d , autoři článku deklarují, že ARC (přítomná u 50 % pacientů) dle populačního farmakokinetického modelu snižuje účinnost amikacinu.

Ovlivněny mohou být i fluorochinolony, které mají větší distribuční objem, ale významný podíl renální clearance. Ta v případě ciprofloxacinu u zdravých jedinců dosahuje 66 % [137], proto lze očekávat potřebu zvýšení dávek u pacientů s ARC. Tuto hypotézu nepotvrdila studie hodnotící farmakokinetiku ciprofloxacinu u kriticky nemocných, protože nebyla prokázána závislost clearance ciprofloxacinu na vypočítané GFR [79]. Údaje od pacientů s ARC jsem nenašel. Naopak v případě levofloxacinu byla vyšší vypočtená GFR a vyšší MIC patogenu spojena s nedostatečnými farmakodynamickými parametry (AUC/MIC) i v případě vyššího dávkování (500 mg po 12 h) [138].

Problém však není omezený jen na hydrofilní antibiotika. Vzhledem k častému výskytu ARC u neurologických pacientů v intenzivní péči je zvláště riziková zvýšená clearance levetiracetamu, který je sice částečně hydrolyzován v séru, ale jak hydrolyzovaná část, tak zbylá frakce jsou vylučovány ledvinami (cca 70–80 % dávky) [139]. Dle výsledků Monte Carlo simulace vyplývá, že denní dávky levetiracetamu je třeba navýšit alespoň na 4 gramy, aby údolní koncentrace nepoklesly pod 6 $\mu\text{g/ml}$ [140]. Podobně nízkomolekulární hepariny mají převážně renální clearance. V případě enoxaparinu byly špičkové anti-Xa aktivity srovnatelné mezi skupinami (jsou ovlivněné především distribučním objemem), ale po 12 a 24 hodinách od podání měli nemocní s ARC nižší anti-Xa aktivitu než nemocní bez ARC [141].

2 Komentované práce

2.1 Snížená biodostupnost a protidestičkový účinek vysokých dávek klopidogrelu u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci

Citace:

Součková L, Opatřilová R, Suk P, Čundrle I, Pavlík M, Zvoníček V, et al. Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR). Eur J Clin Pharmacol. 2013 Mar;69(3):309–17.

Komentář:

Pacienti po KPR v důsledku akutního koronárního syndromu jsou významnou skupinou pacientů na jednotkách intenzivní péče. Základem léčby je koronarografie s implantací stentu do postižené tepny. Aby se snížilo riziko trombózy, je indikováno zahájení duální antiagregační terapie, tj. kombinace kyseliny acetylsalicylové a blokátoru ADP receptorů trombocytů. Kyseliny acetylsalicylová je dostupná pro intravenózní podání, ale klopidogrel, v době přípravy projektu jediný dostupný blokátor ADP receptorů, byl na trhu jen ve formě tablet. V porovnání se zdravými dobrovolníky mají pacienti s akutním infarktem myokardu sníženou biodostupnost klopidogrelu, která je spojená s nedostatečnou inhibicí destiček [142]. Vzhledem ke sníženým hladinám proléčiva, aktivního i inaktivního metabolitu je pravděpodobným vysvětlením porucha absorpce z gastrointestinálního traktu. Cílem této studie bylo porovnání biodostupnosti klopidogrelu a inhibice destiček u pacientů po KPR, kteří jsou léčeni terapeutickou hypotermií, a kontrolní skupiny nemocných podstupujících elektivní implantaci koronárního stentu.

Jedná se o prospektivní klinickou studii, která vznikla ve spolupráci s I. interní a kardiologickou klinikou FN u sv. Anny v Brně a doc. Opatřilovou z Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně. Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let, u kterých byla indikována nasycovací dávka klopidogrelu 600 mg po implantaci koronárního stentu. Mezi vylučovací kritéria patřila dlouhodobá léčba klopidogrelem, podání trombolýzy nebo inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin: nemocní postupující elektivní koronarografií s implantací stentu, kteří užili celé tablety (skupina PO), a skupina kriticky nemocných pacientů po KPR s akutním

koronárním syndromem, kterým byl klopidogrel podán ve formě drcených tablet přes nasogastrickou sondu (skupina NGT). Pro posouzení farmakokinetiky byl sledován průběh koncentrací inaktivního karboxylového metabolitu v plazmě. Krevní vzorky byly analyzovány metodou HPLC s UV detekcí. Pro hodnocení farmakodynamiky byla využita metoda Platelet mapping na přístroji TEG Hemostasis Analyzer, která měří podíl inhibovaných ADP receptorů na trombocytech.

Do studie bylo zařazeno 19 nemocných – 10 ve skupině PO a 9 ve skupině NGT. Pacienti ve skupině NGT byli výrazně nestabilní – všichni vyžadovali umělou plicní ventilaci, podporu vyššími dávkami noradrenalinu a 7 z 9 nemocných mělo výrazně zvýšenou hladinu laktátu přes 5 mmol/l. Při srovnání dosažených plazmatických hladin inaktivního metabolitu, uvedeného jako medián (rozpětí mezi kvartily), byla maximální koncentrace nižší ve skupině NGT 11,906 (0–17,379) ng/ml než ve skupině PO 18,455 (18,146–22,198) ng/ml. Bylo zaznamenáno i výrazné zpoždění resorpce – čas do dosažení maximální koncentrace byl prodloužený z 1 h (skupina PO) na 12 h (skupina NGT). U 4 z 9 pacientů ve skupině NGT nebyl metabolit klopidogrelu v plazmě vůbec detekován, což poukazuje na výrazně sníženou biodostupnost u nestabilních nemocných po KPR. Rozdíly ve farmakokinetice potvrdilo funkční vyšetření trombocytů – podíl inhibovaných trombocytů vzrostl za 24 hodin o 45 % (29–53 %) v PO skupině proti 6 % (6–23 %) ve skupině NGT ($p = 0,032$). Výsledná inhibice destiček za 24 h po podání klopidogrelu dosahovala 70 % (67–85 %) v PO skupině proti 26 % (7–51 %) v NGT skupině ($p = 0,012$). Všichni nemocní v PO skupině měli klinicky účinnou inhibici destiček (>50 %) v porovnání s dvěma pacienty v NGT skupině ($p = 0,037$).

Tato studie jako první prokázala, že u oběhově nestabilních pacientů po KPR často dochází k selhání účinku nasycovací dávky klopidogrelu. To potvrdily jak dosažené plazmatické hladiny, tak i funkční vyšetření trombocytů. Zda jde o problém pouze klopidogrelu nebo jsou postiženy všechny inhibitory P2Y₁₂ zkoumala observační studie, která hodnotila selhání inhibičního účinku na trombocyty [143]. Klopidogrel byl méně účinný (selhání v 77 %) než prasugrel (19 %) a tikagrelor (1 %). Ale metaanalýza 5 studií (290 pacientů), která hodnotila klinické výsledky (trombóza stentu, krvácení, mortalita) neprokázala mezi klopidogrelem a novějšími P2Y₁₂ antagonisty rozdíl [144].

Vzhledem k pravděpodobné hlavní příčině – omezené absorpci z gastrointestinálního traktu – se jako optimální řešení nabízí intravenózní podání inhibitoru ADP – konkrétně kangreloru. Retrospektivní analýza pacientů v kardiogenním šoku odhalila lepší průtoky v koronárních tepnách s trendem k nižší

mortalitě při intravenózní terapii kangrelorem v porovnání s orálními ADP blokátory [145]. U pacientů s infarktem myokardu léčených terapeutickou hypotermií zajistilo podání kangreloru první den léčby vyšší inhibici destiček než enterálně podané ADP inhibitory [146]. S přechodem na enterální ADP inhibitory efekt odezněl, což potvrdila i recentní studie, která hodnotila reaktivitu destiček při přechodu z intravenózního kangreloru na enterálně podávaný tikagrelor u pacientů po KPR léčených hypotermií [147].

Můj podíl na publikaci: podíl na návrhu studie, podíl na sběru klinických dat, statistické zpracování dat, podíl na tvorbě rukopisu.

Abstrakt:**Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR)**

L Součková, R Opatřilová, P Suk, I Čundrle Jr, M Pavlík, V Zvoníček, O Hlinomaz, V Šrámek

Purpose: Bioavailability of clopidogrel in the form of crushed tablets administered via nasogastric tube (NGT) has not been established in patients after cardiopulmonary resuscitation. Therefore, we performed a study comparing pharmacokinetic and pharmacodynamic response to high loading dose of clopidogrel in critically ill patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR) with patients scheduled for elective coronary angiography with stent implantation.

Methods: In the NGT group (nine patients, after cardiopulmonary resuscitation, mechanically ventilated, therapeutic hypothermia), clopidogrel was administered in the form of crushed tablets via NGT. Ten patients undergoing elective coronary artery stenting took clopidogrel per os (po) in the form of intact tablets. Pharmacokinetics of clopidogrel was measured with high-performance liquid chromatography (HPLC) before and at 0.5, 1, 6, 12, 24 h after administration of a loading dose of 600 mg. In five patients in each group, antiplatelet effect was measured with thrombelastography (TEG; Platelet Mapping) before and 24 h after administration.

Results: The carboxylic acid metabolite of clopidogrel was detected in all patients in the po group. In eight patients, the maximum concentration was measured in the range of 0.5-1 h after the initial dose. In four patients in the of NGT group, the carboxylic acid metabolite of clopidogrel was undetectable and in the remaining patients was significantly delayed (peak values at 12 h). All patients in the po group reached clinically relevant (>50 %) inhibition of thrombocyte adenosine diphosphate (ADP) receptor after 24 h compared with only two in the NGT group ($p = 0.012$). There was a close correlation between peak of inactive clopidogrel metabolite plasmatic concentration and inhibition of the ADP receptor ($r = 0.79$; $p < 0.001$).

Conclusion: The bioavailability of clopidogrel in critically ill patients after cardiopulmonary resuscitation is significantly impaired compared with stable patients. Therefore, other drugs, preferentially administered intravenously, should be considered.

2.2 Kvantitativní analýza ztrát léčiv při podání nasogastrickou sondou

Citace:

Ruzsíková A, Součková L, Suk P, Opatřilová R, Kejdušová M, Šrámek V. Quantitative analysis of drug losses administered via nasogastric tube--In vitro study. Int J Pharm. 2015 Jan 15;478(1):368–71.

Komentář:

Jak již bylo zmíněno v úvodu, nemocní v intenzivní péči jsou často neschopní perorálního příjmu. Z toho důvodu jsou enterální výživa i enterální léky podávány přes sondu. U většiny léků je narušení lékové formy, které je většinou pro podání sondou nezbytné, nestandardní postup. Kromě faktorů na straně pacienta (gastroparéza, poruchy motility střeva, snížené prokrvení splanchnické oblasti) je řada kroků při přípravě léčiva a samotného podání sondou, které mohou snížit množství účinné látky, které dosáhne trávicí trakt pacienta.

Přestože je podání léků sondou běžný postup, jsou dostupné pouze studie hodnotící podání rozdílných inhibitorů protonové pumpy [148,149], které prokázaly pro některé léky ztráty přes 90 %. Cílem této studie bylo změřit hmotnostní ztráty pro různé kombinace techniky přípravy a lékové formy.

Jedná se o in-vitro studii při které byla zkoumána příprava 6 lékových forem (jednoduchá tableta, tableta s enterosolventním obalem, tableta s jednoduchým obalem, kapsle obsahující prášek, kapsle obsahující pelety s řízeným uvolňováním a kapsle s acidorezistentními peletami). K tomu bylo využito 5 variant postupu: A - tableta nebo pelety se rozdrtí v hmoždíři, prášek přenesení pomocí kelímku do stříkačky, kde se rozpustí ve vodě a podá sondou; B - rozpuštění rozdrcených tablet/pelet přímo v hmoždíři, do stříkačky je aspirována vzniklá suspenze, hmoždíř znovu vypláchnutý vodou, která je aspirována do stříkačky, podán obsah stříkačky sondou a metody C, D a E pro kapsle, kdy byly celé pelety podávány do sondy a ta propláchnuta vodou nebo byly pelety nasypány do stříkačky s vodou a podány do sondy. Ve všech krocích bylo postupováno stejně jako v běžné klinické praxi. Byla použita sonda 14 F s vnitřním průměrem 3 mm a všechny zkoumané kombinace postupu a lékové formy byly zopakovány 6krát. Pro měření ztrát se užívalo vážení (vysušeného roztoku po průchodu

sondou), pro metody A i mezi jednotlivými fázemi (drcení, přenos, proplach sondy). Data jsou uvedena jako průměr ± 95% interval spolehlivosti.

Celkově bylo testováno 18 kombinací. Všechny postupy zachovávající celé pelety (C, D a E) vedly k ucpání sondy a jsou v praxi nepoužitelné. Při porovnání metod A a B byla pro všechny lékové formy vhodnější metoda B, jejíž průměrné ztráty se pohybovaly okolo 10 %. V případě tablet s enterosolventním obalem ($38,1 \pm 6,4$ % vs. $13,6 \pm 1,9$ %), kapslí s acidorezistentními peletami ($32,9 \pm 5,4$ vs. $9,6 \pm 1,1$ %) a filmem obalených tablet ($21,3 \pm 2,1$ % vs. $10,4 \pm 1,7$ %) byly ztráty při přípravě metodou A statisticky i klinicky významně vyšší než při užití metody B ($p < 0,001$). Pro jednoduché tablety ($15,4 \pm 1,9$ % vs. $10,9 \pm 1,5$ %) dosahovaly rozdíly statistické významnosti ($p < 0,001$), ale klinický dopad je omezený.

Tato studie prokázala, že příprava léčiva a podání sondou může být spojené s významnými ztrátami. Výši ztrát ovlivňuje jak postup přípravy, tak i zvolená léková forma. Podávání celých pelet i poměrně širokou sondou vede ve většině případů k ucpání sondy, proto je nevhodné. Při srovnání dvou běžně užívaných postupů v naší nemocnici měla varianta A větší ztráty než varianta B, proto můžeme pro klinickou praxi doporučit právě variantu B. Samotné drcení tablet v hmoždíři bylo spojeno s relativně malými ztrátami (3–8 %), což je hodnota srovnatelná se studií hodnotící drcení amiodaronu [9]. Pro minimalizaci ztrát je vhodné vypláchnutí hmoždíře provést dvakrát, jak potvrdila i práce srovnávající zařízení na drcení tablet [5].

Můj podíl na publikaci: podíl na návrhu studie, statistické zpracování dat, podíl na tvorbě rukopisu.

Abstrakt:**Quantitative analysis of drug losses administered via nasogastric tube – In vitro study**

A Ruzsíková, L Součková, P Suk, R Opatřilová, M Kejdušová, V Šrámek

Purpose: Drug administration through nasogastric tube (NGT) is a standard practice but the real amount of the delivered drug is unknown. Therefore, we designed a study to determine the losses of various dosage forms administered by different methods through NGT.

Methods: In vitro model was used. Five different administration methods (A-E) and six dosage forms (simple compressed tablets - T/S; film coated tablets - T/FC; enteric coated tablets - T/EC; capsules with powder filling - C/P; capsules containing extended release pellets - C/ER; capsules containing gastro-resistant pellets - C/GR) were investigated. Measurement was repeated six times for each drug-method combination. The overall losses were determined by gravimetry. In method A partial losses associated with each step of drug administration were also determined.

Results: Significant drug losses were measured (4-38%). Only methods A (crushing-beaker-syringe-water-NGT) and B (crushing-water-syringe-NGT) were suitable for administration of all tested dosage forms. Method B proved the most effective for all kinds of tablets and C/GR ($p < 0.05$) and tended to be more effective also for C/ER ($p = 0.052$) compared to method A. C/P showed minimal losses for both tested methods (B and E). Flushing of the drug through NGT causes major losses during drug administration compared to crushing and transfer ($p < 0.05$). All methods for intact pellets (C-E) were found inappropriate for clinical practice due to NGT clogging.

Conclusions: Choosing a suitable administration method can significantly affect the amount of drugs delivered through NGT.

Citace:

Papiez A, Odehnalova K, Sramek V, Suk P. Comparison of Active Substance Losses and Total Weight Losses of Tablets Administered Via Feeding Tube. *Pharmacology*. 2019;103(5–6):246–9.

Komentář:

V předchozí studii jsme prokázali, že postup A vede k vyšším hmotnostním ztrátám než postup B u všech hodnocených lékových forem. V případě kapslí je obal odstraněn před drcením, ale tablety jsou drceny celé, včetně obalu. Vzhledem k poměrně vysokým ztrátám a skutečnosti, že části obalu mohou být ztraceny při drcení nebo ulpět na povrchu sondy, vzniklo podezření, že na celkových ztrátách se více podílí obal tablety než účinná látka. To by vedlo k nadhodnocení ztráty účinné látky.

Z tohoto důvodu jsme naplánovali doplňující in-vitro studii, kde budou užity stejné postupy A a B, ale ztráta bude hodnocena dvěma způsoby: vážením pro posouzení celkové hmotnostní ztráty a vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) s UV detekcí pro stanovení ztrát účinné látky. Vždy byla zvážena celá tableta, zpracována postupem A nebo B a po průchodu sondou byla suspenze vysušena, zvážena a následně analyzována HPLC k analýze ztrát účinné látky. Zkoumány byly obalené tablety – s enterosolventní obalem (Controloc®) a filmem obalené tableta (Trombex®). Každá kombinace postupu a lékové formy byla zopakována 6x, výsledky jsou uvedeny jak průměr \pm 95% interval spolehlivosti.

Ztráta účinné látky ($2,0 \pm 4,2$ %) se lišila od celkových ztrát ($10,7 \pm 0,8$ %) pouze v případě tablet s enterosolventním obalem při užití postupu B ($p = 0,004$), pro ostatní kombinace byly rozdíly zanedbatelné. Dále bylo potvrzeno, že postup B vede proti postupu A kromě nižších ztrát celkové hmoty tablety i k nižším ztrátám účinné látky: $2,0 \pm 4,2\%$ vs. $34,3 \pm 7,2$ pro enterosolventní tablety ($p < 0,001$) a $7,7 \pm 4,1\%$ vs. $14,1 \pm 2,2$ pro filmem obalené tablety ($p < 0,01$).

Tato studie potvrdila vyšší účinnost postupu B proti postupu A i při hodnocení ztrát účinné látky. Nadhodnocení celkových ztrát v důsledku zvýšené ztráty obalu tablety se prokázalo jen pro kombinaci enterosolventních tablet a postupu B. Pravděpodobnou příčinou je skutečnost, že ve vodě, která je mírně kyselá v důsledku rozpouštění atmosférického CO₂, se obal enterosolventní tablety nerozpustí. Výsledky podporují předchozí doporučení užívat v klinické praxi metodu B.

Můj podíl na publikaci: podíl na návrhu studie, statistické zpracování dat, korekce rukopisu.

Abstrakt:

Comparison of Active Substance Losses and Total Weight Losses of Tablets Administered Via Feeding Tube

A Papiez, K Odehnalova, V Sramek, P Suk

Background/aims: Administration of tablets via feeding tube (FT) is often associated with significant drug losses, as was confirmed by weighing. The aim of this study was to measure the proportion of active substance losses (ASLs) in an in vitro model.

Methods: A film-coated tablet (FilmCT) containing clopidogrel (Trombex®) and a tablet with enteric coating (EntericCT) containing pantoprazole (Controloc®) were crushed in a mortar and transferred by method A (tablet powder was transferred into the beaker, poured into the syringe and water added) and method B (water was added into the mortar, suspension drawn into the syringe) and administered via FT in an in vitro model. Total losses were measured with analytical balance and, simultaneously, ASL were analyzed with high-performance liquid chromatography UV-detection (HPLC-UV).

Results: ASL was different to weighing only in the case of EntericCT prepared by method B (2.0 ± 4.2 and $10.7 \pm 0.8\%$ for HPLC-UV and weighing, respectively; $p = 0.004$). HPLC-UV confirmed significantly lower ASL when method B was used for either EntericCT (34.3 ± 7.2 vs. $2.0 \pm 4.2\%$; $p < 0.001$) or FilmCT (14.1 ± 2.2 vs. $7.7 \pm 4.1\%$; $p < 0.01$).

Conclusion: Drug loss analysis with analytical balance may overestimate ASL, as was proved for EntericCT in this study. ASL were significantly lower when method B was used.

2.3 Srovnání farmakokinetiky subkutánně a intravenózně podaných profylaktických dávek nadroparinu u kriticky nemocných pacientů na vasopresorech

Citace:

Cihlar R, Sramek V, Papiez A, Penka M, Suk P. Pharmacokinetic Comparison of Subcutaneous and Intravenous Nadroparin Administration for Thromboprophylaxis in Critically Ill Patients on Vasopressors. *Pharmacology*. 2020;105(1–2):73–8.

Komentář:

Přehledový článek hodnotící profylaktické podání LMWH u kriticky nemocných prokázal nízké dosažené anti-Xa aktivity po subkutánním podání [34]. Podobně při porovnání biodostupnosti 40 mg subkutánně podaného enoxaparinu byla AUC_{0-12h} anti-Xa aktivity u kriticky nemocných (2,6 IU/ml×h) výrazně nižší než u kontrolní skupiny (4,2 IU/ml×h) – pacientů na standardním oddělení [150]. Zhoršené prokrvení podkoží v důsledku podávání vasopresorů se jako příčina neprokázalo – špičková anti-Xa aktivita (3 h po aplikaci) nekorelovala s dávkou noradrenalinu ($r = 0,12$). Naopak v další studii měli pacienti vyžadující vyšší dávky vasopresorů výrazně sníženou absorpci hodnocenou pomocí špičkové anti-Xa aktivity 3 h po podání nadroparinu s. c. (0,09 IU/ml), v porovnání s oběhově stabilními pacienty v intenzivní péči (0,23 IU/ml) i chirurgickými pacienty na standardním oddělení (0,28 IU/ml) [151].

Na základě uvedených rozporů jsme naplánovali klinickou studii, jejíž cílem bylo porovnat farmakokinetiku bolusově intravenózně podaného nadroparinu se standardní subkutánní cestou u kriticky nemocných pacientů vyžadujících vyšší dávky vasopresorů. Studie vznikla ve spolupráci s dr. Cihlářem z Anesteziologicko-resuscitačního oddělení Nemocnice České Budějovice a prof. Penkou z Interní hematologické a onkologické kliniky Fakultní nemocnice Brno.

Do studie byli zařazeni pacienti obou pohlaví, starší 18 let, vyžadující umělou plicní ventilaci a podporu oběhu noradrenalinem v dávce minimálně 0,2 µg/kg/min, a indikací k profylaxi hluboké žilní trombózy. Vylučovací kritéria zahrnovala renální insuficienci (definovanou jako sérový kreatinin >200 µmol/l), váhu méně než 50 kg nebo více než 120 kg, zvýšené riziko krvácení a detekovatelnou anti-Xa aktivitou před

podáním studijní medikace. Pacienti byli randomizováni do 2 skupin. Skupině SC byla podána 1 dávka 3,800 IU (0,4 ml) nadroparinu subkutánně, zatímco skupině IV byla podána 1 dávka 1,900 IU (0,2 ml) intravenózně. Ve stanovených časech byla po 24 hodin měřena anti-Xa aktivita, pro hodnocení perfúze byl proveden test kapilárního návratu a sledována dávka vasopresorů. Plocha pod křivkou byla v SC skupině vypočítána podle lichoběžníkového pravidla; pro IV skupinu byl použit jednokompartmentový model s kinetikou 1. řádu a exponenciální regrese ke stanovení rychlosti poklesu anti-Xa aktivity.

Do každé skupiny bylo zařazeno 19 nemocných, celkem 38 pacientů. Skupiny se nelišily v demografických údajích a všichni pacienti měli po dobu studie podporu noradrenalinem v dávce minimálně 0,2 µg/kg/min. Špičková anti-Xa aktivita byla vyšší v IV skupině (medián 0,42 [rozpětí mezi kvartily 0,39–0,43] IU/ml) než v SC skupině (0,16 [0,09–0,18] IU/ml; $p < 0,001$). V IV skupině byla zjištěna výborná shoda naměřených hladin s modelem (korelační koeficient $r^2 > 0,98$ pro všechny pacienty). Byl zaznamenán trend k vyšší AUC anti-Xa ve skupině SC ($p = 0,08$), ale při dvojnásobné dávce nadroparinu. Pro SC skupinu byl hodnocen vliv poruchy periferní perfúze v důsledku užití vasopresorů na absorpci. Byla prokázána korelace mezi dávkou noradrenalinu při podání a AUC anti-Xa aktivity ($r = -0,68$; $p = 0,001$) i špičkové anti-Xa aktivity ($r = -0,66$; $p = 0,002$). Ještě silnější závislost byla mezi časem kapilárního návratu a AUC anti-Xa aktivity ($r = -0,86$; $p < 0,001$) i špičkové anti-Xa aktivity ($r = -0,82$; $p < 0,001$).

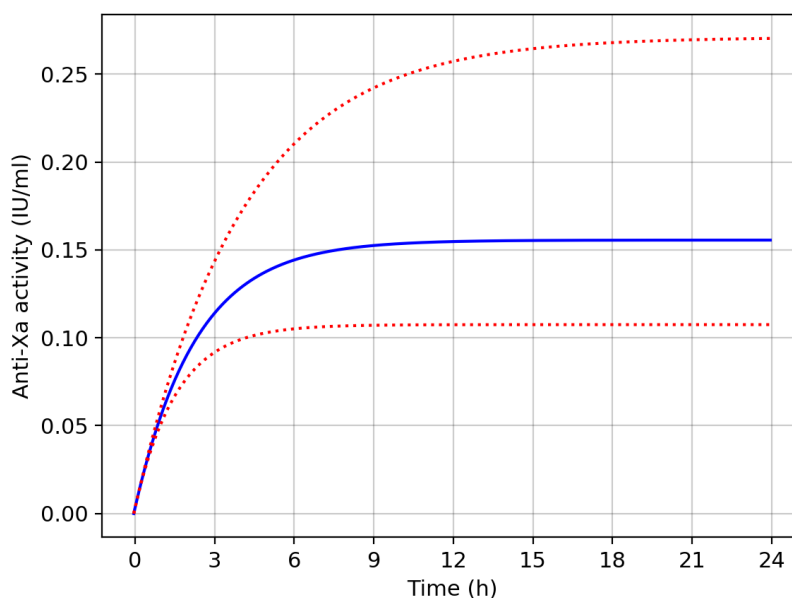
Práce potvrdila významnou závislost absorpce subkutánně podaného nadroparinu na periferním prokrvení. Klinické hodnocení perfúze pomocí jednoduchého testu kapilárního návratu lépe odpovídá poruchám absorpce než dávka vasopresorů, na kterou se zaměřily ostatní zmíněné studie. U 79 % pacientů v SC skupině nedosáhla špičková anti-Xa aktivita dolní hranice pro profylaxi (0,2 IU/ml). Naopak intravenózní podání vedlo k uniformní odpovědi, kdy 1 hodinu po podání byla anti-Xa aktivita 0,2–0,3 IU/ml u všech sledovaných nemocných. Vzhledem ke krátkému poločasu po intravenózním podání (medián 1,6 hodiny) se nabízí podání ve více (3 až 4) denních dávkách.

Součástí článku je i farmakokinetický model, který ukazuje průběh anti-Xa aktivity v čase při opakovaném intravenózním podání 1,900 IU nadroparinu s intervalem mezi dávkami 6 a 8 hodin. Pro výpočet byl užit medián, minimální (1,1 h) a maximální (2,8 h) pozorovaný poločas poklesu anti-Xa aktivity v IV skupině. Tento

model ukazuje, že častější intravenózní aplikace redukované dávky nadroparinu vede k dosažení racionálních anti-Xa aktivit bez rizika kumulace.

Alternativou k intravenózním bolusům je kontinuální intravenózní podání LMWH, jak bylo testováno s enoxaparinem v dávce 40 mg/den [152]. Po 72 hodinách kontinuální infúze byla anti-Xa aktivita 0,12 (rozpětí mezi kvartily 0,05–0,17) IU/ml. Jaké je cílové rozmezí anti-Xa aktivity při kontinuálním podání není známo, ale pokud vezmeme doporučenou údolní anti-Xa aktivitu nad 0,1 IU/ml, zdá se denní dávka enoxaparinu 40 mg nedostatečná. Pokud využijeme pozorované rychlosti poklesu anti-Xa aktivity a namodelujeme podání 7600 IU (0,8 ml) nadroparinu kontinuálně během 24 hodin, dostaneme ustálené anti-Xa aktivity 0,16 (rozpětí 0,11 - 0,27) IU/ml (viz obrázek 1, není součástí publikovaného článku). Studie s klinicky relevantními výstupy pro intravenózní bolusové i kontinuální podání chybí, proto jej není možné aktuálně doporučit pro klinické použití.

Obrázek 1. Průběh anti-Xa aktivity při kontinuálním podání 7600 IU (0,8 ml) nadroparinu za 24 hodin. Plná čára odpovídá mediánu poločasu poklesu anti-Xa aktivity 1,6 hodiny, tečkované čáry minimální (1,1 h) a maximální (2,8 h) pozorované hodnotě.



Můj podíl na publikaci: podíl na návrhu studie, statistické zpracování dat, farmakokinetický model, podíl na přípravě a korekce rukopisu.

Abstrakt:

Pharmacokinetic Comparison of Subcutaneous and Intravenous Nadroparin Administration for Thromboprophylaxis in Critically Ill Patients on Vasopressors

R Cihlar, V Sramek, A Papiez, M Penka, P Suk

Introduction: Critically ill patients are exposed to a high risk of developing thromboembolism. Moreover, standard prophylaxis with subcutaneous (SC) heparin is less efficient in patients requiring vasopressors. The aim is a comparison of pharmacokinetics between SC and intravenous (IV) applied nadroparin.

Methods: Thirty-eight ventilated ICU patients requiring vasopressor support were randomized into a single dose of nadroparin 3,800 IU (0.4 mL) subcutaneously (SC group) or 1,900 IU (0.2 mL) intravenously (IV group). Anti-factor Xa activity (anti-Xa) was observed over 24 h; data are stated as median (IQR).

Results: Peak anti-Xa was significantly higher in the IV group 0.42 (0.39-0.43) IU/mL than in the SC group 0.16 (0.09-0.18) IU/mL ($p < 0.001$). There was a trend towards higher area under the curve (AUC) of anti-Xa in the SC group 1.41 (0.41-1.80) IU/mL \times h than in the IV group 1.04 (0.93-1.13) IU/mL \times h ($p = 0.08$). In the SC group, there was a negative correlation between anti-Xa AUC and both capillary refill time Xa ($r = -0.86$) and norepinephrine dose ($r = -0.68$). In the IV group, anti-Xa decrease half-life was 1.6 (1.4-2.0) h.

Conclusions: IV administration of 1,900 IU of nadroparin led to a predictable effective peak anti-Xa. After SC administration, anti-Xa was heterogeneous and significantly influenced by peripheral perfusion.

2.4 Srovnání parenterálně a enterálně podávaného valproátu u kriticky nemocných

Citace:

Engelmanová L, Šrámek V, Ruzsíková A, Suk P. Parenterální a enterální podávání valproátu u kriticky nemocných. In: *XI. kongres České společnosti intenzivní medicíny*. Plzeň. 2017.

Komentář:

Řada pacientů v intenzivní péči má epileptiformní projevy. Nejčastější diagnózou vedoucí k zahájení antiepileptické terapie na naší jednotce je post-hypoxické poškození mozku po KPR. Doporučení pro léčbu nejsou dostupná, dle názoru expertů jsou kromě anestetik vhodná především antiepileptika valproát a levetiracetam. Další významnou skupinou jsou pacienti se status epilepticus, kde je valproát standardním lékem, jak potvrdila recentní studie [153].

Valproát je antiepileptikum, které je dostupné jak pro parenterální, tak i enterální podání – při podání nasogastrickou sondou ideálně ve formě roztoku (Convulex 300 mg/ml POR SOL). V praxi je běžné, že léčba je zahájena sytící intravenózní infúzí a pokračuje dle závažnosti hlavně oběhové nestability buď kontinuální intravenózním infúzí, nebo podáním roztoku sondou. Vzhledem k dostupnosti a častému využívání monitorace plazmatických hladin jsme se rozhodli provést retrospektivní studii, jejímž primárním cílem je porovnání dosahovaných celkových plazmatických hladin při parenterálním a enterálním podání. Sekundárním cílem bylo sledování neurologického stavu pacientů s epileptiformními projevy po KPR.

Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní na Anesteziologicko-resuscitační klinice FN u sv. Anny od ledna 2015 do června 2016, u kterých byla nově zahájena léčba valproátem. Důvodem k vyřazení pacientů chronicky užívajících valproát byla obvykle nízká užívaná dávka, jejímž cílem nebylo dosažení standardního terapeutického rozmezí. Z dokumentace byly získány údaje o důvodu zahájení léčby, dávkách a cestě podání valproátu, dosažených celkových plazmatických hladinách a neurologickém stavu při propuštění z intenzivní péče. Data jsou uvedena jako medián (rozpětí mezi kvartily)

Do studie bylo zařazeno 42 pacientů – 34 s epileptiformními projevy po KPR a 8 se status epilepticus. Sytící dávka 1200 (900–1200) mg u pacientů KPR byla založena

na lokálním doporučení 15 mg/kg. Většině pacientů se status epilepticus byla sytící dávka podána již před přijetím do intenzivní péče. Kontinuální udržovací infúze byla zahájena rychlostí 96 (87–100) mg/h. Pokud se hodnotí jen celé dny enterální léčby, celková denní dávka dosahovala 2400mg (2400–3600 mg) rozdělených obvykle do 4 denních dávek. U 1 pacienta byla navyšována enterální dávka 2x (600 – 900 – 1200 mg vždy po 6 h), u dalších 6 nemocných došlo k jedné změně enterální dávky na základě naměřené plazmatické hladiny.

Dosažené celkové plazmatické hladiny se při parenterálním 439 (322–509) $\mu\text{mol/l}$ a enterálním podání 372 (324–448) $\mu\text{mol/l}$ významně nelišily ($p = 0,16$). Hladiny nad 700 $\mu\text{mol/l}$ (horní limit terapeutického rozmezí) nebyly zaznamenány. Naopak hodnoty pod 300 $\mu\text{mol/l}$ byly zaznamenány v 15 % měření a nejnižší změřené hladiny byly těsně pod 200 $\mu\text{mol/l}$. Při interpretaci těchto nižších celkových plazmatických hladin je třeba zohlednit nižší vazbu na proteiny u kriticky nemocných a s tím spojenou zvýšenou volnou koncentrací [55,59]. Tato problematika je detailně zpracována v kapitole 1.2.2.

U 3 ze 34 nemocných po KPR s epileptiformními projevy došlo k obnově vědomí (minimálně schopnost vyhovět výzvě). To je v souladu se recentní studií, kde 44 % pacientů se status epilepticus po KPR mělo dobrý neurologický výsledek [154]. Obě práce potvrzují, že je na místě agresivní léčba epileptiformních projevů po KPR, pokud ostatní prognostické faktory nejsou jednoznačně nepříznivé.

Měření celkové, místo volné koncentrace považujeme i za největší limitaci studie. Sledování volné koncentrace však často není klinicky dostupné a pro posouzení vývoje hladin jej nepovažujeme za nezbytné. Pro korekce dávek je však měření volné koncentrace nebo alespoň přihlídnutí k vypočítané volné koncentraci [58] důležité, protože může zabránit závažnému předávkování.

Výsledky této studie podporují enterální podání valproátu jako bezpečnou a ekonomicky méně náročnou cestu podání v subakutní fázi kritického onemocnění. Epileptiformní projevy po KPR jsou prognosticky nepříznivé, ale u části pacientů došlo k obnově kvalitního vědomí.

Můj podíl na publikaci: podíl na návrhu studie, vyhledání pacientů, statistické zpracování dat, podíl na přípravě a korekce textu.

Práce obdržela ocenění nejlepší poster XI. kongresu České společnosti intenzivní medicíny.

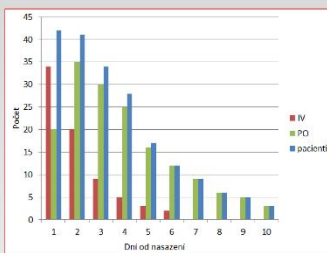


Engelmanová L, Šrámek V, Ruzsíková A, Suk P
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně

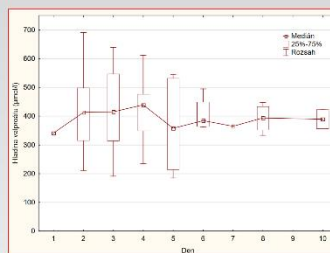
Úvod: Valproát je u kriticky nemocných podáván jako součást chronické medikace nebo nově nasazen především u pacientů s posthypoxickým poškozením mozku a epilepsií. Přestože enterální podání je spojeno s rizikem neúplné biodostupnosti, je v praxi častou volbou.

Cíl a metody: Jde o retrospektivní studii hodnotící všechny pacienty období od ledna 2015 do června 2016, u nichž byl podán valproát. Primárním cílem je porovnat farmakokinetiku parenterálního (i.v.) a enterálního (nasogastrická sonda) podání valproátu. Dále byl hodnocen neurologický výsledek u pacientů s epileptiformními projevy po KPR.

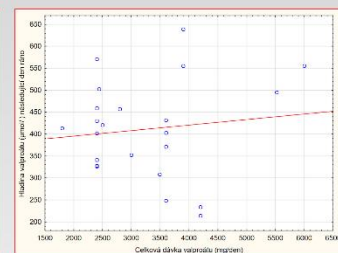
Výsledky: Studie zahrnuje 53 pacientů ve věku 65 ± 17 let. U 34 nemocných byl podáván valproát pro epileptiformní projevy po KPR, v 15 případech pro epilepsii. Jedenáct nemocných, u kterých byl valproát podáván chronicky, je z další analýzy vyloučeno. Podíl parenterálního a enterálního podání je zobrazen na obrázku č. 1. Denní dávky pro jednotlivé cesty podání jsou na obrázku č. 2. Vývoj sérových hladin valproátu během léčby je na obrázku č. 3. V 15 % měření byla hladina $< 300 \mu\text{mol/l}$, nebyly naměřeny hladiny $> 700 \mu\text{mol/l}$. Nebyly pozorovány rozdíly v hladinách valproátu mezi enterálním 372 (324-448) $\mu\text{mol/l}$ a parenterálním 439 (322-509) $\mu\text{mol/l}$ podáním ($p=0,16$) ani závislost celkové denní dávky valproátu a sérové hladiny následující den ráno (obrázek č. 4). U 3 nemocných (9 %) z 34 s epileptiformními projevy po KPR došlo k obnově vědomí.



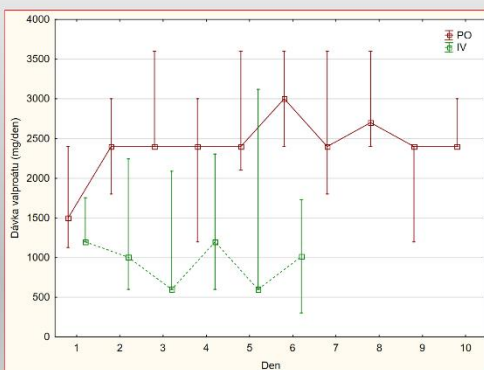
Obrázek 1. Zastoupení IV a enterálního podání valproátu v průběhu studie. U části nemocných probíhalo kombinované podání.



Obrázek 3. Vývoj sérových hladin valproátu od 1. dne podání. Hladina nebyla denně dostupná u všech pacientů.



Obrázek 4. Závislost sérové hladiny valproátu na celkové dávce podané v předchozích 24 hod.



Obrázek 2. Medián (rozpětí mezi kvartily) denní dávky PO a IV podávaného valproátu.

Diskuze: U kriticky nemocných je výrazně zvýšená volná frakce valproátu – medián 48 % proti obvyklým 5 – 10 % (Riker RR, *Pharmacotherapy* 2017). Přestože u části pacientů měřené hladiny nedosáhly terapeutického rozmezí (350-700 $\mu\text{mol/l}$), lze se domnívat, že volná frakce byla dostatečná.

Vzhledem k nutnosti drčení tablet/kapslí pro podání do NGS, je vhodné se vyhnout retardovaným lékovým formám. Na našem oddělení podáváme valproát ve formě kapek (Convulex 300mg/ml gtt.) po 6 hodinách, které umožní snadnou aplikaci.

Limitací je retrospektivní charakter studie a z toho vyplývající nepravidelný odběr sérových hladin dle klinické indikace. Ve dnech zahájení a ukončení terapie je uvedena skutečná podaná dávka a ne přepočtená na 24 hodin.

Závěr: Enterální a intravenózní podání vede k dosažení srovnatelných plasmatických hladin, proto se jeví enterální podání pro většinu kriticky nemocných adekvátní. Epileptiformní projevy po KPR jsou obecně prognosticky nepříznivé, ale v našem souboru došlo u 9 % pacientů k obnově vědomí.

2.5 Léčba vankomycinem a její ovlivnění renální dysfunkcí a eliminačními metodami

Citace:

Bauer L, Hruđa J, Papieř A, řrámek V, Suk P. Indikace k léčbě vankomycinem a její ovlivnění renální dysfunkcí a eliminačními metodami. In: *XII. kongres České společnosti intenzivní medicíny*. Brno. 2018.

Komentář:

Vankomycin je záložní baktericidní antibiotikum užívané k léčbě infekcí vyvolaných rezistentními grampozitivními bakteriemi (RGPB). Převážně renální eliminace [155] a úzké terapeutické rozmezí představují zvláště u pacientů v intenzivní péči riziko poddávkování nebo naopak rozvoje toxicity. Přestože je Česká republika země s relativně nízkou prevalencí RGPB, bývá vankomycin běžně užíván jako součást empirické léčby nosokomiálních infekcí. Cílem této retrospektivní studie bylo zjistit, zda je léčba vankomycinem podložena kultivačním nálezem či na něj adekvátně reaguje. Dalším cílem bylo ověření, zda při renální dysfunkci či užití RRT lze při adekvátní monitoraci dosáhnout cílových plazmatických hladin nebo by bylo vhodnější u této skupiny nemocných volit jiné antibiotikum.

Účinnost vankomycinu je dána plochou pod koncentrační křivkou, konkrétně AUC_{0-24h}/MIC . Metaanalýza kohortových studií prokázala, že dosažení $AUC_{0-24h}/MIC > 400 \text{ mg}\times\text{h/l}$ [156] pro patogeny s MIC 1 mg/l je spojeno s nižším selháním léčby a mortalitou. Na naší jednotce je užíváno kontinuální podání vankomycinu, protože je spojené s nižším rizikem rozvoje akutního renálního poškození (relativní riziko 0,61) [157]. Další výhodou je jednodušší monitorace plazmatických hladin, protože $AUC_{0-24h} 400 \text{ mg}\times\text{h/l}$ odpovídá průměrná plazmatická hladina 16 mg/l. Na druhou stranu jsou vysoké plazmatické hladiny vankomycinu spojeny s rizikem toxicity, především renální. Dvě studie prokázaly, že riziko rozvoje renálního poškození vzrůstá pokud AUC_{0-24h} přesáhne 680 mg×h/l [158] nebo 563 mg×h/l [159], což při kontinuálním podání odpovídá plazmatické hladině přibližně 28, respektive 23,5 mg/l. Dle lokálních doporučení bylo terapeutické rozmezí stanoveno na 15–25 mg/l, což bylo v souladu s mezinárodními doporučeními pro těžké infekce [160].

Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní na Anesteziologicko-resuscitační klinice FN u sv. Anny v průběhu let 2015 a 2016, léčení intravenózně

podávaným vankomycinem. Celkem se jedná o 64 nemocných a 347 dní terapie. Ve čtvrtině případů byl vankomycin nasazen na základě průkazu RGPB, ve 34 % byl záchyt jiných či nedourčených grampozitivních bakterií či nedávná anamnéza RGPB, a ve 42 % byla terapie zahájena empiricky. U empiricky léčených byly kultivačně prokázány RGPB u třetiny pacientů. Navíc byl v 19 z 21 případů kultivační záchyt GPRB (s výjimkou koaguláza negativních stafylokoků) do 3 dnů od zahájení léčby vankomycinem. To je v souladu s doporučením zahájit léčbu sepse antibiotiky se širokým spektrem [161], zvláště pro nosokomiální infekce, ale i následnou potřebu zúžení spektra či vysazení vankomycinu, pokud se infekce RGPB neprokáže. V našem souboru proběhla deeskalace u 7 pacientů, u kterých byla léčba zahájena empiricky, dle hlášených nedourčených grampozitivních kultur nebo pro recentní kolonizaci/infekci RGPB.

Sytící dávka byla 13 (11–14) mg/kg. Relativně nízká dávka je pravděpodobným vysvětlením, proč 2. den léčby dokonce 44 % pacientů nedosáhlo terapeutického rozmezí, a ještě 3. den to bylo 34 %. Teoreticky při V_d 0,6 l/kg stačí k dosažení plazmatické koncentrace 20 mg/l sytící dávka 12 mg/kg. Jak variabilita V_d , tak i redistribuce vankomycinu do periferních tkání vysvětlují tento rozdíl. Proto je vhodné nasycovací dávku navýšit na cca 20 mg/kg. Někdy jsou uváděny i nasycovací dávky 25–30 mg/kg, ale po jejich podání následuje další dávka (ať intermitentní či kontinuální) až za 12 hodin.

Po nasycovací dávce byla u většiny nemocných zahájena kontinuální infúze. Výjimkou byli někteří pacienti léčení IHD, kdy byla podána dávka po hemodialýze. Denní dávky dosahovaly 21 (13–32) mg/kg u pacientů s hladinou kreatininu do 120 $\mu\text{mol/l}$, 7 (3–11) mg/kg při renálním poškození, 10 (7–13) mg/kg při CRRT a 6 (4–9) mg/kg při IHD. Při časté kontrole plazmatických hladin, která na naší jednotce probíhá téměř denně (odebráno 243 plazmatických hladin vankomycinu za sledovaných 347 dní terapie), nebyl pozorován rozdíl v podílu hladin v terapeutickém rozmezí mezi pacienty s normálními renálními funkcemi (63 %), s renálním poškozením (46 %), léčených CRRT (53 %) nebo IHD (68 %).

Studie prokázala důležitost dostatečné nasycovací dávky k zajištění časné účinné hladiny vankomycinu, protože pozdní zahájení antibiotické terapie v sepsi či septickém šoku je spojeno s horší prognózou [162]. Byl zaznamenán vyšší podíl hladin nad horní hranici terapeutického rozmezí u pacientů s renálním poškozením (44 %) a dále i závislost mezi změnou kreatininu za 24 hodin a hladinou vankomycinu na konci

sledovaného intervalu. Oba nálezy svědčí pro nedostatečnou redukci dávek vankomycinu při progresi renální dysfunkce. Celkově však závažnost renální dysfunkce či RRT neovlivnila podíl hladin v terapeutickém rozmezí. Proto lze vankomycin při adekvátní monitoraci plazmatických hladin a korekci dávek užívat s podobnou účinností a bezpečností u nemocných bez ohledu na závažnost renálního poškození.

Můj podíl na publikaci: podíl na návrhu studie, vyhledání pacientů, statistické zpracování dat, podíl na přípravě a korekce textu.



INDIKACE K LÉČBĚ VANKOMYCINEM A JEJÍ OVLIVNĚNÍ RENÁLNÍ DYSFUNKCÍ A ELIMINAČNÍMI METODAMI

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ

FACULTAS
PHARMACI
BRNENSIS

INSTITUTUM
VETERINARIAE ET
PHARMACI
BRNENSIS

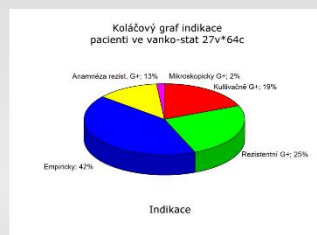
L. Bauer, J. Hruša, A. Papiež, V. Šrámek, P. Suk

Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

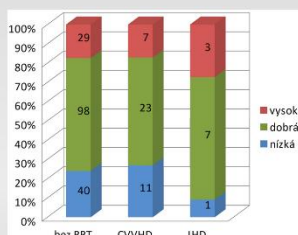
Úvod: Vankomycin (VAN) je baktericidní glykopeptidové ATB používané jako lék volby u infekcí vyvolaných gram pozitivními bakteriemi rezistentními k beta-laktamům (BLR-G+B). V zemích s nízkou prevalencí BLR-G+B však může být jeho časté empirické nasazování nadbytečné. Vzhledem k úzkému terapeutickému oknu VAN a jeho renální eliminaci představuje dysfunkce ledvin zvýšené riziko jeho nesprávného dávkování.

Metodika a cíl: V retrospektivní studii byli zahrnuti pacienti, jimž byl na resuscitačním oddělení od ledna 2015 do prosince 2016 podáván intravenózně VAN. Cílem práce bylo posoudit vliv renální dysfunkce a eliminačních metod na farmakokinetiku VAN. Dále byla hodnocena racionalita nasazení VAN vzhledem k mikrobiologickým výsledkům. Cílová hladina VAN byla 10 - 17,5 $\mu\text{mol/l}$ (15 - 25 mg/l). Data jsou uvedena jako medián (rozpětí mezi kvartily).

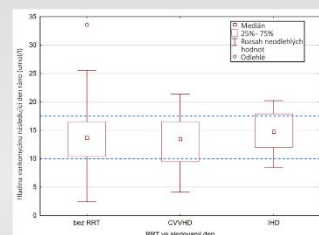
Výsledky: Ve studii bylo analyzováno 64 pacientů a 347 dní terapie VAN. Celková mortalita byla 33 %. Pokud nasazení VAN předcházela oběhová nestabilita (nově noradrenalin nebo \uparrow dávky o 1 mg/h), mortalita vzrostla na 48 % oproti 23 % u stabilních nemocných. Mikrobiologický záchyt při nasazení VAN je zobrazen na grafu č. 1. BLR-G+B (kromě STKN) byly prokázány v 19 z 21 případů do 3. dne od nasazení VAN. V empirické podskupině mělo 9 jedinců (34 %) průkaz BLR-G+B. Nasycovací dávky byly 13 (11 - 14) mg/kg . Denní udržovací dávky byly 21 (13 - 32) mg/kg u pacientů se sérovým kreatininem $<100 \mu\text{mol/l}$, při CVVHD 10 (7 - 13) mg/kg a na intermitentní hemodialýze 6 (4 - 9) mg/kg . Hladiny VAN (243 hodnot) byly 13,7 (10,5 - 16,5) $\mu\text{mol/l}$; vývoj po dnech je uveden na grafu č. 2. Vliv eliminačních metod na dosažené hladiny je znázorněn na grafech č. 3 a 4.



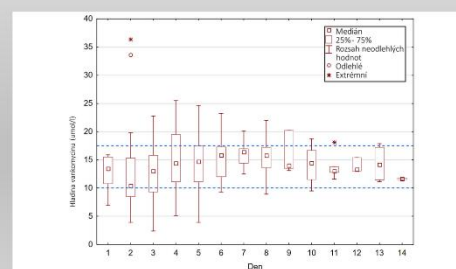
Obrázek 1: Mikrobiologický nález při nasazení VAN



Obrázek 3: Graf dosažených hladin vzhledem k RRT předchozí den



Obrázek 4: Vliv eliminačních metod na hladinu VAN následující den ráno



Obrázek 4: Vývoj hladin vankomycinu

Diskuze: Nepotvrdila se závislost mezi velikostí kontinuální dávky a hladinou VAN, což poukazuje na správnou korekci dávky při renální dysfunkci. Naopak byla prokázána korelace mezi změnou kreatininu (v %) a hladinou VAN následující den ráno ($r = 0,27$; $p < 0,001$), což naznačuje sklon předávkovat pacienta při progresi renálního selhání. Dnes doporučené hladiny 20 - 30 mg/l budou vyžadovat navýšení především nasycovací dávky. U pacientů na intermitentní hemodialýze byla hladina VAN následující den ráno vyšší ve srovnání s pacienty bez nutnosti RRT.

Závěr: Hladiny VAN se u většiny pacientů nacházely v terapeutickém oknu. Renální dysfunkce a eliminační metody signifikantně ovlivňovaly udržovací dávku, ale neměly vliv na dosažení terapeutických hladin. Jen menšina pacientů s empiricky nasazeným VAN měla kultivačně BLR-G+B, navíc BLR-G+B byly v 90 % případů časně zachycené.

3 Komentář

Habilitační práce je předkládána jako komentovaný soubor vybraných publikací.

V první práci byla hodnocena biodostupnost klopidogrelu u pacientů s akutním infarktem myokardu po kardiopulmonální resuscitaci. V prospektivní klinické studii jsme prokázali, že plazmatické hladiny inaktivního metabolitu klopidogrelu jsou výrazně nižší než u kontrolní skupiny postupující elektivní implantaci koronárního stentu. Tato farmakokinetická analýza byla doplněna funkčním vyšetřením trombocytů, které potvrdilo významně nižší inhibici destiček u pacientů po resuscitaci. Tato práce jako první prokázala, že u nemocných po resuscitaci je účinek enterálně podaného klopidogrelu významně snížený, a představuje možné riziko pro průchodnost koronárních stentů.

Další práce zkoumaly ztráty léčiv při přípravě léku a jeho podání sondou. V *in vitro* studii bylo hodnoceno 5 způsobů porušení lékové formy a aplikace do sondy a 6 lékových forem. Prokázali jsme, že rozpuštění rozdrčené tablety nebo pelet přímo v hmoždíři je spojené s významně nižšími ztrátami než přenos rozdrčeného léku do stříkačky, kde se následně rozpustí. Varianty s podáním celistvých pelet do sondy vedly k obstrukci sondy a jsou v praxi nepoužitelné. Druhá studie, kde byla analýza doplněna o měření ztrát účinné látky metodou vysokoúčinné kapalínové chromatografie, potvrdila významně menší ztráty účinné látky při rozpouštění drčeného léku v hmoždíři. Dále jsme prokázali, že v případě enterosolventních tablet se na celkových ztrátách více podílí špatně rozpustný obal tablety, což nadhodnocuje ztráty účinné látky. Uvedené práce umožňují upravit postupy tak, aby se minimalizovaly ztráty spojené s podáním léků sondou.

V prospektivní farmakokinetické studii byla sledována biodostupnost subkutánně podané profylaktické dávky nadroparinu ve srovnání s podáním redukované dávky intravenózně u kriticky nemocných pacientů vyžadujících vasopresory. Při subkutánním podání byla absorpce heterogenní a špičková anti-Xa aktivita nedosahovala u 79 % nemocných dolní hranice pro tromboprofylaxi. Biodostupnost byla negativně ovlivněna dávkou vasopresorů při aplikaci, ale významnější vliv mělo periferní prokrvení hodnocené časem kapilárního návratu. Naopak intravenózní podání vedlo k uniformnímu průběhu anti-Xa aktivity. Možnou klinickou aplikaci demonstruje model vyvinutý na základě získaných farmakokinetických dat.

Retrospektivní studie hodnotila plazmatické hladiny valproátu převážně u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci. Při enterálním podáním v subakutní fázi onemocnění bylo dosaženo srovnatelných plazmatických hladin jako při podání intravenózním. Výsledky podporují možnost ekonomicky méně náročného enterálního podání u této skupiny pacientů.

Poslední uvedená práce hodnotila indikace k zahájení terapie intravenózním vankomycinem v intenzivní péči a vliv renálního poškození a eliminačních metod na dosažené plazmatické hladiny. Nebyl zaznamenán rozdíl v podílu plazmatických hladin v terapeutickém rozmezí mezi pacienty s normální renálními funkcemi, renálním poškozením nebo léčených eliminačními metodami. Pouze skupina nemocných se vzestupem kreatininu měla sklon k vyšším plazmatickým hladinám. Z uvedených výsledků vyplývá, že při adekvátní monitoraci plazmatických hladin lze vankomycin bezpečně podávat i nemocným s renálním poškozením.

Uvedené práce ukazují na řadu úskalí farmakoterapie kriticky nemocných pacientů, a ve vybraných situacích přináší poznatky, jak situaci řešit. Optimalizace dávkování je komplexní problematika, proto znalosti intenzivistů může vhodně rozšířit spolupráce s klinickým farmaceutem či farmakologem.

4 Commentary

This habilitation thesis is being presented as a collection of previously published scholarly works.

The first research paper describes the bioavailability of clopidogrel in patients with acute myocardial infarction after cardiac arrest. We designed a prospective clinical trial that proved significantly lower plasma levels of clopidogrel inactive metabolite in comparison to a reference group of patients undergoing elective coronary stent implantation. This pharmacokinetic analysis was accompanied by a functional thrombocyte test, which has proved significantly lower platelet inhibition in patients after cardiac arrest. This study was the first evidence of significantly impaired effect of enterally administered clopidogrel in patients after cardiac arrest, which presents a potential risk of stent thrombosis.

The second theme is the analysis of drug losses during preparation and administration of drugs through a feeding tube. An in-vitro study investigated 5 different methods of drug crushing, dissolving and administration in combination with 6 dosage forms. We have proved that dissolution of crushed tablets or pellets directly in a mortar leads to significantly lower losses than transfer of crushed drug into a syringe, where it is dissolved. All techniques preserving intact pellets led to feeding tube clogging and can not be recommended for clinical practice. Another study, which included analysis of active substance losses by high-performance liquid chromatography, confirmed significantly lower losses for the method dissolving a crushed tablet or pellets in a mortar. Moreover, a poorly soluble coating presents a higher proportion of losses in case of tablets with enteric coating, which overestimates the active substance losses. These findings allow to minimize losses during drug preparation and administration via a feeding tube.

The third theme – a prospective pharmacokinetic trial – studied the bioavailability of subcutaneously administered prophylactic doses of nadroparin in comparison to a reduced intravenous dose in critically ill patients requiring vasopressors. Subcutaneous doses had heterogeneous absorption and the peak anti-Xa activity did not reach sufficient levels for thromboprophylaxis in 79 % of patients. The bioavailability of subcutaneous nadroparin was negatively influenced by vasopressor dose at the administration and even strongly with peripheral perfusion assessed by the capillary refill time. On the other hand, intravenous nadroparin

administration led to uniform anti-Xa activity course. Furthermore, we have developed a pharmacokinetic model based on the acquired data to demonstrate a potential clinical application.

A retrospective study evaluated valproate plasma levels in patients predominantly after cardiac arrest. Enteral administration led to comparable levels with intravenous administration. Therefore, enteral administration of valproate appears as an effective and less expensive option.

The last study assessed the indication for vancomycin therapy in critically ill patients and the influence of renal injury and renal replacement therapy on plasma levels. There was no difference in proportion of plasma levels within the therapeutic range among patients with normal renal functions, with kidney injury and on renal replacement therapy. Patients with rise in creatinine had subsequently higher proportion of plasma levels above the upper limit of therapeutic range. These findings support administration of vancomycin in patients with kidney injury or on renal replacement therapy if adequate therapeutic drug monitoring is provided.

The above stated studies point at some pharmacokinetic pitfalls in critically ill patients and, moreover, suggest solutions of selected problems. Since the optimization of drug dosage is a complex issue, a collaboration with clinical pharmacist or pharmacologist can improve prescription and broaden the scope of intensivists.

5 Seznam zkratek

anti-Xa – anti-faktor Xa

ARC – augmentovaná renální clearance

AUC_{0-24h} – plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu času (area under the curve), v indexu časové rozpětí

C – koncentrace v plazmě

CL – clearance

CL_{CR} – clearance kreatininu

CL_{NR} – nerenální clearance

CL_R – renální clearance

C_{max} – maximální plazmatická koncentrace

CRRT – kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy)

eGRF – vypočtená glomerulární filtrace (estimated GFR)

F – biodostupnost

f_b – frakce léčiva vázaná na plazmatické proteiny

f_e – podíl léčiva vyloučeného v nezměněné formě do moči

f_u – volná frakce léčiva v plazmě

GFR – glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)

HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high performance liquid chromatography)

ICG – indocyaninová zeleň

IHD – intermitentní hemodialýza

KPR – kardiopulmonální resuscitace

LMHW – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)

MIC – minimální inhibiční koncentrace

RGPB – rezistentní grampozitivní bakterie

RRT – náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy)

SPC – souhrn údajů o přípravku (summary of product characteristics)

t_{1/2} – eliminační poločas

T_{max} – čas od podání látky do dosažení C_{max}

V_d – distribuční objem

6 Literatura

1. Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. *Ann Pharmacother.* 2003 Oct;37(10):1420–3.
2. Banerjee R, Reddy DN, Guda NM, Kalpala R, Mahurkar S, Darisetty S, et al. Oral buffered esomeprazole is superior to i.v. pantoprazole for rapid rise of intragastric pH: a wireless pH metry analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jan;25(1):43–7.
3. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP. Pracovní skupina pro podání léčiv sondou [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/>
4. Rebecca White, Vicky Bradnam. *Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes.* 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2015.
5. Thong MY, Manrique YJ, Steadman KJ. Drug loss while crushing tablets: Comparison of 24 tablet crushing devices. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193683.
6. Crean B, Finnie C, Crosby A. Evaluation of crushed ticagrelor tablet doses: recovery following crushing and naso-gastric tube passage ex vivo. *Drugs R D.* 2013 Jun;13(2):153–7.
7. Sari D, Kadifeli D, Akbiyik A, Taşkıran N. Intensive care unit nurses' knowledge of medication administration via enteral tubes. *Nurs Crit Care.* 2018;23(3):141–6.
8. Freed AL, Silbering SB, Kolodsick KJ, Rossi DT, Mahjour M, Kingsmill CA. The development and stability assessment of extemporaneous pediatric formulations of Accupril. *Int J Pharm.* 2005 Nov 4;304(1–2):135–44.
9. Kotake T, Takada M, Goto T, Komamura K, Kamakura S, Morishita H. Serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations following nasogastric versus oral administration. *J Clin Pharm Ther.* 2006 Jun;31(3):237–43.

10. Klang M, Graham D, McLymont V. Warfarin bioavailability with feeding tubes and enteral formula. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Jun;34(3):300–4.
11. Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V, Chesebro JH. Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets. *J Interv Cardiol.* 2009 Aug;22(4):385–9.
12. Rollini F, Franchi F, Hu J, Kureti M, Aggarwal N, Durairaj A, et al. Crushed Prasugrel Tablets in Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CRUSH Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016 May 3;67(17):1994–2004.
13. Serenelli M, Pavasini R, Vitali F, Tonet E, Bilotta F, Parodi G, et al. Efficacy and safety of alternative oral administrations of P2Y12-receptor inhibitors: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(6):944–50.
14. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 07;39(2):119–77.
15. Tisdale JE, Wroblewski HA, Hammoud ZT, Rieger KM, Young JV, Wall DS, et al. Prospective evaluation of serum amiodarone concentrations when administered via a nasogastric tube into the stomach conduit after transthoracic esophagectomy. *Clin Ther.* 2007 Oct;29(10):2226–34.
16. Dodds Ashley ES, Zaas AK, Fang AF, Damle B, Perfect JR. Comparative pharmacokinetics of voriconazole administered orally as either crushed or whole tablets. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Mar;51(3):877–80.
17. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? *Ann Pharmacother.* 2000 Aug;34(7–8):896–905.
18. Cook J, Randinitis E, Wilder BJ. Effect of food on the bioavailability of 100-mg dilantin Kapseals. *Neurology.* 2001 Aug 28;57(4):698–700.

19. Williams D. The effect of enteral nutrition supplements on serum voriconazole levels. *J Oncol Pharm Pract.* 2012 Mar;18(1):128–31.
20. Meng X, Mojaverian P, Doedée M, Lin E, Weinryb I, Chiang ST, et al. Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 2001 Feb 15;87(4):432–5.
21. Burkhardt O, Stass H, Thuss U, Borner K, Weite T. Effects of Enteral Feeding on the Oral Bioavailability of Moxifloxacin in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2005 Sep 1;44(9):969–76.
22. Beringer P, Nguyen M, Hoem N, Louie S, Gill M, Gurevitch M, et al. Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Linezolid in Hospitalized Patients Given Enteral Feedings. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep;49(9):3676–81.
23. Viramontes BE, Malcolm A, Camilleri M, Szarka LA, McKinzie S, Burton DD, et al. Effects of an α 2-adrenergic agonist on gastrointestinal transit, colonic motility, and sensation in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2001 Dec 1;281(6):G1468–76.
24. Perko MJ, Nielsen HB, Skak C, Clemmesen JO, Schroeder TV, Secher NH. Mesenteric, coeliac and splanchnic blood flow in humans during exercise. *J Physiol.* 1998 Dec 15;513(Pt 3):907–13.
25. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The Effects of Vasopressin on Systemic and Splanchnic Hemodynamics and Metabolism in Endotoxin Shock. *Anesth Analg.* 2003 Dec;97(6):1756–1763.
26. Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA. Vasopressin vs. norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects. *J Appl Physiol (1985).* 2003 Aug 1;95(2):803–9.
27. Patel D, Bertz R, Ren S, Boulton DW, Någård M. A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug–Drug Interactions with Orally Administered Medications. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Apr 1;59(4):447–62.

28. Mimos O, Binter V, Jacolot A, Edouard A, Tod M, Petitjean O, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ciprofloxacin administered through a nasogastric tube with continuous enteral feeding to critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):1047–51.
29. de Marie S, VandenBergh MF, Buijk SL, Bruining HA, van Vliet A, Kluytmans JA, et al. Bioavailability of ciprofloxacin after multiple enteral and intravenous doses in ICU patients with severe gram-negative intra-abdominal infections. *Intensive Care Med.* 1998 Apr;24(4):343–6.
30. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 2010 Mar 9;182(4):357–63.
31. Nicolau DP, Crowe H, Nightingale CH, Quintiliani R. Bioavailability of fluconazole administered via a feeding tube in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Aug;36(2):395–401.
32. Neugebauer G, Gabor M, Reiff K. Pharmacokinetics and Bioavailability of Carvedilol in Patients with Liver Cirrhosis. *Drugs.* 1988 Dec 1;36(6):148–54.
33. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Dec;64(12):1147–61.
34. Vahtera A, Vaara S, Pettilä V, Kuitunen A. Plasma anti-FXa level as a surrogate marker of the adequacy of thromboprophylaxis in critically ill patients: A systematic review. *Thromb Res.* 2016 Mar;139:10–6.
35. Haas CE, Nelsen JL, Raghavendran K, Mihalko W, Beres J, Ma Q, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in multiple trauma patients. *J Trauma.* 2005 Dec;59(6):1336–43; discussion 1343-1344.
36. Rommers MK, Van der Lely N, Egberts TCG, van den Bemt PMLA. Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care.* 2006;10(3):R93.

37. Cumbo-Nacheli G, Samavati L, Guzman JA. Bioavailability of fondaparinux to critically ill patients. *J Crit Care*. 2011 Aug;26(4):342–6.
38. Schlüter KJ, Petersen KG, Borsche A, Hobitz H, Kerp L. Effects of fully synthetic human insulin in comparison to porcine insulin in normal subjects. *Horm Metab Res*. 1981 Dec;13(12):657–9.
39. Ariza-Andraca CR, Altamirano-Bustamante E, Frati-Munari AC, Altamirano-Bustamante P, Graef-Sánchez A. Delayed insulin absorption due to subcutaneous edema. *Arch Invest Med (Mex)*. 1991 Jun;22(2):229–33.
40. Charlton M, Thompson JP. Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Education*. 2019 Jan 1;19(1):7–13.
41. Zamacona MK, Suárez E, Aguilera L, Rodríguez-Sasiaín null, Aguirre C, Calvo R. Serum protein binding of propofol in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Nov;41(10):1267–72.
42. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb;50(2):99–110.
43. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care*. 2011;15(5):R206.
44. Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, Majcher-Peszynska J, Drewelow B, Derendorf H, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Feb;59(2):277–84.
45. Bacopoulou F, Markantonis SL, Pavlou E, Adamidou M. A study of once-daily amikacin with low peak target concentrations in intensive care unit patients: Pharmacokinetics and associated outcomes. *J Crit Care*. 2003 Jun 1;18(2):107–13.

46. Lugo G, Castañeda-Hernández G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1997 May;25(5):806–11.
47. Marsot A, Hraiech S, Cassir N, Daviet F, Parzy G, Blin O, et al. Aminoglycosides in critically ill patients: which dosing regimens for which pathogens? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct 1;56(4):106124.
48. De Pascale G, Lisi L, Ciotti GMP, Vallecoccia MS, Cutuli SL, Cascarano L, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2020 Jul 13;10(1):94.
49. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Feb;35(2):156–63.
50. Colman S, Stove V, De Waele JJ, Verstraete AG. Measuring Unbound Versus Total Piperacillin Concentrations in Plasma of Critically Ill Patients: Methodological Issues and Relevance. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):325–30.
51. Schleibinger M, Steinbach CL, Töpfer C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):525–33.
52. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):6165–70.
53. Stove V, Coene L, Carlier M, De Waele JJ, Fiers T, Verstraete AG. Measuring unbound versus total vancomycin concentrations in serum and plasma: methodological issues and relevance. *Ther Drug Monit*. 2015 Apr;37(2):180–7.
54. Wallenburg E, Klok B, de Jong K, de Maat M, van Erp N, Stalpers-Konijnenburg S, et al. Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice. *Ther Drug Monit*. 2017;39(3):269–72.

55. Gibbs HG, Zimmerman DE, Shermock KM, Clarke W, Mirski MA, Lewin JJ. Comparison of free fraction serum valproic acid concentrations between inpatients and outpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Jan 15;72(2):121–6.
56. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical Importance of Monitoring Unbound Valproic Acid Concentration in Patients with Hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy*. 2017 Aug;37(8):900–7.
57. Gómez Bellver MJ, García Sánchez MJ, Alonso González AC, Santos Buelga D, Domínguez-Gil A. Plasma protein binding kinetics of valproic acid over a broad dosage range: therapeutic implications. *J Clin Pharm Ther*. 1993 Jun;18(3):191–7.
58. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci*. 2005 Apr;97(4):489–93.
59. Riker RR, Gagnon DJ, Hatton C, May T, Seder DB, Stokem K, et al. Valproate Protein Binding Is Highly Variable in ICU Patients and Not Predicted by Total Serum Concentrations: A Case Series and Literature Review. *Pharmacotherapy*. 2017 Apr;37(4):500–8.
60. Van Matre ET, Cook AM. Steady-state pharmacokinetic simulation of intermittent vs. continuous infusion valproic acid therapy in non-critically ill and critically ill patients. *Neurol Res*. 2016 Sep;38(9):786–91.
61. Cheng W, Kiang TKL, Bring P, Ensom MHH. Predictive Performance of the Winter–Tozer and Derivative Equations for Estimating Free Phenytoin Concentration. *Can J Hosp Pharm*. 2016;69(4):269–79.
62. Barra ME, Phillips KM, Chung DY, Rosenthal ES. A Novel Correction Equation Avoids High-Magnitude Errors in Interpreting Therapeutic Drug Monitoring of Phenytoin Among Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit*. 2020;42(4):617–25.
63. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated

- alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9):2196–204.
64. Hostler D, Zhou J, Tortorici MA, Bies RR, Rittenberger JC, Empey PE, et al. Mild hypothermia alters midazolam pharmacokinetics in normal healthy volunteers. *Drug Metab Dispos.* 2010 May;38(5):781–8.
 65. Anderson KB, Poloyac SM, Kochanek PM, Empey PE. Effect of Hypothermia and Targeted Temperature Management on Drug Disposition and Response Following Cardiac Arrest: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Investigations. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2016 Dec 1;6(4):169–79.
 66. Iida Y, Nishi S, Asada A. Effect of mild therapeutic hypothermia on phenytoin pharmacokinetics. *Ther Drug Monit.* 2001 Jun;23(3):192–7.
 67. Beovič B, Mrhar A, Karba R, Župančič T, Iztok Grabnar, Belič A, et al. Influence of fever on the pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Int J Antimicrob Agents.* 1999 Jan 1;11(1):81–5.
 68. Beović B, Mrhar A, Karba R, Zupančič T, Grabnar I, Belič A, et al. Influence of Fever on Cefazolin Pharmacokinetics. *J Chemother.* 1999 Jan 1;11(1):40–5.
 69. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology.* 2019;70(6):2204–15.
 70. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH, Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2007 Apr;35(4):1099–104.
 71. European Medicines Agency. Evaluation of the pharmacokinetics medicinal products in patients with impaired hepatic function [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function>

72. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol.* 2016 Mar 8;8(7):355–67.
73. Sakka S, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Prognostic value of indocyanine green-plasma disappearance rate in critically ill patients. *Crit Care.* 2002;6(Suppl 1):P200.
74. Gong J, Cho M, Gupta R, Synold TW, Frankel P, Ruel C, et al. A Pilot Study of Vinorelbine Safety and Pharmacokinetics in Patients with Varying Degrees of Liver Dysfunction. *Oncologist.* 2019;24(8):1137–45.
75. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, et al. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAX test. *Crit Care.* 2013;17(5):R259.
76. Wicha SG, Frey OR, Roehr AC, Pratschke J, Stockmann M, Alraish R, et al. Linezolid in liver failure: exploring the value of the maximal liver function capacity (LiMAX) test in a pharmacokinetic pilot study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Oct;50(4):557–63.
77. Alraish R, Wicha SG, Frey OR, Roehr AC, Pratschke J, Stockmann M, et al. Pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with liver failure defined by maximal liver function capacity test (LiMAX). *Ann Intensive Care.* 2020 Aug 4;10(1):106.
78. Plaisance KI, Quintiliani R, Nightingale CH. The pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 1988 Feb;21(2):195–200.
79. Li X, Zoller M, Fuhr U, Huseyn-Zada M, Maier B, Vogeser M, et al. Ciprofloxacin in critically ill subjects: considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):682–90.
80. Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos.* 2003 May;31(5):540–7.

81. Tang D, Song B-L, Yan M, Zou J-J, Zhang M, Zhou H-Y, et al. Identifying factors affecting the pharmacokinetics of voriconazole in patients with liver dysfunction: A population pharmacokinetic approach. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(1):34–43.
82. Lin X-B, Huang F, Tong L, Xia Y-Z, Wu J-J, Li J, et al. Pharmacokinetics of intravenous voriconazole in patients with liver dysfunction: A prospective study in the intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr;93:345–52.
83. Kurland S, Furebring M, Löwdin E, Eliasson E, Nielsen EI, Sjölin J. Pharmacokinetics of Caspofungin in Critically Ill Patients in Relation to Liver Dysfunction: Differential Impact of Plasma Albumin and Bilirubin Levels. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6).
84. Schoergenhofer C, Hobl E-L, Schellongowski P, Heinz G, Speidl WS, Siller-Matula JM, et al. Clopidogrel in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Feb;103(2):217–23.
85. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Aug;65(8):757–73.
86. Tozer TN, Rowland M. *Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Quantitative Basis of Drug Therapy.* 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 326 p.
87. Ravn B, Rimes-Stigare C, Bell M, Hansson M, Hansson L-O, Martling C-R, et al. Creatinine versus cystatin C based glomerular filtration rate in critically ill patients. *J Crit Care.* 2019 Aug 1;52:136–40.
88. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.* 2013 May;24(6):877–88.
89. Seelhammer TG, Maile MD, Heung M, Haft JW, Jewell ES, Engoren M. Kinetic estimated glomerular filtration rate and acute kidney injury in cardiac surgery patients. *J Crit Care.* 2016 Feb;31(1):249–54.

90. Yoshida T, Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshimoto K, Hamasaki Y, et al. Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Mar;24(3):287–93.
91. Michaud J, Nolin TD, Naud J, Dani M, Lafrance J-P, Leblond FA, et al. Effect of hemodialysis on hepatic cytochrome P450 functional expression. *J Pharmacol Sci*. 2008 Oct;108(2):157–63.
92. Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Dec;50(6):688–94.
93. Mueller BA, Scarim SK, Macias WL. Comparison of imipenem pharmacokinetics in patients with acute or chronic renal failure treated with continuous hemofiltration. *Am J Kidney Dis*. 1993 Feb;21(2):172–9.
94. European Medicines Agency. Evaluation of the pharmacokinetics medicinal products in patients with decreased renal function [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Nov 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function>
95. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? *Clin Infect Dis*. 2019 24;68(9):1596–602.
96. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589–96.
97. Säwe J, Odar-Cederlöf I. Kinetics of morphine in patients with renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32(4):377–82.
98. Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Aug;54(2):158–67.

99. Driessen JJ, Vree TB, Guelen PJ. The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1991;42(3):149–55.
100. Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl.* 1999 Nov;(72):S24-28.
101. Joy M, Matzke G, Frye R, Palevsky P. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998 Jun 1;31(6):1019–27.
102. Bouman CSC, van Kan HJM, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med.* 2006 Dec 1;32(12):2013–9.
103. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8).
104. Matzke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM. Determinants of ceftriaxone clearance by continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2000 Jun;20(6):635–43.
105. Relton S, Greenberc A, Palevsky PM. Dialysate and Blood Flow Dependence of Diffusive Solute Clearance During CVVHD. *ASAIO J.* 1992 Sep;38(3):M691.
106. Millsop, A. Drug dosing in patients with renal impairment and during renal replacement therapy. In: *Introduction to renal therapeutics* Ashley C, Morlidge C, editors. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 127–36.
107. Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, D'amico G, Rossi S, Alessandri E, et al. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Critical Care.* 2006 Apr 28;10(2):R67.

108. Weidhase L, de Fallois J, Haußig E, Kaiser T, Mende M, Petros S. Myoglobin clearance with continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff dialyzer versus continuous veno-venous hemodiafiltration using high-flux dialyzer: a prospective randomized controlled trial. *Critical Care*. 2020 Nov 11;24(1):644.
109. Jeffrey RF, Khan AA, Prabhu P, Todd N, Goutcher E, Will EJ, et al. A comparison of molecular clearance rates during continuous hemofiltration and hemodialysis with a novel volumetric continuous renal replacement system. *Artif Organs*. 1994 Jun;18(6):425–8.
110. Markou N, Fousteri M, Markantonis SL, Zidianakis B, Hroni D, Boutzouka E, et al. Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Oct;67(10):2459–62.
111. Meyer B, Ahmed el Gendy S, Delle Karth G, Locker GJ, Heinz G, Jaeger W, et al. How to calculate clearance of highly protein-bound drugs during continuous venovenous hemofiltration demonstrated with flucloxacillin. *Kidney Blood Press Res*. 2003;26(2):135–40.
112. Debruyne D. Clinical Pharmacokinetics of Fluconazole in Superficial and Systemic Mycoses. *Clin-Pharmacokinet*. 1997 Jul 1;33(1):52–77.
113. Patel K, Roberts JA, Lipman J, Tett SE, Deldot ME, Kirkpatrick CM. Population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration: using Monte Carlo simulations to predict doses for specified pharmacodynamic targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Dec;55(12):5868–73.
114. Claire-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar;6(3):467–75.
115. Jang SM, Infante S, Abdi Pour A. Drug Dosing Considerations in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Feb 7;8(1).

116. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother*. 2020 Jan 1;54(1):43–55.
117. Chappell K, Kimmons LA, Haller JT, Canada RB, He H, Hudson JQ. Levetiracetam pharmacokinetics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2021 Feb 1;61:216–20.
118. Leuppi-Taegtmeier AB, Decosterd L, Osthoff M, Mueller NJ, Buclin T, Corti N. Multicenter Population Pharmacokinetic Study of Colistimethate Sodium and Colistin Dosed as in Normal Renal Function in Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2).
119. Mandolfo S, Malberti F, Imbasciati E, Cogliati P, Gauly A. Impact of blood and dialysate flow and surface on performance of new polysulfone hemodialysis dialyzers. *Int J Artif Organs*. 2003 Feb;26(2):113–20.
120. Azar AT. Increasing dialysate flow rate increases dialyzer urea clearance and dialysis efficiency: an in vivo study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009 Nov;20(6):1023–9.
121. Taylor & Francis Group. The Renal Drug Database [Internet]. [cited 2020 Oct 31]. Available from: <https://renaldrugdatabase.com/>
122. DeSai CA, Sahm DF, Umans JG. Vancomycin Elimination During High-Flux Hemodialysis: Kinetic Model and Comparison of Four Membranes. *Am J Kidney Dis*. 1992 Oct 1;20(4):354–60.
123. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmanova H, Urbanek K, et al. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Dec;156(4):342–7.
124. Udy AA, Putt MT, Shanmugathan S, Roberts JA, Lipman J. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Jun;35(6):606–8.

125. Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2013 Jul 1;39(7):1247–52.
126. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(9):1107–21.
127. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care.* 2014 Nov 29;18(6):657.
128. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, Ali-Osman FR, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(4):665–71.
129. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Critical Care.* 2013 Feb 28;17(1):R35.
130. Mahmoud SH, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. *Pharmaceutics.* 2017 Sep 16;9(3):36.
131. Baptista JP, Roberts JA, Sousa E, Freitas R, Deveza N, Pimentel J. Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: developing and testing of a dosing nomogram. *Critical Care.* 2014 Dec 5;18(6):654.
132. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012 Jul;142(1):30–9.
133. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in

- the critically ill: An observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr 1;45(4):385–92.
134. Tamatsukuri T, Ohbayashi M, Kohyama N, Kobayashi Y, Yamamoto T, Fukuda K, et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose. *J Infect Chemother*. 2018 Oct 1;24(10):834–40.
135. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 May;49(5):624–30.
136. Aréchiga-Alvarado NA, Medellín-Garibay SE, Milán-Segovia R del C, Ortiz-Álvarez A, Magaña-Aquino M, Romano-Moreno S. Population Pharmacokinetics of Amikacin Administered Once Daily in Patients with Different Renal Functions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Apr 21;64(5):e02178-19.
137. Vance-Bryan K, Guay DR, Rotschafer JC. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1990 Dec;19(6):434–61.
138. Roberts JA, Cotta MO, Cojutti P, Lugano M, Rocca GD, Pea F. Does Critical Illness Change Levofloxacin Pharmacokinetics? *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Mar 1;60(3):1459–63.
139. Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy*. 2019;39(3):346–54.
140. Spencer DD, Jacobi J, Juenke JM, Fleck JD, Kays MB. Steady-state pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neurocritical care patients. *Pharmacotherapy*. 2011 Oct;31(10):934–41.
141. Naeem HEMA, Abdelhamid MHE, Atteya DAM. Impact of augmented renal clearance on enoxaparin therapy in critically ill patients. *Egypt J Anaesth*. 2017 Jan 1;33(1):113–7.

142. Heestermans AACM, van Werkum JW, Taubert D, Seesing TH, von Beckerath N, Hackeng CM, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2008;122(6):776–81.
143. Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, Osmancik P, Kopa M, Motovska Z. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 May;41(4):549–55.
144. Elbadawi A, Elgendy IY, Mohamed AH, Barssoum K, Alotaki E, Ogunbayo GO, et al. Clopidogrel Versus Newer P2Y12 Antagonists for Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest Managed with Therapeutic Hypothermia: A Meta-Analysis. *Cardiol Ther.* 2018 Dec;7(2):185–9.
145. Droppa M, Vaduganathan M, Venkateswaran RV, Singh A, Szumita PM, Roberts RJ, et al. Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y12 inhibition from the IABP-SHOCK II trial. *Resuscitation.* 2019;137:205–12.
146. Prüller F, Bis L, Milke OL, Fruhwald F, Pätzold S, Altmanninger-Sock S, et al. Cangrelor Induces More Potent Platelet Inhibition without Increasing Bleeding in Resuscitated Patients. *J Clin Med.* 2018 Nov 15;7(11).
147. Buchtele N, Herkner H, Schörghofer C, Merrelaar A, Laggner R, Gelbenegger G, et al. High Platelet Reactivity after Transition from Cangrelor to Ticagrelor in Hypothermic Cardiac Arrest Survivors with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2020 Feb 21;9(2).
148. Devlin JW, Bakshi A, Bungay K, Olsen KM. An in vitro comparison of different providers to deliver four proton pump inhibitor products through a feeding tube. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Dec;24(11–12):1603–11.
149. Ponrouch MP, Sautou-Miranda V, Boyer A, Bourdeaux D, Montagner A, Chopineau J. Proton pump inhibitor administration via nasogastric tube in pediatric practice: comparative analysis with protocol optimization. *Int J Pharm.* 2010 May 10;390(2):160–4.

150. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, Joukhadar C, Graf S, Berger R, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1405–9.
151. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont A-C, Meijers J, Vroom MB, Büller HR, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet*. 2002 Mar 9;359(9309):849–50.
152. Vahtera A, Valkonen M, Huhtala H, Pettilä V, Kuitunen A. Plasma anti-FXa concentration after continuous intravenous infusion and subcutaneous dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients. A randomized clinical trial. *Thromb Res*. 2017 Oct;158:71–5.
153. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103–13.
154. Beretta S, Coppo A, Bianchi E, Zanchi C, Carone D, Stabile A, et al. Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology*. 2018 Dec 4;91(23):e2153–62.
155. Kovacevic T, Miljkovic B, Kovacevic P, Dragic S, Momcicevic D, Avram S, et al. Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. *J Crit Care*. 2020 Feb 1;55:116–21.
156. Men P, Li H-B, Zhai S-D, Zhao R-S. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 5;11(1):e0146224.
157. Hao J-J, Chen H, Zhou J-X. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):28–35.
158. Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt RP, et al. Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized

- Patients Receiving Intravenous Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1):e01684-17.
159. Chavada R, Ghosh N, Sandaradura I, Maley M, Hal SJV. Establishment of an AUC_{0–24} Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 May 1;61(5):e02535-16.
 160. Ye Z-K, Li C, Zhai S-D. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e99044.
 161. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar 1;43(3):304–77.
 162. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1749–55.