

NAŠA ISKUSTVA U TERAPIJSKOM MONITORINGU LEKOVA

Jasmina R Milovanović, Slobodan M Janković
Katedra za farmakologiju i toksikologiju
Medicinski fakultet, Kragujevac

OUR EXPERIENCE IN THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Jasmina R Milovanovic, Slobodan M Jankovic
Department of Pharmacology and Toxicology
Medical Faculty, Kragujevac

SAŽETAK

Pod terapijskim monitoringom lekova se, u najopštijem smislu, podrazumeva određivanje koncentracije leka i/ili njegovih metabolita u biološkom materijalu. Krajnji cilj njegove primene u kliničkoj praksi jeste sprovođenje racionalne terapije, odnosno, uspostavljanje pravilnog režima doziranja kod pacijentima, kao i smanjenje i/ili izbegavanje neželjenih dejstava lekova. Kod nas se najčešće koristi za praćenje antiepileptičkih lekova, među kojima karbamazepin ima široku primenu u lečenju epilepsije.

Cilj ovog rada jeste da se pokaže uloga terapijskog monitoringa u kliničkoj praksi sa posebnim osvrtom na praćenje koncentracije karbamazepina.

Trogodišnje iskustvo (od 2002-2005) u praćenju koncentracije karbamazepina u našoj kliničkoj praksi, pokazalo je da je najveći broj pacijenata (85,32%) na monoterapiji ovim lekom. Izmerene prosečne koncentracije karbamazepina pokazuju, da je kod 86,02% pacijenata koji su na monoterapiji i kod 87,5% pacijenata na politerapiji, uspostavljen pravilan režim doziranja. Ipak, to ne može garantovati oslobađanje od napada svim pacijentima. Da bi se postigla bolja kontrola napada bolesnika sa epilepsijom neophodno je individualizovanje doznog režima.

Ključne reči: terapijski monitoring lekova, karbamazepin

UVOD

Pod terapijskim monitoringom lekova (Therapeutic Drug Monitoring - TDM) se u najopštijem smislu podrazumeva određivanje koncentracije leka i/ili njegovih metabolita u biološkom materijalu (1). Ovaj termin se danas ustalio i u našem jeziku.

U preciznijem definisanju, za TDM možemo reći da se pod njim podrazumeva pravilno uzimanje uzoraka biološkog materijala, ispravno i precizno merenje koncentracija leka, ali i pravilno tumačenje dobijenih rezultata (2). Tumačenje rezultata zahteva potpuno poznavanje farmakokinetičkih principa i farmakokinetike leka. Zbog toga tumačenje rezultata

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring, in a broad sense, can be defined as measurement of drug concentration and/or concentration of its metabolites in biological material. The primary aim of use of therapeutic drug monitoring in clinical practice is management of rational therapy and determining of adequate dose regime in patients as well as decreasing and/or avoiding adverse effects of the drug. In our clinical practice, therapeutic drug monitoring is most commonly used for monitoring of antiepileptic drugs among which carbamazepine has a wide use in epileptic therapy.

The purpose of this investigation is to show the role of therapeutic drug monitoring in clinical practice, especially in monitoring of carbamazepine plasma concentration.

Three-year experience in monitoring of carbamazepine concentration in our clinical practice has shown that the greatest number of patients (85,32%) is on monotherapy. Measured average carbamazepine concentrations have shown that adequate dose regime has been reached in 86,02% patients on monotherapy and in 87,5% patients on polytherapy. However, it can not guarantee loss of seizures to all patients.

In order to gain better control of epileptic seizures, it is necessary to make individual dose regimes of epileptic patients.

Key words: therapeutic drug monitoring, carbamazepine

treba da bude multidisciplinarno i treba da obuhvata: kliničkog farmakologa, kliničkog farmaceuta, analitičara i ordinirajućeg lekara (1,2).

Krajnji cilj primene TDM-a u kliničkoj praksi jeste sprovođenje racionalne terapije, odnosno, uspostavljanje pravilnog režima doziranja kod pacijentima i smanjenje i/ili izbegavanje neželjenih dejstava lekova. Sem ovoga, TDM se koristi i za praćenje metabolizma i interakcije lekova, za određivanje farmakokinetičkih parametara kao i za određivanje bioekvivalence leka (2).

Razvoj TDM-a, u razvijenim zemljama je započeo davnih 60-ih godina prošlog veka i odvijao se u tri faze

(1): u prvoj fazi razvijali su se osnovni principi TDM-a, u drugoj fazi (70-ih godina) došlo je do razvoja i usavršavanja laboratorijskih tehnika, a u poslednjoj fazi (od 80-ih godina) dolazi do njegove nagle ekspanzije. Može se reći da se od početka 1990. godine prošlog veka TDM rutinski koristi u kliničkoj praksi širom sveta. U našoj zemlji, 1990-ih godina tek počinje njegovo razvijanje kao i njegova upotreba u kliničkoj praksi. Prvi u tome je bio Centar za kontrolu trovanja na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Tek kasnije dolazi do njegovog širenja i razvijanja i u drugim kliničkim centrima.

Razlozi zbog kojih TDM treba sprovoditi u kliničkoj praksi su mnogobrojni: lekovi kod kojih postoje velike interindividualne varijabilnosti u farmakokinetici leka, lekovi sa malom terapijskom širinom, upotreba kombinovane terapije i prisustvo interakcije među lekovima, kod trovanja lekovima kada se teško prepoznaju znaci toksičnosti, nepoštovanje uputstva lekara za primenu terapije od strane bolesnika (non-compliance) itd. Smatra se da negde oko 60% pacijenata ne poštuje propisani režim doziranja (2).

Treba istaći i veoma značajnu ulogu TDM-a u specifičnim populacijama pacijenata. Tu, pre svega mislimo na neonatološku, pedijatrijsku, gerijatrijsku populaciju kao i na populacije pacijenata kod kojih postoji oboljenje jetre ili bubrega. Kod svih ovih populacija prisutne su promene u farmakokinetici leka, ili usled nedovoljnog sazrevanja pojedinih organa ili usled starosti ili prisustva oboljenja koja dovode do promena organa koji učestvuju u metabolizmu ili izlučivanju leka. Usled ovoga, u pomenutim populacijama može doći do pomeranja granica terapijskog raspona za dati lek.

TDM se primenjuje kod lekova kod kojih postoji korelacija koncentracije leka u ispitivanom biološkom materijalu sa njihovim terapijskim efektom. U vezi sa tim zavisi i izbor biološkog materijala. Najčešće je to krv, odnosno, plazma ili serum dok se puna krv izuzetno retko koristi (3). Međutim, merenje koncentracije leka može se vršiti i u drugim biološkim tečnostima, pod određenim uslovima, kao što su: saliva, urin, CST, amnionska tečnost, majčino mleko itd (4). Korišćenje manje invazivnih metoda za dobijanje uzoraka biološkog materijala (kao što je dobijanje pljuvačke ili urina) jeste jedna od bitnih prednosti u pomenutim, specifičnim populacijama pacijenata.

Na kraju ovog uvodnog dela, možemo reći da se TDM rutinski primenjuje za lekove koji imaju malu terapijsku širinu i veliku varijabilnost u odgovoru (velike inter- i intra-individualne razlike). To su sledeće grupe lekova: antiepileptici, antipsihotici, kar-

diotonični glikozidi, antikoagulansi itd. U našoj kliničkoj praksi TDM se najčešće koristi za praćenje antiepileptičkih lekova. Tu, pre svega, mislimo na karbamazepin, fenobarbiton i valproat koji, iako pripadaju grupi tradicionalnih antiepileptika, imaju široku upotrebu kod nas.

Karbamazepin

Karbamazepin je lek koji je otkriven 1952. godine. U Evropi se koristi za lečenje raznih tipova epilepsije od 1962. godine, dok je njegova primena u SAD-u kao antikonvulzanta otpočela nešto kasnije (5). Kliničke analize i iskustvo u proteklih 30-40 godina pokazalo je da je karbamazepin jedan efikasan antikonvulzivni lek i za parcijalne i za generalizovane napade i kod dece i kod odraslih (5-8).

Karbamazepin je slabo rastvorljiv u vodi. Koristi se u obliku sirupa ili tableta, pri čemu je njegova apsorpcija varijabilna. Raspon njegove bioraspodivnosti kreće se između 75%-85%. Pik odnosno maksimalna koncentracija u plazmi dostiže se nakon 3-8 časova posle unosa leka (5). Kod pacijenata sa epilepsijom, frakcija vezana za proteine iznosi oko 75-85% od ukupne plazma koncentracije. Volumen distribucije karbamazepina varira od 0,8 do 2 L/kg kod odraslih i starije dece (5,7). Eliminacija se odvija putem hepatičke transformacije, pri čemu se samo 1-3% od ukupne doze izlučuje u nepromenjenom obliku urinom. Glavni put njegove biotransformacije je epoksidacija sa jednim aktivnim metabolitom karbamazepin-epoksidom.

Karbamazepin indukuje sopstveni metabolizam. Vreme potrebno da se autoindukcija završi iznosi oko 20-30 dana. Ponašanje leka tokom ovog perioda je opisano preko vremensko-zavisne kinetike. Kod odraslih, poluživot karbamazepina, nakon postizanja ravnotežnog stanja kreće se u rasponu od 5-27 časova (5). Zbog mnogo bržeg metabolizma kod dece, poluživot se skraćuje i iznosi 4-12 sati. Heteroindukcija metabolizma karbamazepina se takođe dešava tokom politerapije sa drugim antikonvulzantima ili enzimskim induktorima (6).

Terapijski raspon koncentracije karbamazepina u plazmi, odnosno, serumu iznosi 4-12 mg/L (3).

CILJ RADA

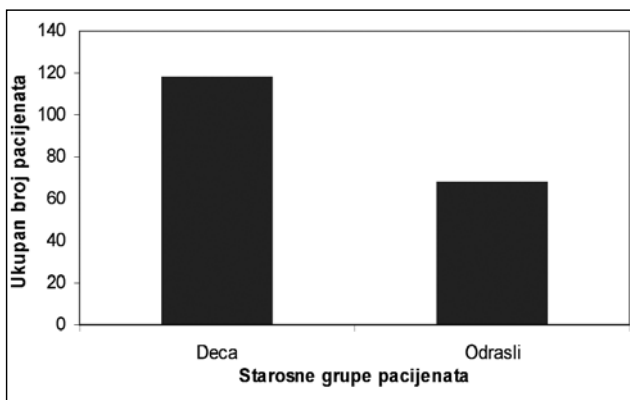
Cilj ovog rada jeste da se pokaže uloga terapijskog monitoringa u kliničkoj praksi sa posebnim osvrtom na praćenje koncentracije karbamazepina u lečenju pacijenata sa epilepsijom.

MATERIJAL I METODE

Od pacijenata se uzima oko 5 ml krvi venepunkcijom, a zatim centrifugiranjem na 3000 obrtaja/minutu izdvaja serum koji se koristi za ispitivanje. Izdvojeni serum je zamrznut na -20 C do ispitivanja.

Pacijenti

U grupu ispitivanih pacijenata uključeno je 186 pacijenata sa epilepsijom kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara, od strane lekara (koji leči pacijenta)-neurologa. Deca starosti do 14 godina, ukupno 118, činila su najveći deo ispitivane populacije dok je odraslih pacijenata bilo 68 (Dijagram 1). Serumski uzorci su uzimani tokom standardnog terapijskog monitoringa antiepileptičkih lekova kod vanbolničkih i bolničkih pacijenata koji su na mono ili politerapiji ovim lekom.



Dijagram 1. Prikaz odnosa dečije i populacije odraslih od ukupnog broja ispitivanih pacijenata

Svi pacijenti su prethodno bili uvedeni u ravnotežno stanje (najmanje su dva meseca bili na istom režimu doziranja). Uzorci krvi su uzimani od pacijenata pred istek doznog intervala, a pred sledeću dozu leka tzv. minimalne koncentracije leka, ili u vremenu postizanja maksimalne koncentracije leka tzv. pik koncentracije.

Merenja koncentracije antiepileptika vršena su HPLC metodom u analitičkoj laboratoriji Katedre za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu. Instrumentacija je sačinjena od: Chrompack pumpe, UV-VIS Chrompack detektora i Spectra physics intergratora. Lek se ekstrahuje tačno-tečnom ekstrakcijom sa dietiletom. Posle rekonstitucije u mobilnoj fazi injektuje se 60 l uzorka u kolonu za analiziranje. Separacija se vrši na LiCrospher analitičkoj koloni (4,6 250 mm, 5 µm) sa mobilnom fazom 55:44:1, metanol : voda : glacijalna sirćetna kiselina. Brzina protoka je 1ml/min, a talasna dužina za detekciju 245nm.

REZULTATI

U periodu od tri godine (od 2002-2005) analizirano je 218 uzoraka kod kojih je merena koncentracija karbamazepina. Od ukupnog broja pacijenata koji su na terapiji ovim lekom, 85,32% pacijenata je na monoterapiji, dok je 14,68% na politerapiji.

Izmerena prosečna koncentracija karbamazepina kod pacijenata koji su na monoterapiji ovim lekom iznosi 5,29 mg/L. Kod 86,02% pacijenata koji su na monoterapiji karbamazepinom uspostavljen pravilan dozni režim, odnosno, da se izmerene serumske koncentracije ovog leka nalaze u okviru utvrđenog terapijskog raspona. Procenat pacijenata koji su bili subdozirani u okviru monoterapije je 13,44% dok je kod 0,54% pacijenata izmerena koncentracija iznad terapijskog raspona za karbamazepin.

Kada je reč o politerapiji, prosečna izmerena koncentracija leka iznosi 4,69 mg/L. Od ukupnog broja ovih pacijenata, kod 87,5% pacijenata je na pravilnom doznom režimu. Procenat subdoziranih pacijenata je 12,5%, dok onih koji su iznad terapijskog raspona nema.

DISKUSIJA

Tokom poslednjih 30 godina postignut je veliki napredak u oblasti ispitivanja lekova i njihovih metabolita u biološkom materijalu zahvaljujući razvoju analitičkih metoda. Njihovo usavršavanje dovelo je do rutinske primene TDM-a u kliničkoj praksi.

Kao u većini zemalja, tako se i kod nas, otpočelo sa praćenjem antiepileptičkih lekova u terapiji. Pored pomenutih razloga za određivanje koncentracije ovih lekova, treba reći da se ukupan broj obolelih od epilepsije danas kreće u rasponu 4-10 na 1000 osoba u razvijenim zemljama (9,10). Smatra se da je taj broj još veći u zemljama u razvoju; mogući razlozi su pothranjenost, češće infekcije CNS-a, nepovoljnije društveno-ekonomske prilike itd (11). Zbog toga se danas o epilepsiji govori kao uobičajenom, hroničnom neurološkom oboljenju koje obuhvata oko 50 miliona ljudi u svetu ili 1% ukupnog stanovništva (10,12).

Primarni cilj antiepileptičke terapije jeste da se postigne kompletno oslobađanje napada, idealno bez neželjenih dejstava, poboljšavajući na taj način kvalitet života. Lekovi su, obično, izabrani prema tipu napada, karakteristikama pacijenta i kliničkim prioritetima. Oko 70 % ljudi koji imaju epilepsiju može biti oslobođeno napada optimalnom antiepileptičkom terapijom, dok je preostalih 30 % dosta teško za lečenje (10).

Naše trogodišnje iskustvo u TDM-u je pokazalo da je od ukupnog broja analiziranih pacijenata, u

najvećem broju (93,16%) su zastupljeni pacijenti koji su na terapiji karbamazepinom. Preostali procenat obuhvata pacijente koji primaju fenobarbiton. Razlog ovome, verovatno, jeste to što je karbamazepin jednako efikasan kako za parcijalne tako i za generalizovane napade i kod dece i kod odraslih (5-8). Danas se dosta zna o njegovoj efikasnosti, farmakokinetici, neželjenim dejstvima i interakciji sa drugim lekovima.

Većina pacijenata (60-70%) je kontrolisana jednim antiepileptičkim lekom odnosno odgovarajućom monoterapijom (13). To pokazuju i naša istraživanja kod kojih je praćena koncentracija karbamazepina u periodu od tri godine. Procenat pacijenata koji su na monoterapiji iznosi 85,32%. Samo mali procenat pacijenata je na politerapiji (12,5%). Iako se politerapija izbegava zbog loše reputacije da vodi povećanju toksičnosti i interakciji među lekovima, ona je neophodna u situacijama kada se kontrola napada ne može postići samo jednim lekom (14,15).

Izmerena prosečna koncentracija karbamazepina kod većine naših pacijenata (86,02%) koji su na monoterapiji iznosi 5,29 mg/L. I kod pacijenata koji su na politerapiji, kod 87,5% pacijenata, izmerena prosečna koncentracija leka je 4,69 mg/L. Pretpostavljamo da su uzrok nižoj izmerenoj koncentraciji leka, kod pacijenata na politerapiji, najverovatnije farmakokinetičke interakcije među lekovima (najčešće su u politerapiji zastupljeni dva antiepileptička leka). Poznato da je karbamazepin enzimski induktor i da usled toga ubrzava svoju biotransformaciju ali i biotransformaciju drugih lekova. Kao rezultat toga dolazi do brže eliminacije lekova i snižavanja plazma koncentracije, kako samog karbamazepina, tako i pratećih antiepileptičkih lekova (fenitoina, valproata) ali i drugih lekova koji se metabolišu preko CYP 3A4 izoforme u jetri (kortikosteroidi, varfarin itd)(6).

Kako je naša ispitivana populacija pacijenata, uglavnom, sačinjena od dece (118 pacijenata ili 63,44% od ukupnog broja) treba reći kod njih postoje određene specifičnosti u farmakokinetičkim parametrima u odnosu na odrasle. Ukupni klirens kod dece je viši tokom celog detinjstva, nego kod odraslih. Ove specifičnosti, kao i razvojne promene u sintezi enzima, koji vrše biotransformaciju, doprinose bržem izlučivanju leka, što rezultuje u smanjenju serumskih nivoa leka i otežava sprovođenje racionalne terapije u ovoj populaciji.

S' druge strane, pretpostavljamo da postoji još jedan veoma značajan uzrok izmerenih nižih serumskih koncentracija kod obe grupe pacijenata (i na mono- i na politerapiji). To je nepoštovanje propisanog režima doziranja (noncompliance). Ovaj problem generalno postoji u kliničkoj praksi, i smatra se da na opštem nivou, negde oko 60 % bolesnika ne uzima lekove kako

je propisano (2). To je ujedno i jedan od razloga za praćenje lekova u terapiji.

Kod obe grupe pacijenata i na mono i na politerapiji, izmerena prosečna koncentracija leka kreće se u okviru utrđenog terapijskog raspona 4-12 mg/L (3). To bi značilo da je kod većine pacijenata uspostavljen pravilan režim doziranja i da je postignuta kontrola napada. Međutim, mnogi naučnici su dokazali široku varijabilnost karbamazepina u odgovoru pacijenata i velike razlike u serumskim koncentracijama kod pacijenata koji su imali isti dozni režim (5-8). Zbog značajnih interindividualnih varijacija u odnosu između kontrole napada kod pacijenata i njihove serumske koncentracije, doze koje su potrebne da bi se postigao ciljni terapijski efekat su dosta varijabilne. Napadi se mogu kontrolisati na relativno niskim nivoima, a toksični efekti se mogu pojaviti u koncentracijama koje su unutar predloženog terapijskog raspona za decu i odrasle (7).

Na kraju, treba reći da karbamazepin, kao i svaki drugi lek, izaziva neželjena dejstva kod pacijenata. Učestalost i težina ovih neželjenih dejstava su relativno male u poređenju sa drugim lekovima tako da se on relativno dobro podnosi (16). Vrtoglavica, pospanost, ataksija, nistagmus muka i povraćanje su najčešća neželjena dejstva koja se javljaju tokom inicijalne faze primene leka (17). Da bi se izbegla ili minimalizovala ova dejstva, terapija karbamazepinom uvek započinje primenom manje doza. Takođe, mnoga druga neželjena dejstva se mogu javiti kasnije u toku primene leka, pri čemu su najozbiljnija u hematopoetičnom sistemu (aplastična anemija, agranulocitoza), kardiovaskularnom sistemu (aritmije i AV blok), koži (Lajov sindrom, fotosenzitivne reakcije) (17). Ova neželjena dejstva se veoma retko javljaju, ali ukoliko do njih dođe, karbamazepin se zamenjuje drugim antiepileptičkim lekom po izboru ordinirajućeg lekara.

ZAKLJUČAK

Upotreba TDM-a u kliničkoj praksi je od izuzetnog značaja. Naše trogodišnje iskustvo u praćenju antiepileptičkih lekova pokazalo je da je kod većine pacijenata koji su na terapiji karbamazepinom, bilo mono ili politerapiji, uspostavljen pravilan režim doziranja.

Međutim, danas je poznato da mnogi lekovi, među njima i antiepileptici, pokazuju velike interindividualne i intraindividualne farmakokinetičke razlike postignute istom dozom leka. Zbog toga utvrđeni terapijski raspon i izmerene koncentracije leka služe samo kao pomoćno sredstvo u postizanju racionalne terapije. On ne može garantovati oslobađanje od napada svim pacijentima.

Da bi se postigla bolja kontrola napada bolesnika sa epilepsijom, neophodno je individualizovanje doznog režima. Klinička iskustva pokazala su da individualizovana dozna podešavanja, pomognuta terapijskim monitoringom leka, mogu poboljšati tretman epilepsije i pomoći većini pacijenata koji su na mono ili politerapiji.

SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU:

TDM - Therapeutic Drug Monitoring - terapijski monitoring lekova

LITERATURA:

1. Gogtay NJ, Kshirsagar NA, Dalvi SS. Therapeutic drug monitoring in developing country: an overview. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 649-654.
2. Pokrajac M. Farmakokinetika. Drugo izdanje. Beograd: Grafolik, 2002.
3. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 185-193.
4. Pokrajac M. Farmakokinetika-Priručnik za praktičnu nastavu. Beograd: TOPY, 1995.
5. Bondareva IB, Sokolov AV, Tischenkova IF, Jelliffe RW. Population pharmacokinetics modeling of carbamazepine by using the iterative Bayesian (IT2B) and the nonparametric EM (NPEM) algorithms: implication for dosage. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 213-223.
6. Bartels H. Rational usage of therapeutic drug monitoring in antiepileptic treatment. *Eur J Pediatr* 1980; 133:193-199.
7. Larkin JG, Herrick AL, McGuire GM, et al. Antiepileptic drug monitoring at the epilepsy clinic: a prospective evaluation. *Epilepsia* 1991; 32: 89-95.
8. Strandjord RE, Johannssen SI. Single-drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect. *Epilepsia* 1980; 21:655-662.
9. Holden EW, Thanh Nguyen H, Grossman E, Robinson S, Nelson LS, Gunter MJ, Von Worley A, Thurman DJ. Estimating prevalence, incidence, disease-related mortality for patients with epilepsy in Managed Care Organizations. *Epilepsia* 2005; 46(2): 311-319.
10. Sander JW. The use of antiepileptic drugs - principles and practice. *Epilepsia* 2004; 45 (6): 28-34.
11. Martinović Ž. Epilepsije. Gornji Milanovac: NIR Dečje novine, 1997.
12. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-29.
13. Czuczwar SJ, Borowicz KK. Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence. *Epilepsy Res* 2002; 52: 15-23.
14. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: A multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42: 1387-1394.
15. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interaction in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43 (4): 365-385.
16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Prvo srpsko izdanje. Beograd: Data status, 2005.
17. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334 (3): 168-175.