



CRRT-Gyógyszer dózisosok

Nagy Judit

2021. 10.07. **Folyamatos vesepótló kezelés**

Farmakokinetika (PK) = amit a szervezet tesz a gyógyszerrel

1. Abszorpció
 2. Disztribúció
 3. Metabolizáció
 4. Elimináció
- megoszlási térfogat (V_d)
 - fehérjekötés (PB)
 - clearance (C)
 - felezési idő ($T_{1/2}$)

A betegünk kritikus állapotú, veseelégtelen

1. Abszorpció:

- Csökkent perfúzió, csökkent intestinalis motilitás, megváltozott gyomor pH, urémia...

2. Disztribúció:

- Folyadék túltöltöttség/ hiány, „rossz helyen lévő folyadék”, ECV növekedése → Lipofil vegyületek akkumulációja, hidrofil vegyületek megoszlási térfogat növekedése
- Hipoproteinémia (albumin, α -1-savas glikoprotein), uraemia → a nem fehérjéhez kötött, aktív gyógyszerkoncentráció nő, toxicitás is

3. Metabolizmus:

- Korai fázisban hiperdinám keringés \longrightarrow megnövekedett metabolizmus
- Égés betegség korai fázisában, traumás koponyasérülés esetén hipermetabolizmus
- Hipoperfúzió, acidózis, elektrolit eltérések, urémia, károsodott immunválasz, citokinek \longrightarrow gyógyszereket metabolizáló enzimek, transzporterek expressziója, működése csökken

A betegség lefolyása alatt folyamatosan fluktuál!!

4. Elimináció:

– Szerveletelenségek:

- Máj: IL-6, TNF gátolja a citokróm p450-t
- Vese

Non-renal clearance data from humans			
Drug	Normal Renal Function (mL/min)	AKI (mL/min)	ESRD (mL/min)
Imipenem	130	90-95	50
Meropenem	45-60	40-60	30-35
Vancomycin	40	15	5

Villay et al. Crit Care 2008, 12:235

– Szervpótló kezelések

Meghatározó faktorok

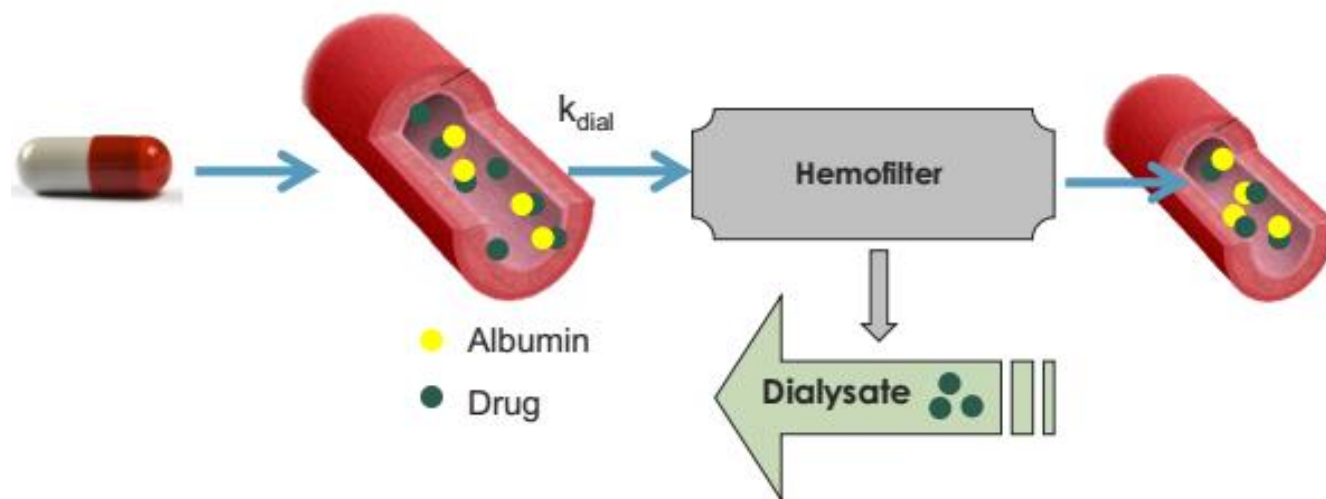
Gyógyszer

- Fehérjekötődés
- Megoszlási tér
- Molekulasúly
- Töltés (klinikailag nem szignifikáns?)

CRRT

- CRRT modalitás
- Effluent flow rate
- Véráramlás
- Pre/post dilúció
- Hemofilter (típus és alkalmazás ideje)

Fehérjekötődés



- Legmeghatározóbb
- Csak a fehérjéhez nem kötött, szabad molekulák filtrálódnak
- Nagy fehérjekötődés esetén dózismódosítás nem szükséges CVVH és CVVHD során, anuriás betegnél sem!

Sieving és szaturációs koefficiens (SC és SA)

SC: a gyógyszer konvekcióval történő átjutását mutatja

$$SC = \text{konc. ultrafiltrátum} / \text{konc. plazma}$$

1: szabadon átjárható, 0: egyáltalán nem jut át

Cut off: 0,1

SA: a gyógyszer diffúzióval történő átjutását mutatja

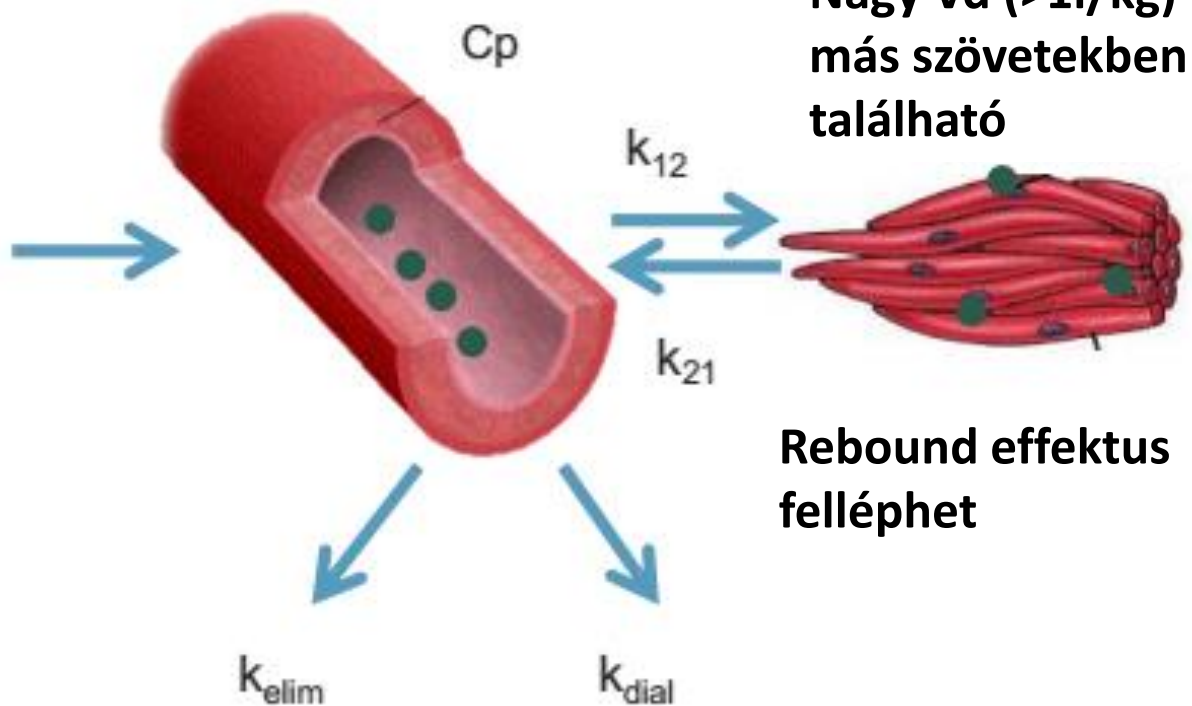
$$SA = \text{konc. dializáló foly.} / \text{konc. plazma}$$

Megoszlási tér (V_d):

- A gyógyszer lipofilitása és töltése befolyásolja
- Nagy fehérjekötődés → kis V_d , plazmában lévő szabad frakció jobban filtrálódik
- Kis fehérjekötődés → nagy V_d , extravaszkuláris térben → szabad frakció kevésbé filtrálódik

Kis Vd (<0,3l/kg) a gyógyszer az intravaszkuláris térben, jobban dializálódik

Dose



Vd

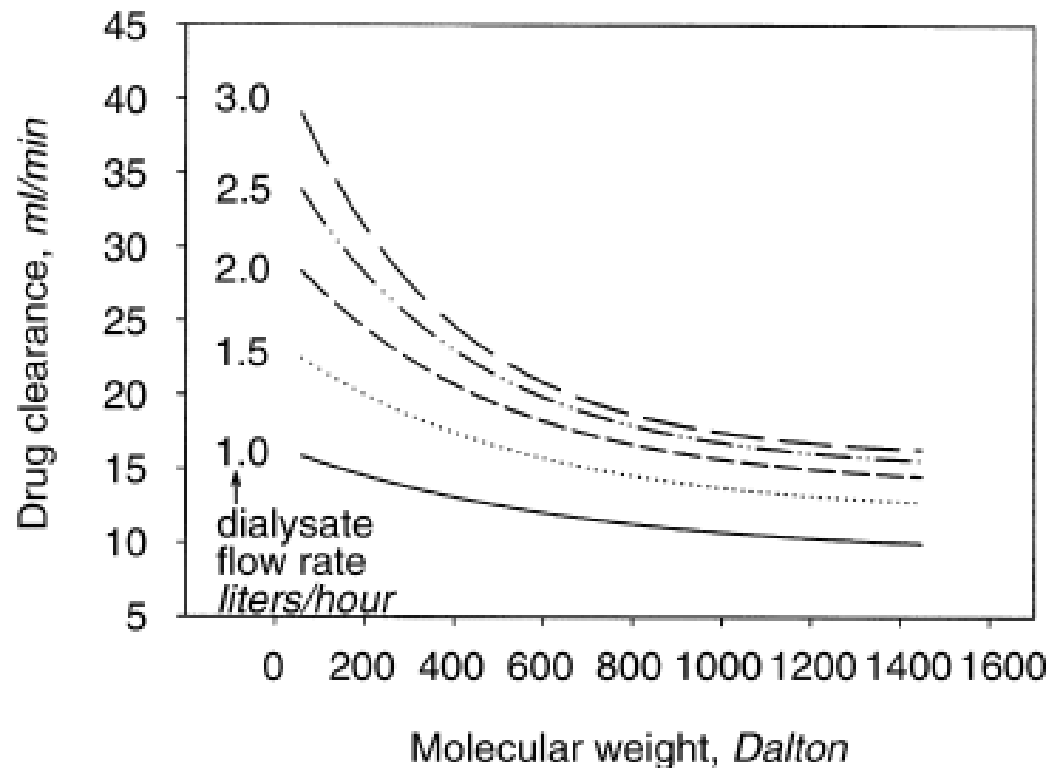
- krónikus szív, májbetegség, obesitás
- Endotheliális károsodás, megnövekedett kapilláris permeabilitás, folyadéktöltés, gépi lélegeztetés, extrakorporális kezelés → kritikus állapotban duplájára vagy még többszörösére nőhet

Vd

Megnövekedett Vd → nagyobb kezdődózis szükséges a terápiás hatékonyság eléréséig eltelt idő csökkentése érdekében, de fenntartó dózist nem szükséges változtatni CRRT során

Antibiotic	Healthy volunteers (l/kg)	Patients with AKI receiving RRT (l/kg)
<i>Lipophilic drugs</i>		
Ciprofloxacin	1.98 ⁷⁶	1.60, ⁷⁷ 1.65 ⁷⁸
Levofloxacin	0.96, ⁷⁹ 1.13 ⁸⁰	1.02, ⁸¹ 1.51 ⁸²
<i>Hydrophilic drugs</i>		
Amikacin	0.18 ⁸³	0.44 ⁸⁴
Daptomycin	0.10 ⁸⁵	0.23 ⁸⁶
Meropenem	0.17, ⁸⁶ 0.18, ⁸⁷ 0.27 ⁸⁸	0.26, ⁸⁹ 0.35, ²⁸ 0.37 ²⁹
Piperacillin	0.15 ⁹⁰	0.14, ⁹⁴ 0.18 ⁹²
Vancomycin	0.39, ⁹³ 0.59, ⁹⁴ 0.63 ⁹⁵	0.57, ⁹⁶ 0.65 ⁹⁷

Molekula súly



A szabad, nem fehérjéhez kötött frakció diffúziója a dializátumba a molekulásúlytól függ.

Molekulasúly

- A legtöbb gyógyszer < 1500 Dalton
- CRRT hemofilterek pórus mérete nagyobb

Drug	Molecular Weight Daltons or g/mol
Cefepime	480.6
Ceftazidime	547
Daptomycin	1620
Gentamicin	477.6
Meropenem	383.5
Piperacillin/tazobactam	539.5
Tobramycin	467.5
Vancomycin	1450

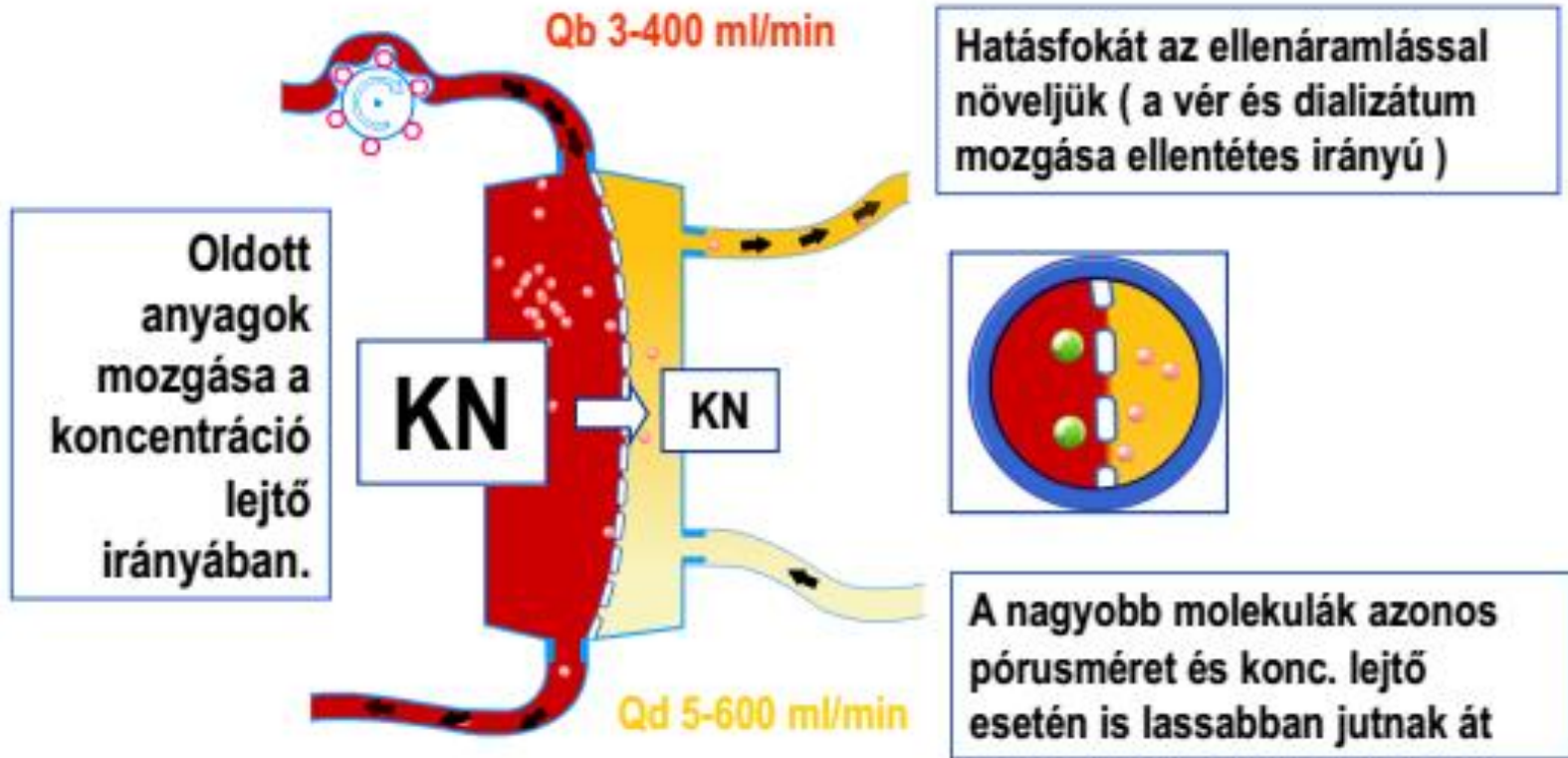
Farmakodinámia (PD) = amit a gyógyszer tesz a szervezettel

1. Koncentráció-hatás összefüggései
2. Hatékonyság
3. Toxicitás

PK-t/PD-t befolyásoló CRRT paraméterek

1. CRRT modalitás: HD, DF, HDF
2. CRRT membrán
3. Dilúciós mód
4. CRRT dózis

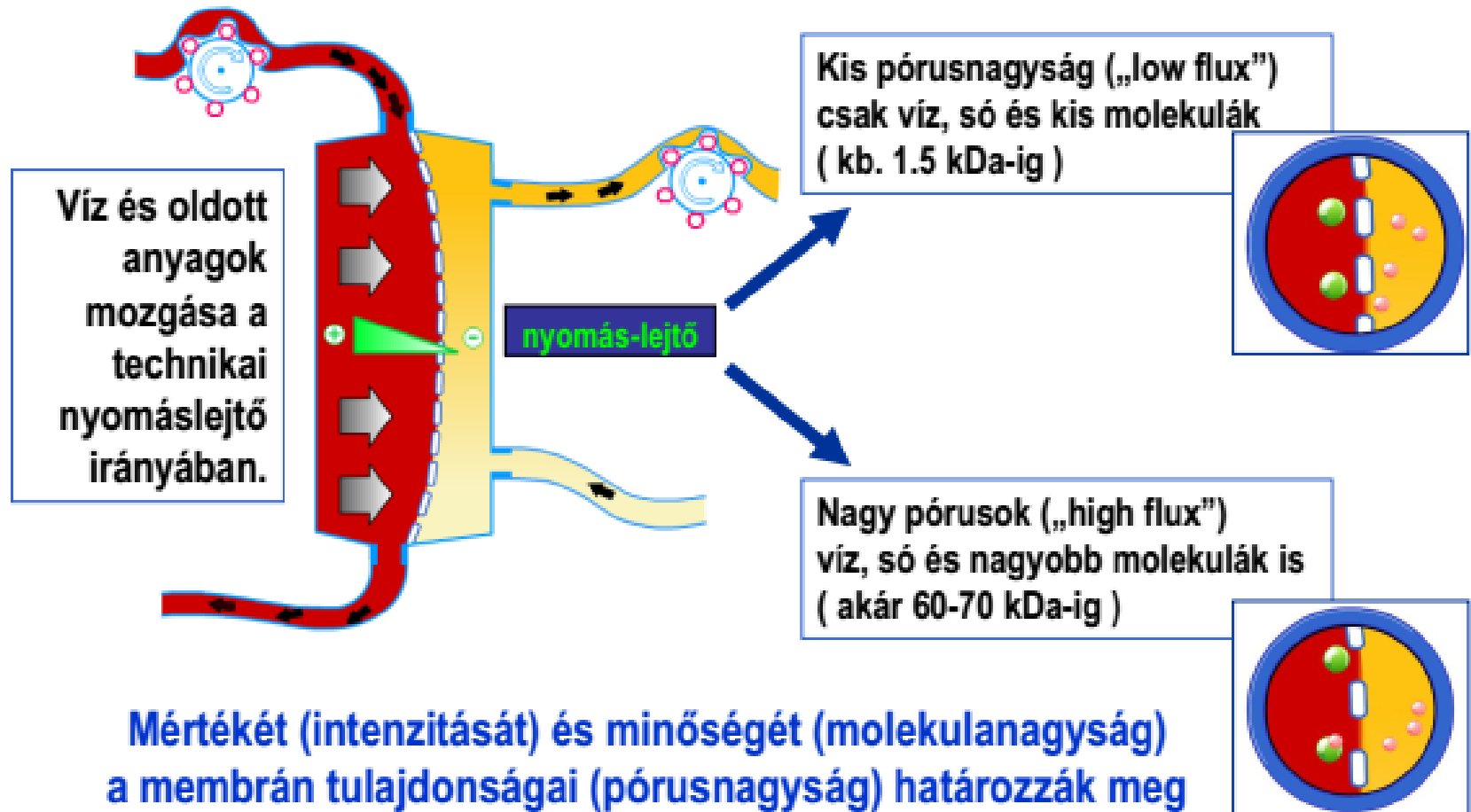
HD: Diffúzió



Mértékét döntően a koncentrációkülönbség befolyásolja – időfüggő folyamat. Az idő a dialízis hatásfok önálló tényezője.

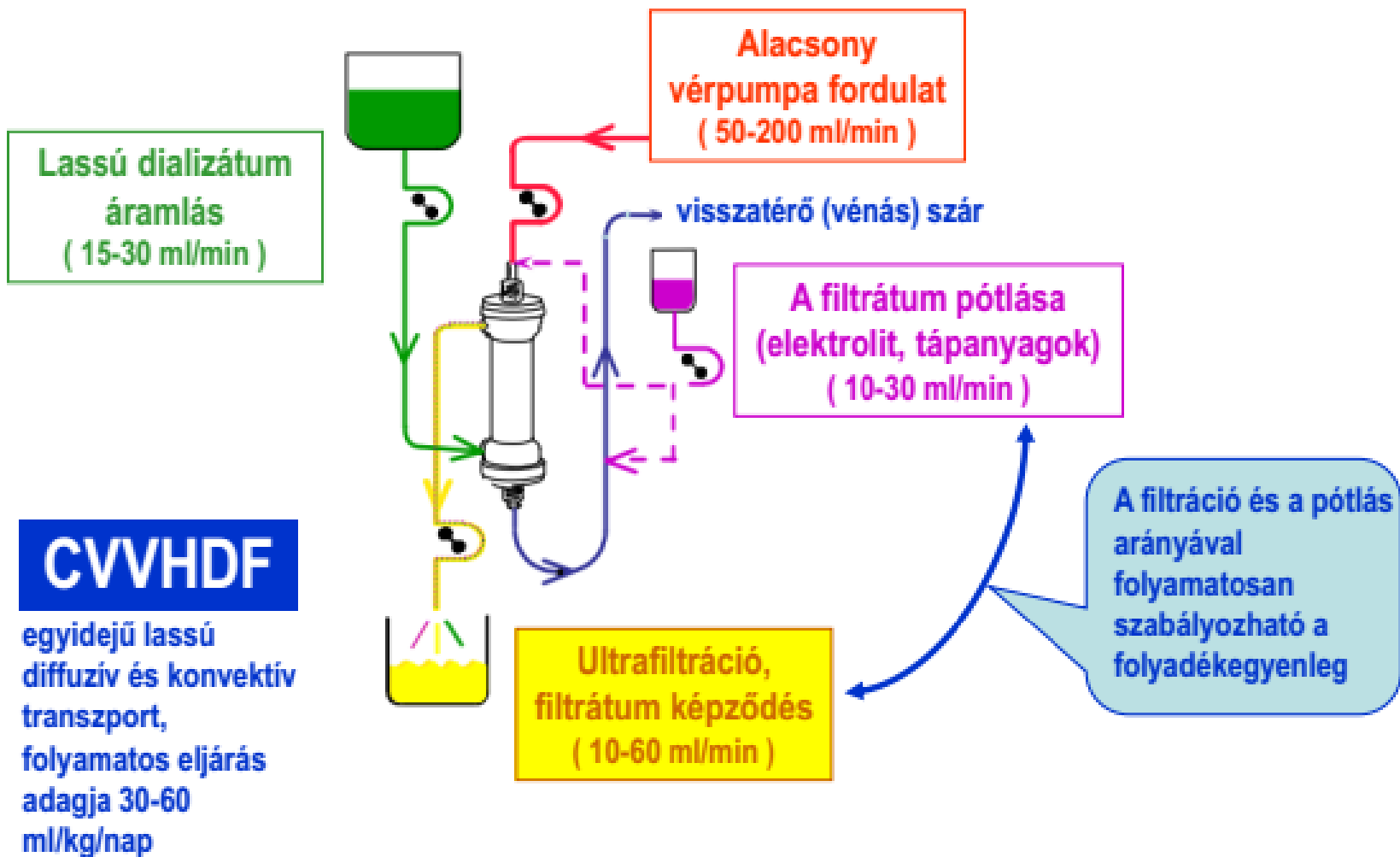
- Kis molekulasúlyú gyógyszerek (<500-1000 Da)
- Dializáló folyadék szükséges

HF: Konvekció



- Nagyobb molekulatömegű gyógyszerek
- Pótló folyadék szükséges : pre v postdilúció

HDF: Diffúzió és konvekció



CRRT membrán

- **Permeabilitás:** IHD filterekhez képest nagyobb
- **Összetétel:**
 - Poliszulfon, polimetilmetakrilát, poliakrilonitril a leggyakrabban használtak
 - Poliakrilonitril képes abszorbeálni számos fehérjét, néhány antibiotikumot
- **Felület:** jelentősen növekedett
- **Kor** (töltés változása)

CRRT dózis

- CVVHD- diffúzió: nagyobb dózis → inkább kis MW
- CVVHDF: kisebb dózis elegendő → nagyobb MW is diffundál

Nagy dózis: 50ml/kg/h

Pre/postdilúció

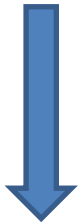
Table 1. Equations for calculating continuous renal replacement therapy (CRRT) clearance [23,27].

CRRT Types	CRRT Clearance Equations	Solute Removal
CVVH pre-dilution	$CL_{CVVH(pre)} = Q_{eff} \times SC \times \left(\frac{Q_b}{Q_b + Q_{rep}}\right)$	Convection (influence of gravity)
CVVH post-dilution	$CL_{CVVH(post)} = Q_{eff} \times SC$	Convection
CVVHD	$CL_{CVVHD} = Q_d \times SA$	Diffusion (concentration gradient)
CVVHDF	$CL_{CVVHDF} = (Q_{uf} + Q_d) \times SA$	Convection + diffusion

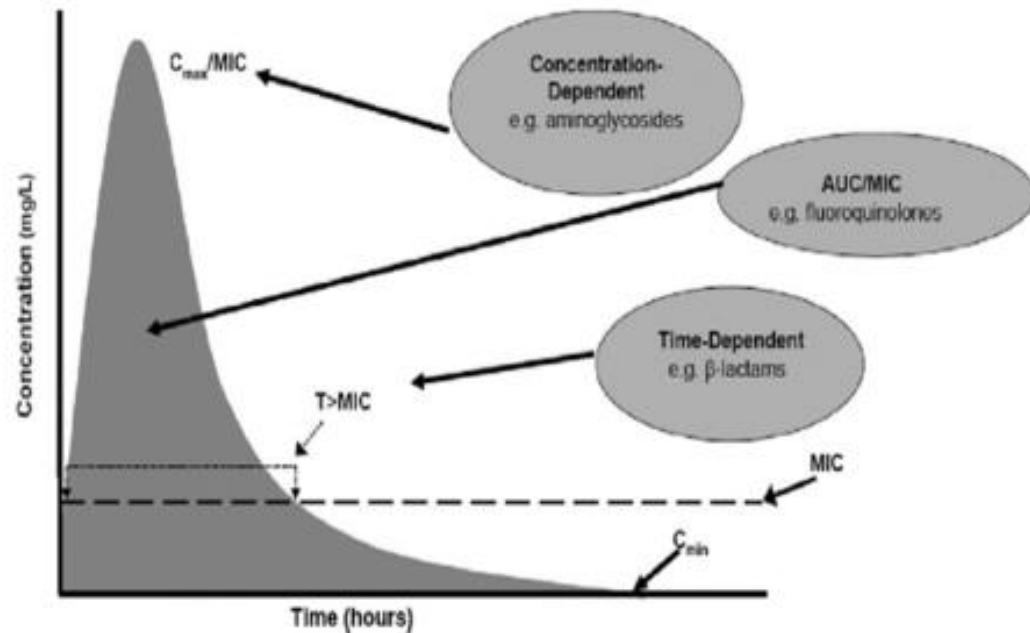
CVVH(pre) = pre-dilution continuous veno-venous hemofiltration; CVVH(post) = post-dilution continuous veno-venous hemofiltration; CVVHD = continuous veno-venous hemodialysis; CVVHDF = continuous veno-venous hemodiafiltration; SA = saturation coefficient; SC = sieving coefficient; Q_b = blood flow rate; Q_d = dialysate flow rate; Q_{eff} = effluent flow rate; Q_{rep} = replacement fluid rate; Q_{uf} = ultrafiltration rate

Antibiotikumok

1. Koncentráció függő (C_{max})
2. Idő függő ($T > MIC$)
3. Mindkettő (AUC/MIC)



Dózis, beadás
gyorsasága,
intervalluma



Koncentráció dependens	Idő dependens	Mindkettő
aminoglikozidok	B-laktámok	Tigecyclin
Metronidazol	karbapenemek	Vancomycin
fluorokinolonok	Linezolid	Linezolid
Clindamycin	Erythromycin	Voriconazol
Polimyxin B	lincosamidok	
Colistin	Azitromycin	
Fluconazol, Micafungin,Caspofungin	cephalosporinok	

Antibiotikum és CRRT

1. Dózismódosítás?

- Anuriában javasolt csökkentett dózis + CRRT → nem éri el a megfelelő koncentrációt
- Vese clearance és CRRT clearance közel azonos → toxikus mellékhatások szokásos dózisonál nem jelentkeznek

2. Folyamatos adagolás, gyakoribb elnyújtott infúzió

3. Gyógyszorszint mérés

Analgetikumok, anticonvulsiv és pszichotrop szerek

Fehérjekötődés a legfontosabb faktor

- Albumin: savas gyógyszerek (phenytoin, naproxen, lorazepam, valproátsav...)
- Alfa1 savas glikoprotein (lidocain, triciklusos antidepresszánsok, midazolam)
- Propofol, dexmedetomidin, risperidon, quetiapin fehérjéhez kötve CRRT nem szedi ki, dózismódosítás nem szükséges
- Levetiracetam, carbamazepin, ketamin, acetaminophen csak kismértékben → CRRT alatt dózismódosítás szükséges

OPEN

Antiviral Dosing Modification for Coronavirus Disease 2019–Infected Patients Receiving Extracorporeal Therapy

Weerachai Chaijamorn, BSc (Pharm), BCP, BCPS¹; Dhakrit Rungkitwattanakul, PharmD, BCPS²; Nantana Nuchtavorn, PhD³; Taniya Charoensareerat, BCP, BCPS¹; Sutthiporn Pattharachayakul, PharmD, BCP⁴; Wiriyaorn Sirikun, PhD¹; Nattachai Srisawat, MD, PhD^{5–10}

- **Favipiravir** (kis MW, alacsony Vd és PB): CRRT kezelés során kb. 10% filtrálódik → dózismódosítás?, inkább a nagy áramlások kerülése
- **Remdesivir** (kis MW, alacsony Vd és 87,9% PB): CRRT mellett dózis emelése szükséges lehet
- **Dexamethason**(kis MW, alacsony Vd és PB): napi dózis 110%-ra emelendő

Gyakorlatban:

Az ajánlások erősen eltérőek...

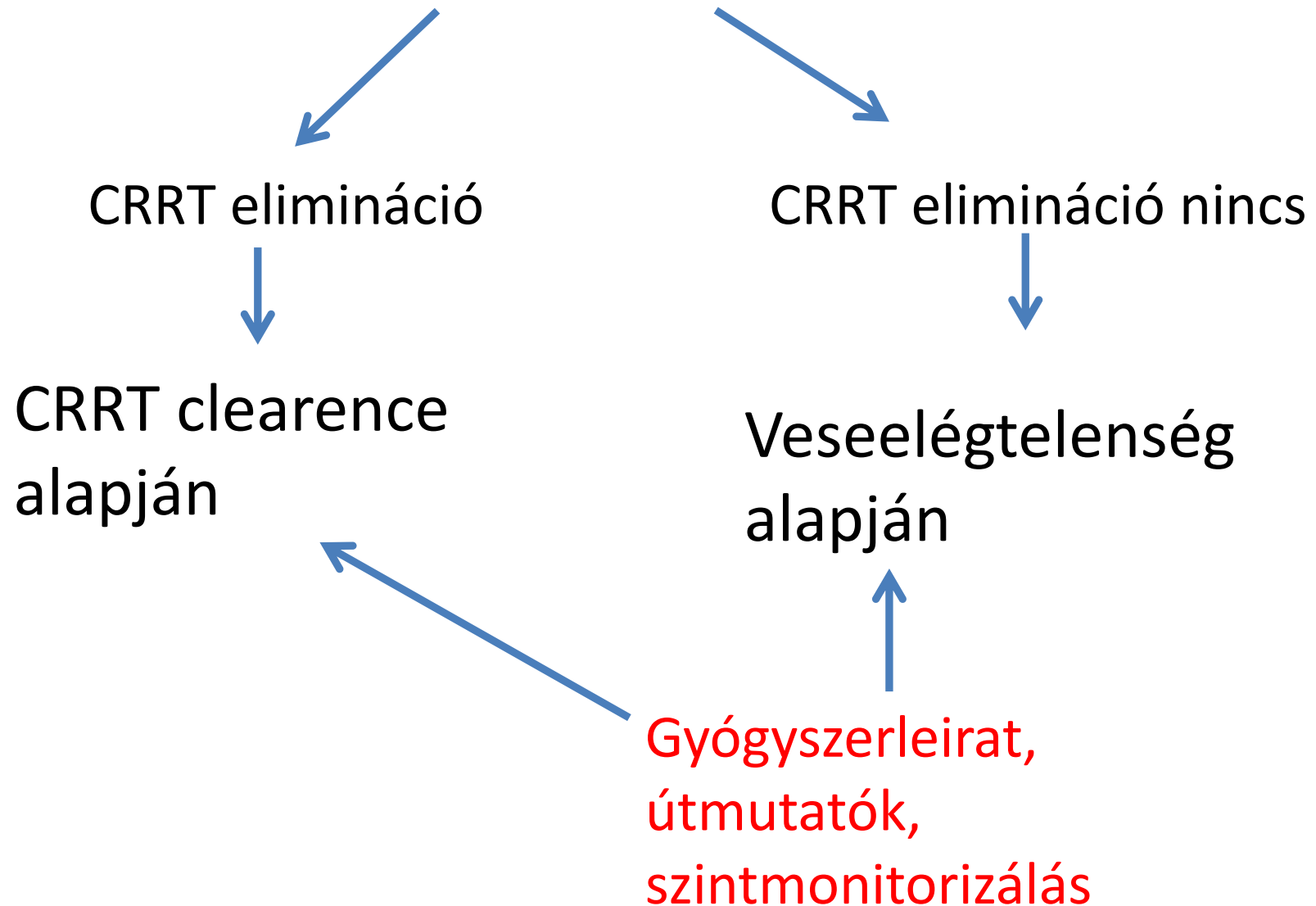
- Sokszor nincs meghatározva a modalitás és a beállítások
- Mi a normál dózis?
- Sok ajánlás IRRT-re van

Renal Drug Handbook

- Vegyük figyelembe a gyógyszer farmakodinamikai tulajdonságait
- Hydrophil gyógyszerek esetén a kezdő dózist igazítsuk a megnövekedett disztribúciós térhez
- A farmakokinetika folyamatosan változik: vesefunkció visszatér, folyadékterek változnak...

Folyamatos újratervezés!!!!

Gyógyszer





**Drug Dosing in CRRT is an Art, requiring a
greater love of Science**

Köszönöm a figyelmet!