

TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ UČINKOVIN V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU MARIBOR

THERAPEUTIC DRUG MONITORING AT UNIVERSITY MEDICAL CENTRE MARIBOR

AVTOR / AUTHOR:

Polonca Drofenik¹, mag. farm., spec. klin. farm.
Mag. Maja Petre¹, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: polonca.drofenik@ukc-mb.si

1 UVOD

V sodobni medicini je velik poudarek namenjen zdravljenju, ki je prilagojeno posamezniku, in terapevtsko spremljanje

POVZETEK

Klinični farmacevti UKC Maribor smo v preteklih osmih letih v klinično prakso uvedli terapevtsko spremljanje koncentracij za šest zdravilnih učinkovin z ozkim terapevtskim oknom, in sicer za vankomicin, gentamicin, amikacin, metildigoksin, valprojsko kislino in ciklosporin. Za vsako zdravilno učinkovino smo najprej poiskali sodelavce - zdravnike specialiste ustrezne dejavnosti, ki so bili pripravljene sodelovati z nami. Skupaj smo pripravili interne protokole za odmerjanje in spremljanje koncentracij, ki so vključevali novo dejavnost kliničnega farmacevta – terapevtsko spremljanje koncentracij, pri kateri farmacevt s pomočjo računalniškega farmakokinetičnega programa interpretira izmerjeno koncentracijo in pripravi priporočilo za odmerjanje. Preden smo novi način spremljanja in odmerjanja vpeljali v prakso za vse bolnike, smo opravili raziskavo na izbrani populaciji bolnikov. Štiri takšne raziskave smo opravili v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo v okviru magistrskih nalog na enovitem magistrskem študijskem programu farmacija. Vse raziskave so pokazale, da ob multidisciplinarnem pristopu terapevtsko spremljanje koncentracij prispeva k optimizaciji zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

terapevtsko spremljanje koncentracij, klinična farmacija, zdravila z ozkim terapevtskim oknom, farmakokinetični program

ABSTRACT

In the past eight years, clinical pharmacists from University Medical Centre Maribor have been introducing therapeutic drug monitoring for six active substances with a narrow therapeutic window: vancomycin, gentamicin, amikacin, methyl digoxin, valproic acid and cyclosporin. For each active substance, we first searched for co-workers - physicians specialists who were willing to cooperate with us. Together, we developed internal protocols for dosing and monitoring of concentrations that included the new activity of the clinical pharmacist – therapeutic drug monitoring, whereby the pharmacist interprets the measured concentration with pharmacokinetic software and prepares a recommendation for dosing.



Before the new dosage regimen was put into practice for all patients, we performed a study in a selected patient population. Four such studies were carried out in cooperation with the Faculty of Pharmacy in the framework of master's thesis in the uniform master's program of pharmacy. All research has shown that, with a multidisciplinary approach, therapeutic drug monitoring contributes to optimization of treatment.

KEY WORDS:

therapeutic drug monitoring, clinical pharmacy, drugs with narrow therapeutic window, pharmacokinetic software

koncentracij (TDM) je njegov sestavni del. S pomočjo TDM z namenom izboljšanja bolnikove obravnave individualiziramo odmerjanje tistih zdravil, za katera klinične izkušnje ali klinične raziskave kažejo izboljšanje izidov pri splošni ali pri določenih populacijah. Odmerjanje največkrat individualiziramo pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom. TDM lahko temelji na predhodnih farmakogenetskih, demografskih ali kliničnih informacijah, in/ali na podatkih, ki jih pridobimo z meritvami koncentracij zdravilne učinkovine v krvi (farmakokinetično monitoriranje) in/ali bioloških označevalcev (farmakodinamično monitoriranje) (1). V nadaljevanju prispevka bomo zvezo TDM uporabljali v ožjem pomenu, torej za farmakokinetično monitoriranje.

Za izvajanje TDM v klinični praksi potrebujemo ustrezno farmakokinetično orodje oz. računalniški program, ki na podlagi populacijske farmakokinetike in bolnikovih podatkov s pomočjo farmakokinetičnega modeliranja izračuna parametre in predlaga odmerjanje za individualnega bolnika. Pregled literature kaže, da ima vsaj za nekatere učinkovine odmerjanje na podlagi računalniške podpore dokazano prednost pred konvencionalnim odmerjanjem, ker zagotavlja hitrejše doseganje terapevtskih koncentracij, več koncentracij v terapevtskem območju in skrajšanje hospitalizacije (2, 3, 4).

TDM je izrazito multidisciplinarna dejavnost. Zahteva vključenost in sodelovanje vseh strokovnjakov, ki so udeleženi pri procesu zdravljenja z učinkovino z ozkim terapevtskim oknom: zdravnik, ki postavi diagnozo, izbere zdravilo in začetni režim odmerjanja; medicinske sestre, ki pripravi odmere, ga aplicira in odvzame kri za določitev koncentracije; specialista medicinske biokemije, ki pripravi vzorec za analizo, izbere metodo in določi koncentracijo, ter ne nazadnje kliničnega farmacevta, ki s

pomočjo farmakokinetičnega orodja pripravi priporočilo za nadaljnje odmerjanje in z njim seznanji zdravnika in sestro. Samo odlična komunikacija med vsemi deležniki zagotavlja nemoten potek procesa in kar najboljše izide zdravljenja (5, 6).

V lekarni UKC Maribor se, podobno kot v večini slovenskih bolnišničnih lekarn, že vsaj 25 let spopadamo s kroničnim pomanjkanjem farmacevtov. Število farmacevtov ne sledi potrebam, ki jih narekuje razvoj ustanove, ki se je med tem časom iz regijske splošne bolnišnice razvila v klinični center in ki služi kot učna baza za obe medicinski fakulteti v državi, prav tako pa tudi ne razvoju farmacevtske stroke. Premiku »od zdravlila k bolniku« tako nismo mogli slediti, saj specialisti klinične farmacije zaradi obilice rutinskega dela nismo imeli ne možnosti ne priložnosti, da bi se pričeli vključevati v delo na oddelkih. Leta 2008 nam je vseeno uspelo, da je Strokovni svet UKC Maribor odobril pilotni projekt vključitve kliničnega farmacevta v zdravstveni tim na Kliniki za kirurgijo in na Kliniki za interno medicino. Takrat je bilo v lekarni UKC Maribor zaposlenih šest farmacevtov, bolnišnica pa je imela približno 1.300 postelj in je letno obravnavala okoli 50.000 primerov. Ker v takšnih razmerah ni bilo mogoče širiti klinične farmacije na dodatne oddelke, smo se odločili, da okrepimo tiste dejavnosti, ki jih lahko izvajamo iz lekarne, na daljavo. Edina zdravila, ki smo jih izdajali na ime bolnika, so bila protimikrobna zdravila z rezervne liste. Naročilnice za ta zdravila so bila pogosto pomanjkljivo izpolnjene, zato smo iz baze medicinske dokumentacije pričeli sami pridobivati rezultate laboratorijskih preiskav ter preverjati ustreznost predpisanega odmerjanja pri posameznem bolniku glede na njegovo ledvično in jetrno funkcijo. Pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom to ni zadoščalo, zato smo standardni pristop nadgradili z novo storitvijo – TDM.

2 TDM VANKOMICINA

2.1. IZHODIŠČA

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik z ozkim terapevtskim oknom in časovno odvisnim delovanjem, ki ga uporabljamo za zdravljenje hudih okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Začetno odmerjanje določimo na podlagi telesne mase in ledvične funkcije, v nadaljevanju pa na podlagi minimalnih plazemskih koncentracij (C_{min}). Pri previsokih

Cmin je nefrotoksičen, pri prenizkih pa obstaja možnost nastanka bakterijske odpornosti. Najprimernejši indeks učinkovitosti za vankomicin je razmerje med površino pod 24-urno koncentracijsko krivuljo (AUC₂₄) in minimalno inhibitorno koncentracijo mikroorganizma (MIK), ki mora biti večje od 400, kot nadomestni kazalnik pa se najpogosteje uporablja C_{min}, ki mora biti med 10 in 20 mg/L (7, 8). V UKC Maribor je vankomicin razvrščen na listo rezervnih protimikrobnih zdravil, za njegovo predpisovanje je potrebno soglasje infektologa, izdaja se pa le za posameznega bolnika za določeno število dni.

Pobudnik za TDM vankomicina v UKC Maribor je bil prof. dr. Aleš Mrhar. Predlagal nam je, da v okviru diplomske naloge preučimo možnost optimizacije odmerjanja vankomicina s TDM. Pobudo smo z veseljem sprejeli, ker smo želeli preskusiti uporabnost računalniškega farmakokinetičnega programa Kinetidex, ki smo ga kot naročniki podatkovne baze Micromedex prejeli v naročniškem paketu. Programa do takrat nihče v bolnišnici ni uporabljal, prav tako pa nismo imeli nobenih predhodnih izkušenj z drugimi farmakokinetičnimi računalniškimi programi. Kinetidex je podpiral farmakokinetične modele za osem zdravilnih učinkovin, med njimi tudi za vankomicin. Omogočal je tako načrtovanje odmerkov za posameznega bolnika s pomočjo populacijske farmakokinetike na podlagi njegovih demografskih podatkov, kakor tudi individualno prilagajanje odmerjanja s pomočjo Bayesove metode po prvi oz. vseh nadaljnjih določitvah koncentracije (9).

2.2 RAZISKAVE

Spomladi leta 2010 smo pričeli s pripravami na raziskavo in za sodelovanje v raziskovalnem timu pridobili zdravnike infektologe in specialiste klinične biokemije. Preiskali smo strokovno literaturo in se skupaj odločili, da bomo pri pravi protokola za študijo sledili smernicam Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (Infectious Diseases Society of America – IDSA) za TDM vankomicina iz leta 2009 (7). Že pred pričetkom praktičnega dela smo ugotovili, da so spremembe pri spremljanju koncentracij in odmerjanju vankomicina v UKC Maribor nujne, ker v ustanovi ni bilo enotnih priporočil ne za odmerjanje ne za določanje plazemskih koncentracij.

Poleti in jeseni 2010 smo izvedli prospektivno raziskavo na 30 bolnikih, ki so v tem obdobju prejeli vankomicin. Podatke vsakega bolnika smo v lekarni vnesli v program Kinetidex®, spremljali potek zdravljenja ter izmerjene koncentracije. S pomočjo programa smo pripravili priporočilo

za nadaljnje odmerjanje in ga poslali lečečemu zdravniku; ta pa je, če se je s priporočilom strinjal, odredil prilagoditev odmerjanja. Ob zaključku raziskave smo ugotovili, da je po začetnem odmerjanju prilagoditev odmerka potrebovalo več kot dve tretjini bolnikov, ter da je ob upoštevanju farmaceutovega priporočila, ki je bilo pripravljeno s pomočjo Kinetidex®-a, 90 % bolnikov po prilagoditvi odmerjanja doseglo koncentracijo v terapevtskem območju (10, 11). Potrdili smo tudi pomembno vlogo medicinskih sester pri pravilnem odmerjanju in odvzemu krvi ob predpisanem času (10).

Leta 2011 smo opravili manjšo retrospektivno raziskavo na 28 odraslih bolnikih z neintenzivnih oddelkov, ki so prejeli vankomicin vsaj 14 dni in ki med zdravljenjem niso utrpeli ledvične okvare (12). Ugotovili smo, da so zdravniki upoštevali kar 96 % farmaceutovih priporočil za odmerjanje. Po prilagoditvi odmerjanja, ki jo je svetoval farmacevt, so bili bolniki 86,6 % časa zdravljenja v terapevtskem območju (12).

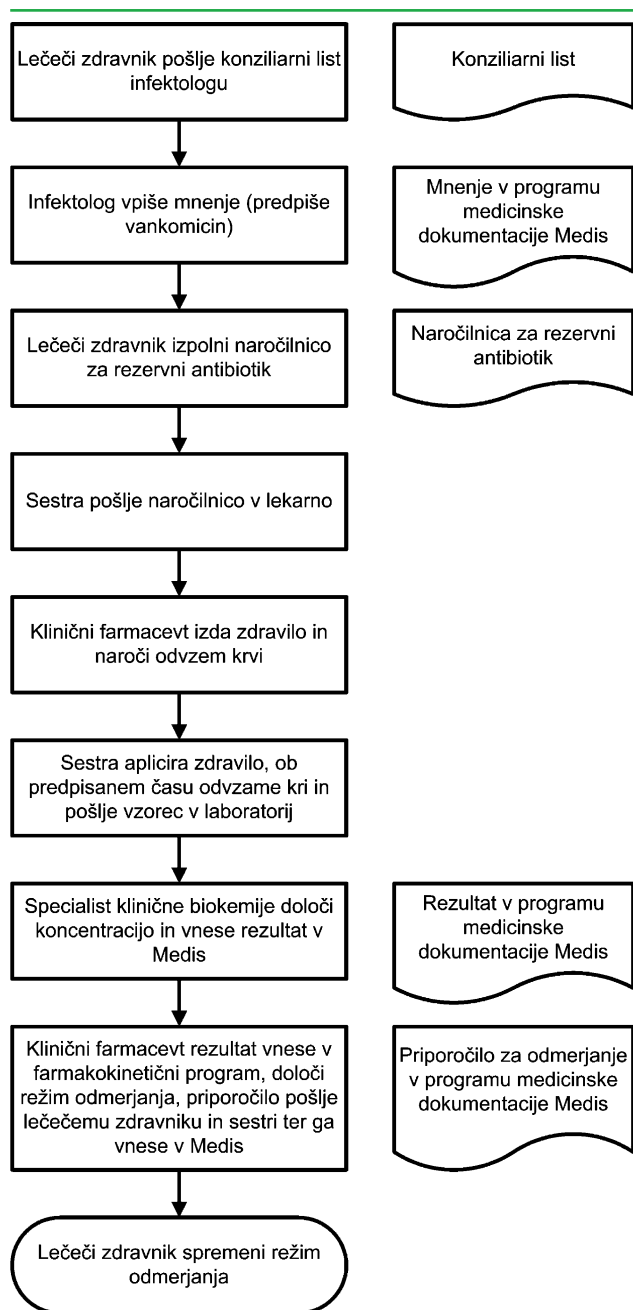
2.3 VPELJAVA V VSAKODNEVNO PRAKSO

Po zaključeni diplomski raziskavi smo v lekarni pripravili standardni operativni postopek (SOP) za terapevtsko spremljanje koncentracij vankomicina, ki so ga sooblikovali specialiti infektologi in specialiti klinične biokemije, odobrila pa ga je strokovna direktorica (10). Dokument opisuje pristojnosti in odgovornosti vseh udeležencev v procesu: lečečih zdravnikov na oddelkih, specialistov infektologov, medicinskih sester, specialistov klinične biokemije in kliničnih farmacevtov. Delovni proces poteka, kot prikazuje slika 1. Pred uvedbo smo za vse naštetje pripravili izobraževanje v obliki predavanj. Od jeseni 2010 je potrebno vse odrasle bolnike, ki v UKC Maribor prejema vankomicin, zdraviti skladno s omenjenim dokumentom.

3 TDM AMINOGLIKOZIDOV

3.1. IZHODIŠČA

Aminoglikozidi so antibiotiki s koncentracijsko odvisnim delovanjem in dobrim post-antibiotičnim učinkom. So majhne, hidrofilne molekule z volumnom distribucije, podobnem volumnu ekstracelularne tekočine in z očistkom, ki



Slika 1: Diagram procesa
Figure 1: Process diagram

je premo sorazmeren glomerulni filtraciji. TDM aminoglikozidov je v svetu standardna klinična praksa, računalniško podprto odmerjanje pa je značilno bolj uspešno pri doseganju terapevtskih koncentracij od empiričnega odmerjanja brez računalniške podpore (3). Za razliko od tradicionalnega odmerjanja trikrat dnevno je odmerjanje s podaljšanim od-

mernim intervalom varnejše zaradi zmanjšane nefro- in ototoksičnosti, ter je učinkovitejše zaradi lažjega doseganja optimalnega terapevtskega indeksa, ki je pri aminoglikozidih razmerje med maksimalno koncentracijo (C_{max}) in MIK, ki mora biti med 8 in 10. Alternativen indeks učinkovitosti je AUC₂₄ med 70 in 120 mg h L⁻¹(8).

3.2 VPELJAVA V VSAKODNEVNO PRAKSO

Zaradi dobrih izkušenj s TDM vankomicina smo se leta 2012 s specialisti infektologi dogovorili, da skupaj pripravimo protokol za odmerjanje gentamicina. Kot literaturni vir smo izbrali učbenik infektologije (13). Pripravili smo priporočilo za odmerjanje in spremljanje koncentracij, navodilo za delo in opomnik za sestre. V navodilu ima pri izbiri režima prednost tisti s podaljšanim odmernim intervalom. Pred dokončnim sprejetjem protokola smo prav medicinskim sestram namenili posebno predavanje, na katerem smo jim razložili pomen in način pravilnega odvzema krvi za določitev C_{min} in C_{max} . Gentamicin v UKC Maribor ni na listi rezervnih protimikrobnih zdravil, zato je še toliko pomembnejša dobra komunikacija med oddelki in lekarno. Od leta 2013 morajo biti vsi bolniki, ki prejemajo gentamicin več kot tri dni, naročeni na farmacevtsko TDM storitev.

3.3 RAZISKAVE

V letih 2012 in 2013 smo izpeljali 18-mesečno retrospektivno raziskavo pri vseh odraslih bolnikih (N=109), ki so prejeli gentamicin več kot tri dni v režimu s podaljšanim odmernim intervalom in so bili naročeni na TDM (14). Razdelili smo jih v tri skupine glede na ledvično funkcijo (1. očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi ($ClCr$) > 60 ml/min, 2. $ClCr$ = 40 - 59 ml/min in 3. $ClCr$ = 20 - 39 ml/min) ter ugotavljali, ali z začetnim odmerjanjem bolniki dosegajo terapevtske plazemske koncentracije. Pri tistih, ki jih niso, smo ugotavljali vzroke za odstopanje, pregledali pa smo tudi klinične izide. Ugotovili smo, da v vseh treh skupinah po začetnem odmerjanju več kot 80 % bolnikov ne dosega ustreznih C_{min} ali C_{max} ali obojega; v skupini z najslabšo ledvično funkcijo je bilo takih bolnikov več kot 90 %. Vzroka sta bila praviloma dva: premajhni odmerki pri bolnikih z dobro ledvično funkcijo in prekratki odmerni intervali pri bolnikih s slabšo. Terapevtski izidi so bili praviloma dobri kljub začetnim neoptimalnim koncentracijam, kar smo pripisali velikemu deležu

okužb sečil, pri katerih za zdravljenje niso potrebne tako visoke koncentracije in pa hitremu odzivu kliničnih farmaceutov, ki so odmerjanje ustrezno prilagodili (14). Razi-skava je pokazala, da pisna navodila za odmerjanje sama po sebi še ne zagotavljajo ustreznega zdravljenja, ter da je za prilagoditev odmerjanja računalniško podprta TDM storitev nepogrešljiva.

V naslednji raziskavi smo v istem 18-mesečnem obdobju izbrali vse bolnike, starejše od 70 let, ki so prejeli gentamicin v režimu s podaljšanim odmernim intervalom, čeprav veljavno navodilo za delo takšen režim odsvetuje (15). Takih bolnikov je bilo 36. Zanimalo nas je, ali je takšno odmerjanje za omenjeno starostno skupino primerno. Ugotovili smo, da so prav vsi bolniki, ne glede na ledvično funkcijo, začetne odmerke prejeli v 24-urnem intervalu. Slabša je bila ledvična funkcija, več prilagoditev odmerjanja je bilo potrebno. Končna ugotovitev je bila, da je režim s podaljšanim intervalom lahko primeren tudi za bolnike, starejše od 70 let, vendar ob doslednem upoštevanju ledvične funkcije. Ker je pri starostnikih ocena le-te na podlagi serumskega kreatinina težavna, lahko TDM bistveno prispeva k varnosti zdravljenja (15).

Protokol za TDM amikacina smo v UKC Maribor sprejeli leta 2015, pripravljen je bil na enak način kot pred tem protokol za gentamicin.

4 TDM METILDIGOKSINA

4.1. IZHODIŠČA

Metildigoksin je kardi-tonični glikozid s pozitivnim inotropnim učinkom, uporablja se pri zdravljenju srčnega popuščanja in atrijske fibrilacije. Zaradi dodatne metilne skupine je molekula bolj lipofilna od digoksina, zato se po peroralnem zaužitju bolje absorbira in prej doseže učinek, izločanje pa je počasnejše in je odvisno ne samo od ledvičnega očistka ampak tudi od drugih poti izločanja. Pri prvem prehodu skozi jetra se v 13 % demetilira do digoksina. Učinek obeh glikozidov je zelo podoben. Farmakokinetika obeh učinkovin je odvisna od ledvične funkcije in sočasne jemanja nekaterih zdravil (16).

Že iz tradicionalne medicine je znano, da imajo glikozidi digitalisa ozko terapevtsko okno, le-to pa se je dodatno zožilo v zadnjih 20 letih, ko so študije pokazale povečano smrtnost pri tistih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so

imeli plazemske koncentracije digoksina v višjem delu terapevtskega območja (17). Kljub temu se vsakodnevni praksi še vedno uporablja kot dodatno zdravilo za obvladovanje simptomov, kadar z ostalimi zdravili ni mogoče doseči zadovoljivega učinka, vendar le v odmerkih, ki zagotavljajo nižje plazemske koncentracije (18, 19). Pogosto rutinsko določanje koncentracij ni potrebno; zanj se pa odločimo ob uvedbi zdravljenja, ob spreminjanju odmerkov, ob poslabšanju ledvične funkcije ali ob uvedbi zdravil, ki vplivajo na farmakokinetiko digoksina, ter ob sumu na hiperdigitalizacijo.

4.2 RAZISKAVA

V začetku leta 2013 smo v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo v okviru magistrske naloge na enovitem magistrskem študijskem programu farmacija izvedli retrospektivno in prospektivno raziskavo pri bolnikih, ki so bili v tem obdobju hospitalizirani na Oddelku za kardiologijo in angiologijo ter so prejeli metildigoksin (20). Namen retrospektivne raziskave je bil ovrednotiti uporabnost programa Kinetidex® pri napovedovanju koncentracij, kar smo izvedli s simulacijo koncentracijskega profila na osnovi demografskih, kliničnih in terapevtskih podatkov 65 bolnikov. Ugotavljali smo, da je približno polovica vseh bolnikov med zdravljenjem imela koncentracije v območju, ki je višje od priporočenega.

Po zaključenem retrospektivnem delu smo skupaj s specialisti kardiologi pripravili priporočilo za odmerjanje metildigoksina s priporočenimi terapevtskimi območji za srčno popuščanje in za atrijsko fibrilacijo brez pridruženega srčnega popuščanja, ki je v nadaljevanju raziskave služilo kot pripomoček za začetno odmerjanje. V prospektivnem delu raziskave smo pri 18 bolnikih s programom Kinetidex® pripravili priporočila za odmerjanje metildigoksina. Program se je izkazal kot uporaben tako pri prilagajanju odmerjanja za doseganje terapevtskega območja kot pri napovedi, kakšne bodo koncentracije v stacionarnem stanju in kdaj bo le-to doseženo (20).

4.3 VPELJAVA V VSAKODNEVNO PRAKSO

Na podlagi izkušenj iz opisane raziskave smo v lekarni oblikovali priporočilo za odmerjanje in spremljanje koncentracij metildigoksina, TDM za posameznega bolnika pa izvajamo le na oddelkih, kjer je prisoten klinični farmacevt, za ostale bolnike pa po dogovoru (20).

5 TDM VALPROJSKE KISLINE

5.1. IZHODIŠČA

Valprojska kislina in njena ionizirana oblika valproat se uporabljata za zdravljenje epilepsije, v psihiatriji pa za stabilizacijo razpoloženja pri bolnikih z bipolarno motnjo ali kot augmentacijsko zdravljenje pri drugih duševnih boleznih. Ker je razmerje med odmerkom in plazemsko koncentracijo nepredvidljivo, s tem pa tudi razmerje med odmerkom in učinkom, je valproat primerna učinkovina za TDM. Pogosto rutinsko merjenje koncentracij ni smiselno. Kljub temu, da obstajajo referenčna območja za posamezne indikacije, je razen koncentracij vedno potrebno spremljati tudi klinični odziv, saj se bolniki lahko na zdravljenje različno odzivajo. Optimalni odmerki so tisti, pri katerih je učinkovitost zdravljenja največja ob odsotnih oz. kar najmanj zaznavnih neželenih učinkih (21).

5.2 RAZISKAVE

V letu 2014 smo v sodelovanju smo s Fakulteto za farmacijo v okviru magistrske naloge na novitem magistrskem študijskem programu farmacija izvedli retrospektivno in prospektivno raziskavo pri bolnikih, ki so bili v tem obdobju hospitalizirani na Oddelku psihiatrijo ter so prejeli valproat (22). V retrospektivni del študije smo vključili 72 bolnikov, ki so jim plazemske koncentracije večinoma določali zaradi ugotavljanja sodelovanja. Poglavitne ugotovitve tega dela raziskave so bile, da je bil čas odvzema krvi v več kot dveh tretjinah neustrezen, saj je bil ob odmerjanju enkrat zvečer vzorec odvzet zjutraj, ali pa je bil ob odmerjanju dvakrat dnevno odvzet pred aplikacijo manjšega odmerka; da so bile določitve koncentracij valproata zelo pogoste, ter da so se rutinsko naročale še nekatere druge laboratorijske preiskave, kar morda ni bilo vedno potrebno. Sočasno smo preskušali tudi program Kinetidex®, ki žal ne vsebuje modelov za enake farmacevtske oblike, kot so registrirane v Sloveniji, zato smo morali izbrati najboljši približek.

V prospektivnem delu raziskave smo uporabili ugotovitve iz retrospektivnega dela in optimizirali čas odvzema vzorcev za določanje celokupne koncentracije valproata, kar je sprejelo tudi osebje oddelka. V tem delu raziskave je sodelovalo 10 bolnikov. S pomočjo programa Kinetidex® smo uspešno napovedali gibanje celokupnih koncentracij,

zaradi česar smo lahko zmanjšali število odvzemov vzorcev. Pogostejše določitve koncentracij so potrebne le ob uvažanju zdravila (22).

V manjši randomizirani raziskavi, ki je zajela v retrospektivnem delu 30 in v prospektivnem 19 bolnikov, ki so se zdravili na Oddelku za psihiatrijo in v Enoti za forenzično psihiatrijo, smo primerjali proces določanja koncentracij valproata pred vključitvijo farmacevta in kasneje, ko je bil že uveljavljen nov protokol za TDM valproata. Ugotovili smo, da se je v prospektivnem delu za skoraj 100 % povečalo število koncentracij v terapevtskem območju, izrazito pa se je izboljšala tudi časovna ustreznost odvzema vzorcev (od 3% na 71%), s čimer smo potrdili upravičenost TDM valproata (23).

5.3 VPELJAVA V VSAKODNEVNO PRAKSO

Protokol za spremljanje celokupnih plazemskih koncentracij pri odraslih bolnikih se je uveljavil kot kvaliteten pripomoček za delo v vsakodnevni klinični praksi (22). TDM valproata redno izvajamo na oddelkih, kjer je prisoten farmacevt, za ostale bolnike pa po dogovoru. Na oddelku so sodelovanje s kliničnim farmacevtom prepoznali kot dodano vrednost in se odločili, da ga vključijo v svoj zdravstveni tim.

6 TDM CIKLOSPORINA

6.1. IZHODIŠČA

Ciklosporin je učinkovina z imunosupresivnim delovanjem, ozkim terapevtskim oknom, številnimi interakcijami ter veliko inter- in intra- individualno variabilnostjo farmakokinetičnih parametrov, kar lahko privede do subterapevtskih ali toksičnih koncentracij v krvi. Ciklosporin uvrščamo med zaviralce kalcinevrina, uporablja se za preprečevanje in zavrnitve presajenih čvrstih organov in kostnega mozga, ter za zdravljenje številnih avtoimunskih bolezni. Med zdravljenjem s ciklosporinom je nujno redno spremljanje koncentracij v krvi, saj prenizke koncentracije lahko povzročijo zavrnitev presajenega organa ali poslabšanje bolezni, previsoke pa povečajo verjetnost neželenih učinkov, zlasti ledvične okvare (24). Pogostnost neželenih učinkov narašča tudi s trajanjem zdravljenja (25).

6.2 RAZISKAVE

V drugi polovici leta 2016 smo v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo v okviru magistrske naloge na enovitem magistrskem študijskem programu farmacija izvedli prospektivno raziskavo pri bolnikih, ki so bili hospitalizirani ali so se zdravili v specialističnih ambulantah UKC Maribor in so za zdravljenje različnih avtoimunskih bolezni v tem obdobju prejeli ciklosporin (26). Takšnih bolnikov je bilo 11.

Pred začetkom raziskave smo naredili posnetek stanja in ugotovili, da nam v UKC Maribor manjkajo tako priporočila za odmerjanje pri različnih indikacijah kot tudi terapevtska območja zanje, zato smo s temeljitim študijem in s posveti s strokovnjaki iz tujine takšen dokument tudi pripravili.

Raziskavo smo razdelili na opazovalno obdobje, ko smo pri bolnikih le pasivno spremljali zdravljenje in koncentracije ciklosporina v krvi, in na intervencijsko, ko smo se aktivno vključili in s pomočjo farmakokinetičnega programa DoseMe® po vsaki določiti koncentracije pripravili priporočilo za odmerjanje (27). Opozarjali smo tudi na sočasno predpisana zdravila, ki lahko vstopajo v interakcije s ciklosporinom, ter na uživanje grenivk med zdravljenjem. Ugotavljali smo tudi, ali je za optimalen načrt odmerjanja potrebno določiti tako C_{min} kot C_{max} , ali zadošča le C_{min} . Ugotovili smo, da program DoseMe® v obeh primerih enako uspešno napove koncentracije, kar pomeni, da za naše klinično okolje zadošča spremljanje C_{min} , kar je ceneje ter predvsem manj obremenjujoče za bolnika in osebje. Kljub majhnemu številu bolnikov lahko zaključimo, da je bilo v intervencijskem obdobju zaradi vključitve farmacevta obravnava optimizirana, program DoseMe® pa se je pokazal kot koristen pripomoček za načrtovanje odmerjanja. Ker zdravljenje kroničnih bolezni s ciklosporinom poteka večino časa v domačem okolju, je zelo pomembno tudi dobro sodelovanje in osveščenost bolnika.

6.3 VPELJAVA V VSAKODNEVNO PRAKSO

Za bolnike smo pripravili informativno zloženko o pravilnem jemanju ciklosporina z opozorili in napotki, kako ravnati pred odvzemom krvi za določitev koncentracije. Za zdravnike in drugo zdravstveno osebje smo pripravili protokol za odmerjanje in spremljanje koncentracij ciklosporina v krvi, ki vsebuje podatke o priporočenih terapevtskih območjih za posamezne indikacije, nabor učinkovin, ki izkazuje interakcije s ciklosporinom ter napotke za pravilno vzorčenje krvi. Za vse bolnike, ki se v UKC Maribor zdravijo

s ciklosporinom, v lekarni od začetka leta 2017 nudimo farmakokinetično podporo.

7 SKLEP

Na podlagi osemletnih izkušenj s terapevtskim spremljanjem koncentracij lahko zaključimo, da je tudi z manjšim številom kliničnih farmacevtov mogoče izboljšati kakovost zdravljenja bolnikov, ki prejemajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom. Z veliko truda, študija ter požrtvovalnosti in z dobrimi kolegalnimi odnosi smo uspeli ustvariti usklajen tim kliničnih farmacevtov, ki se v kliničnem okolju povezuje s specialisti različnih strok in deluje v multidisciplinarnem zdravstvenem timu, hkrati pa ohranja povezavo s Fakulteto za farmacijo in s teoretičnimi osnovami. V naši ustanovi se je pokazalo, da lekarniško vodena TDM storitev prinaša več kot le odmerjanje na podlagi plazemskih koncentracij in s tem večjo varnost in učinkovitost zdravljenja; pomeni tudi priložnost za revizijo strokovnih smernic zdravljenja, bolj usklajeno delovanje timov, krajši odzivni čas na koncentracije izven terapevtskega območja in, ne nazadnje, tudi stroškovno učinkovitost. Z novo dejavnostjo smo pridobili nova znanja z različnih področij farmakoterapije in klinične farmakokinetike, ter se naučili dela z računalniškimi programi za podporo v kliničnem odločanju. Protokoli za odmerjanje, ki so nastali v procesu naših raziskav, so vključeni v bolnišnični sistem kakovosti, klinični farmacevti pa smo njihovi skrbniki. V prihodnosti si bomo prizadevali, da bo podpora individualiziranemu odmerjanju priznana kot zdravstvena storitev.

8 ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujemo vsem, ki so nam pomagali uresničiti zastavljene cilje:

- prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., ki je bil mentor pri vseh naših diplomskih oz. magistrskih nalogah ter soavtor naših prispevkov, za ideje, spodbude, pomoč in konstruktivno kritiko;
- našim sodelavcem iz UKC Maribor: mag. Maksimiljanu Gorenjaku, mag. farm., prim. Jelki Reberšek Gorišek, dr. med., dr. Rajku Saletingerju, dr. med., doc. dr. Vojku Ka-



niču, dr. med., prim. Mirku Bombku, dr. med., Juretu Koprivšku, dr. med., izr. prof. dr. Sebastjanu Bevcu, dr. med., doc. dr. Iztoku Holcu, dr. med., in Zlatku Roškarju, dr. med., kolegom iz laboratorija ter številnim neimeno- vanim zdravnikom in medicinskim sestram, za kolegialno pomoč in zaupanje;

- našim diplomantkam Maji Cvikl, mag. farm., Katji Reisman, mag. farm., Anji Strah, mag. farm. in Mateji Stopinšek, mag. farm., za mladostno energijo, vztrajnost in potrpežljivost ter odlično opravljeno delo.

9 LITERATURA

- IATDMCT. Definition of TDM and CT. <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html> (dostop 12. 2. 2018)
- Nieuwlaat R, Connolly SJ, Mackay JA, Weise-Kelly L, Navarro T, Wilczynski NL, et al. Computerized clinical decision support system for therapeutic drug monitoring and dosing: A decision-maker-researcher partnership systematic review. *Implementation Science* 2011;6:(90):1-14.
- Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, Colombet I, Walton RT, Rège-Walther M, et al.: Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD002894.
- Gonzales D, Rao GG, Bailey SC, Brouwer KLR, Cao Y, Crona DJ, et al. Precision dosing: Public Health Need, Proposed Framework, and Anticipated Impact. *Clin Transl Sci* 2017;10: 443-454.
- Clarke W. Integrating Therapeutic Drug Monitoring in the Health Care Environment: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacists. In: Clarke W, Dasgupta A. *Clinical challenges in Therapeutic drug Monitoring: Special Populations, Physiological Conditions and Pharmacogenomics*. 1st ed. Elsevier; 2016. p. 337-350.
- Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24:1-10
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jan 1;66(1):82-98
- Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;73(1):27-36.
- Micromedex® Clinical Knowledge Suite, Kinetidex® Getting Started Guide. Truven Health Analytics; 2016 Jan.
- Cvikl M. Optimizacija režima odmerjanja vankomicina s pomočjo računalniškega farmakokinetičnega programa v Univerzitetnem kliničnem centru: diplomska naloga. Ljubljana: [M. Cvikl], 2010.
- Cvikl M, Drofenik P, Mrhar A, Gorišek Miksić N, Gorenjak M. Optimizacija režima odmerjanja vankomicina v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. *Zdravniški vestnik*. 2011;80(12):909-916.
- Drofenik P, Cvikl M, Petre M, Tašker B. Effect of pharmacy-guided TDM of vancomycin on achieving and maintaining recommended drug levels. In: *Patients, infections and the clinical pharmacist*. Leuven: European Society of Clinical Pharmacy; 2012. p. 30.
- Mandell GL, Bennett J, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 359-84.
- Drofenik P, Cvikl M, Petre M, Tašker B, Gregorinčič S, Saletinger R, et al. Extended interval dosing regimen of gentamicin - most common pitfalls. In: *Programme - Abstracts, IATDMCT European Conference Therapeutic Drug Monitoring, Personalised Pharmacotherapy*. Praha: Czech Society of Clinical Pharmacology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology; 2014. p. 66-7.
- Drofenik P, Cvikl M, Tašker B, Gregorinčič S, Petre M. Extended interval dosing of gentamicin - is it suitable for patients over 70?. In: *Patient safety : bridging the gaps : programme and abstract book*. Copenhagen: European Society of Clinical Pharmacy; 2014. p 174.
- Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lanitop tablete. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/\\$File/s-014958.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/$File/s-014958.pdf) Dostop: februar 2018.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;119:391-479
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-2200.
- Reisman K. Optimizacija zdravljenja z metildigoksinom v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor: magistrska naloga na novitem magistrskem študijskem program farmacija. Ljubljana:2014.
- Kaneria R, Patel N, Keck P: Bipolar disorder: New strategy for checking serum valproate. *Current Psychiatry*, 2005: 31-44
- Strah A. Optimizacija zdravljenja z valprojsko kislino v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor: magistrska naloga na novitem magistrskem študijskem program farmacija. Ljubljana:2015.
- Strah A, Petre M, Koprivšek J, Mrhar A. Therapeutic drug monitoring of valproate - is there a rationale for it? In: *Clinical Pharmacy Tackling Inequalities and Access to Health Care : programme and abstract book*. Oslo: European Society of Clinical Pharmacy; 2016. p. 193.
- Oellerich M, Dasgupta A: Personalized Immunosuppression in Transplantation: Role of Biomarker Monitoring and Therapeutic Drug Monitoring, Elsevier, Waltham; 2016. p. 2-7.
- Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sandimmun mehke kapsule. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/15F9EEB8ACC17C2AC12579C2003F5926/\\$File/s-015812.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/15F9EEB8ACC17C2AC12579C2003F5926/$File/s-015812.pdf). Dostop: marec 2018.
- Stopinšek M. Optimizacija zdravljenja s ciklosporinom v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor: magistrska naloga na novitem magistrskem študijskem program farmacija. Ljubljana: 2017.
- <https://doseme.com.au/> Dostop: februar 2018.