

Klinická farmakologie GIT

LENKA SOUČKOVÁ

Agenda

Dysfunkce horní části GIT u kriticky nemocných

Krvácení do GIT

Stresové ulcerace

Infekce *Clostridium difficile*

Podávání léků enterálně u kriticky nemocných

Dysfunkce horní části GIT u kriticky nemocných

Dysfunkce horní části GIT u kriticky nemocných

MODS

poprvé popsán 1977 – Dr. Eiseman

- Fatální průběh nekontrolovatelné infekce
- Autodestruktivní zánětlivá odpověď organismu – iniciovaná infekcí ale i neinfekčním inzultem

1991 – konference ACCP/SCCM – MODS definováno

GIT – klíčový orgán v rozvoji a progresi komplexní šokové reakce organismu vedoucí k MODS

GIT

Velmi komplexní orgán

Fyziologicky zodpovědný za mnoho složitých procesů:

- Digesce a absorpce nutrientů a vody
- Bariérová funkce vůči intraluminárním mikrobům
- Endokrinní koordinaci trávení
- Další tělesné pochody

Akutní gastrointestinální dysfunkce (AGI)

Malfuknce GIT u kriticky nemocných způsobená jejich akutním onemocněním

Řada symptomů:

- Zvracení, regurgitace, velké reziduální objemy žaludku, poruchy motility, integrita střeva, krvácení, syndrom abdominální hypertenze...

U 60% pacientů na ICU se vyvine alespoň jeden symptom AGI

AGI – nezávislý prediktor vyšší mortality

Dysfunkce HČTT

2 klinické aspekty u kriticky nemocných:

- Slizniční ischemie při šokovém stavu
– riziko rozvoje stresových ulcerací
- Komplexní porucha hybnosti jícnu a žaludku
– intolerance gastrické enterální nutrice,
gastroezofageální reflux s rizikem refluxní
ezofagitidy, nozokomiální pneumonie

Krvácení do GIT

Zdroje krvácení do horní části GIT – 90% akutních krvácení

Žaludeční vřed	46%
Duodenální vřed	18%
Varixy jícnu a žaludku	7%
Mallory - W . syndrom	4%
Erose	7%
Difusní krvácení	7%
Nádory	4%
Jiné	7%

/ FN Motol 1992-2000, n=2600/

Zdroje krvácení do dolní části GIT/10%/

Divertikly

Střevní záněty

Nádory

Angiodysplasie

Polypy

Mortalita

Mortalita nemocných s krvácejícím vředem žaludku a duodena se od roku 1945 i přes výrazný pokrok v terapii nezměnila v důsledku:

- celkového stárnutí populace
- vyššího počtu přidružených onemocnění

Morbidity/Mortality

Cook a spol. provedli multicentrickou prospektivní studii (n=2252) hodnotící rizikové faktory významného krvácení

Mortalita pacientů s významným krvácením GIT

- 48.5% s významným krvácením
- 9.1% bez významného krvácení



Základní přístup k vyšetření pacienta a stanovení následné péče

Přístup k pacientovi v iniciální fázi musí být výrazně jiný – vyšetření musí identifikovat nejdříve pacienta mezi ostatními nemocnými a pacienta vyšetřit přednostně /pokud není mezi pacienty ještě rizikovější onemocnění/.

Anamnéza a somatické vyšetření musí být výrazně zkráceny a zaměřeny na příznaky údaje které hrají významnou roli u pacientů s krvácením do GIT.

Guidelines

American Society Health-system Pharmacy

ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis



Klíčová TROJKA doporučení - The Big 3

1. Koagulopatie

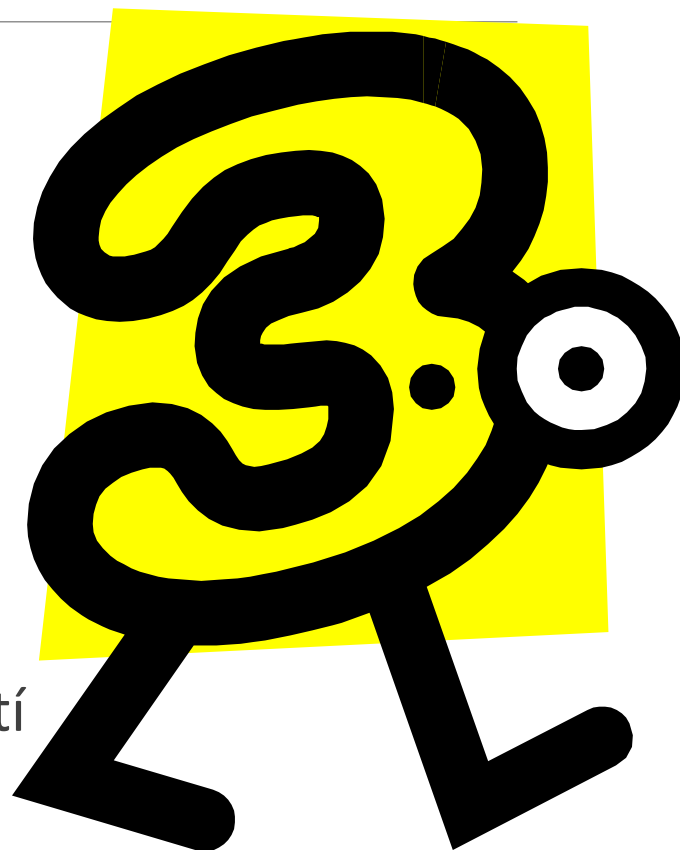
- Trombocyty $<50,000\text{mm}^3$
- $\text{INR} > 1.5$
- $\text{aPTT} > 2$

2. Umělá plicní ventilace

- Více jak 24 hod

3. Nedávný GI vřed/krvácení

- Během posledních 12 měsíců od přijetí





Klíčové doporučení – The Little 4

2 nebo více následujících faktorů:

1. Sepsa
2. ICU > 1 týden
3. Okultní krvácení během 6ti dnů
4. Vysokodávkované kortikoidy
 - 250mg Hydrokortison
 - 50mg Metylprednison

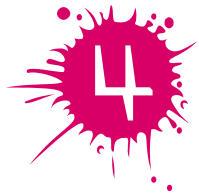
Tyto faktory nejsou jednoznačně přispívající ke vzniku krvácení, ale v některých studiích uvedeny jako významné.

Guideline - souhrn



Velká 3

1. Koagulopatie
2. Umělá plicní ventilace
3. GI krvácení během 12 měsíců



Malá 4 (2 a více)

1. Sepse
2. ICU > 1 týden
3. Okultní krvácení během 6 dnů
4. Vysokodávková terapie kortikosteroidy

Projevy akutního krvácení do GIT

Epigastrická bolest

Synkopa, slabost

Stenokardie

Hematemesa

Melena

Enterorrhagie

Hematochezie

Alarmující příznaky

Tachykardie s frekvencí více než 100/min

Systolický tlak pod 90 mm Hg

Chladná akra končetin

Synkopa

Jaké léky podat při krvácení do GIT?

Při podezření na nonvarikozní krvácení do horní části GIT je doporučeno podat

80 mg omeprazolu i.v. a pokračovat v infuzní terapii v dávce **8 mg/ hod po dalších 72 hodin.**

Riziko recidivy krvácení bylo po této terapii nižší, bohužel z analýzy Cochrane se zdá že na mortalitu tento postup nemá vliv

Jaké léky podat při krvácení do GIT?

Při podezření na varikózní krvácení do GIT je dle Cochrane collaboration doporučeno podávat **širokospektrá antibiotika**.

Tento postup snižuje riziko infekčních komplikací a celkovou mortalitu.

Dále je vhodné podat **somatostatin/250 mikrogramů i.v.** a poté 5 dní

Efektivita tohoto postupu je stejná jako při podání **terlipresinu**, byl prokázán pouze nižší výskyt nežádoucích vedlejších účinků.

Jaké léky a v jaké dávce?

IV Léky

- Pantoprazol 40 mg (Q12-24h)
- Omeprazol 40mg (Q24h)
- Ranitidine 50mg (Q8h)

Léky p.o.

- Omeprazol 40mg (Q24h)
 - Powder for suspension is FDA Approved!
- Ranitidine 150mg (Q12h)
- Sucralfate 1-2 g (Q6h)

Délka terapie

ASHP guidelines velmi různé v řadě studií

Patofyziologové považují délku terapie 2-3 dny za dostatečnou

Klinické pokračující v terapii až do vymizení rizikových faktorů

Negativní dopady léčby inhibitory stresové ulcerace

1. Nozokomiální pneumonie (VAP)¹
2. C Difficile²
3. Osteoporóza & Zlomeniny krčku kyčle^{3,4}

1. Herzig HJ et al, JAMA 2009;301(20):2120-2128

2. Dial, S, Delaney, AC, Barkun AN, et al. JAMA 2005;294(3):2989-2995

3. Yang et al. JAMA 2006;296(24):2947-2953

4. Targownik, LE et al. CMAJ 2008;179(4):319-326

VAP

prospektivní (n=63 878)farmakoepidemiologická klinická studie

- o vyloučení JIP pacienti

Léčba PPIs spojená s významným 30% nárůstem vzniku VAP

Při léčbě H2-antihistaminiky nebyl výskyt VAP statisticky významný

Table 4. Rates of Hospital-Acquired Pneumonia According to Type of Acid-Suppressive Medication

	Acid-Suppressive Medication	No Acid-Suppressive Medication	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Proton-Pump Inhibitors^a				
Total admissions, No.	25 374	30 956	56 330	56 330
Hospital-acquired pneumonia, No. (%)	1340 (5.3)	610 (2.0)	2.8 (2.5-3.1)	1.3 (1.1-1.4) ^b
Histamine₂ Receptor Antagonists^c				
Total admissions, No.	5686	30 956	36 642	36 642
Hospital-acquired pneumonia, No. (%)	176 (3.1)	610 (2.0)	1.6 (1.3-1.9)	1.2 (0.98-1.4) ^b

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^aPatients prescribed histamine₂ receptor antagonists were excluded from this analysis.

^bAdjusted for all variables listed in Table 1, plus admission day of the week, using a multivariable generalized estimating equation (GEE) to take into account dependency of the data due to repeated admissions.

^cPatients prescribed proton-pump inhibitors were excluded from this analysis.

C Difficile

Case- control studie z UK ukazuje rostoucí riziko spojené s terapií snížení acidity žaludečního pH

Table 4. Comparison of Community-Acquired Matched Cases and Controls—Medication Variables

Variable	No. (%)		Crude Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Rate Ratio (95% CI)*
	Nonhospitalized Incident Cases	Nonhospitalized Age- and Practice-Matched Controls		
No. of patients	1233	12 330		
Medications received in the 90 d prior, %				
Antibiotics	456 (37)	1649 (13)	3.9 (3.4-4.4)	3.1 (2.7-3.6)
Proton pump inhibitors	280 (23)	1038 (8)	3.3 (2.9-3.9)	2.9 (2.4-3.4)
H ₂ -receptor antagonists	83 (8)	367 (4)	2.4 (1.9-3.1)	2.0 (1.6-2.7)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	467 (38)	3043 (24)	1.9 (1.8-2.4)	1.3 (1.2-1.5)
Aspirin	245 (20)	2148 (17)	1.2 (1.0-1.4)	1.0 (0.9-1.2)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Adjusted for all variables in Table 2 plus use of medications listed in this table in the past 90 d.

Osteoporóza & zlomeniny kyčlí

Významný nárůst rizika zlomenin krčku při vysokodávkové terapii (>1.75 násobek dávky)

- Yang et al. JAMA 2006:296(24):2947-2953

Významný nárůst zlomenin krčku při užívání PPI do 5 let

- PPI (n=15,792) – kontrola (n=47,289) studie
- adjusted OR 1.62, 95% CI 1.02–2.58, p = 0.04
- Targownik, LE et. al CMAJ 2008:179(4):319-326

Výstupy do praxe

Indikace léčby PPI

- Big 3
- Little 4
- Mortalita stresového vředu – okolo 50%

Přerušeni terapie, pokud není indikována

- Snížení rizika NÚ pro pacienty
- Snížení nákladů

Stresové ulcerace

Stresová vředová choroba

- akutní krvácení ze slizničních defektů v HČTT u kriticky nemocného pacienta častá
- 1.5 – 8.5% GI krvácení u všech pacientů na JIP
- 15% -25% JIP pacientů nemá profylaxi
- 75% JIP pacientů – mukózní abnormality <72hod (vícečetné popáleniny/trauma hlavy)

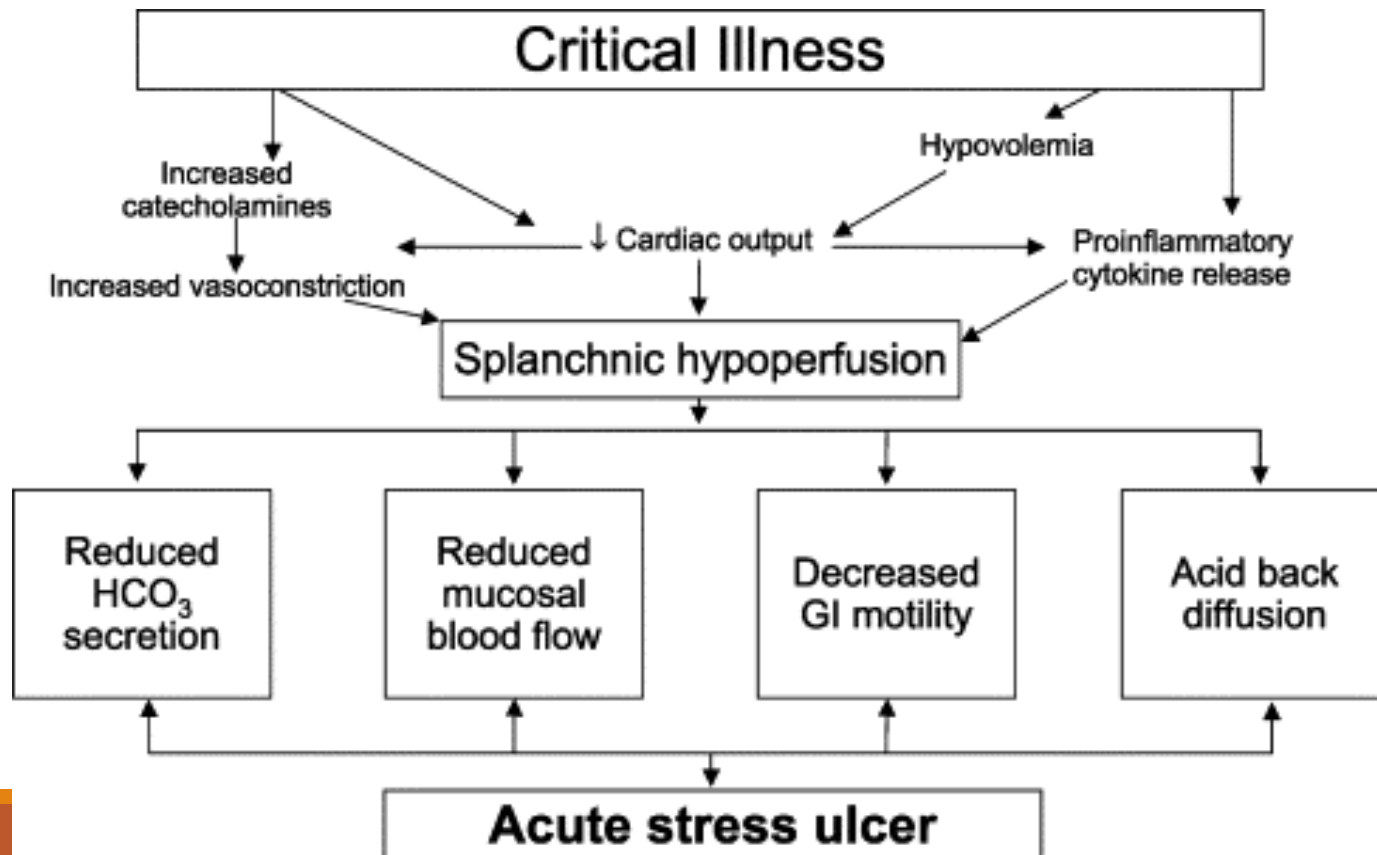
Stresová vředová choroba

- Vřed:
 - Léze slizniční membrány doprovázená edemém a nekrózou okolní tkáně
- Lokace:
 - Stresový vřed - Fundus (Proximal)
 - Peptidický vřed - antrum (Distal) / proximal duodenum
- Klinický projev:
 - Asymptomatický – akutní krvácení závislé na hloubce vředu

Patofyziologie

Nerovnováha: mukózní ochrana vs žaludeční pH

Více faktoriální:



Patofyziologie stresových vředů

Etiologie je komplexní

- Zvýšené žaludeční pH
- Ischemie
- Snížená produkce mukózy

Obvykle se projeví do 24-48 hod od traumatu/stresu

Žaludeční pH je faktor a marker nikoli hlavní příčinou stresového vředu

Epidemiologie

Do roku 1970 výskyt stresového vředu častý
(>30% JIP pacientů)

Dnes méně jak 5% JIP pacientů mají stresový vřed s
makroskopickým krvácením

1. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis, AJHP 1999;56(4) 347-379
2. Del Valle, J. Chapter 287 - Peptic Ulcer Disease and Related Disorders , Harrison's Principles of Internal Medicine - 17th Ed. (2008).

Klinická manifestace

Rozsah závisí na hloubce a závažnosti vředu

Povrchní : Asymptomatický

hluboký: krvácení (Hemateméza /Meléna)



Rizikovní pacienti

Intubovaní pacienti >48hrs OR 15.6 (3) Cook. DJ et al '94

Koagulopatie OR 4.3

Další rizikové faktory:

ŠOK jakýkoli!

Sepse

Jaterní a ledvinné selhání

Mnohočetné trauma

Popáleniny >35% povrchu těla

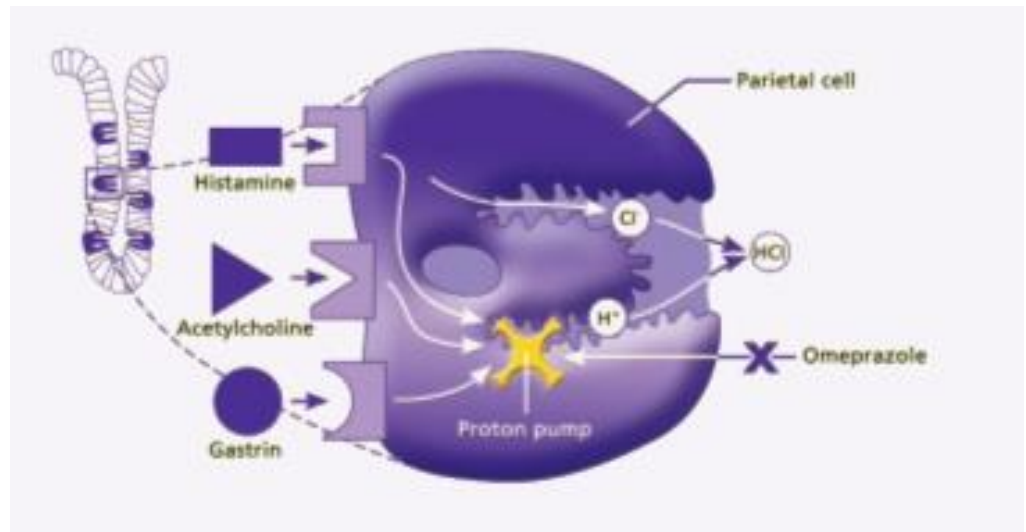
Glukokortikoidy, Intolerance enterální nutrice

Farmakologická profylaxe

1. Inhibice sekrece a vzniku HCl

H₂ antihistaminika (Ranitidin)

Inhibitory protonové pumpy (Omeprazol)



2) Neutralizace HCl

Antacida – bikarbonát sodný

Farmakologická profylaxe

3) Ochrana žaludeční mukózy – **nil buffering**

Sukralfát - polysacharid + Aluminium hydroxid



4) Analogy prostaglandinu

Misoprostol – inhibuje parietální buňky a produkci cAMP, snižuje sekreci žaludeční kyseliny

Meta-analýza: Critical Care Medicine březen 2013

cíl:

‘Determine *efficacy* and *safety* of proton pump inhibitors verses H₂ receptor antagonists for the prevention of upper GI bleeding in ICU’

Metodologie:

Search strategy –

MEDLINE (1948-March 2012)

EMBASE (1980-March 2012)

ACPJC (1991-March 2012)

Cochrane (central) database

CINHAL.

Two researchers independently
extracted data

Kritéria uznatelnosti

Typy studií:

- Randomised Control Trials (RCTs)

Populace:

- ICU Adults (Medical and Surgical included)

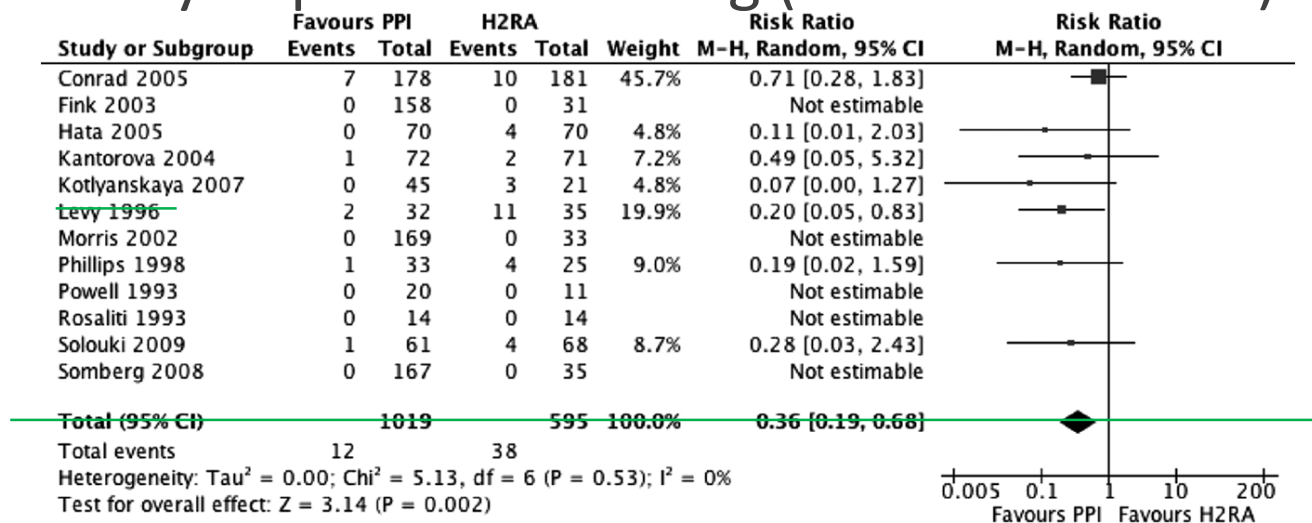
Intervence :

- Control= H₂ antihistaminika=PPIs
 - para-enteral/enteral
 - bez ohledu na dávku, frekvenci a trvání

Results – Primary Outcomes

Primary objectives:

1) Clinically important bleeding (12 Trials n=1614)

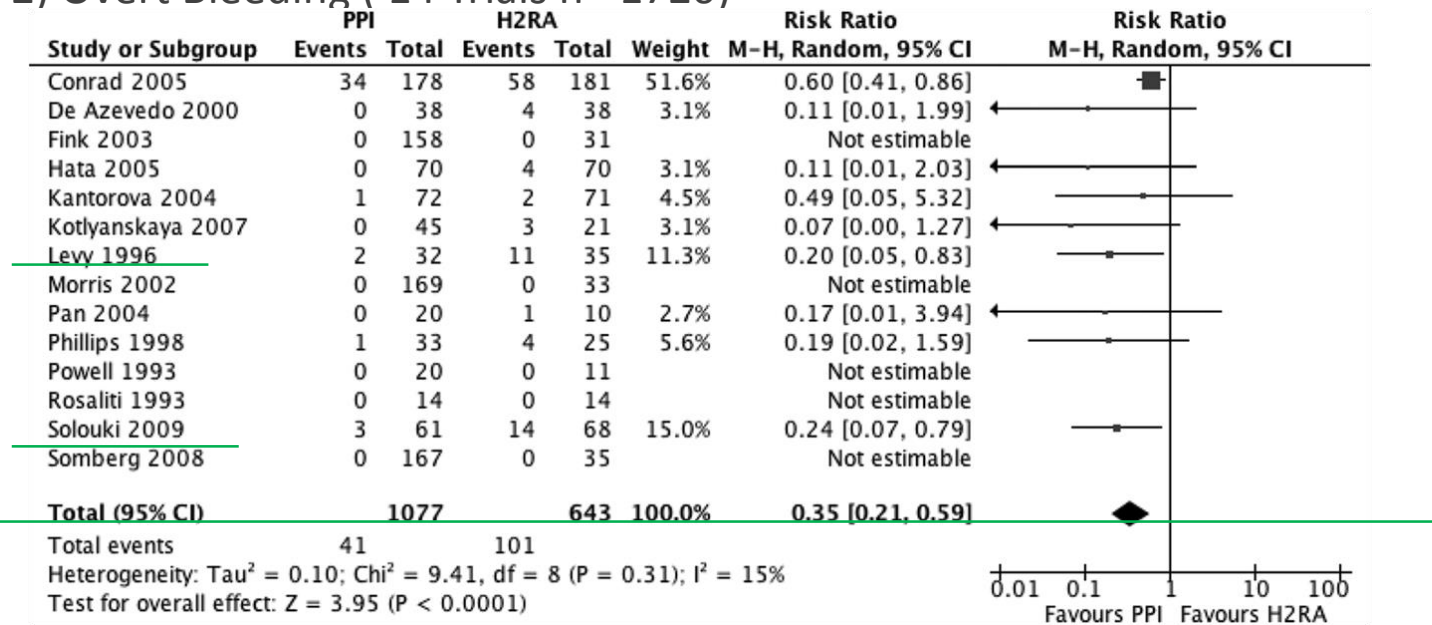


Significantly lower RR with PPIs vs H₂RA:

(RR 0.36 95% CI 0.19-0.68 p=0.002)

Results – Primary outcomes

2) Overt Bleeding (14 Trials n= 1720)

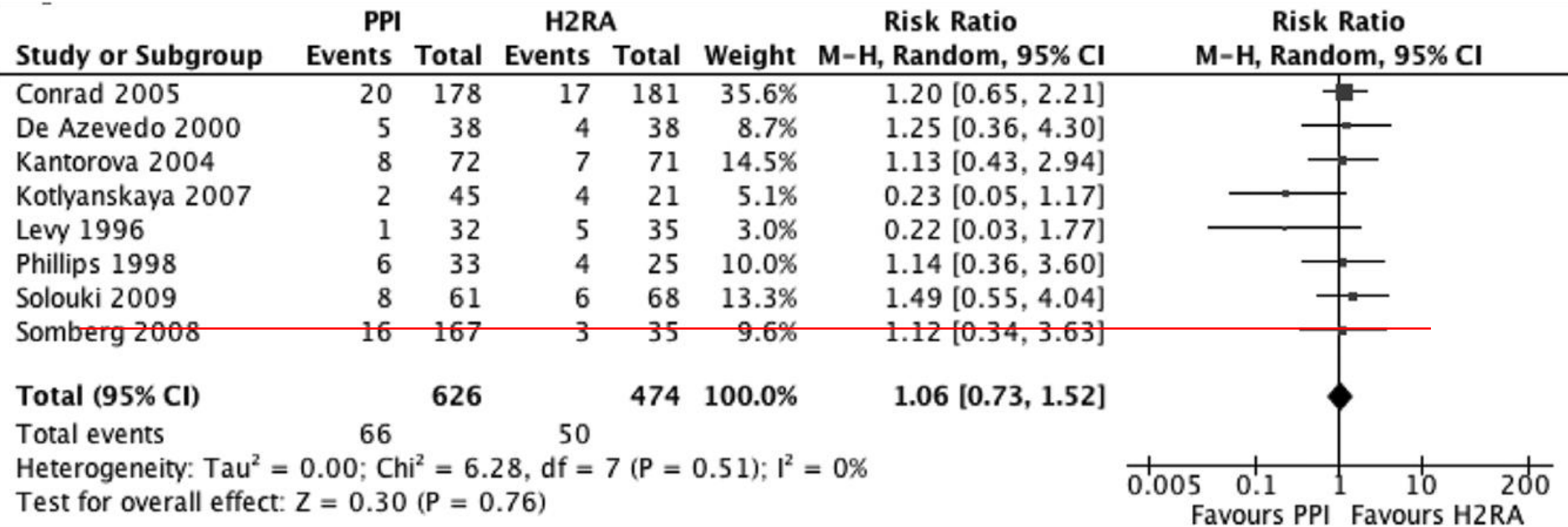


Significantly lower RR with PPIs vs H₂RA:

(RR 0.35; 95%CI 0.21-0.59 p<0.0001)

Results – Secondary outcomes

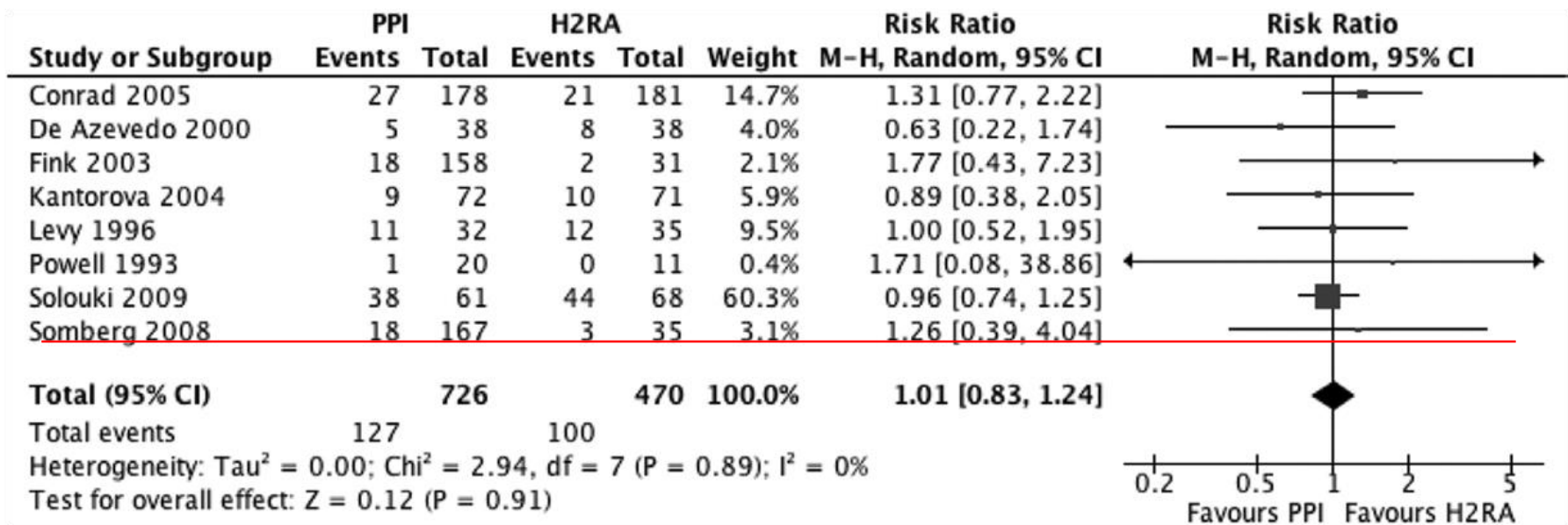
1) Nosocomial Pneumonia (8 Trials, n= 1100)



No significant difference: RR 1.06 95% CI (0.73-1.52) p=0.76

Results – Secondary outcomes

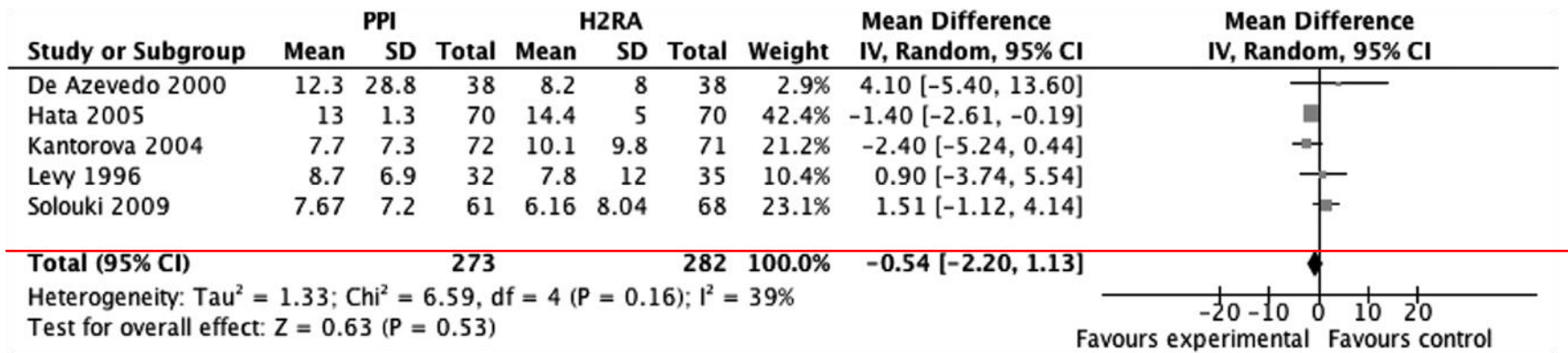
2) Mortality (8 Trials n= 1196)



No significant difference: RR 1.01 95% CI (0.83-1.24) p=0.91

Results – Secondary outcomes

3) ICU Length of stay (5 Trials n=555)



No significant difference :CI (-2.20-1.13) p=53

4) *Clostridium difficile* infection

No trials reported on *C. Difficile* infection

Findings

Significantly ↓ risk of both **1^o** outcomes with PPIs

- Clinically important GI bleeding – RR 0.36 (0.19-0.68)
- Overt UGI bleeding – RR 0.35 (0.21-0.59)

No significant ↓ risk of **2^o** outcomes with PPIs vs H₂RA'

Nosocomial pneumonia – RR 1.06 (0.73-1.52)

ICU mortality – RR 1.01 (0.83-1.24)

ICU length of stay – RR 0.54 (-2.20-1.13)

Infekce

Clostridium

difficile

C. difficile: Microbiologie

- ▶ Gram+ bacillus (rods) vytvářenící spóry
- ▶ Obligatně anaerobní
- ▶ Součát GI Flóry u
 - 1-3% of zdravých dospělých
 - 70% dětí do 12 měsíců
- ▶ Některé kmeny produkují toxiny A & B
- ▶ Toxin produkující kmen zapříčiňuje infekci *C. diff* (CDI)
- ▶ CDI závažnost
 - ▶ mírná, střední, závažná až fatální



CDI

1883 popsána pseudomembranosní kolitida

Častá příčina průjmu spojeného s podáváním nozokomiálních ATB

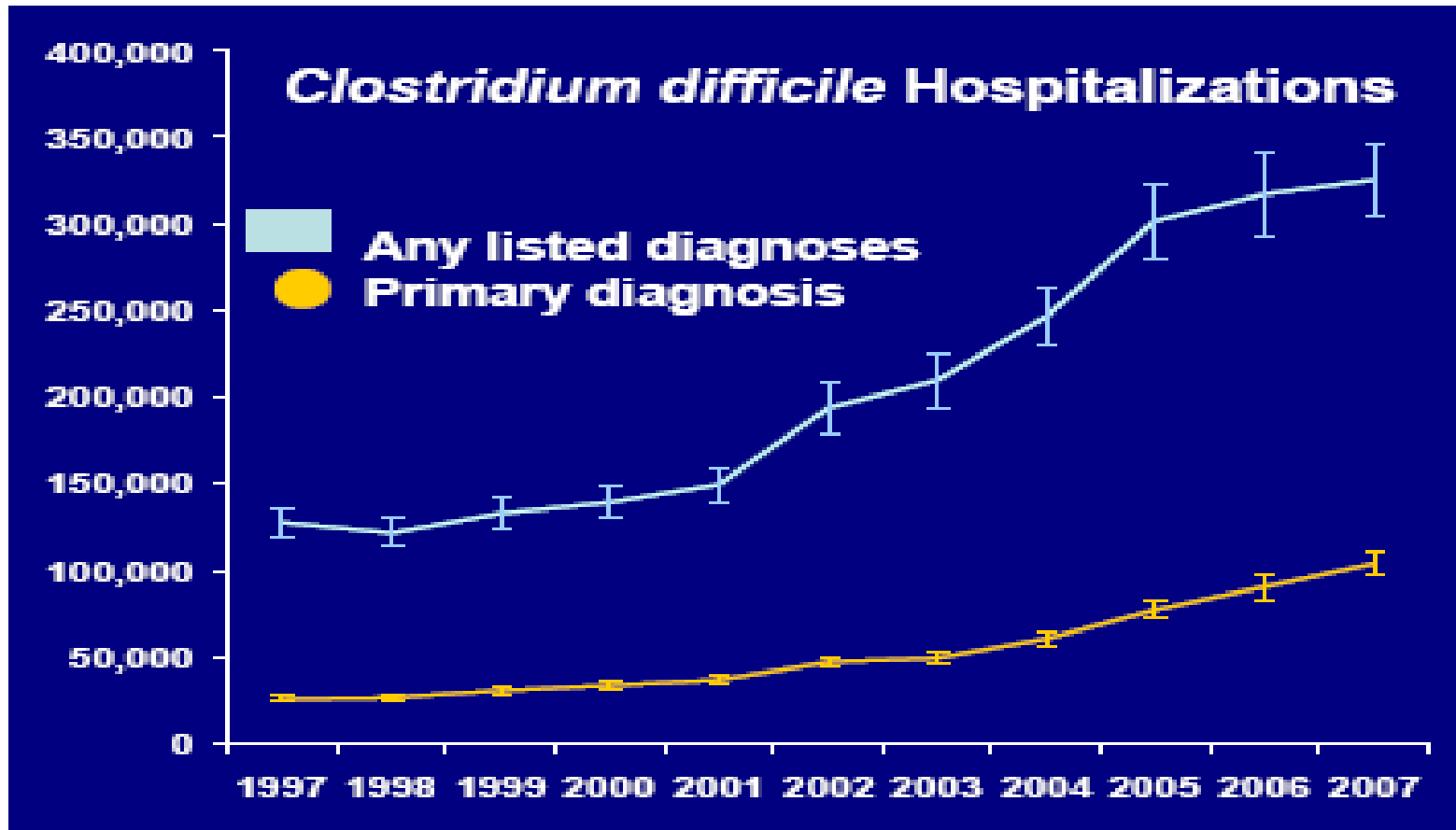
Nejčastější infekční příčina akutního průjmu u LDN nemocných

Jediný nozokomiální organismus, který je anaerobní a vytváří spóry (přežívající > 5 měsíců, komplikované zničit)

Patogenní zejména z důvodu vytváření spór

Infekční dávka < 10 spór

CDI: Dopad



C. difficile: přenos

Fekálně orální cestou:

- Kontaminace zdravotnickými pracovníky
- Kontaminované povrchy

Pacienti

- LDN
- kolonizovaní
- Infekční

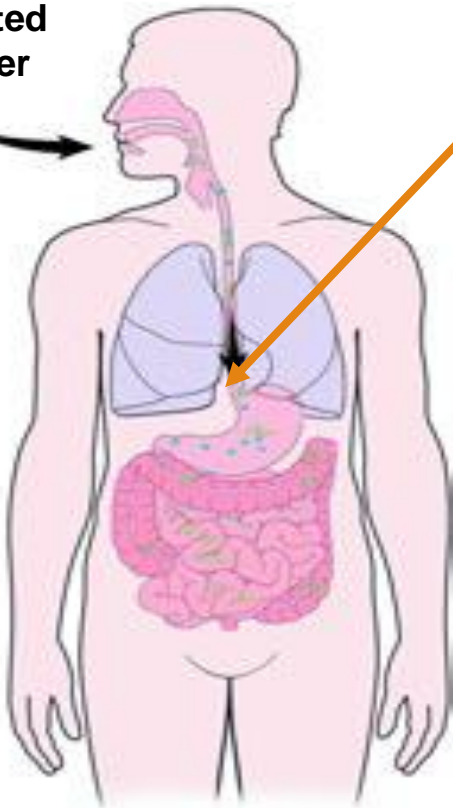
1935 objeveno ve stolici novorozenců (prevalence 17-70%, prevalence klinických projevů velmi nízká- chybí receptor pro toxinA)

Toxiny

- toxin A (enterotoxin)- kumulace vody, dysfunkce buněk střevního epitelu
- toxin B (cytotoxin) -100-1000x toxičtější než A - ulcerace a pseudomembrány na střevní sliznici
- binární toxin- cca 10% kmenů- nejasná úloha, - průkaz u těžkých PMC

CDI: Pathogenesis

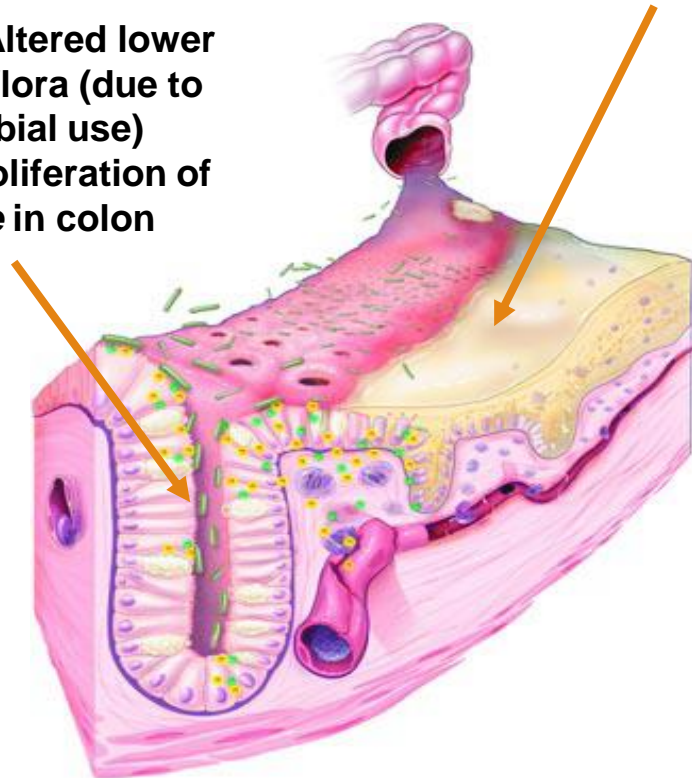
Step 1- Ingestion of spores transmitted from other patients



Step 2- Germination into growing (vegetative) form

Step 3 - Altered lower intestine flora (due to antimicrobial use) allows proliferation of *C. difficile* in colon

Step 4 . Toxin B & A production leads to colon damage +/- pseudomembrane



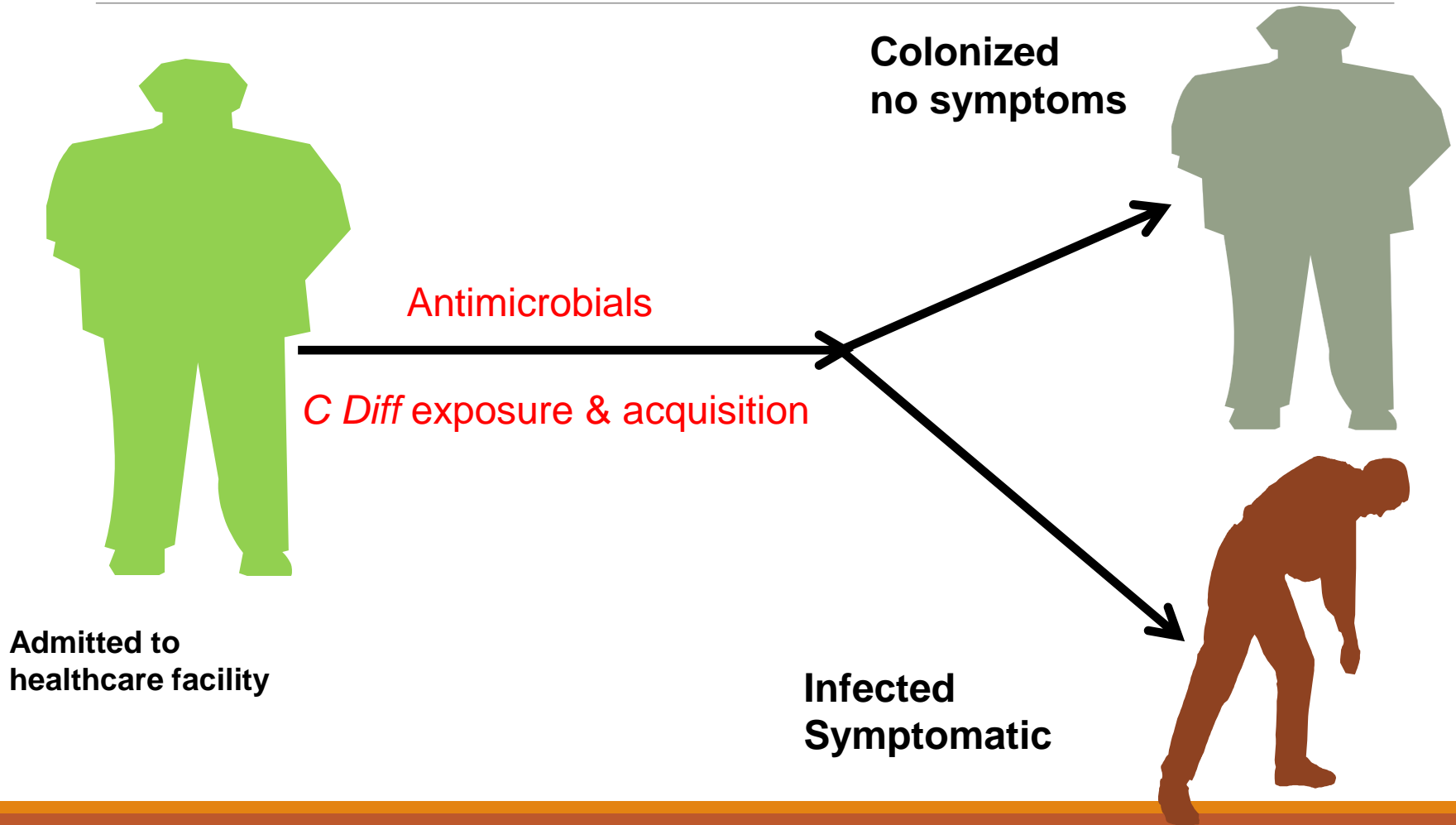
CDI: Pathogenesis

Pseudomembranous Ulcerative Colitis



C. difficile
overgrowth

CDI Pathogenesis



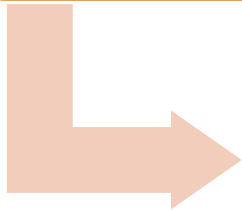
Klinické projevy

Asymptom
atické
nosičství

Průjem

Systémové
projevy

Fatální
kolitida



Symptomy CDI

3-5 řídkých stolic/den

teplota

Nástup po/během podání ATB

Laboratorní diagnostika



Rizikové faktory CDI

Vystavení ATB (předchozí 2-3 měsíce)

Pobyt v nemocnici (předchozí 2-3 měsíce)

Infekce toxickými kmeny *C. difficile*

Věk > 64 let

Podcenění nemoci

imunosuprese & HIV

Chemoterapie (imunosuprese & ATB)

Výživa NGS a operace GIT

Zvýšené pH žaludku

Predispozice ATB k CDI

Časté	Méně časté	Vzácně
Clindamycin Ampicillin Amoxicillin Cephalosporins Fluoroquinolons	Sulfa Macrolides Carbapenems Other penicillins	Aminoglycosides Rifampin Tetracycline Chloramphicol

- Symptomatictí pacienti s CDI:
 - 96% užívali ATB během 14 dní před přijetím
 - 100% užívali ATB v předchozích 3 měsících
- 20% hospitalizovaných pacientů jsou kolonizovány s *C. diff*

Diagnostika

Prokázání cytotoxinu neutralizací na tkáňových kulturách (zlatý standard) náročné pro rutinu

ELISA, vysoká specifita, variabilní sensitivita(63- 94%)

Běžné antigeny: glutamát dehydrogenáza, neodliší netoxické kmeny

Imunochromatografické metody- průkaz A i B toxinu

PCR, real time PCR – detekce TcdB genu

Symptoms pseudomembranózní kolitidy

Diarrhea within a few days of antibiotic therapy

Faeces have a distinctive foul odour

Abdominal pain +/- pyrexia

Blood if pseudomembranous colitis

Electrolyte disturbances

Hypoalbuminaemia

Paralytic ileus

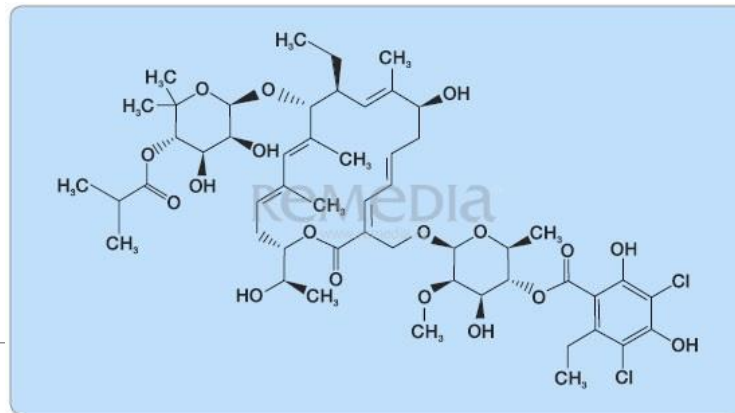
Toxic Megacolon/perforation/shock

Increased WBC

Farmakoterapie

- Discontinue precipitating antibiotics
- Oral Vancomycin 125/250 mg á 6 hod for 10-14 d
- Oral Metronidazole 500 mg á 6-8 hod for 10-14 d
 - Recent reports of resistance to metronidazole
- IV give both antibiotics together 200 mg á 12 hod for 10 d
- Fidaxomicin
- Fekální transplantace

Fidaxomicin



- Fermentační produkt tiacumicinu, který byl izolován jako metabolit půdní aktinomycety *Dactylospor-angium auranticum*.
- 18člennou makrocyclickou sloučeninu rozpustnou ve vodě
- MÚ:
 - inhibice transkripce DNA
 - inhibice RNA transkripce sigma podjednotky RNA polymerázy.
- Tímto mechanismem působení se fidaxomicin liší od makrolidových antibiotik, s nimiž je chemickou strukturou příbuzný

Fidaxomicin vs. vancomycin

- fidaxomicin není inferiorním lékem ve srovnání s vancomycinem, s účinností mírně převyšující 90 % včetně CDI vyvolaných hypervirulentním ri-botypem 027
- U skupiny pacientů, u nichž nebylo možno přerušit konkomitantní podávání antibiotik vzhledem k závažnosti základního onemocnění, byl klinický efekt fidaxomicinu oproti vancomycinu významně vyšší.
- Další signifikantní rozdíl je ve frekvenci rekurencí, ta je zhruba o 50 % nižší než při léčbě vancomycinem.
- 200 mg 2krát denně per os po dobu 10 dní

Fekální transplantace

Poprvé popsána 1958

Stolice zdravého člověka z 80 % intestinální mikroflora

První práce- kolonoskopicky aplikované nálevy (nutnost několikrát týdně – riziko perforace střeva)

Od začátku milénia renesance

V současnosti jednorázová aplikace nasojejunální sondou (úspěšnost minimálně 80%)

Prevention Strategies: Core

Contact Precautions for duration of diarrhea

Hand hygiene (HH) in compliance with CDC/WHO

Cleaning and disinfection of equipment and environment

Laboratory-based alert system for immediate notification of positive test results

Educate HCP, housekeeping, admin staff, patients, families, visitors, about CDI

Tip: Routine identification of colonized patients for infection control purposes is not recommended and treatment of such identified patients is not effective

Resources

SHEA/IDSA Compendium of Recommendations

SUPPLEMENT ARTICLE: SHEA/IDSA PRACTICE RECOMMENDATION

Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals

SHEA-IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Prevention of *Clostridium difficile* Infection (CDI) Massachusetts CDI Prevention
Collaborative
Carolyn Gould, MD MSCR
L. Cliff McDonald, MD

SHEA HAI training program, May 2011

Podávání léků enterálně u kriticky nemocných

Podávání léků enterálně u kriticky nemocných

Možnosti podávání léků

Enterálně

- Orální- preferovaná cesta podání (nejméně invazivní,
- finančně nenáročné)
- **Nasoenterickou sondou** šířka, délka, materiál
 - Nasogastrická
 - Nasojejunální
 - Nasoduodenální

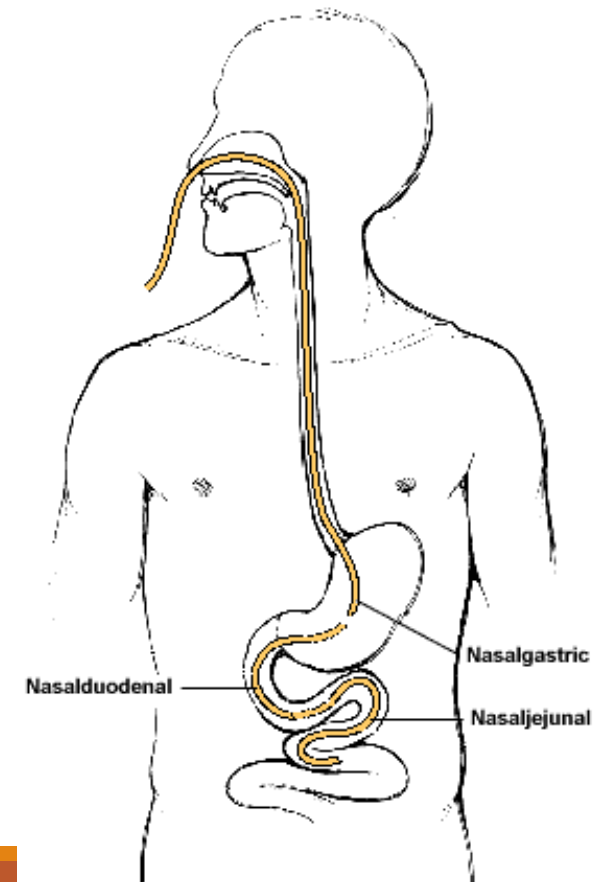
Pokud není dostupné, možné parenterální podání:

Intravenosní

Rektální

Transdermální

Bukální...



Nasoenterická sonda u kriticky nemocných

Indikace:

- Uměle ventilovaní pacienti
- Umělá výživa - kontinuální umělá výživa, kontrastní látka
 - Redukce komplikací – průjmy, plicní aspirace
- Enterální podávání léků
- Vyprázdění – žaludeční laváž

Kontraindikace:

- Vážné poranění obličeje
- Paralytický ileus
- GIT krvácení (Esofageální varixy, striktury)
- Abnormální koagulace
- Paralytický ileus, zvracení nebo průjem GIT krvácení, četné GIT fistuly, vážný malabsorpční syndrom, opakovaná plicní aspirace



Vybavení

Intubace NGS je lékařský zákrok zahrnující zavedení NGS přes nos, krk až do NGS byla poprvé použita u člověka se záměrem podávání enterální výživy

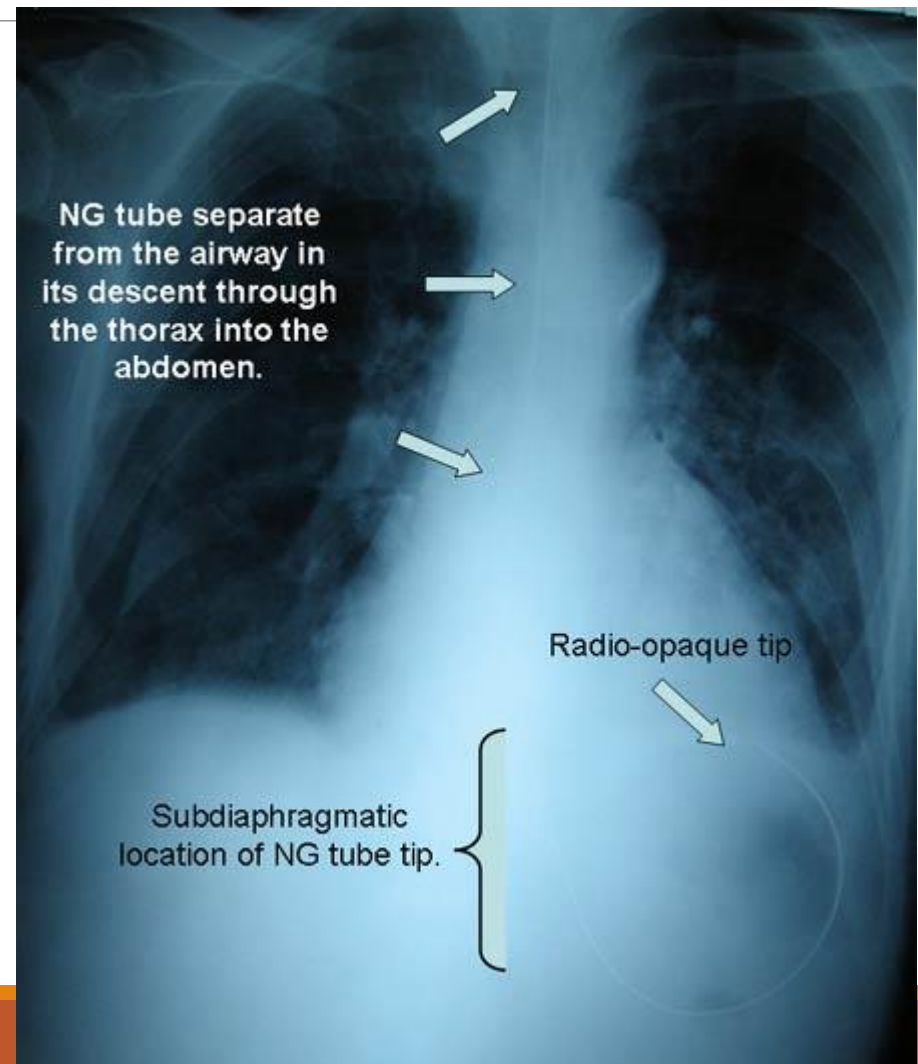
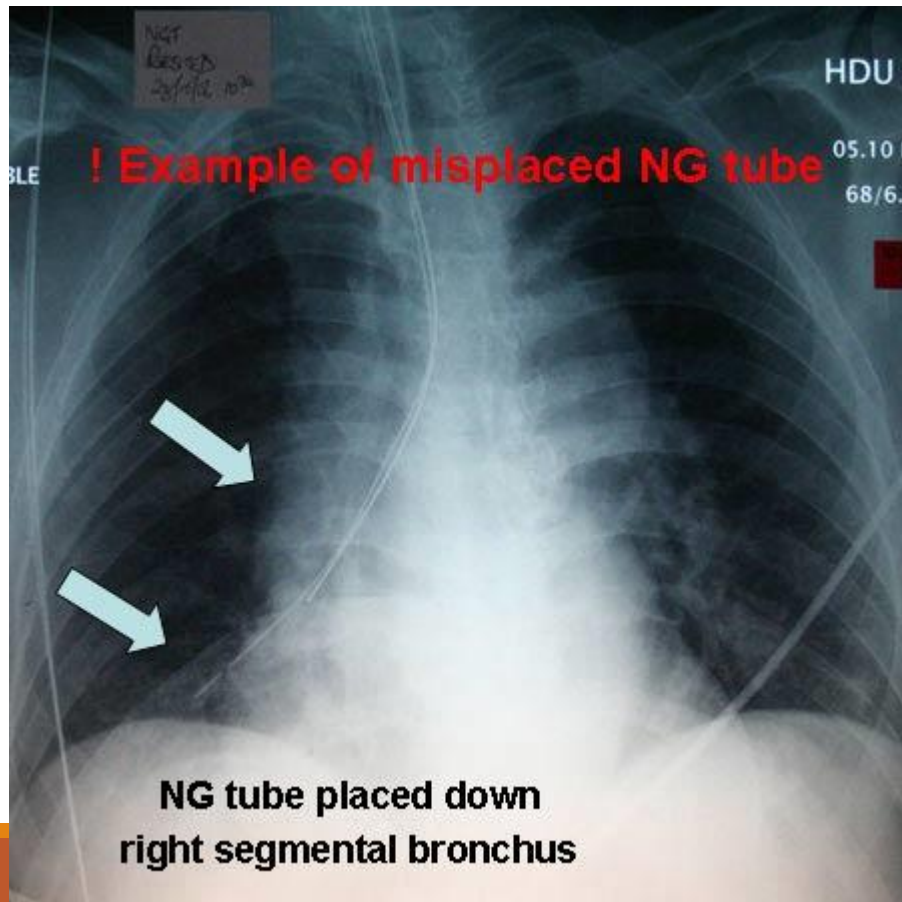
Různé velikosti



Size	FG-8	FG-10	FG-12	FG-14	FG-16	FG-18	FG-20
Colour Code	Blue	Black	White	Green	Orange	Red	Yellow

Kontrola umístění

- Hrudní RTG



Léky do NGS?

1. Vhodná léková forma pro podání sondou
2. Fyzikálně-chemická kompatibilita léku s enterální výživou
3. Další faktory ovlivňující vstřebávání léků podaných NGS



Faktory ovlivňující vstřebávání léků NGS

Pacient	Sonda/výživa	Léčivo
Věk	Umístění sondy	Terapeutický index
Stav výživy	Typ sondy	Léková forma
Stav onemocnění (akutní, chronické, vážné)	Kompatibilita s výživou	
Průjem, zvracení, aspirace ...	Složení výživy	Způsob podání
	Kontinuální/ bolusový režim	Lékové interakce

Drug administration via nasogastric tube. Sonya Clarke,

Paediatric nursing September 2008 vol 20 no 7

Zamyšlení

1. **Vhodná léková forma pro podání sondou**
2. Fyzikálně-chemická kompatibilita léku s enterální výživou
3. Další faktory ovlivňující vstřebávání léků podaných NGS

1. **Vhodná** léková forma pro podání sondou

Tekuté lékové formy – roztoky, sirupy, emulze, suspenze

Tobolky

- Tvrdá želatinová tobolka
 - Prášek
 - Granulát
 - Pelety
- Měkká želatinová tobolka
 - Tekutý obsah

Tablety - s okamžitým uvolňováním

- jednoduše lisované,
- obalované, potahované
 - k zamaskování chuti, barvy

Medication administration through enteral feeding tubes. [Williams NT](#).

Am J Health Syst Pharm. 2008 Dec 15;65(24):2347-57.

1. Nevhodná léková forma pro podání sondou

Tablety

- bukální, sublingvalní
 - Nevhodné pro vstřebávání sliznicí GIT
 - Možné podání u kriticky nemocných (zvlhčení DÚ)
- enterálně potahované
 - k zamezení dráždivosti žaludeční stěny
 - ochrana acidolabilních molekul léčiv
 - možnost drcení – NDS, NJS ne u NGS
- s řízeným uvolňováním
 - Systémy s postupným, zpožděním, pulzním uvolňováním
 - Drcení – porušení systému – uvolnění celé dávky - akutní projevy toxicity

Medication administration through enteral feeding tubes. [Williams NT](#).
Am J Health Syst Pharm. 2008 Dec 15;65(24):2347-57.

Zamyšlení

1. Vhodná léková forma pro podání sondou
2. Fyzikálně-chemická kompatibilita léku s enterální výživou
3. Další faktory ovlivňující vstřebávání léků podaných NGS

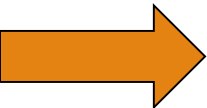
2. Kompatibilita léků s enterální výživou

Změna biodostupnosti při smíšení léku s enterální výživou

Mechanismus interakce léku s umělou výživou není vždy jasný

- Rozklad, inaktivace, vznik nevstřebatelné formy (cheláty), navázání na bílkoviny, na pH závislá rozpustnost (vstřebatelnost)

nemožnost spolupodání



potřeba časového rozestupu (min. 1 hod před a 1 hod po podání léků zastavit výživu)

Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery N. Rouge, P. Buri, E. Doelker International Journal of Pharmaceutics 136 (1996) 117 139

Typy inkompatibilit

Farmakokinetické inkompatibility				
Absorbce	Distribuce	Metabolismus	Exkrece	
fyzikálně-chemické inkompatibility pH žaludku, sekrece, motilita, stav a funkčnost mukózy	Navázání na bílkoviny, tuky (diety)	Metabolismus vitamínu (fenytoin x kys.listová/vit.D , furosemid x thiamin, ranitidin/omeprazol x cyanokobalamin , isionazid x kobalamin)	pH moče (alkalické pH – nitrofurantoin, allopurinol, kyselé pH - amitryptilin)	
Farmakodynamické inkompatibility				
Antgonismus (warfarin x vit K)	Buněčný transportní systém (levodopa, digoxin)			

Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. R. Lourenco, Clinical Nutrition, 2001, 20 (2): 187-193

Mechanisms of Drug Interactions I, Absorption, Metabolism, and Excretion

Angela D. M. Kashuba and Joseph S. Bertino, Jr. Infectious Disease: Drug Interactions in Infectious Diseases,

Second Edition Edited by: S. C. Piscitelli and K. A. Rodvold © Humana Press Inc., Totowa, NJ

Inkompatibilní léky s enterální výživou

- peniciliny
- tetracykliny
- rifampicin
- ciprofloxacin
- bismut citrátu
- fenytoin (navázání na kaseinát, kyselé pH – sníží rozpustnost)
- amiodaron
- teofylin
- metyldopa

Zamyšlení

1. Vhodná léková forma pro podání sondou
2. Fyzikálně-chemická kompatibilita léku s enterální výživou
3. Další faktory ovlivňující vstřebávání léků podaných NGS

3. Další faktory ovlivňující vstřebávání léků podaných NGS

- A. Poruchy gastrointestinální motility
- B. Poruchy vyprazdňování žaludku
- C. Postoperativní ileus

Kölbel C, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F (2000)
Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. Intensive Care Med 26:1421–1427

A. Poruchy gastrointestinální motility

Častá komplikace u hemodynamicky nestabilních pacientů, s multiorgánovým selháním, intra-abdominalní hypertenzí nebo syndromem intra-abdominalního kompartmentu

Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen TC (1998) Gastric emptying in head-injury patients. Am J Gastroenterol 93:1108–1112

B. Poruchy vyprazdňování žaludku

Hyperglykemie, zvýšený intrakraniální tlak, stres

Abnormality ve vyprazdňování žaludku se vyskytují u 50% uměle ventilovaných pacientů

U 80% pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem po zranění hlavy

Během hyperglykemie mohou účinky prokinetických léků (ertromycin, cisaprid) mít nepříznivý vliv na vyprázdnění žaludku

Bryant L, Tam W, Nguyen N, Zacharakis B, Butler R, Davidson G, Horowitz M (2005) Antro-pyloroduodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients. *Gut* 54:1384–1390

C. Pooperační ileus

Pooperační ileus je častou příčinou dlouhodobé hospitalizace a významným faktorem přispívajícím k readmisím

Léky s možným nežádoucím účinkem na motilitu

Opioidní analgetika – inhibují GIT transport a brání uvolňování neurotransmiterů tím, že mění neuronální dráždivost. Na zvířecím modelu se prokázalo, že $\frac{1}{4}$ dávky potřebné k analgezii, zpomaluje střevní motilitu a $\frac{1}{20}$ dávky analgetické dávky je dostatečná k zastavení průjmu

Benzodiazepiny – inhibují esofageální aktivitu

Paracetamol – na zvířecím modelu (mořče) inhibice peristaltiky

α 2-Adrenoceptor agonist (clonidine) – inhibují motilitu žaludku, tenkého a tlustého střeva

Ketamin

Katecholaminy – na dávce závislá inhibice motility tenkého střeva

Yuan C, Foss J (2000) Methylnaltrexone: Investigation of clinical applications. Drug Dev Res 50:133

James AN, Ryan JP, Parkman HP (2004) Effects of clonidine and tricyclic antidepressants on gastric smooth muscle contractility. Neurogastroenterol Motil 16:143–153

Efektivní metody pro léčbu poruch intestinální motility

Úprava elektrolytové dysbalance, přizpůsobení množství tekutin (2–3 l/den), časně zahájení enterální výživy, vhodné řízení katecholaminů a analgosedace

Table 1 Prokinetic drugs and their sites of action (0 no effect, – possible negative effect, (+) possible positive effect, +/++ good and very good prokinetic effect)

	Stomach	Small bowel	Colon
Cerulein	0/(-)	++	+
Cisapride	+	+	(+)
Domperidone	+	(+)	0
Erythromycin	++	+	0
Metoclopramide	++	+	0
Neostigmine	0	(+)	+
Octreotide	(-)	+	0
Tegaserod	+	(+)	(+)

Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical Impact. **S.Fruhwald, P. Holzer, H. Metzler** Intensive Care Med (2007) 33:36–44
Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: A systemic review of the evidence. Booth C, Heyland D, Paterson W (2002) Crit Care Med 30:1429–1435

Clinical relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in cardiac critical care patients. Pea, F., Pavan, F., Furlanut, M. Clin Pharmacokinet, 2008, 47 (7), 449-462

Pacienti s operací srdce – vstřebávání léků GIT může být proměnlivé a neodhaditelné v časném pooperačním období zvláště při četném užívání **opioidních analgetik**

Snížená GIT motilita, postoperativní ileus, stimulace sympatiku, snížení aktivity parasympatiku (lokální tkáňové trauma, zánět, bolest, léky-opioidní analgetika)

Drug absorption from the small intestine in immediate postoperative patients J M Kennedy; A M van Rij

British Journal of Anaesthesia; Aug 2006; 97, 2;

Vstřebání léků v krátké době po břišní operaci

Paracetamol – před operací a 2 dny po

Žádný významný rozdíl T_{max} , AUMC

$C_{max}(\text{preoper}) > C_{max}(\text{postoper})$

Mean residence time

$MRT(\text{preoper}) < MRT(\text{postoper})$

- Propustnost střeva může být po operaci zhoršena, motilita je ovlivněna a byly pozorovány změny v průtoku krve ve splachniku
- Ztráta intestinální integrity a změny v morfologii enterocytů a složení se vyskytují krátce po hladovění

Srovnání farmakokinetického profilu u bromazepamu, omeprazolu a paracetamolu podaných per os a NGS u zdravých dobrovolníků

Žádné klinicky významné rozdíly mezi orálním a NGS podáním paracetamolu, bromazepamu and omeprazolu u 8 zdravých dobrovolníků

	AUC _{OR}	AUC _{NGT}	Ratio CI (geometric mean)
Bromazepam	2501 ng mL ⁻¹ h	1855 ng mL ⁻¹ h	0.74 (90% CI 0.64–0.87)
Omeprazol	579 ng mL ⁻¹ h	587 ng mL ⁻¹ h	1.01 (90% CI 0.64–1.61)
Paracetamol	37 µg mL ⁻¹ h	41 µg mL ⁻¹ h	1.12 (90% CI 0.98–1.28)

The bioavailability of bromazepam, omeprazole and paracetamol given by nasogastric feeding tube.

Gregory Podilsky & Markoulina Berger-Gryllaki & Bernard Testa & Thierry Buclin & Michel Roulet & Andre Pannatier
Eur J Clin Pharmacol (2009) 65:435–442

Zablokování NGS PPI

Srovnání vlastností tří PPI (omeprazol, lanzoprazol a esomeprazol) během podání granulí do NGS a optimalizace způsobu podání

Vliv 4 proměnných

- Materiál sondy (silikon nebo polyuretan)
- Rozpouštědlo ke spláchnutí granulí (voda nebo jablečný džus)
- Způsob podání (ve dvou či třech dávkách)
- Objem rozpouštědla (10 or 20 ml)

Esomeprazol – kompletní podání, průměrná ztráta 39% u omeprazolu a u lanzoprazolu 33%

Žádné významné zlepšení u proměnných ‘typ rozpouštědla’ a ‘způsob podání’

Esomeprazole je lékem volby PPI u pacientů s NGS. Použití polyuretanové sondy a objemu 20 ml, je doporučený způsob podání u lanzoprazolu

Použití omeprazolu není doporučeno, protože žádný způsob podání nezajistil dostatečnou koncentraci účinné látky

Typy pro podávání léků sondou

Identifikace nejvhodnější lékové formy a dávky

Zjednodušení dávkovacího režimu

Zefektivnění způsobu podání

- Podání celé dávky, spláchnutí před puštěním výživy
- Nikdy nepřidávat přímo do výživy – redukce výskytu inkompatibilit
 - U kompatibilních, propláchnout, podat, propláchnout
 - U léků doporučených na lačno – zastavit výživu na 30min, propláchnout, podat, propláchnout, za dalších 30 min pustit výživu
 - U léků inkompatibilních s výživou – zastavit výživu na 2 hod, propláchnout, podat, propláchnout, za dalších 2 hod pustit výživu
- Více léků ve stejný čas - každý lék podat zvlášť a každý zvlášť spláchnout

Děkuji za pozornost
