Yoğun Bakım Derg 2018
DOI: 10.5152/dcbybd.2018.1701

Özgün Araştırma / Original Investigation

Sürekli Renal Replasman Tedavisinde İlaç Kullanımı ve Doz Ayarlaması İçin Kullanılan Elektronik İlaç Bilgi Kaynaklarının Karşılaştırılması

Drug Use in Continuous Renal Replacement Therapy and the Comparison of Electronic Drug Information Resources for Dose Adjustments

Nursel Sürmelioğlu[1], Ecem Köseleci[1], Burcu Kelleci[1], Nadir Yalçın[1], Aygin Bayraktar Ekincioğlu[1], Kutay Demirkan[1], Arzu Topeli İskit[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Sürmelioğlu N, Köseleci E, Kelleci B, et al. Drug Use in Continuous Renal Replacement Therapy and the Comparison of Electronic Drug Information Resources for Dose Adjustments. Yoğun Bakım Derg 2018; 10.5152/dcbybd.2018.1701

Bu çalışma 14. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi'nde (4-7 Ekim 2017, Antalya, Türkiye) ve 46. Avrupa Klinik Eczacılık Derneği (ESCP) Klinik Eczacılık Sempozyumu'nda (9-11 Ekim 2017, Heidelberg, Almanya) sunulmuştur.

This study was presented in the 14th Annual Congress of Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine (4-7 October 2017, Antalya, Turkey) and 46th European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Symposium on Clinical Pharmacy (9-11 October 2017, Heidelberg, Germany).

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:
Kutay Demirkan
E posta: kutay@hacettepe.edu.tr

©Telif Hakkı 2018 Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği - Makale metnine www.dcyogunbakim.org web sayfasından ulaşılabilir.

Yazar Katkıları: Fikir– K.D., N.S.; Tasarım – A.B.E., K.D.; Denetleme – A.B.E., A.T.İ., K.D.; Kaynaklar – E.K., N.S., B.K., N.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.K., B.K., N.S., N.Y.; Analiz ve/veya Yorum – N.S., K.D., A.B.E., A.T.İ.; Literatür Taraması – N.S., E.K., B.K., N.Y.; Yazıyı Yazan – E.K., N.S., K.D.; Eleştirel İnceleme – A.B.E., K.D., A.T.İ.

Author Contributions: Concept – K.D., N.S.; Design – A.B.E., K.D.; Supervision – A.B.E., A.T.İ., K.D.; Resources – E.K., N.S., B.K., N.Y.; Data Collection and/or Processing – E.K., B.K., N.S., N.Y.; Analysis and/or Interpretation – N.S., K.D., A.B.E., A.T.İ.; Literature Search – N.S., E.K., B.K., N.Y.; Writing Manuscript – E.K., N.S., K.D.; Critical Review – A.B.E., K.D., A.T.İ.

Öz

Amaç: Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), akut böbrek hasarı gelişen kritik hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır; ancak, SRRT'de ilaç dozlaması ile ilgili bilgi kaynakları sınırlıdır ve genellikle elektronik bilgi kaynaklarına başvurulmaktadır. Bu çalışmada SRRT'de ilaç dozunun ayarlanması amacıyla yaygın olarak kullanılan beş elektronik ilaç bilgi kaynağındaki antimikrobiyal ilaçlar için olan doz önerilerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Dahiliye Yoğun Bakım Üniteleri'nde sıklıkla kullanıldığı belirlenen 25 antimikrobiyal ilacın (ampisilin, piperasilin/tazobaktam, seftriakson, sefepim, sefotaksim, meropenem, trimetoprim/sulfametoksazol, klaritromisin, tigesiklin, siprofloksasin, moksifloksasin, amikasin, vankomisin, teikoplanin, kolistin, metronidazol, amfoterisin B, kaspofungin, anidulafungin, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, asiklovir, gansiklovir ve oseltamivir) en sık kullanılan 5 elektronik bilgi kaynağında [The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Micromedex® Solutions, Kidney Disease Program (KDP), Medscape ve UpToDate®] yer alan SRRT'deki ilaç doz önerileri klinik eczacılar tarafından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Sanford, UpToDate® ve KDP bilgi kaynakları, Micromedex® ve Medscape'e göre SRRT'de ilaç dozları ile ilgili daha fazla öneri içermektedir. Sadece Micromedex® ve UpToDate® kaynaklarında SRRT türüne yönelik doz önerileri bulunmaktadır. UpToDate®, KDP, Micromedex® ve Sanford önerilerinin bazılarında kaynak bilgisi verilmiştir. Bilgi kaynakları arasındaki farklılıklar en çok, piperasilin-tazobaktam, trimetoprim/sulfametoksazol, amikasin, vankomisin, kolistin ve vorikonazol ilaçlarında saptanmıştır.

Abstract

Objective: Continuous renal replacement therapy (CRRT) is frequently used for critically ill patients with acute renal failure. However, information on drug dosing in CRRT is limited; therefore, electronic resources of information are generally used. The aim of this study is to compare the dosing recommendations provided by five different commonly used electronic drug information resources regarding dose adjustments for the antimicrobial drugs used in CRRT.

Material and Methods: Electronic drug information sources [The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Micromedex®, Kidney Disease Program (KDP), Medscape, and UpToDate®] were reviewed by clinical pharmacists in order to compare CRRT-related recommendations for 25 most frequently used antimicrobial drugs (ampicillin, piperacillin/tazobactam, ceftriaxone, cefepime, cefotaxime, meropenem, trimethoprim/sulfamethoxazole, clarithromycin, tigecycline, ciprofloxacin, moxifloxacin, amikacin, vancomycin, teicoplanin, colistin, metronidazole, amphotericin B, caspofungin, anidulafungin, fluconazole, voriconazole, posaconazole, acyclovir, ganciclovir, and oseltamivir) in Hacettepe University Hospitals Medical Intensive Care Units.

Results: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, KDP, and UpToDate® included detailed information and/or recommendations regarding drug dosing in CRRT compared to Micromedex® and Medscape. Dosing recommendations according to the CRRT type were only listed in Micromedex® and UpToDate® databases. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Micromedex®, KDP, and UpToDate® contained references about recommendations for some of the antimicrobial drugs. The differences in recommendati-

©Copyright 2018 by Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine - Available online at www.dcyogunbakim.org

Sonuç: Sürekli renal replasman tedavisinde ilaç kullanımına yönelik yararlanılan bir kaynakta yer alan doz önerileri "standart" olarak düşünülmemelidir. SRRT alan hastalarda antimikrobiyal ilaç dozlamını değerlendiren az sayıda çalışma bulunduğu ve mevcut kaynakların önerileri arasında farklılıklar görülebileceği göz önünde tutulmalıdır. En uygun ilaç rejimini belirlemek için farklı kaynaklardan da yararlanmalı ve hastanın klinik cevabı yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Renal replasman tedavisi, bilgi kaynakları, antimikrobiyaller, doz ayarlama

Geliş Tarihi: 05.02.2018 **Kabul Tarihi:** 12.06.2018

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 16.08.2018

ons of electronic resources were detected particularly for piperacillin/tazobactam, trimethoprim/sulfamethoxazole, amikacin, vancomycin, colistin, and voriconazole.

Conclusion: The dosing recommendations for drug use in CRRT available at one particular electronic resource should not be considered as "one size fits all". There are few studies evaluating the dosing of antimicrobial drugs for patients receiving CRRT, and variations in recommendations exist among the information sources. The optimal drug regimen should be confirmed by using different resources, and the patient's clinical response should be closely monitored.

Keywords: Renal replacement therapy, resource guides, antimicrobials, dose adjustment

Received: 05.02.2018 • **Accepted:** 12.06.2018

Available Online Date: 16.08.2018

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Bu çalışma hastalar üzerine olmayıp, 'tanımlayıcı' çalışma olarak tasarlanmıştır ve herhangi bir müdahale veya girişimsel bir yöntem içermemektedir. Bu nedenle de hasta onamı bulunmamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

Informed Consent: This study is not intended for patients but is designed as a 'descriptive' study and does not involve any intervention or interventional method. For this reason, there is no informed consent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Giriş

Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), böbrek yetmezliği gelişen hastalarda hemodinamik stabilite sağlanması, böbrek fonksiyonlarının korunması, sıvı-elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi açısından özellikle kritik hastalarda tercih edilen bir yöntemdir (1). Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde meydana gelen fizyolojik değişimler, çoklu organ sistemlerini etkilediğinden, çoğu ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir (2). SRRT'de ilacın atılımı; hasta, ilacın farmakokinetik özellikleri ve SRRT ile ilgili faktörlere bağlı olmak üzere değişkenlik göstermektedir (3).

İlaç ile İlgili Faktörler

Sürekli renal replasman tedavisinde ilacın atılımı, ilacın fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Atılım yolu: İlacın renal klirensi, toplam vücut klirensinin %25'inden az ise doz ayarlanmasına gerek kalmayabilmektedir (4, 5).

Molekül ağırlığı: İlaçların çoğunun molekül ağırlığı 500 Dalton'dan küçüktür. SRRT uygulamalarında kullanılan yüksek geçirgen membranların porları 20000-30000 Dalton ağırlığındaki molekülleri geçirebilecek büyüklüktedir (4).

Proteine bağlanma oranı: Bu oran, ilaç dozunun ayarlanmasını gerektiren durumlardaki en önemli faktördür (4). Albüminin molekül ağırlığı 68000 Dalton olduğundan, hemofiltrasyon uygulandığında yalnızca ilacın albümine bağlanmamış olan kısmı atılabilmektedir. Plazma proteinlerine >%90 oranında bağlanan ilacın SRRT ile uzaklaştırılması mümkün olmamaktadır (3, 6, 7).

İlacın dağılım hacmi (V_d): Sürekli renal replasman tedavisi yöntemi ilaçların kompartmanlar arası sürekli olarak dengelenmesine olanak tanıdığı için dağılım hacmi, SRRT yönteminde aralıklı hemodiyaliz yöntemine kıyasla daha az önem taşımaktadır (3). Dağılım hacmi küçük olan ilaçlar SRRT sırasında kolayca uzaklaştırılmalarına rağmen, daha büyük dağılım hacmine sahip ilaçlar sınırlı ölçüde atılıma uğramaktadır (8).

Post-antibiyotik etki: Sürekli renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda florokinolon ve aminoglikozitler gibi post antibiyotik etkiye sahip antibiyotiklerin sık ve düşük dozlar yerine, günlük uygulanan tek dozun artırılarak uygulanması, yüksek pik konsantrasyona ulaşılarak post-antibiyotik etkiyi artırırken, yan etkilere maruziyeti azaltması açısından tercih edilebilmektedir (3, 4, 9, 10).

Hasta ile İlgili Faktörler

Hastanın yaşı, cinsiyeti, toplam vücut hacmindeki değişiklikler, organ fonksiyonları, albümin düzeyi ve sistemik pH'sı gibi faktörler ilacın farmakokinetik özelliklerini değiştirebilmektedir. Fakat bu değişkenlerin ilaç konsantrasyonunda yaratabileceği spesifik etkiler öngörülememektedir (3, 11).

SRRT ile İlgili Faktörler

Sürekli renal replasman tedavisinde difüzyon ve/veya konveksiyon yöntemleri kullanılabilmektedir (1, 12). Difüzyonda molekül ağırlığının etkisi, konveksiyona göre daha fazla görülmektedir (3). SRRT'de ilaç atılımı, kullanılan tekniklere göre farklılık göstermektedir (3, 13).

Sürekli Veno-Venöz Hemofiltrasyon (CVVH): Bu yöntemde, yavaş sürekli ultrafiltrasyona (SCUF) göre ultrafiltrasyon hızı daha yüksektir. Hemofiltrasyon sonucunda düşük ve orta ağırlıklı moleküller uzaklaştırılmaktadır (13, 14).

Sürekli Veno-Venöz Hemodiyaliz (CVVHD): Difüzyon tekniğine dayanan bu yöntemde üre ve diğer küçük moleküller temizlenirken orta ve büyük ağırlıklı moleküller temizlenememektedir (14).

Sürekli Veno-Venöz Hemodiyafiltrasyon (CVVHDF): Difüzyon ve konveksiyon tekniklerinin birlikte kullanıldığı bu yöntemde küçük ve büyük moleküllerin temizlenmesi sağlanmaktadır (1, 13, 14).

Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda, farmakokinetik özellikleri etkileyen tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak ilaç dozlarının ayarlanması pratikte pek mümkün olmamaktadır. SRRT alan hastalarda ilaç dozlarının hesaplanması için geliştirilen farmakokinetik denklemler de bulunmaktadır (11, 15-17). Kempke ve ark. (15) yaptığı çalışmada, yoğun bakım ünitesinde sık kullanılan 40 ilaç üzerinden, akut ve kronik böbrek hastalarının yanı sıra sağlıklı gönüllülerden de toplanan verilerle, Bugge, Kroh ve Reetze-Bonordan tarafından geliştirilen denklemler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, hesaplanan dozların, yaklaşık olarak ilaçların %50'den fazlası için farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle basılı ya da elektronik bilgi kaynakları pratik olması açısından genellikle tercih edilmektedir. SRRT'de ilaç dozlaması ile ilgili bilgi kaynakları sınırlıdır ve sıklıkla güncellenebilen elektronik bilgi kaynaklarına başvurulmaktadır.

Bu çalışmada SRRT'de ilaç dozunun ayarlanması amacıyla yaygın olarak kullanılan beş elektronik ilaç bilgi kaynağının antimikrobiyal ilaçlara yönelik doz önerilerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Dahiliye Yoğun Bakım Üniteleri'nde sıklıkla kullanıldığı belirlenen 25 antimikrobiyal ilacın, (ampisilin, piperasilin/tazobaktam, seftriakson, sefepim, sefotaksim, meropenem, trimetoprim/sulfametoksazol, klaritromisin, tigesiklin, siprofloksasin, moksifloksasin, amikasin, vankomisin, teikoplanin, kolistin, metronidazol, amfoterisin B, kaspofungin, anidulafungin, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, asiklovir, gansiklovir ve oseltamivir) yaygın olarak kullanılan 5 elektronik bilgi kaynağı olan, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, ABD), Micromedex® Solutions (Truven Health Analytics, Michigan, ABD) Kidney Disease Program (KDP) (University of Louisville, Kentucky, ABD), Medscape (WebMD, New York, ABD) ve UpToDate® (Wolters Kluwer Health, Massachusetts, ABD)'de yer alan SRRT'deki doz önerileri klinik eczacılar tarafından karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma hastalar üzerine olmayıp, 'tanımlayıcı' çalışma olarak tasarlanmıştır ve herhangi bir müdahale veya girişimsel bir yöntem içermemektedir. Bu nedenle de hasta onamı bulunmamaktadır ve etik kurul onayı için başvuruda bulunulmamıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi etik standartlarına uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler, tanımlayıcı istatistikler ile Microsoft Excel sürüm 16.9 (180116) (Microsoft, Redmond, Washington, ABD) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Dahiliye yoğun bakım ünitesinde sıklıkla kullanılan 25 antimikrobiyal ilaca yönelik Sanford, UpToDate® ve KDP bilgi kaynakları, Micromedex® ve Medscape'e göre SRRT'de ilaç dozları ile ilgili daha fazla öneri içermektedir. Sadece Micromedex® ve UpToDate® kaynaklarında SRRT yöntemine yönelik doz önerileri bulunmaktadır. UpToDate®, KDP, Micromedex® ve Sanford önerilerinin bazılarında ilgili kaynaklar da belirtilmiştir (Tablo 1).

İncelenen ilaçlardan seftriakson, tigesiklin, moksifloksasin, oseltamivir, posakonazol, anidulafungin, kaspofungin ve amfoterisin B'ye yönelik değerlendirilen kaynaklarda doz önerisi yer almadığı saptanmıştır. Doz önerileri açısından kaynaklar arası en çok farklılık ise piperasilin-tazobaktam, trimetoprim/sulfametoksazol, amikasin, vankomisin, kolistin ve vorikonazolde belirlenmiştir (Tablo 2).

Tartışma

Sürekli renal replasman tedavisi alan hastaların klinik durumları genellikle kritiktir ve değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle SRRT alan hastalar yakından izlenip, ilaç dozları bireyselleştirilmelidir (18). Hastanın kullandığı her bir ilaç için uygun doz ve uygulama süresi belirlenmeli, bunun sonucunda gereken doz ayarlamaları yapılarak ilacın terapötik düzeye erişmesi sağlanırken, ilacın toksik düzeye ulaşması da engellenmelidir (19).

Bu amaçla, çeşitli bilgi kaynaklarından faydalanarak doz ve doz aralığı ayarlamaları yapılabilmektedir. Günlük pratikte sıklıkla kullanılan elektronik bilgi kaynakları arasında doz önerisi gerektiren ilaç sayısı ve doz önerileri bakımından farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Seçilen 25 antimikrobiyalin SRRT'deki uygun dozunun belirlenmesi için Sanford, UpToDate® ve KDP kaynaklarında bilgi verilen ilaç sayısı (sırayla 24, 23 ve 21) ve doz önerisi gerektiren ilaç sayısı (sırayla 17, 16 ve 14) değerlendirildiğinde, doz değişikliği gerektirmeyen ilaçların 3 bilgi kaynağında benzer olduğu görülmüştür. Altı ilaç için yapılan doz önerisinde 5 bilgi kaynağı arasında belirgin farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Bu ilaçlar arasında bulunan amikasin, vankomisin ve kolistin, terapötik aralığı dar ve toksisite riski yüksek olan antimikrobiyal ilaçlardır.

Bilgi kaynaklarının verdiği doz önerilerine bakıldığında, SRRT yöntemine göre ilaç doz önerisinin sadece Micromedex® (5 ilaç) ve UpToDate® (10 ilaç) veri tabanlarında kısmi olarak verildiği görülmektedir. Kullanılan SRRT'nin türüne göre ilaç atılımının değiştiği göz önüne alındığında, SRRT türüne özgü öneri verilmesi daha uygun bir dozlama için önem taşımaktadır.

Tablo 1. Elektronik ilaç bilgi kaynaklarının belirlenmiş 25 ilaç icin SRRT doz önerileri açısından karşılaştırılması

	Bilgi kaynakları ve ilaç sayıları, n (%)				
Taranan bilgiler	**Sanford**	**KDP**	**Micromedex®**	**Medscape**	**UpToDate®**
Doz ayarlamasına dair bilgi verilen	24 (%96)	21 (%84)	11 (%44)	4 (%16)	23 (%92)
Doz değişikliği önerilen	17 (%68)	14 (%56)	5 (%20)	1 (%4)	16 (%64)
İlgili kaynakları verilen	3 (%12)	21 (%84)	11 (%44)	-	23 (%92)
Kanıt düzeyi belirtilen	-	18 (%72)	-	-	-
SRRT türüne göre doz önerisi yapılan	-	-	5 (%20)	-	10 (%40)

KDP: kidney disease program; SRRT: sürekli renal replasman tedavisi

Tablo 2. Elektronik bilgi kaynaklarının SRRT'de doz önerilerinde belirgin farklılık görülen ilaçlar

	Sanford	KDP	Micromedex®	Medscape	Uptodate®
Piperasilin-Tazobaktam	Standart dozlama 2,25 g q6h. Antipsödomonal dozlama MIC<16: 3,375 g q6h MIC>16-64: 4,5 g q8h	4,5 g q8h	Veri yok	Veri yok	CVVH: 2,25-3,375 g q8h CVVHD: 2,25-3,37 g q6h CVVHDF: 3,375 g q6h
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	5 mg/kg q8h	Orta düzey enfeksiyonlarda 2,5-5 mg/kg q12h. Ciddi enfeksiyonlarda 10 mg/kg q12h (Kanıt düzeyi D)	Veri yok	*Pneumocystis jjirovecii pneumonia* (PJP) profilaksisinde 60 mg/gün (1 DS) veya 80 mg/gün (1 SS) veya 160 mg 3 hafta (1 DS) PJP tedavisi 5 mg/kg q12h. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu 80-160 mg q12h (1-2 SS) Stenotrophomonas tedavisi 4 mg/kg q12h. İdrar yolu enfeksiyonu 160 mg q12h (1DS). Diğer enfeksiyonlar 3 mg/kg q12h	TMP 2,5-7,5 mg/kg q12h PJP ile enfekte kritik CVVHDF hastalarında dozu q12h 10 mg/kg'a yükseltmek gerekebilir.
Amikasin	7,5 mg/kg/gün	7,5 mg/kg/gün q24-72h (Kanıt düzeyi B)	CAVHF, CVVHF: Günlük dozun %30-%70'i q12-18h	Veri yok	Yükleme dozu 10 mg/kg'ı takiben q24-48h 7,5 mg/kg idame dozu
Vankomisin	500 mg q24-48h	1 g q24-96h (Kanıt düzeyi A)	Veri yok	Veri yok	CVVH: Yükleme dozu 15-25 mg/kg'ı takiben 1000 mg q48h veya 10-15 mg/kg q24-48h CVVHD: Yükleme dozu 15-25 mg/kg'ı takiben 1000 mg q24h veya 10-15 mg/kg q24h CVVHDF: Yükleme dozu 15-25 m/kg'ı takiben 1000 mg q24h veya 7,5-10 mg/kg q12h
Kolistin	Günlük doz olan 130 mg'a SRRT uygulanan her saat için %10'u eklenir. Böylece, 24 saatlik SRRT'de 442 mg uygulanır (ikiye bölünerek)	Veri yok	CVVHDF: 2-3mg/kg q12h	Veri yok	2,5 mg/kg q24-48h veya CVVH veya CVVHD; günlük 192 mg 2-3'e bölünerek uygulanabilir.
Vorikonazol	4 mg/kg q12h (ağızdan)	%100 (Kanıt düzeyi B)	Veri yok	IV yolla uygulamada ilaç birikimi olacağından sadece oral formunu kullanınız.	Yükleme dozu q12h 400 mg'ı (2 kereye mahsus) takiben 200 mg q12h

CAVHF: sürekli arteriyo- venöz hemofiltrasyon; CVVH: sürekli veno-venöz hemofiltrasyon; CVVHD: sürekli veno-venöz hemodiyaliz; CVVHDF: sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon; DS: double strength; KDP: kidney disease program; MIC: minimum inhibitör konsantrasyon; SS: single strength; SRRT: sürekli renal replasman tedavisi; TMP: trimetoprim; qXh: X saatte bir

Kidney Disease Program, Micromedex ve UpToDate veri tabanlarında tüm öneriler ilgili kaynaklar belirtilerek yapılmaktadır. Verilen kaynaklar, bu alanda zaten kısıtlı sayıda olan çalışmalara erişimi sağlayarak önerinin güvenirliğini sorgulamaya yardımcı olmaktadır.

Vidal ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada, yaygın olarak kullanılan "British National Formulary (BNF)", "Martindale: the Complete Drug Reference", "American Hospital Formulary System (AHFS) Drug Information" ve "Drug Prescribing in Renal Failure" adlı dört basılı kaynak karşılaştırıldığında da birçok farklılık saptanmıştır. BNF'in 'doz ayarlaması gerektirmeyen' olarak kategorize ettiği 43 ilaçtan 11'i (%26) Martindale'de 'doz ayarlaması gerektiren' ilaçlar kategorisinde görülmektedir.

Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda ilaç dozları hesaplanması için geliştirilen bazı denklemler karşılaştırıldığında yaklaşık olarak ilaçların %50'den fazlası için hesaplanan dozların farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (15).

Sonuç

Doz ayarlamada bilgi kaynaklarının kullanımı tek başına yeterli olmamaktadır. Kaynakların kullanılmasında ve yorumlanmasında ilaçların farmakokinetik özellikleri ve kullanılan SRRT yöntemi hakkında da yeterli bilgi ve donanıma sahip olmak önem taşımaktadır.

Antimikrobiyal ilaçlar için SRRT'de doz önerileri veren kaynaklar ve bugüne kadar yapılan farmakokinetik çalışmalar; SRRT yöntemleri ve SRRT'de ilaç atılımını etkileyen farmakokinetik parametreler açısından ciddi bir heterojenlik sergilemektedir. Uygun dozun hesaplanabilmesi için geliştirilen denklemler de hem kısıtlı sayıda çalışma olması, hem de sadece bu çalışmalardaki hastalardan elde edilen farmakokinetik verilere dayanması sebebiyle, evrensel geçerlilik gösterememektedir. Bu sebeple, SRRT'de ilaç kullanımına yönelik yararlanılan bir kaynakta yer alan doz önerileri "standart" olarak düşünülmemelidir. En uygun ilaç rejimini belirlemek için farklı kaynaklardan da yararlanılmalı ve hastanın klinik cevabı yakından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Karakoç E. Sürekli Renal Replasman Tedavileri. Yoğun Bakım Derg 2007; 7: 240-6.
2. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson Jr AJ, et al. Drug Dosing Consideration in Patients With Acute and Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2011; 80: 1122–37. [CrossRef]
3. Awdishu L, Bouchard J. How to Optimize Drug Delivery in Renal Replacement Therapy. Semin Dial 2011; 24: 176-82. [CrossRef]
4. Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic Principles During Continuous Renal Replacement Therapy: Drugs and Dosage. Kidney Int 1999; 56: 24-8. [CrossRef]
5. Churchwell MD, Mueller BA. Drug Dosing During Continuous Renal Replacement Therapy. Semin Dial 2009; 22: 185-8. [CrossRef]
6. Mahmoud SH. Antiepileptic Drug Removal by Continuous Renal Replacement Therapy: A Review of the Literature. Clin Drug Investig 2017; 37: 7-23. [CrossRef]
7. Suh B, Craig WA, England AC, et al. Effects of Free Fatty Acids on Protein Binding of Antimicrobial Agents. J Infect Dis 1981; 143: 609-16. [CrossRef]
8. Susla GM. The impact of continuous renal replacement therapy on drug therapy. Clin Pharmacol Ther 2009; 86: 562–5. [CrossRef]
9. Gür D. Antibiyotikler ve İn-Vitro Parametreler. ANKEM Derg 2010; 24: 155-8.
10. Schetz M. Drug Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy: General Rules. Curr Opin Crit Care 2007; 13: 645–51. [CrossRef]
11. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 929–34. [CrossRef]
12. Dikmen Y. Renal Replasman Tedavisi: Ne Zaman, Nasıl, Nereye Kadar? Turk J Intense Care 2010; 8: 18-27.
13. Oral M, Çakar Turhan KS. Renal replasman tedavisi sürekli mi, aralıklı mı uygulanmalı?. Turk J Intense Care 2010; 8: 28-37.
14. Sungur M, Utaş C. Yoğun Bakım Ünitesindeki Devamlı Renal Replasman Tedavisi. Turk Neph Dial Transpl 2002; 2: 1-7.
15. Kempke AP, Leino AS, Daneshvar F, et al. Antimicrobial Doses in Continuous Renal Replacement Therapy: A Comparison of Dosing Strategies. Crit Care Res Pract 2016; 2016: 3235765. [CrossRef]
16. Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. New Horiz 1995; 3: 748–59.
17. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet 1993; 24: 362–79. [CrossRef]
18. Available from: http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2003-03/html/2003-3-3-182-188.htm
19. Jiang SP, Zhu ZY, Wu XL, et al. Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a comparative study. Ther Clin Risk Manag 2014; 10: 405-12. [CrossRef]
20. Vidal L, Shavit M, Fraser A, et al. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. BMJ 2005; 331: 263-6. [CrossRef]