

# FARMAKOKINETIKA VÝPOČTY

JANA HROUDOVÁ  
FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV  
I. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, UNIVERZITA KARLOVA



# MATEMATICKÉ VZTAHY VE FK

- Využití **distribučního objemu** ve farmakokinetických výpočtech
- Využití **clearance** ve farmakokinetických výpočtech
- Využití **biologického poločasu** ve farmakokinetických výpočtech
- Využití **plazmatické koncentrace v ustáleném stavu** ve farmakokinetických výpočtech

# PARAMETRY FARMAKOKINETIKY

- **Primární:**
- Změny lze vysvětlit změnami fyziologických proměnných, průtokem krve, glomerulární filtrací, vazbou na bílkoviny
  - Distribuční objem - **Vd**
  - Clearance - **CL**
- **Sekundární:**
- Jejich velikost závisí na primárních parametrech
  - Biologický poločas eliminace -  $t_{1/2}$
  - Plocha pod křivkou koncentrace léčiva v krvi - **AUC**
  - Biologická dostupnost léčiva - **F**

# DISTRIBUČNÍ OBJEM

- Distribuce léčiva je nerovnoměrná (krev a tkáň)
- Závisí na F-CH vlastnostech a vazbě na krevní a tkáňové bílkoviny
- **Hypotetický objem, ve kterém by se muselo léčivo homogenně rozpustit tak, aby bylo dosaženo koncentrace léčiva stejné jako je v krvi (v plazmě)**
- **l/kg**
- Vysoké hodnoty – výrazná vazba léčiva ve tkáních
- ... plazmatická koncentrace je nízká a  $V_d$  je mnohem vyšší než  $V$  celkové tělesné vody
- Kompartmenty tělní tekutiny:
  - ✓ Krevní plazma ... 0,04 l/kg
  - ✓ Extracelulární tekutina ... 0,2 l/kg
  - ✓ Celková tělní voda ... 0,6 l/kg

# DISTRIBUČNÍ OBJEM

- **Látky s velmi malým  $V_d$  (do 0,05 l/kg):**
  - převážně intravaskulárně, rozsáhlá vazba na plazmatické bílkoviny (heparin)
- **$V_d = 0,1 - 0,3$  l/kg**
  - léčivo proniká do intersticiální tekutiny (warfarin, aminoglykosidy a polární atb)
- **$V_d = 0,6$  l/kg**
  - léčivo je homogenně rozptýleno v celkové těl. vodě (ethanol)
- **$V_d =$  převyšující  $V$  lidského těla**
  - výrazná extravaskulární distribuce a vysoké koncentrace ve tkáních (azithromycin, amiodaron)

# DISTRIBUČNÍ OBJEM

- $V_d$  = množství LČ v těle / plazmat. koncentrace LČ
- Využití pro:
- **Výpočet nárazové (nasyčovací) dávky**
  - LD (loading dose) =  $V_d * c_t$  (žádaná terapeutická plazmatická c)
- **Odhad množství LČ v těle**
  - Množství LČ v těle =  $V_d * c$
  - Při předávkování, v soudním lékařství,...
- **Posouzení vlivu hemodialýzy**
  - LČ s velkým  $V_d$  nelze touto technikou z těla efektivně odstranit

# PŘÍKLAD

- Nemocná (40 kg) je léčený i. v. antibiotikem.  $V_d$  antibiotika je 0,6 L/kg. Jak velká by měla být nasycovací dávka, aby byl rychle navozen ustálený stav s plazmatickou koncentrací antibiotika 22 mg/L?
- Jaká bude nasycovací dávka u pacienta s hmotností 90 kg?

# PŘÍKLAD

- $LD = Vd * \text{hmotnost} * c_t$
- $LD = 0,6 \text{ l/kg} * 40 \text{ kg} * 22 \text{ mg/l}$
- $LD = 528 \text{ mg}$
  
- $LD = 0,6 \text{ l/kg} * 90 \text{ kg} * 22 \text{ mg/l}$
- $LD = 1188 \text{ mg}$



# PŘÍKLAD Z PRAXE

- **Dotaz k soudnímu posudku:**
- Paní vážila 78 kg, 75 let, léčila se pro schizoafektivní poruchu, úzkostně depresivní poruchu s častými suicid. tendencemi, trpěla polyarthrosou, chron.VAS, aterosclerosis universalis
- **Kolik lékových pilulek Anafranilu 75 mg musela poškozená požit, aby bylo v krvi dosaženo koncentrace: 4710,69 ng/ml?**
- $D$  (dávka) =  $V_d$  (distribuční objem)  $\times$   $c$
- $V_d$  (klomipraminu) = 12-17 l/kg

## PŘÍKLAD Z PRAXE

- $V_d = 936-1326 \text{ l}$
- **4710,69 ng/ml**
- $D = 936 \text{ l} \times 4710,69 \text{ ng/ml (ug/l)} = 4409205 \text{ ug} = 4409,2 \text{ mg} - \text{cca } 59 \text{ tbl}^*$ .
- $D = 1326 \text{ l} \times 4710,69 \text{ ng/ml (ug/l)} = 6246375 \text{ ug} = 6246,4 \text{ mg} - \text{cca } 83 \text{ tbl}^*$ .
- Interpretace podle plazmatických hladin klomipraminu a norklomipraminu není vhodným indikátorem toxicity klomipraminu, protože může docházet k post mortem redistribuci.

# CLEARANCE

- = **objem plazmy očištěné od léčiva za jednotku času**
- Primární farmakokinetický parametr, závisí pouze na fyziologických parametrech – pokud se nemění renální parametry nebo hemodynamika, zůstává konstantní
- $CL = \frac{\text{rychlost eliminace}}{C}$ 
  - Rychlost eliminace je množství LČ eliminované za jednotku času [mg/hod]
  - CL [ml/s], [ml/min], někdy ještě vztaženo na kg tělesné váhy
- $CL = F * D / AUC$ 
  - F ... biologická dostupnost
  - D ... dávka
  - AUC je plocha pod křivkou plazmatických koncentrací
- $CL = Vd * K_e$ 
  - Vd ... distribuční objem
  - $K_e$  ... eliminační konstanta
- $CL = CL_R + CL_{\text{nonR}} (\sim CL_H)$

# CLEARANCE & VÝPOČTY - KLINICKÝ VÝZNAM

- **Rychlost dávkování = rychlost eliminace =  $c_{ss} * CL$**
- CL určuje hodnotu **plazmatické koncentrace  $L\check{C}$**  v ustáleném stavu při kontinuálním (i.v. inf.) nebo opakovaném (p.o.) podání
  - i.v. inf.:  $c_{ss} = \frac{\text{rychlost přívodu léčiva}}{CL}$ 
    - Rychlost infuze (mg/hod)
  - p.o.:  $c_{ss} = (F * D) / (\tau * CL) = (F * D) / (\tau * Vd * K_e)$ 
    - Rychlost přívodu =  $D / \tau$
    - $\tau$  je dávkovací interval
- CL a žádaná  $c_{ss}$  umožňuje výpočet potřebné rychlosti dávkování a udržovací dávku
  - i.v. inf.: rychlost inf. =  $c_{ss} * CL$
  - p.o.: udržovací dávka =  $c_{ss} * CL = F * D / \tau$

# RENÁLNÍ CLEARANCE $CL_R$

- Objem plazmy, která se za časovou jednotku očistí od dané látky ledvinami
  - $CL_R = U_2 - U_1 / AUC_1^2$
  - $AUC_1^2$  plocha pod křivkou v časovém intervalu  $t_2 - t_1$
- $CL_R$  kreatininu slouží k určení GF nemocných, kreatinin se vylučuje pouze GF, bez renální sekrece nebo resorpce
- GF je u zdravých dospělých asi 120 ml/min
  - $CL_R$  léčiva  $>$   $CL_R$  kreatininu ... významná tubulární sekrece (např. penicilin)
  - $CL_R$  léčiva  $<$   $CL_R$  kreatininu ... významná tubulární resorpce

# VLIV STAVU LEDVIN NA CLEARANCE LÉČIV

- Při poklesu funkce ledvin je třeba upravit dávkování léčiv, která
  - Se vylučují majoritně ledvinami v nezměněné formě a
  - Mají úzký terapeutický index (aminoglykosidy, vankomycin, Li, digoxin, metotrexát, ...)
- Úprava dávky
  - Sníží se jednotlivé dávky
  - Prodlouží se dávkovací interval
  - Popř. kombinace
- Funkční stav ledvin lze odhadnout podle referenční látky – endogenního kreatininu
  - Konstantní poměr mezi renální CL LČ a kreatininu
  - Výpočet CL kreatininu z jeho plazmatické koncentrace dle Cockrofta a Gaulta (má své limity)
  - Muži:  $CL \text{ [ml/s]} = \{(140 - \text{věk}) * m \text{ [kg]}\} / \{44,5 * \text{sérový kreatinin [}\mu\text{mol/s]}\}$
  - Ženy:  $CL \text{ [ml/s]} = 0,85 * \{(140 - \text{věk}) * m \text{ [kg]}\} / \{44,5 * \text{sérový kreatinin [}\mu\text{mol/s]}\}$

# JATERNÍ CLEARANCE - $CL_H$

- Množství plazmy, které se očistí za časovou jednotku játry
- $CL_H = Q * E$ 
  - $Q$  – průtok krve játry (asi 1,5 l/min)
  - $E$  – extrakční koeficient – schopnost jater nevratně odstranit lék z krve
- Léčiva vylučovaná významně játry:
- Látky závislé na krevním průtoku játry
  - Vysoký  $E$ , vysoký first pass effect (lidokain)
- Látky závislé na jaterní metabolické aktivitě
  - Nízký  $E$ ,  $CL_H$  závisí více na metabolické aktivitě než na průtoku játry

# BIOLOGICKÝ POLOČAS

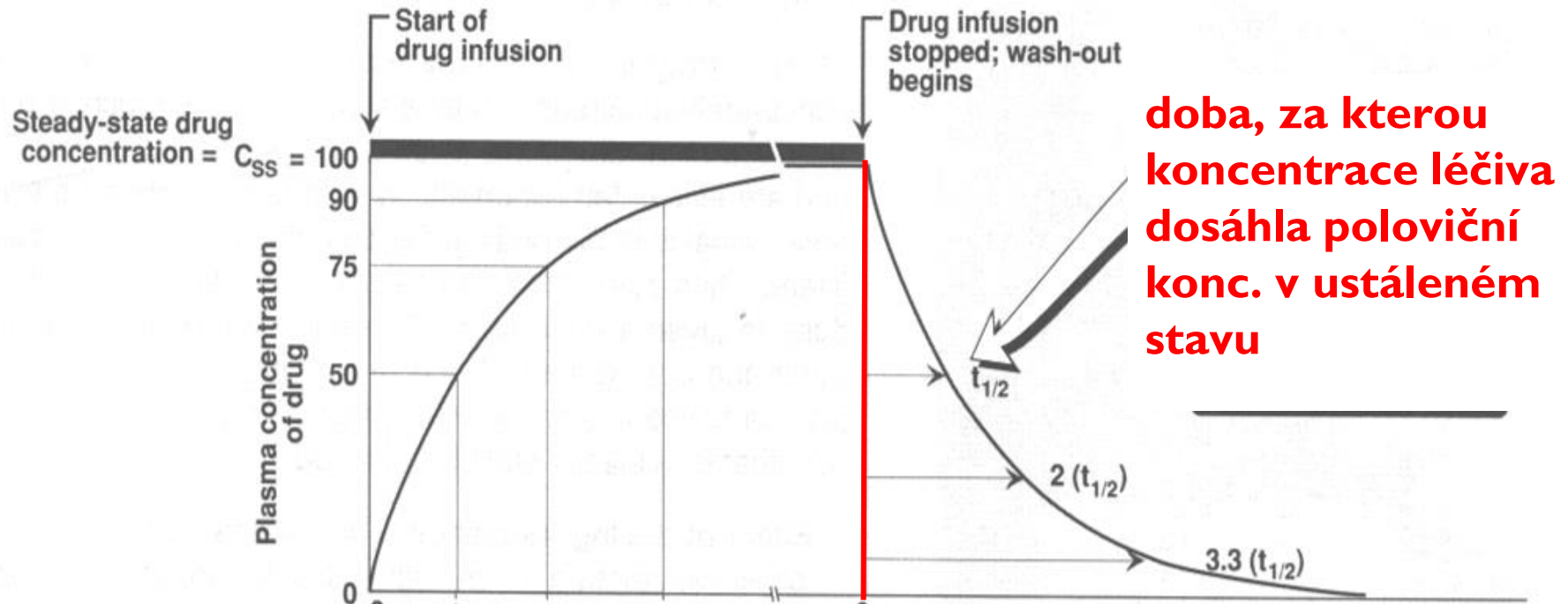
- Sekundární parametr – jeho hodnota závisí na dvou primárních parametrech  $V_d$  a  $CL$
- (Primární parametry závisí přímo na fyziologických funkcích – např. GF, průtok krve,...)

$$t_{1/2} = 0,693 * V_d / CL = 0,693 / K_e$$

- Za 5 biologických poločasů
  - Dojde po přerušení podávání LČ k jeho úplnému vyloučení
    - (Vyloučí se 96,875 %)
  - Dojde po zahájení podávání LČ k navození ustáleného stavu
    - Exponenciální rychlost eliminace léčiva se vyrovná lineární rychlosti jeho přívodu
    - Platí při kinetice I. řádu
    - Na začátku dávkování dochází k tzv. kumulaci



# BIOLOGICKÝ POLOČAS $t_{1/2}$



# PLAZMATICKÁ KONCENTRACE V USTÁLENÉM STAVU

- $c_{ss}$  je koncentrace LČ v plazmě po dosažení ustáleného stavu
- Pro úpravu dávkování platí vztah dávkou (D) a  $c_{ss}$ :
- $D \text{ současná} / D \text{ žádaná} = c_{ss} \text{ současná (naměřená)} / c_{ss} \text{ žádaná}$

## PŘÍKLAD

- Jak provedete korekci dávky na základě změny  $c_{ss}$ ? Při dávce 100 mg/hod jsme dostali 14,4 mg/L. Kolik musí být dávka k dosažení 28,8 mg/L?

## PŘÍKLAD - ŘEŠENÍ

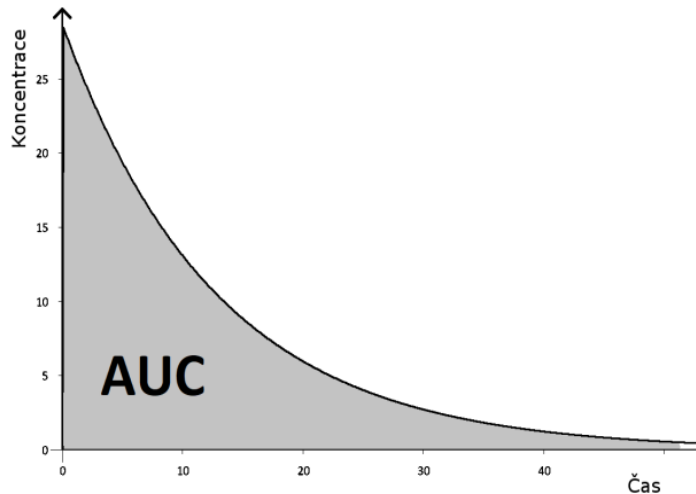
- Dávka předchozí / dávka žádaná =  $C_{ss}$  předchozí /  $C_{ss}$  žádaná
- $100 / 14,4 * 28,8 = 200$  mg/hod

# BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST

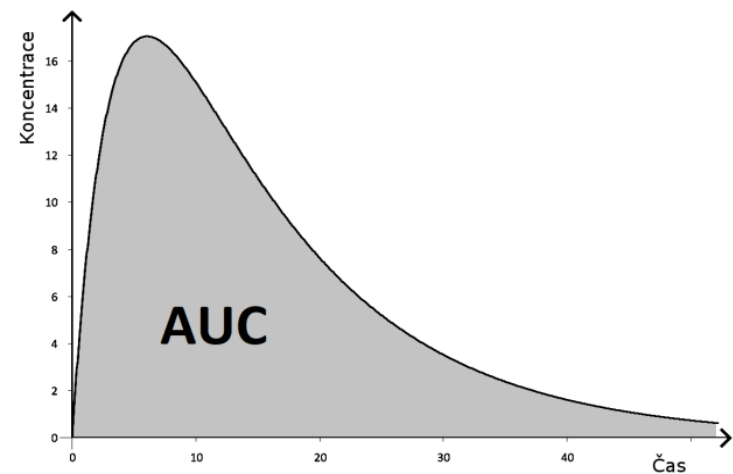
- Udává podíl léčiva z dávky obsažené v LP, které se dostane do systémového oběhu
- **Absolutní:** absolutní část z podané dávky, která se dostane do systémového oběhu
- $F (\%) = \text{AUC}_{\text{extravaskulární}} / \text{AUC}_{\text{i.v.}} \times 100$   
AUC= **A**rea **U**nder the **C**urve
- **Relativní:** relativní část z podané dávky, která se dostává do systémového řečiště při srovnání jedné LF s jinou LF (obě jiné než i.v. podání)
- **Bioekvivalence:** 2 LP obsahující chemicky totožnou látku, se považují za bioekvivalentní, pokud jejich rychlost a rozsah vstřebávání je mezi 80-125% hodnoty originálu

# BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST

I.v. podání = 100%

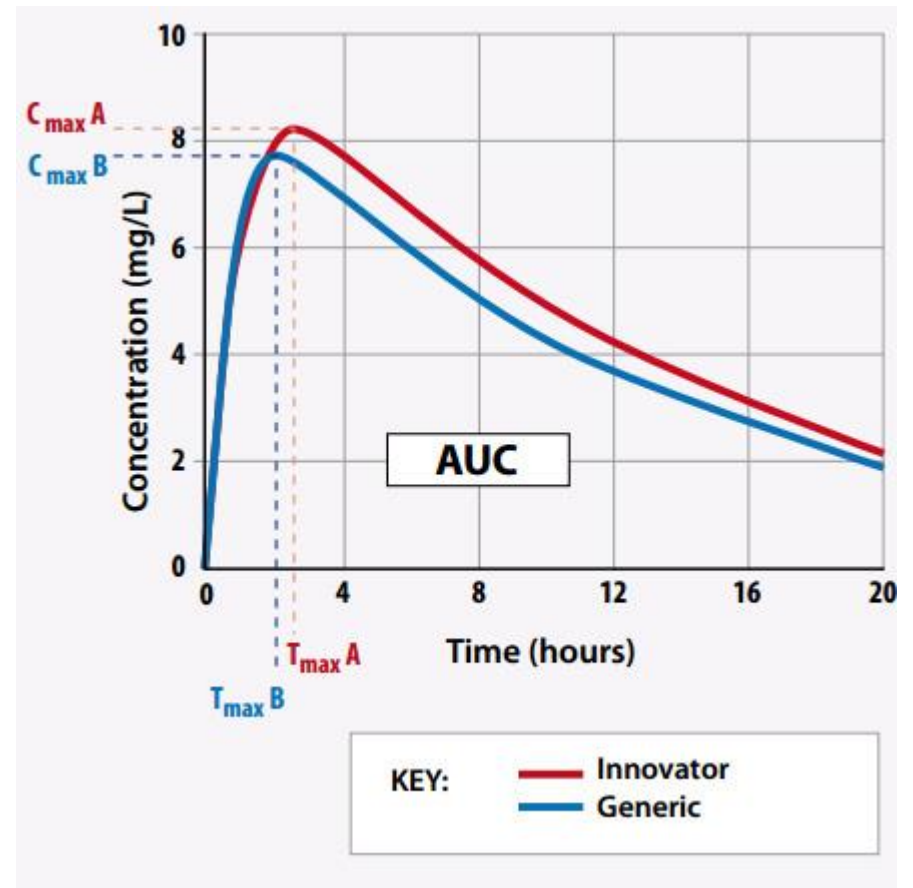
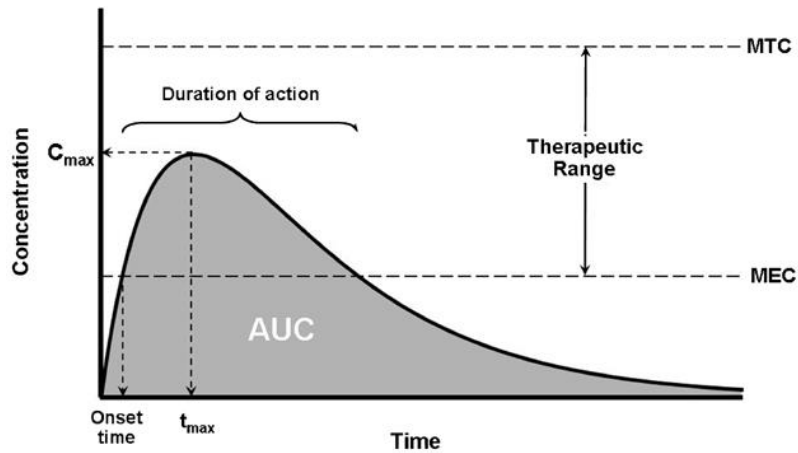
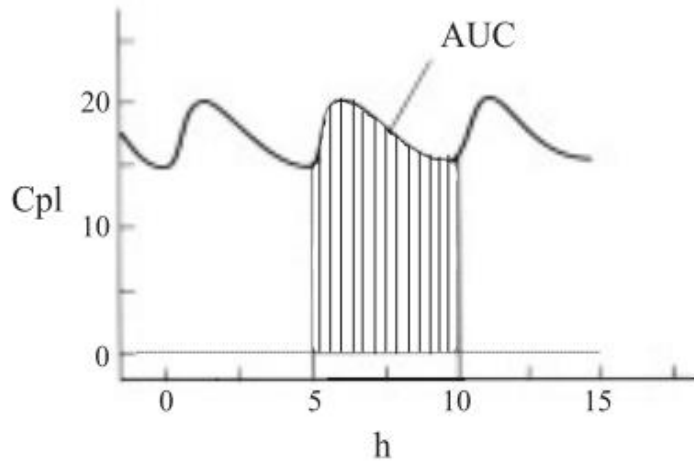


P.o. podání



Pro ostatní aplikační cesty se liší  
Velmi nízká AUC při p.o. podání u  
bisfosfonátů

# AUC



# PŘÍKLAD – BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST

- Biologická dostupnost léčiva podaného p. o. je 40 %.
- Jak vysokou dávku léčiva je třeba podat p. o., chceme-li dosáhnout stejného účinku, jaký vyvolá dávka 100 mg i. v.?



# PŘÍKLAD – BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST

Platí nepřímá úměra:

F = 100 % ..... 100 mg (i. v.)

F = 40 % ..... x mg (p. o.)

■  $100/40=x/100$

■  $x = 250 \text{ mg}$

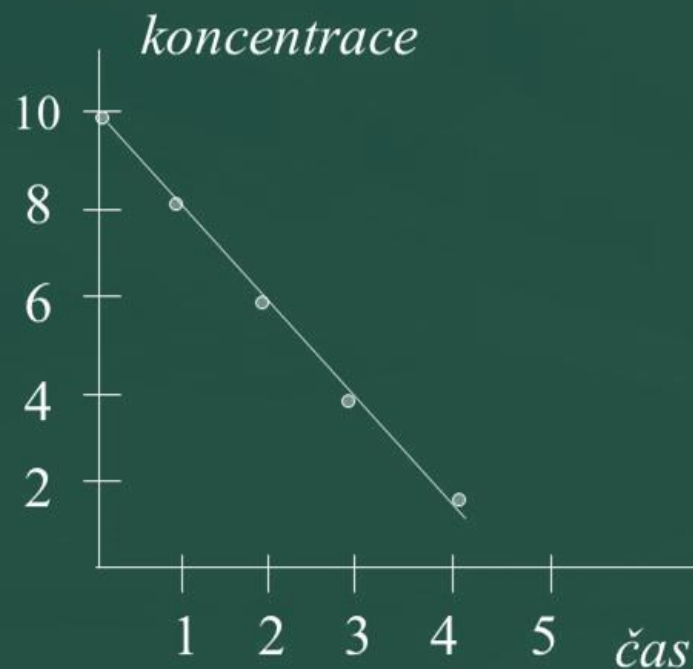
# ELIMINACE I. ŘÁDU

- Závisí na plazmatické koncentraci eliminované látky
- Uplatňuje se většina léků
- Plazmatická koncentrace léčiva ( $c_{pl}$ ) klesá exponenciálně s časem
- Úměrně klesá i eliminace tj. látkové množství léčiva, které se z organismu odstraní za jednotku času

## ELIMINACE 0. ŘÁDU

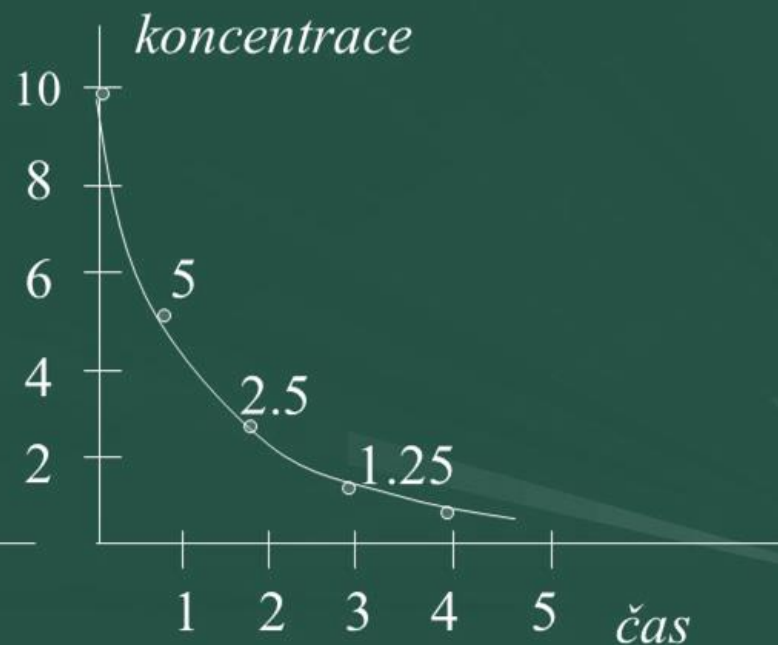
- Nezávisí na plazmatické koncentraci eliminované látky
- U ethanolu, vysokých dávek fenytoinu, theofylinu a salicylátů
- Rychlost eliminace je konstantní
- S nárůstem  $c_{pl}$  eliminované látky se zvyšuje riziko saturace eliminační kapacity a hrozí riziko intoxikace (je popsána u alkoholu, vysokých dávek fenytoinu, theofylinu, ...)

# ROZDÍLY VE FK ELIMINACE 0. A I. ŘÁDU



stále stejná rychlost poklesu koncentrací  
(o 2 jednotky za hodinu)

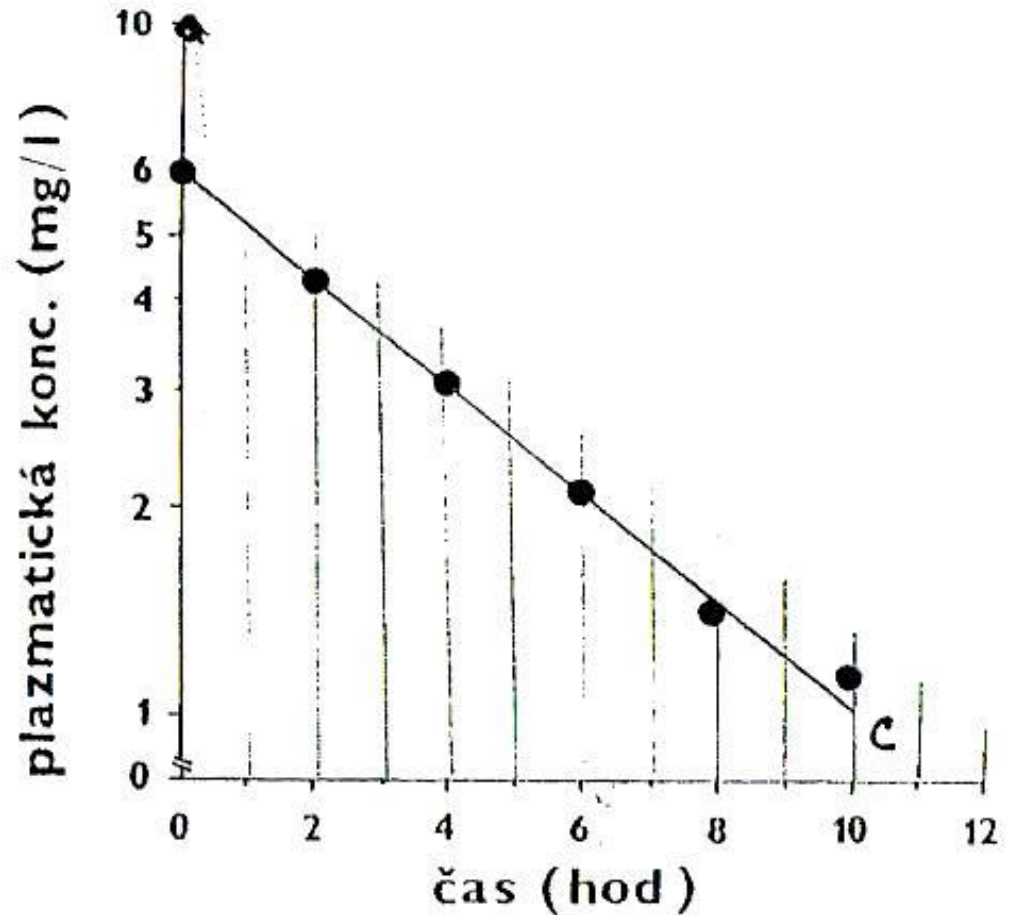
FK 0. řádu



rychlost poklesu koncentrací se snižuje (5 jednotek za první hodinu, 2,5 j. za druhou, atd.)

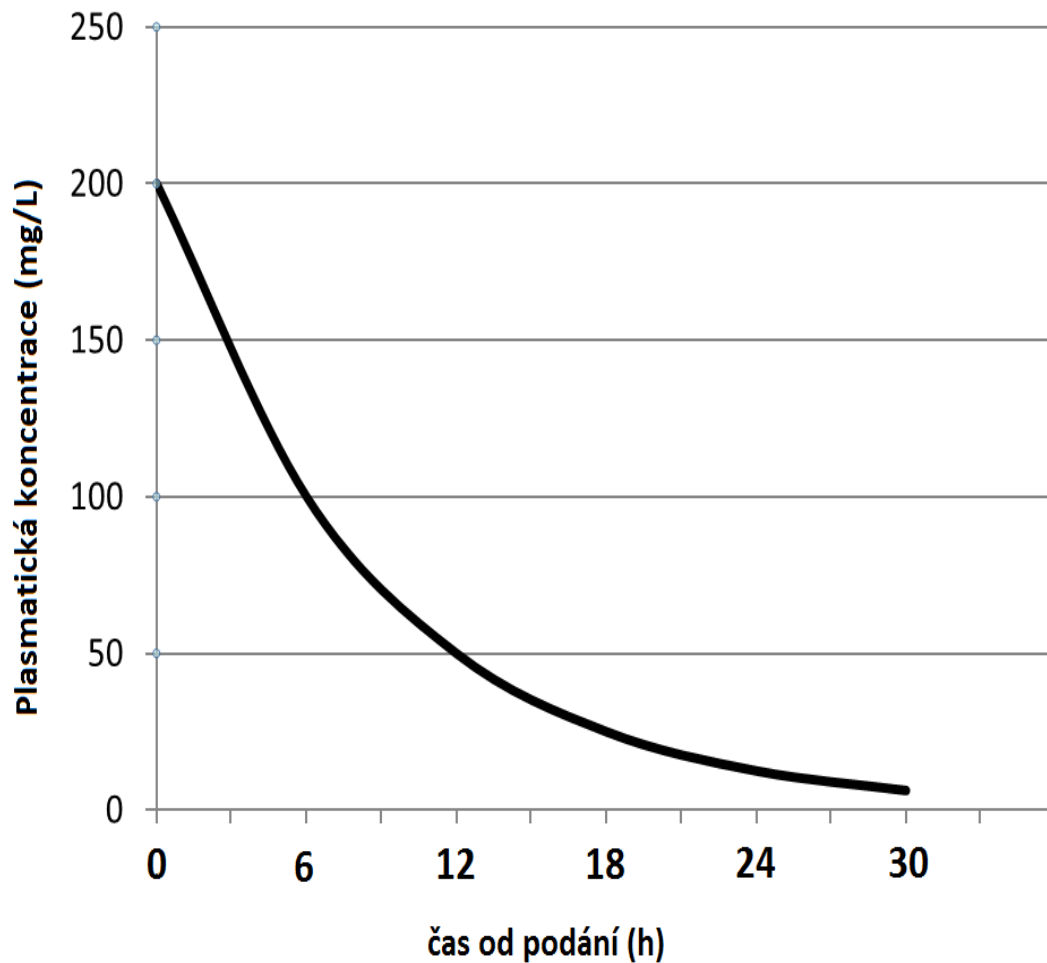
FK I. řádu

- Obr. znázorňuje průběh plazm. c
- LČ v čase po podání dávky
- 10 mg/kg 60 kg pacientovi
- Odhadněte  $t_{1/2}$
- Odhadněte  $K_e$
- Odhadněte  $V_d$
- Vypočítejte CL



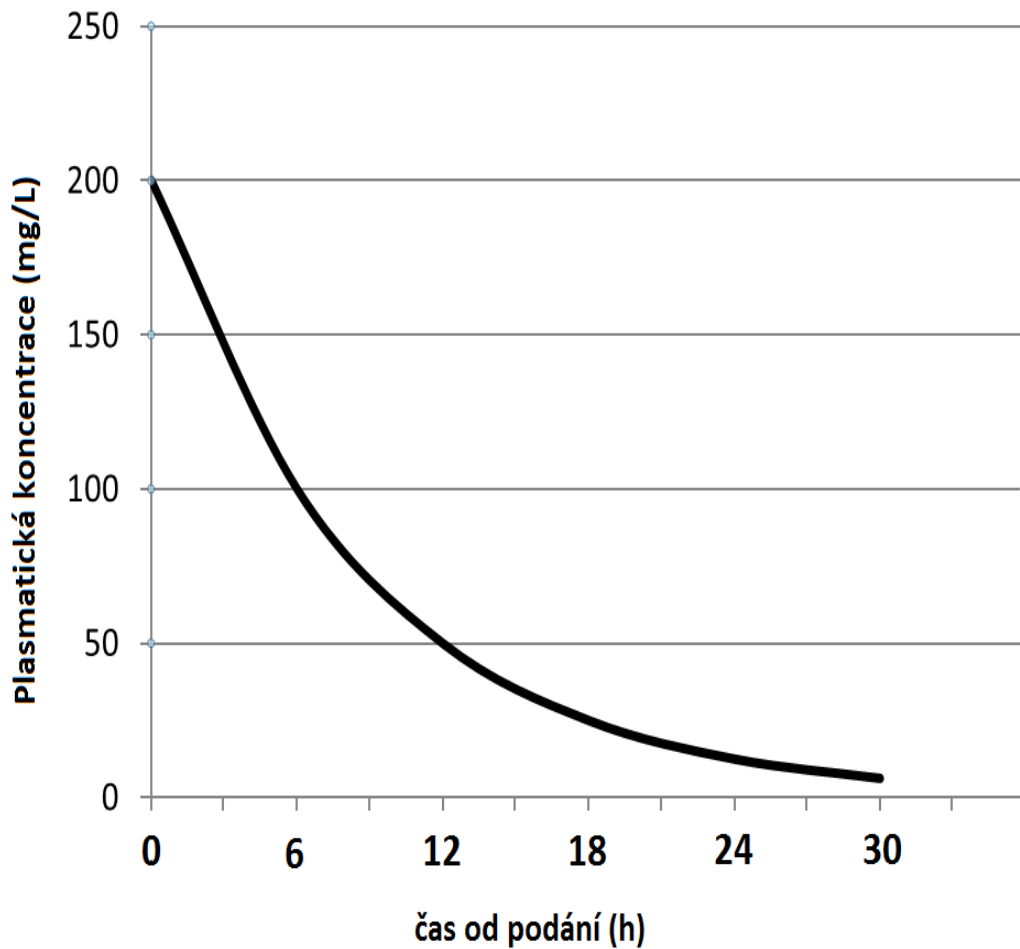
## PŘÍKLAD I - ŘEŠENÍ

- $t_{1/2} = 4$  hod
- $K_e = 0,693 / t_{1/2} = 0,173$  hod<sup>-1</sup>
- $V_d = \text{množ. LČ v těle} / c = 60 * 10 / 6 = 100$  litrů
- $CL = V_d * K_e = 100 * 0,173 = 17,3$  L/hod = 17300 mL/hod = 288 mL/min



Obr. znázorňuje průběh plasmatických koncentrací LČ v čase po podání dávky 2g pacientovi vážícímu 50 kg.

- Odhadněte  $T_{1/2}$
- Odhadněte  $k_e$
- Odhadněte  $V_d$
- Vypočítejte  $CL$



- Obr. znázorňuje průběh plazmatických koncentrací LČ v čase po podání dávky 2g pacientovi vážícímu 50 kg.
- $T_{1/2} = 6$  hod
- $k_e = 0,1155 \text{ h}^{-1}$
- $V_d = 10 \text{ L (0,2 L/kg)}$
- $CL = 1,155 \text{ L/h (19,25 ml/min)}$



## PŘÍKLAD

- Nemocný byl hospitalizován pro pneumonii. K ATB léčbě byl vybrán tobramycin. U nemocného počítejte  $V_d$  tobramycinu 45 l a celkovou CL 70 mL/min.
- Jak velká by měla být nasycovací dávka, aby u nemocného byl rychle navozen ustálený stav s průměrnou koncentrací tobramycinu v plazmě 4 mg/L?
- Jakou udržovací dávku tobramycinu zvolíte pro opakované i.v. podání v intervalech po 6 hodinách, aby průměrná plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla 4 mg/L?
- Za kolik hodin bude dosaženo  $C_{ss}$  v případě, že od zahájení ATB léčby bude tobramycin nemocnému podáván bez nasycovací dávky?

# PŘÍKLAD - ŘEŠENÍ

- Nasyčovací dávka =  $V_d * C_{ss} = 45 \text{ L} * 4 \text{ mg/L} = 180 \text{ mg}$
- Rychlost přívodu = rychlosti eliminace =  $CL * C_{ss} = 0,07 \text{ L/min} * 4 \text{ mg/L} = 0,28 \text{ mg/min} = 16,8 \text{ mg/hod}$
- Rychlost přívodu = dávka / dáv. interval
- dávka =  $16,8 \text{ mg/hod} * 6 \text{ hod} = 100,8 \text{ mg}$
  
- $t_{1/2} = 0,693 * V_d / CL = 0,693 * 45 / 0,07 \text{ L/min} = 445,5 \text{ min} = 7,43 \text{ hod}$
- 4 – 5 poločasů
  - $4 * 7,4 = 29,6 \text{ hod}$
  - $5 * 7,4 = 37 \text{ hod}$
  - $4,5 * 7,4 = 33,3 \text{ hod}$

## PŘÍKLAD

- Pacientovi s hmotností 90 kg máme podat tobramycin pro pneumonii vyvolanou Gram-negativními kmeny.
- Terapeutická koncentrace tobramycinu je 4 mg/l a  $V_d$  tobramycinu = 0,2 l/kg.
- Jakou podáme nasycovací dávku?

# PŘÍKLAD

- $LD = V_d * \text{hmotnost} * c_t$
- $LD = 0,2 \text{ l/kg} * 90 \text{ kg} * 4 \text{ mg/l}$
- $LD = 72 \text{ mg}$

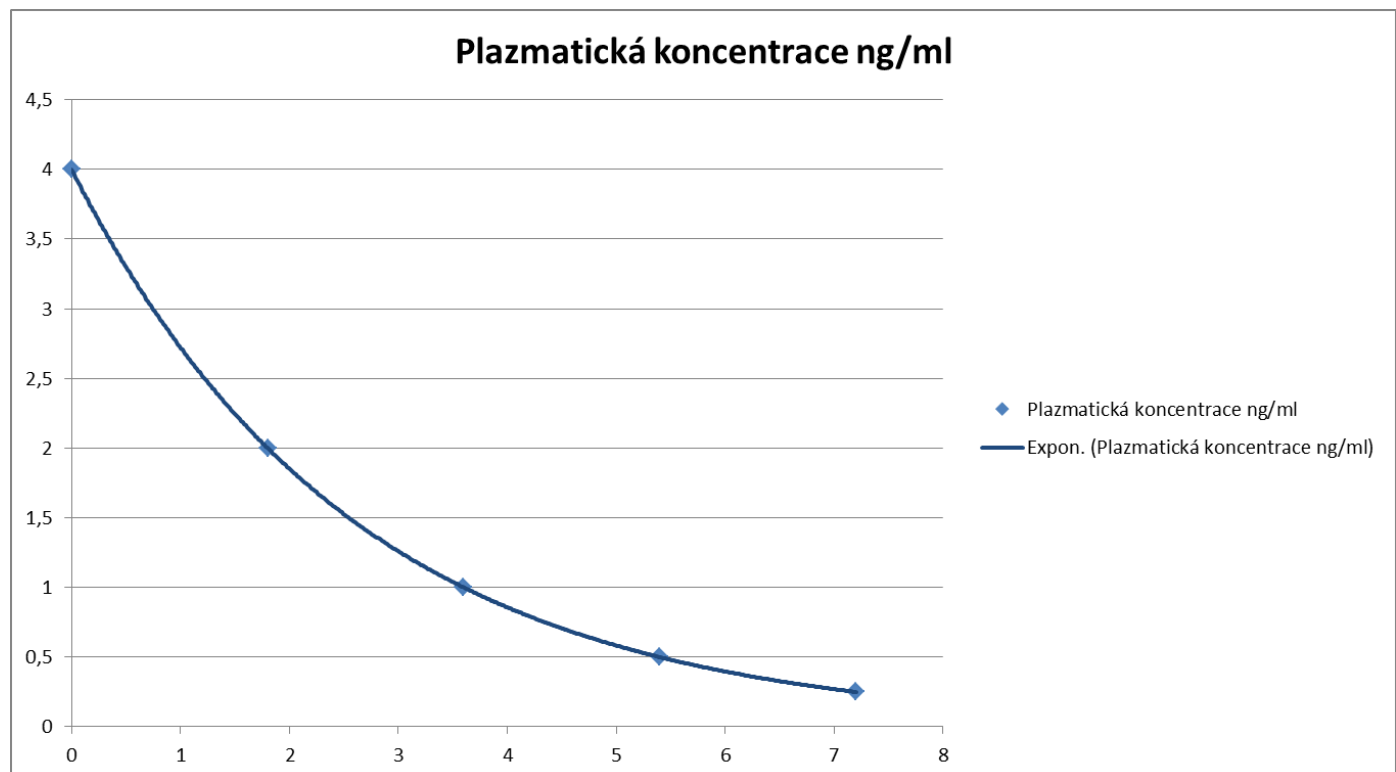
## PŘÍKLAD 3

- U pacienta léčeného digoxinem se projeví příznaky intoxikace. Bylo provedeno vyšetření koncentrace digoxinu v krvi odebrané 2 hod po podání s výsledkem 4 ng/mL
- Renální funkce nemocného jsou v pořádku.  $t_{1/2}$  digoxinu je u nemocného 1,8 dne.
- Jak dlouho bude trvat, než plazmatická koncentrace digoxinu klesne na terapeutickou úroveň (1 ng/mL)?

# PŘÍKLAD 3 - ŘEŠENÍ

■ 4 ng/mL → 2 ng/mL → 1 ng/mL

■  $2 t_{1/2} = 2 * 1,8 = 3,6$  dne



## PŘÍKLAD

- Pacient je léčen pro komorové tachykardie dlouhodobou i.v. infuzí lidokainu. Infuze byla zahájena v 8:00, probíhá rychlostí 1,8 mg/min. Průměrné hodnoty FK parametrů pro lidokain jsou:  $V_d = 70 \text{ l}$ ,  $CL = 740 \text{ mL/min}$  a  $t_{1/2} = 1,9 \text{ hod}$
- Jaká bude plazmatická koncentrace lidokainu v ustáleném stavu?
- Za kolik hodin bude dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace?

## PŘÍKLAD - ŘEŠENÍ

- $C_{ss} = \text{rychlost inf.} / CL = 1,8 \text{ mg/min} / 740 \text{ mL/min} = 0,0024 \text{ mg/mL} = 2,4 \text{ mg/L}$
- $4,5 * t_{1/2} = 4,5 * 1,9 = 8,6 \text{ hod}$



## PŘÍKLAD

- Na JIP byl přivezen narkoman v kómatu. Jeho přátelé vypověděli, že před 6 hod si aplikoval i.v. dávku morfinu. Statimové vyšetření krve ukázalo sérovou hladinu morfinu 0,4 mg/L. Předpokládejme, že  $V_d$  morfinu je 200 L a  $t_{1/2}$  3 hod.
- Jakou dávku si postižený pravděpodobně podal?

## PŘÍKLAD - ŘEŠENÍ

- 0 hod → 3 hod → 6 hod: uplynuly 2  $t_{1/2}$
- $C_0 = 0,4 \text{ mg/L} \rightarrow C_3 = 0,8 \text{ mg/L} \rightarrow C_6 = 1,6 \text{ mg/L}$
- $D = V_d * c = 200 * 1,6 = 320 \text{ mg}$

## PŘÍKLAD

- Gentamicin by mohl být dospělým nemocným podáván v dávce 3 x 80 mg, aby byla vrcholová plazmatická koncentrace v rozsahu terapeutického okna ( $C_{\max} = 5$  mg/L). Eliminace gentamicinu probíhá téměř výlučně glomerulární filtrací. Hodnota CL u dospělých s normální renální funkcí je 5,4 L/hod.
- U pacienta dosahuje CL kreatininu jen 1/3 normální hodnoty. Jaké dávkovací schéma navrhnete?

## PŘÍKLAD - ŘEŠENÍ

- Rychlost přívodu = rychlosti eliminace  $D = CL * C_{ss}$ 
  - Dosahuje-li CL 1/3 normálních hodnot, pak i rychlost přívodu musí být třetinová
- Rychlost přívodu = dávka / dáv. interval
  - Normální stav: 80 mg / 8 hod = 10 mg/hod
  - U našeho pacienta: dávka / dáv. interval = 3,34 mg/hod (1/3)
  - 40 mg po 12 hod

## PŘÍKLAD FK 0.ŘÁDU

- 70 kg muž a 56 kg žena vypijí od 20:00 do 23:00 každý 3 piva (5 % EtOH) a 2 velké tequily (0,5 dcL, 40 % EtOH).
- V kolik ráno budou moci jet autem?

# PŘÍKLAD 0.ŘÁDU - ŘEŠENÍ

## ■ Množství EtOH

- $1,5 \text{ L} * 0,05 (5 \%) = 75 \text{ mL} * 0,8 \text{ g/mL} = 60 \text{ g}$
- $0,1 \text{ L} * 0,4 (40 \%) = 40 \text{ mL} * 0,8 \text{ g/mL} = 32 \text{ g}$
- $60 + 32 = 92 \text{ g EtOH}$
- hodnota 0,8 zastupuje hustotu etanolu

## ■ Odbourávání EtOH

- Muži odbourají cca 0,1 g EtOH / hod na 1 kg tělesné hmotnosti, tedy  $70 * 0,1 = 7 \text{ g/hod}$
- Ženy odbourají cca 0,085 g EtOH / hod na 1 kg tělesné hmotnosti, tedy  $56 * 0,085 = 4,76 \text{ g/hod}$

## ■ Výpočet

- Muž:  $92 / 7 = 13,14 \text{ hod}$ , tedy cca v 10:30 (počítáno od 21:30)
- Žena:  $92 / 4,76 = 19,3 \text{ hod}$ , tedy cca v 16:30 (počítáno od 21:30)

## ■ <http://www.alkohol-test.cz/flash.html>

## PŘÍKLAD

- Vypočítejte u 80 kg člověka celkový distribuční objem na kg hmotnosti, jestliže dávka podaného léčiva byla 1 g a nalezená koncentrace v plazmě je 25 ug/mL

## PŘÍKLAD - ŘEŠENÍ

- $V_d = 1\,000\,000\text{ ug} / 25\text{ ug/mL} = 40\,000\text{ mL}$ , tedy 40 L
- Přepočteno na 80 kg „živé váhy“ =  $40\text{ L} / 80\text{ kg} = 0,5\text{ L/kg}$





# VÝPOČTY PŘI DÁVKOVÁNÍ LÉČIV



# RYCHLOST INFUZE

- Lékař obvykle předepisuje jak dlouho má infuze kapat
  - Např. FI/I i.v. 500 ml kapat 4 hod
- Rychlost podání je třeba převést na
  - mL/hod (pokud se infuze podává pumpou)
  - počet kapek/min (pokud infuzní pumpa není k dispozici)
- Přepočet na ml/hod
  - Celkový objem infuze (v mL) / celkový čas kapání (v hod)
  - Ve výše uváděném př. 500 (mL) / 4 (hod) = 125 mL/hod
- Přepočet na počet kapek/min
  - **Celkový objem infuze (v mL)\*kapkový faktor / celkový čas kapání (v min)**
  - Ve výše uváděném př.  $500 \cdot 20 / 240 = 41,6$  (zaokrouhleně 42 kapek/min)
  - Kapkový faktor udává, kolik kapek roztoku odpovídá 1 ml (pro FI/I je 20 gtt/mL); bývá obvykle uváděn na obalu infuzního roztoku

## PŘÍKLAD 1A

- Antibiotické centrum doporučilo pro léčbu těžké stafylokokové pneumonie vankomycin v dávce 500 mg po 6 hodinách
- Vankomycin se podává pomalou i.v. infuzí v koncentracích  $\leq 5$  mg/mL a rychlostí infuze  $\leq 10$  mg/min
- Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg vankomycinu ve formě lyofilizátu; z něho se připravuje tzv. rekonstituovaný roztok (rozpuštěním v 10 mL Aq. pro inj.), který se dále ředí ve F1/I nebo G5%
- Vypočítejte jak budete vankomycin podávat

# PŘÍKLAD 1A - ŘEŠENÍ

- Ředění
  - Max. 5 mg/mL → 500 mg/100mL
  - 500 mg lyofilizátu + 10 mL Aq. pro inj. + 90 mL FI/I nebo G5%
- Podání
  - Rychlost infuze max. 10 mg/min → 500 mg/50 min
    - V podmínkách klinické praxe zaokrouhlujeme na 1 hod
  - 100 mL/hod (perfuzorem)
  - 33 kapek/minutu
    - Celkový objem infuze (v mL)\*kapkový faktor / celkový čas kapání (v min)

# PŘÍKLAD

- Při podávání vankomycinu (2 g v 50 mL fyziologického roztoku) kontinuální infuzí rychlostí 2,0 mL/hod jsme změřili plazmatickou koncentraci v ustáleném stavu s výsledkem 14 mg/L. Vzhledem k závažnému stavu potřebujeme dosáhnout cílové koncentrace 25 mg/L.
- Jak upravíte rychlost kontinuální infuze?
- Jaká bude celková denní dávka?

# PŘÍKLAD ŘEŠENÍ

$$\blacksquare \frac{\text{hladina současná}}{\text{hladina cílová}} = \frac{\text{dávka současná}}{\text{dávka cílová}}$$

$$\blacksquare \frac{14 \text{ mg/l}}{25 \text{ mg/l}} = \frac{2 \text{ ml/hod}}{x} \Rightarrow x = 25 * \frac{2}{14} = 3,57 \text{ ml/hod}$$

2 g v 50 ml ... 40 mg v 1 ml

$40 * 3,57 = \text{dávka za 1 hod} \times 24 = 3\,427 \text{ mg} = 3,4 \text{ g}$

## PŘÍKLAD 2

- Pacientce (68 kg) je z důvodu akutní trombózy nasazen heparin
- Heparin forte inj. sol.
  - Ampule 5 mL
  - Koncentrace 5000 IU/mL
- Standardní postup
  - Bolus 5000 IU (i.v.)
  - Následně kontinuální i.v. inf. (perfuzorem) 18 IU/kg/hod
    - Možno ředit do F1/I nebo G5%
  - Dále úprava dle aPTT
    - Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (norma 27 – 40 sec; při heparinizaci je cíl 1,5 – 2,5 násobek oproti kontrole)
- Určete přesně dávkování úvodní kontinuální infuze

## PŘÍKLAD 2 - ŘEŠENÍ

- $68 \cdot 18 = 1224 \text{ IU/hod}$
- 1 amp = 5 mL  $\rightarrow$  25000 IU
  - Při koncentraci 5000 IU/1 mL
- Ampuli přidáme např. do 50 mL FI/I  $\rightarrow$  55 mL roztoku (v němž je
- 25 000 IU)
- 55 mL ..... 25000 IU
- ? mL ..... 1224 IU
- $55 \cdot 1224 / 25000 = 2,69 \text{ mL}$  (zaokrouhleně 2,7 mL)
- Dávkování je tedy 1 amp. (25000 IU) do 50 mL FI/I podávat i.v. rychlostí 2,7 mL/hod





DĚKUJI ZA  
POZORNOST