



TARTU ÜLIKOOL



Tartu Ülikooli Kliinikum

# Farmakokineetilised uuringud kriitilises seisundis täiskasvanutel

Kadri Tamme  
Anestesioloogia ja Intensiivravi Kliinik



# Plaan

- Kas ja milleks PK uuringud kriitilises seisundis täiskasvanutel?
- Mida silmas pidada?
  - Tegemist on ravimiuuringuga
  - Patsientide valik
  - Uuringuplaan
- Probleemid
- Kokkuvõte

# Eetiline taust

- Piiratud teovõimega isikutega [...] võib kliinilist uuringut teha ainult siis, kui lisaks üldistele tingimustele, on täidetud kõik järgmised tingimused
  - teadva nõusoleku on andnud seaduslik esindaja
  - piiratud teovõimega isik on saanud teavet viisil, mis on tema arusaamisvõimet arvestades kohane
  - uurija respektseb piiratud teovõimega isiku sõnaselget tahet keelduda kliinilises uuringus osalemisest või lõpetada mis tahes ajal selles osalemine
  - uuringus osalejatele ega nende seaduslikele esindajatele ei pakuta soodustusi ega rahalist hüvitist
- **uuring on esmatähtis piiratud teovõimega osalejate suhtes ja võrdväärse paikapidavusega andmeid ei ole võimalik saada kliiniliste uuringute käigus isikutega, kes on võimelised andma teadvat nõusolekut või mis on saanud muude teaduslike meetoditega**
- uuring on otseselt seotud uuringus osaleja kurnava terviseprobleemiga
- on teaduslikku alust arvata, et kliinilises uuringu osalemisega saavutatakse järgmist:
  - **otsene kasu piiratud teovõimega isiku jaoks, mis kaalub üles asjaga seotud riskid ja koormuse, või**
  - **teatav kasu selle elanike rühma jaoks, keda asjaomane piiratud teovõimega osaleja esindab, juhul kui kliiniline uuring on otseselt seotud uuringus osaleja eluohtliku või kurnava terviseprobleemiga ning see**
  - **uuring tekitab asjaomasele piiratud teovõimega osalejale tema terviseprobleemi tavapärase raviga võrreldes vaid minimaalset riski ja minimaalset koormust**



# Mida on ravimi PK-st vaja teada?

- Imendumine
- Jaotumine
- Eliminatsioon
  - Metabolism
  - Eritumine
- Koostoimed ja kõrvaltoimed

Ravimi registreerimiseks PK uuringud tervetel vabatahtlikel, piiratud patsientide gruppidel vastavalt näidustusele. Ühegi ravimi näidustus ei ole kriitiline seisund



# Kriitilises seisundis patsient

- Imendumine
  - Seedetrakti puudulikkus
- Jaotumine
  - Positiivne vedelikubilanss
  - Muutused vere valgusisalduses
- Eliminatsioon
  - Maksa funktsiooni häired
  - Neerufunktsiooni muutused
  - Organasendusravi
- Koos- ja kõrvaltoimed?

# Kriitilise haiguse mõju ravimite PK-le

Hüperdünaamiline vereringe

↑ SMM

↑ CL

↓ Cplasma

Muutunud vedelikubilanss

III vedelikuruum või muutunud valguga seotus või mõlemad

↑ Vd

↓ Cplasma

Neeru- või maksa funktsiooni muutus

↑ Vd, ↓ CL  
↑ CL

↑ Cplasma  
↓ Cplasma

Organ – asendusravi

RRT, ECMO  
või mõlemad

↑ Vd ja  
võimalik ↑ CL

↑ või ↓  
Cplasma



# Uuringu teaduslik väärtus

- Peab olema piisav, et õigustada haavatava patsientide grupi uurimist
- Andmed peavad olema kvaliteetsed
- Tulemused tuleb avaldada



# Tegemist on ravimiuuringuga

- Uuringuplaan
- Kooskõlastused eetikakomiteelt ja Raviametilt
  - Eetikakomitee avalduses tuleb uuringut kirjeldada nii, et on aru saada, mis toimume hakkab
  - Patsientide värbamine täpselt
  - Infolehed (nõudmised)
  - Kõik muud patsiendile või lähedasele minevad materjalid
  - Eetilised aspektid, s.h. andmete kodeerimine, hoidmine, koodivõtme hoidmine
  - EudraCT number ja taotlus



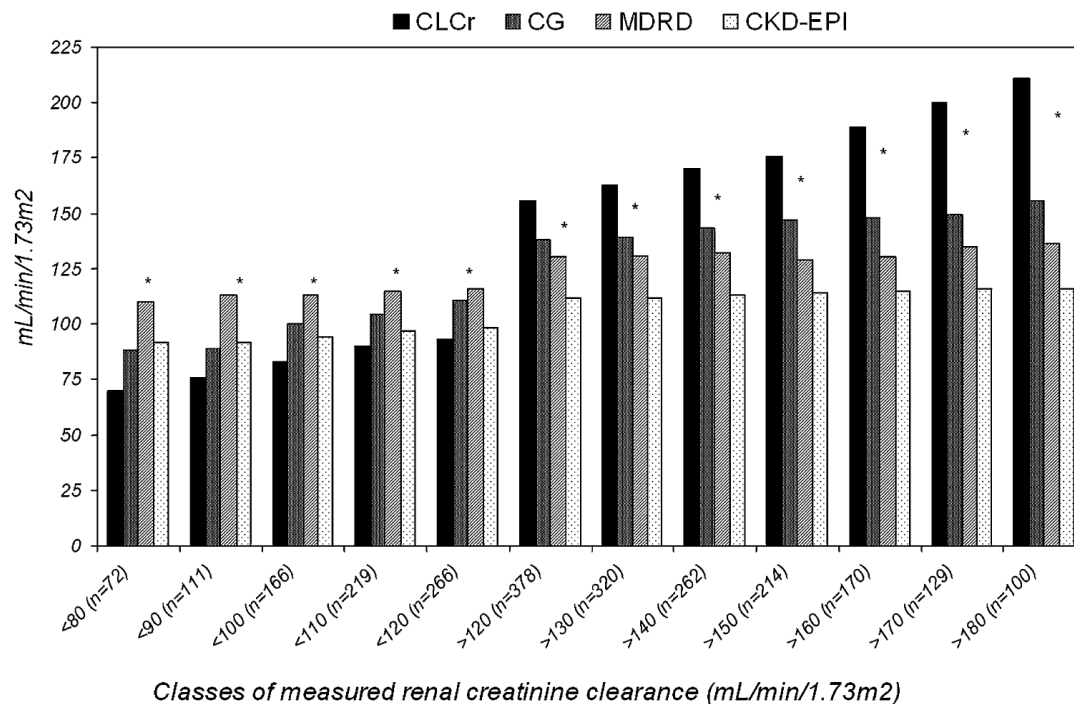


# Patsient

- Seadusliku esindaja nõusolek
  - Digiallkiri aktsepteeritav
- Kehamassi indeks?
  - 2017 I intensiivravis patsientide kehamassi indeksid 17 – 88 kg/m<sup>2</sup>
- Diagnoos
  - Sepsis vs pneumoonia profülaktika
- Organfunktsioon
  - Maks
  - Neerud
  - Seedetrakt (seedetrakti kaudu manustatavad ravimid)

# Patsient - neerufunktsioon

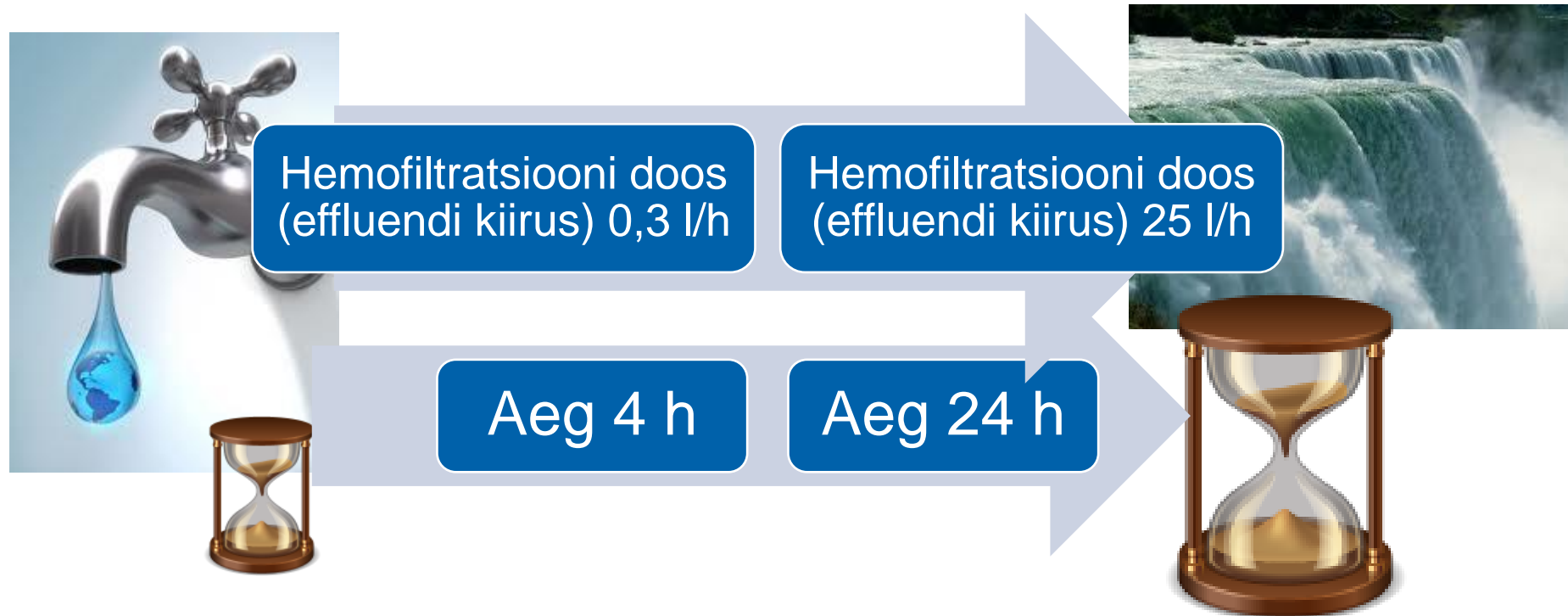
- Intensiivravi haigetel mõõdetud 8h-CL<sub>Crea</sub> 16.2 and 378.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



eGFR valemid ülehindavad väga madalaid ja alahindavad väga kõrgeid CL<sub>Crea</sub>

Mõõda kreatiini kliirensit! (8 tunni uriini kogumine ei ole raske)

# Patsient - neeruasendusravi





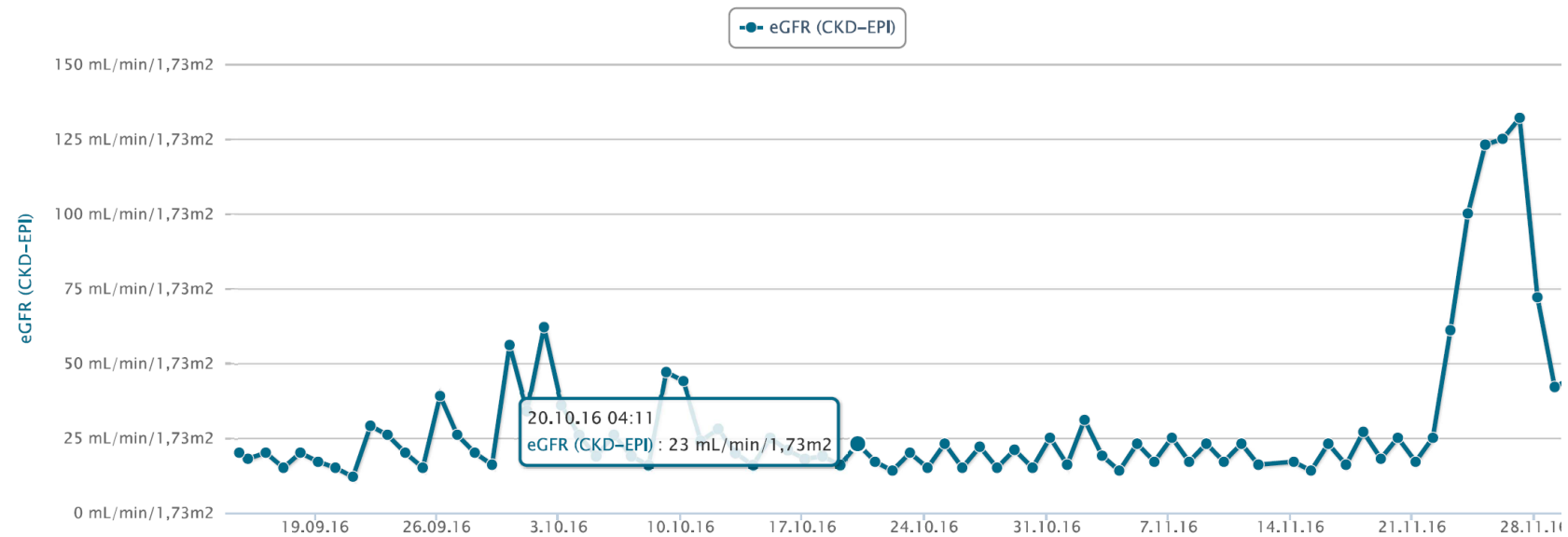
# Ühe doosi PK

- Esimest annust võimatu uurida
  - Ravi peab algama võimalikult vara
  - Lähedaste nõusoleku otsimine ei tohi ravi algust edasi lükata
- Üks annus raviskeemi mitte kuuluvat ravimit?

# Mitme doosi PK

- *Steady state?*
  - 5. doos?
  - Muutuva vedelikubilansi, organfunktsiooni ja asendusravi tingimustes puudub *steady state*

eGFR (CKD-EPI) Ref.väärtus: >90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>



# Proovide hulk

- *Rich vs sparse*

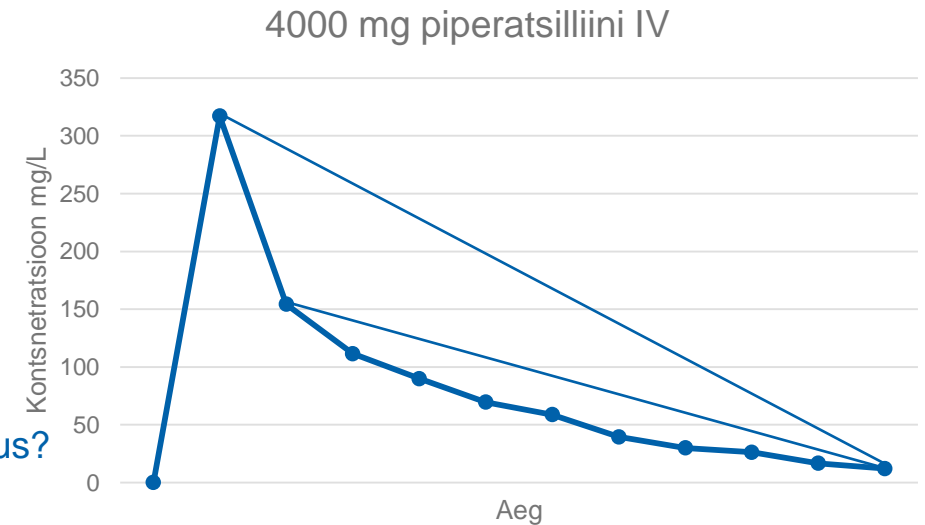
- Teostatavus
- Võetava vere hulk

- Aeg

- Ravimi poolestusaeg
- Ühe doosi korral aeglane terminaalne plasmakontsentratsiooni langus?
- 24 tunni jooksul rakendatud eliminatsiooni muutev ravi

- Eliminatsiooni kirjeldamiseks proovid

- Uriinist
- Dialüsaadist



# Ravimi kontsentratsioon kudedes?

- Piperatsilliin

- Tervetel vabatahtlikel interstitsiaalses vedelikus 3 x madalam kui seerumis
- Kriitilistel haigetel interstitsiaalses vedelikus 5 – 10 x madalam kui seerumis

- Meropeneem

- Pneumoniahaigete kopsukoes 4,5 x madalam kui seerumis

- Meetodid, millega koekontsentratsioone määrata:

- Mikrodialüüs
- BAL
- Koebiopsia



# Andmete analüüs

- NCA (mittekambriline analüüs)
  - Sagedaste proovide korral
  - Kõige vähem töödeldud andmed
- Populatsiooni PK
  - Mittelineaarsed segamudelid
  - Tundub olevat ajakirjade toimetajate poolt eelistatud
  - *All models are false, some are useful* (J. Standing)





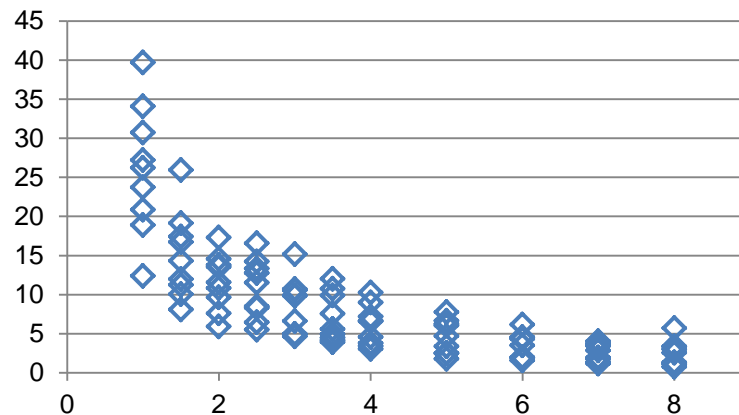
# Eetilised

- PK uuringust patsient ise kasu ei saa
- Kes on seaduslik esindaja?
- Informeeritud nõusoleku võtmine on aeganõudev protsess
- + Veresoone kanüül olemas, ei ole punktsiooniga seotud ebamugavust
- + Narkoosis patsiendil ei ole ebamugav
- + Patsient on hästi jälgitud võimalike kõrvaltoimete osas
- + Digiallkiri on aktsepteeritav

# Uuringuplaaniga seotud

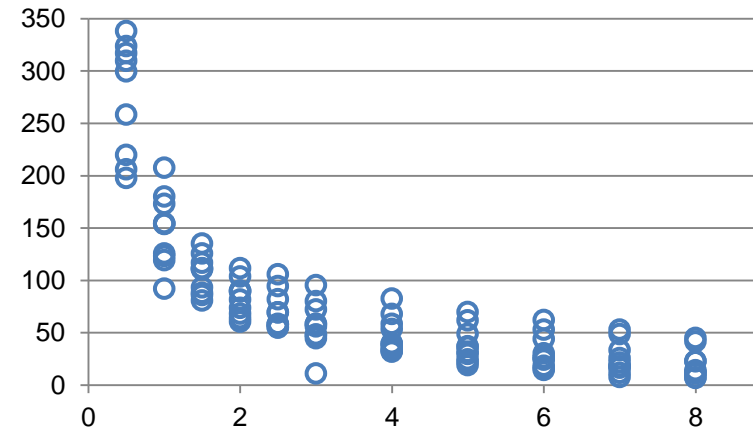
- Indiviidide vaheline varieeruvus on suur

500 mg doripenem IV



C<sub>max</sub> 12.4 – 40.7 mg/L  
AUC<sub>T</sub> 32.9 – 89.7 h\*mg/L

4000 mg piperacillin IV



C<sub>max</sub> 197.8 – 356.4 mg/L  
AUC<sub>T</sub> 354.2 – 621.8 h\*mg/L



# Uuringuplaaniga seotud

- Indiviidide vaheline varieeruvus on suur
- Hästi standardiseeritud patsientide leidmine on aeganõudev ja keeruline

## High volume haemodiafiltration (HVHDF) in treatment of severe sepsis – impact on pharmacokinetics of antibiotics

- Täiskasvanud
- Raske sepsis või septiline šokk (ACCP/SSM kriteeriumid)
- Äge neerude puudulikkus, mis vajab neeruasendusravi

	Mediaan (Min - max)
Vanus (aastates)	65 (31-81)
Kaal (kg)	80 (55-120)
APACHE II	19 (7-28)
eGFR (mL/min/1.75m <sup>2</sup> )	18 (9 – 48)
Laktaat (mmol/L)	1.5 (1.0 – 10.1)



# Uuringuplaaniga seotud

- Indiviidide vaheline varieeruvus on suur
- Hästi standardiseeritud patsientide leidmine on aeganõudev ja keeruline
- Esimest doosi on võimatu uurida
- Tasakaaluolukorda ei ole
- Pikas poolestusajaga ravimite ja lõpliku eliminatsiooni uurimine keeruline, sest 24 tunniga võib seisund ja rakendatud ravi oluliselt muutuda



# Tugistruktuurid

- Analüüside transport on teie mure
- Külmkapi jälgimine on teie mure
- Katsutite ja tarvikute tellimine on teie mure  
jne, jne, jne



# Kokkuvõte

- PK uuringud kriitilises seisundis täiskasvanutel on vajalikud
- Tegemist on ravimiuuringuga koos kõige sellest tulenevaga
  - Registreerimine EU kliiniliste uuringute andmebaasis, eetikakomitee ja Raviameti load, uuritava kindlustus
- Planeeri põhjalikult
  - Jumal on detailides (Ludwig Mies van der Rohe)
- PK uuringud kriitilises seisundis täiskasvanutel on võimalikud