

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA STRAH

**OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA Z VALPROJSKO KISLINO V
UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU MARIBOR**

**OPTIMISATION OF VALPROIC ACID TREATMENT AT UNIVERSITY
MEDICAL CENTRE MARIBOR**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor pod somentorstvom Maje Petre, mag. farm., spec. klin. farm.

Zahvala

Zahvaliti se želim somentorici Maji Petre, spec. klin. farm., za vse koristne nasvete, prijazne vzpodbude, potrpežljivost in znanje, ki ga je prenesla name. Prav tako se iskreno zahvaljujem mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., za vodenje, strokovne nasvete, potrpežljivost in razumevanje pri izdelavi magistrske naloge.

Zahvaliti se želim tudi vsem zdravnikom in osebju Oddelka za psihiatrijo UKC Maribor, ki so bili pripravljeni sodelovati pri raziskavi in so tako pripomogli k nastanku magistrske naloge. Zahvaljujem se celotnemu kolektivu Centralne lekarne UKC Maribor za prijaznost in pomoč. Prav posebno zahvalo pa namenjam mami, očetu, sestri ter fantu, ki so me tekom študija podpirali po svojih najboljših močeh, me vzpodbujali in mi stali ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorice Maje Petre, mag. farm., spec. klin. farm.

Anja Strah

VSEBINA

POVZETEK.....	I
ABSTRACT	II
SEZNAM OKRAJŠAV	III
1 UVOD	1
1.1 VALPROJSKA KISLINA	1
1.2 FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI IN INDIKACIJE ZA UPORABO	1
1.3 NEŽELENI UČINKI, PREVIDNOSTNI UKREPI IN KONTRAINDIKACIJE ..	2
1.4 ODMERJANJE.....	4
1.5 INTERAKCIJE Z ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI	4
1.6 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI	5
1.7 FARMACEVTSKE OBLIKE IN NAČINI APLIKACIJE.....	7
1.8 KINETIDEX®	9
1.9 SPREMLJANJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ VALPROATA.....	13
2 NAMEN DELA.....	16
3 MATERIALI IN METODE DELA.....	17
3.1 METODE KLINIČNIH RAZISKAV	17
3.2 ANALIZNI METODI DOLOČANJA CELOKUPNE PLAZEMSKO KONCENTRACIJE VALPROATA.....	18
4 REZULTATI	20
4.1 RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA	20
4.2 PROSPEKTIVNA RAZISKAVA	32
5 RAZPRAVA	45
5.1 RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA	45
5.2 RAČUNALNIŠKI FARMAKOKINETIČNI PROGRAM KINETIDEX®	50
5.3 PROSPEKTIVNA RAZISKAVA	51
6 OMEJITVE RAZISKAVE.....	53
7 SKLEP.....	54
8 LITERATURA	55
PRILOGE.....	61

POVZETEK

Valprojska kislina in njena ionizirana oblika valproat se že dolgo uporabljata v nevrologiji za zdravljenje bolnikov z epilepsijo ter v psihiatriji kot stabilizator razpoloženja pri bolnikih z bipolarno motnjo razpoloženja in kot augmentacijsko zdravljenje pri drugih duševnih motnjah. Zaradi nepredvidljivega razmerja med odmerkom in plazemsko koncentracijo valproata nam je lahko v pomoč pri optimizaciji odmerjanja spremljanje njegovih plazemskih koncentracij. Pri tem je zelo pomembna časovna ustreznost odvzema vzorca ter pravilna interpretacija dobljenega rezultata. V retrospektivnem delu raziskave smo želeli ugotoviti, kako trenutno poteka spremljanje plazemskih koncentracij valproata na Oddelku za psihiatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor ter preveriti uporabnost farmakokinetičnega računalniškega programa Kinetidex[®]. Program klinični farmacevti v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor vsakodnevno uporabljajo pri optimizaciji odmerjanja vankomicina in gentamicina. Program na podlagi izvedene meritve celokupne plazemske koncentracije valproata populacijske farmakokinetične parametre prilagodi posameznemu bolniku in tako pomaga poiskati individualnemu bolniku prilagojeno odmerjanje za doseganje optimalnih plazemskih koncentracij valproata. V retrospektivnem delu raziskave smo ugotovili, da je Kinetidex[®] uporabno orodje pri napovedovanju plazemskih koncentracij valproata ter ocenitvi, kdaj se pri pacientu vzpostavi stacionarno stanje, potrebno za odvzem vzorca celokupne plazemske koncentracije valproata. Večina meritev je bila ustrezno izvedena glede na vzpostavljenost stacionarnega stanja, a vzorci niso bili odvzeti pri minimalni plazemski koncentraciji, ki je pomembna za ocenitev, ali je pri predpisanem načinu odmerjanja celokupna koncentracija valproata v mejah referenčnega območja. Na podlagi spoznanj, ki smo jih pridobili v tem delu raziskave, smo osnovali navodilo za spremljanje celokupne plazemske koncentracije valproata pri odraslih bolnikih, ki je zdravniku in kliničnemu farmacevtu v pomoč pri odločitvi, kdaj in kako pomeriti celokupno plazemsko koncentracijo valproata. V prospektivnem delu raziskave smo preverili uporabnost nastalega protokola ter s pomočjo spremljanja plazemskih koncentracij valproata ter računalniškega programa Kinetidex[®] v sodelovanju z lečečim zdravnikom poskušali optimirati odmerjanje valproata.

KLJUČNE BESEDE:

Valprojska kislina, valproat, stabilizator razpoloženja, spremljanje plazemskih koncentracij zdravila, minimalna plazemska koncentracija

ABSTRACT

Valproic acid and its ionised form, valproate, have been used for a long time in neurology to treat epilepsy and in psychiatry as a mood stabiliser for treatment of bipolar disorder and also as augmentation treatment of other psychiatric disorders. The unpredictable relationship between dose and plasma valproate concentration suggests therapeutic drug monitoring of plasma valproate concentrations might be useful. Time of sample collection and accurate interpretation of the result is very important. In the retrospective part of this study we wanted to evaluate the appropriateness of current procedure of measuring plasma valproate concentrations at University Medical Centre Maribor, Department of Psychiatry. We also wanted to evaluate the usefulness of the pharmacokinetic computer programme Kinetidex[®]. The software is used daily by clinical pharmacists at University Medical Centre Maribor for dosing optimisation of vancomycin and gentamicin. The programme helps find optimal dosing of valproate for an individual based on his measured plasma valproate concentration and fitting of population pharmacokinetic parameters to those of the individual, so that the optimal plasma concentration of valproate is achieved. We confirmed in the retrospective part of the study that Kinetidex[®] is useful at predicting plasma valproate concentrations and assessing the accurate time of achieving steady state plasma valproate concentrations, which plays an important role in making the decision of when to draw a blood sample for determining plasma valproate concentrations. Most samples from the retrospective part of the study were drawn correctly based on the achievement of steady state, but the samples were not drawn at trough plasma concentration, which is important for assessing if the plasma valproate concentration is in the reference range with the prescribed dosing regimen. We created a protocol for measuring plasma valproate concentrations in adult patients based on findings in the retrospective part of the study to help doctors and clinical pharmacists to decide correctly when and why to measure plasma valproate concentrations. We evaluated the usefulness of the protocol in the prospective part of the study. Furthermore, in this part of the study we attempted to optimise valproate dosing by using measured plasma valproate concentrations and Kinetidex[®] as guides.

KEY WORDS:

Valproic acid, valproate, mood stabilizer, therapeutic drug monitoring, trough concentration

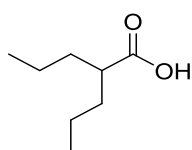
SEZNAM OKRAJŠAV

AUC	Površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (ang. A rea U nder C urve)
Cl-Cr	Očistek kreatinina
c _{max}	Maksimalna plazemska koncentracija
c _{min}	Minimalna plazemska koncentracija
c _p	Plazemska koncentracija
CYP	Citokromi P450 – družina encimov, ki sodeluje pri oksidativnem metabolizmu zdravilnih učinkovin
GABA	γ-aminomaslena kislina
gtt	Kapljice
logD	Desetiški logaritem razmerja koncentracij učinkovine (tako ionizirane kot neionizirane oblike) med 1-oktanolom in vodo pri določenem pH
logP	Desetiški logaritem razmerja koncentracij neionizirane učinkovine med 1-oktanolom in vodo
S-Cr	Serumska koncentracija kreatinina
tbl	Tablete
TDM	Spremljanje plazemskih koncentracij učinkovine (ang. T herapeutic D rug M onitoring)
t _{max}	Čas, potreben za doseg c _{max}
UGT	Uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze – encimi, ki sodelujejo pri metabolizmu učinkovin z glukuronidacijo
UKC	Univerzitetni klinični center

1 UVOD

1.1 VALPROJSKA KISLINA

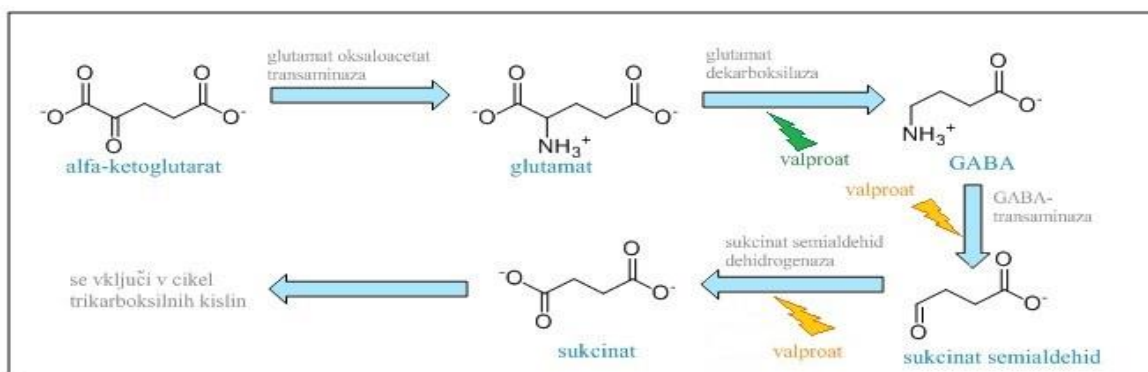
Valprojska kislina (2-propilpentanojska kislina) je kratka razvejana maščobna kislina in derivat valerijanske kisline, katero lahko v naravi najdemo v zdravilni špajki (*Valeriana officinalis*). Od prve sinteze v laboratoriju leta 1882 se je sprva uporabljala kot inertno organsko topilo, leta 1962 pa so ob uporabi valprojske kisline kot vehikla pri molekularnem reševanju potencialnih novih antiepileptičnih učinkovin po naključju odkrili njen antikonvulzivni učinek. Kot antiepileptik so jo začeli uporabljati leta 1967 v Franciji, prve raziskave o uporabi valproata kot alternativnega stabilizatorja razpoloženja litiju pa so bile objavljene leta 1966 (1).



Slika 1: Kemijska struktura valprojske kisline

1.2 FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI IN INDIKACIJE ZA UPORABO

Valprojska kislina s $pK_a=4,7$ je pri fiziološkem pH popolnoma ionizirana, zato je farmakološko aktivna substanca skoraj gotovo valproatni ion. Mehanizem njegovega delovanja kljub dolgoletni uporabi še ni popolnoma razjasnjen, verjetno pa povečuje inhibitorni efekt GABA-e zaradi povečanja njene koncentracije preko aktivacije encima glutamat dekarboksilaza, ki pretvarja glutamat v GABA-o, ter inhibicije encima GABA-transaminaza, ki pretvarja GABA-o v sukcinat semialdehid (2). V in vitro pogojih valproat inhibira tudi sukcinat semialdehid dehidrogenazo, ki pretvarja sukcinat semialdehid dalje v sukcinat. Sukcinat semialdehid je dober inhibitor GABA-transaminaze, kar dodatno pripomore k povečanju koncentracije GABA-e (3).



Slika 2: Mesta, na katerih valproat vpliva na metabolizem GABA-e. Z zeleno barvo so označena mesta, ki jih valproat aktivira, oranžno označena mesta pa valproat inhibira.

Valproat blokira nizkopražne kalcijeve kanalčke tipa T, ki služijo za vzdrževanje normalnega delovanja možganov, ter upočasnjuje pretvorbo natrijevih kanalčkov iz neaktivnega v aktivno stanje, kar preprečuje nenadzorovano hitro proženje signalov v živčevju (2). Ti mehanizmi pripomorejo k antiepileptičnemu delovanju valproata pri generalizirani in parcialni epilepsiji. Poleg preprečevanja epileptičnih napadov se valproat uporablja kot stabilizator razpoloženja. V Slovenskih smernicah za zdravljenje bipolarnе motnje razpoloženja je stabilizator razpoloženja definiran kot zdravilo, ki je učinkovito v *zdravljenju* akutno maničnih ali depresivnih simptomov in v *preprečevanju* maničnih in depresivnih simptomov bipolarnе motnje. V ožjem smislu se izraz nanaša na litij in antiepileptike lamotrigin, karbamazepin in valproat, ne pa na nekatere atipične antipsihotike, kateri prav tako stabilizirajo razpoloženje (4). Čeprav v Sloveniji valproat ni uradno registriran za preprečevanje migrenskih glavobolov, se ob neučinkovitosti ostalih zdravilnih učinkovin kot alternativa vseeno uporablja v ta namen. V tujini je preprečevanje migrenskih glavobolov navedeno med uradnimi indikacijami v povzetku glavnih značilnosti tablet s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo valproat (5). Valproat se uporablja tudi za zdravljenje nevropatske bolečine. V tem primeru je učinek posledica njegovega vpliva na metabolizem GABA-e, migrenske glavobole pa verjetno preprečuje zaradi vpliva na membrane ekscitatornih nevronov ter ekscitatorne nevrottransmitterje, saj zmanjšuje koncentracijo aspartata, kar je verjetno posledica upočasnjene metabolizma GABA-e. Ti mehanizmi so verjetno vpleteni tudi v valproatov učinek na stabilizacijo razpoloženja (3). Valproat se zaradi svojega psihostabilizacijskega učinka uporablja kot augmentacijska terapija pri drugih psihiatričnih boleznih, kljub temu, da zdravila, ki vsebujejo valproat, v Sloveniji niso registrirana za njihovo zdravljenje. Primera takih bolezni sta shizofrenija in shizoafektivna motnja, kjer valproat uporabljajo zaradi lažjega nadzorovanja impulzivnosti (6). Terapevtski učinek se pojavi po nekaj dneh do več kot enem tednu od pričetka zdravljenja (7).

1.3 NEŽELENI UČINKI, PREVIDNOSTNI UKREPI IN KONTRAINDIKACIJE

Najpogostejši neželeni učinki terapije z valproatom so gastrointestinalne težave, tremor, sedacija ter pridobivanje telesne mase (8). Med resnejše neželene učinke spadata jetrna okvara in pankreatitis. Hepatotoksičnost se lahko pojavi na dva načina: akutno zaradi idiosinkratske reakcije ter ob kronični uporabi zaradi tvorbe hepatotoksičnih metabolitov pri mitohondrijski β -oksidaciji zdravilne učinkovine (9). Slednja oblika hepatotoksičnosti

je blažja in najverjetneje odvisna od odmerka, saj se pri večjem celokupnem dnevnem odmerku lahko tvori večja količina hepatotoksičnih metabolitov. Akutna odpoved jeter se pojavi izjemoma, pacienti z največjim tveganjem zanjo pa so osebe mlajše od 3 let, posebno tiste s hudo obliko epilepsije, duševno manjrazvitostjo in/ali prirojenimi presnovnimi motnjami. Po tretjem letu starosti se pogostnost jetrne okvare bistveno zmanjša. Prevalenca hepatotoksičnosti je 1 primer na 618 otrok, mlajših od 2 let in se zmanjša na 1 na 10000 pacientov, starih 11-20 let (10). Zaradi nevarnosti poškodbe jeter moramo pred pričetkom zdravljenja z valproatom preveriti delovanje jeter in ga redno spremljati vsaj prvih 6 mesecev zdravljenja (11). Pri 44 % pacientov brez kliničnih simptomov hepatotoksičnosti se lahko prehodno in zlasti ob pričetku zdravljenja zvišajo vrednosti jetrnih encimov (9). Pri teh moramo opraviti obširnejše laboratorijske preiskave, vključno s testi sinteze beljakovin, krvno sliko, časom krvavitve in koagulacijskimi testi ter v primeru odkrite jetrne okvare zdravilo ukiniti, saj je njegova uporaba pri akutnem in kroničnem hepatitisu, hudi obliki hepatitisa v preteklosti ter pri jetrni porfiriji kontraindicirana. Zelo redko se pojavi hud pankreatitis, ki je prav tako pogostejši pri otrocih in zahteva prekinitev zdravljenja. Kontraindikacija za zdravljenje z valproatom je tudi preobčutljivost na sam valproat. Pri sumu na pomanjkanje encimov cikla sečnine moramo pred pričetkom zdravljenja opraviti presnovne preiskave, saj je tveganje za pojav hiperamoniemije zaradi terapije z valproatom pri takih pacientih večje. Rutinsko merjenje koncentracije amoniaka v krvi ni smiselno (11).

Poleg zgoraj naštetega moramo biti previdni pri uporabi valprota pri ženskah v rodni dobi, saj valproat deluje teratogeno. Novorojenci, ki so bili v maternici izpostavljeni valproatu, imajo približno 11 % tveganje za pojav telesnih malformacij (npr. nepopolnega zapiranja nevralne cevi) ob rojstvu v primerjavi s 3 % v splošni populaciji. 30-40 % predšolskih otrok, ki so bili v maternici izpostavljeni valproatu, ima motnje v kognitivnem razvoju (zmanjšane intelektualne sposobnosti, težave s spominom in govorom). Skupina za usklajevanje pri postopku z medsebojnim priznavanjem in decentralizacijskem postopku registracije zdravil Evropske agencije za zdravila je oktobra 2013 odredila poostrenje predpisovanja valproata ženskam v rodni dobi. Zdravljenje z valproatom pri teh je primerno le, kadar druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnica ne prenese, bolnica pa mora med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če bolnica z bipolarno motnjo načrtuje nosečnost ali zanosi, pride v poštev opustitev profilakse z valproatom (12).

Valproat lahko vpliva tudi na krvno sliko. Ob previsoki celokupni c_p se lahko pojavi trombocitopenija, redko pa se pojavijo anemija, levkopenija, pancitopenija in odpoved kostnega mozga ter agranulocitoza (11). Zaradi možnosti pojava navedenih neželenih učinkov je pri zdravljenju z valproatom potrebno spremljati krvno sliko v časovnih presledkih, navedenih v prilogi 2.

1.4 ODMERJANJE

- **Epilepsija:** začetni dnevni odmerek je običajno 10-15 mg/kg, ki ga postopoma zvišujemo (1.: Pri še nezdravljenih bolnikih na 2-3 dni tako, da je optimalni odmerek dosežen po približno enem tednu ter 2.: Pri bolnikih, ki se že zdravijo z drugimi antiepileptiki tako, da dosežemo optimalen odmerek po 2 tednih). Optimalen dnevni odmerek pri odraslih je ponavadi približno 20-30 mg/kg pri monoterapiji pri odraslih ter 30 mg/kg pri otrocih. Pri določanju dnevnega odmerka moramo upoštevati bolnikovo starost, telesno maso, pogostnost epileptičnih napadov, klinično stanje ter občutljivost na sam valproat.
- **Bipolarna motnja:** začetni priporočeni dnevni odmerek pri akutni maniji je 750 mg, odmerek pa je potrebno povečati kakor hitro je mogoče, da bi dosegli najmanjši terapevtski odmerek, ki povzroči želen klinični učinek. V kliničnih raziskavah je bila prav tako učinkovita in varna aplikacija valproata v začetnem dnevnem odmerku 20 mg/kg. Povprečni dnevni odmerki so 1000-2000 mg (9).

1.5 INTERAKCIJE Z ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI

Vpliv zdravilnih učinkovin na plazemsko koncentracijo valproata je naveden v preglednici I, vpliv valproata na koncentracijo drugih učinkovin pa v prilogi 5.

Preglednica I: Vpliv zdravilnih učinkovin na celokupno plazemsko koncentracijo valproata

zdravilo	c_p valproata	kategorija*	zdravilo	c_p valproata	kategorija*
risperidon	↑	A+B (13, 14)	fenobarbital	↓	A (13, 14)
promazin	↑		metilfenobarbital	↓	A (13, 14)
klorpromazin	↑	A (13)	fenitoin	↓	A (13, 14)
rifampicin	↓ (40 % večji očištek)	A (13, 14)	topiramat	↓ (↑ tveganje za hiperamoniemijo)	A+B (9, 13, 14)
klaritromicin	↑	B (13)	karbamazepin	↓ (15-25 %)	A+B (13, 14)
eritromicin	↑	B (13)	etosuksimid	↓ (10 %)	A (13, 14)
karbapenemski antibiotiki (doripenem, meropenem, imipenem, ertapenem)	↓ (60-100 %)	doripenem, meropenem: A+B ertapenem, imipenem: B (9, 13, 14)	naproksen	↓ celokupne c_p (20 %) ter ↑ nevezane (20 %)	A (15)
aciklovir	↓ (33 %)	A (13)	acetilsalicilna kislina	↑ (↑ nevezanega deleža za 23%)	A+B (13, 14, 16-18)
tipranavir	↓	B (13)	meflokin	↓	A+B (13, 14)
ritonavir	↓ (48 %)	B (13)	peroralni kontraceptivi	↓ (18 %)	A (19)
zidovudin	↓		orlistat	↓	B (13, 14)
efavirenz	↓ (50 %)	B (20)	holestiramin	↓ (če apliciramo zdravi v razmaku <3 ur)	A (13)
metotreksat	↓ (za 75 %)	A+B (21)	cisplatin	↓ (50 %)	B (13)

*kategorija A: podatki o vplivu na c_p so pridobljeni iz raziskave. Kategorija B: obstajajo posamezna poročila primerov o vplivu na c_p

Zaradi visokega deleža na albumin vezamega valproata lahko ob zmanjšani koncentraciji proteinov pride do spremembe koncentracije učinkovine v krvi (22). Valproat lahko iz vezavnih mest na albuminu izpodrinejo snovi, ki se prav tako v veliki meri vežejo nanj - endogene snovi (npr. sečnina ob uremiji) ter zdravilne učinkovine, kot so risperidon, fenitoin, acetilsalicilna kislina (v odmerkih večjih od 300 mg), naproksen in ibuprofen. Zaradi vzpostavitve novega ravnotežja se v tem primeru celokupna c_p valproata največkrat zmanjša, koncentracija nevezane farmakološko aktivne substance pa ostane enaka (23). Pri sočasni aplikaciji valproata in acetilsalicilne kisline se hkrati pojavi inhibicija metabolizma izpodrinjenega valproata, zato se c_p nevezane učinkovine povišajo (18). Na voljo so analizne metode, s pomočjo katerih določimo c_p nevezanega valproata, a se v praksi ne uporabljajo pogosto. Klinični pomen spremenjene vezave ni znan, zato je ob prilagajanju odmerka smiselno upoštevati še klinično sliko.

1.6 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI

- **Absorpcija:** Čeprav nekatere farmacevtske oblike vsebujejo neionizirano valprojsko kislino, se le-ta po peroralni aplikaciji v tankem črevesju pretvori v valproatni ion. Biološka uporabnost natrijevega valproata po peroralni aplikaciji je skoraj stoodstotna, hrana in pijača pa ne vplivata na obseg absorpcije (11). To velja za vse farmacevtske oblike, ki so registrirane v Sloveniji.
- **Porazdelitev:** pri pacientih s celokupno c_p valproata med 40 in 100 $\mu\text{g/mL}$ se 85-95 % valproata veže na plazemske proteine, predvsem na albumin. Vezava je odvisna od koncentracije valproata (24). V raziskavi spreminjanja deleža *prostega* valproata pri pacientih z epilepsijo je bil ta delež 7 % pri pacientih s koncentracijo 50 $\mu\text{g/mL}$, 15 % pri 100 $\mu\text{g/mL}$, 22 % pri 125 $\mu\text{g/mL}$ ter 30 % pri 150 $\mu\text{g/mL}$, nasičenje vezavnih mest na proteinih pa se je pojavilo pri celokupni c_p nad 70-85 $\mu\text{g/mL}$ (25). Zaradi nasitljivosti vezavnih mest se delež nevezanega valproata večja z naraščanjem plazemske koncentracije v okviru referenčnih terapevtskih vrednosti (50-100 oz. 50-125 $\mu\text{g/mL}$), kar pomeni, da farmakokinetika valproata ni linearna. Delež farmakološko aktivne nevezane učinkovine se zveča pri hipoalbuminemiji (ki lahko nastane zaradi kronične jetrne bolezni, obsežnih opeklin ali fizioloških stanj, kot sta nosečnost in starost). Eksperimentalno izmerjen logP neionizirane valprojske kisline med 1-oktanolom in vodo je 2,75 (26). LogP manjši od 5 običajno zadošča za dober prehod neionizirane učinkovine preko celične membrane s pomočjo pasivne difuzije (27). Njen izračunan logD, ki (za

razliko od logP) opisuje porazdeljevanje tako ionizirane kot neionizirane oblike spojine med dve fazi, ki se med seboj ne mešata, znaša 0,1 pri pH 7,4 (28), kar pomeni, da se spojina raje porazdeljuje v hidrofilno okolje (pri tem pH zdravilna učinkovina prisotna v obliki negativno nabitega valproatnega iona, ionizirana oblika pa je običajno bolj hidrofilna). Porazdelitveni volumen valproata je majhen: meri 0,15-0,20 L/kg (29) in je v glavnem omejen na kri in hitro izmenjujočo se celično tekočino. Valproat zadostno prehaja krvnomožgansko bariero. Njegova koncentracija v možganskohrbtenični tekočini je podobna koncentraciji *proste* učinkovine v plazmi (11).

- **Metabolizem in izločanje:** Skoraj ves valproat se metabolizira v jetrih, izloča pa predvsem z urinom. 30-50 % peroralno apliciranega odmerka se v urin izloči kot glukuronid po konjugaciji, 40 % po mitohondrijski β -oksidaciji, okoli 10 % preko oksidacije z encimi CYP, manj kot 3 % pa se ga v urin izloči nespremenjenega. Njegov glavni aktivni metabolit je *trans* 2-en valproat. V urinu so od metabolitov našli še 3-okso in 4-hidroksivalproat, 4-en valproat pa povzroča hepatotoksičnost (2). Ta oblika se v procesu mitohondrijske β -oksidacije maščobnih kislin pretvori v reaktivni ester med 2,4-dienvalproatom in koencimom A, ki lahko izprazni mitohondrijske zaloge glutationa ter inhibira mitohondrijsko β -oksidacijo zaradi tvorbe konjugatov s koencimom A (9, 29). 4-en valproat nastaja pri oksidaciji valproata preko CYP izoencimov, zato se njegova koncentracija lahko poveča pri sočasni uporabi zdravilnih učinkovin, ki te encime inducirajo. Pri sočasni uporabi fenitoina z valproatom oziroma karbamazepina z valproatom se je koncentracija 4-en valproata povečala za faktor 2 (30). Specifični encimi, udeleženi pri metabolizmu valproata, so navedeni v preglednici II. Razpolovna doba valproata je 8-20 ur. Pri otrocih in bolnikih, ki hkrati prejema encime inducirajoče zdravilne učinkovine, je ponavadi krajša (11). Valproat je šibak inhibitor CYP2C9 ter šibak do zmeren aktivator CYP2A6, kar lahko vpliva na plazemske koncentracije učinkovin, ki se presnavljajo s tema encimoma.

Preglednica II: Encimi, ki so udeleženi pri metabolizmu valproata in možni metaboliti

način metabolizma	encimi (9)	metabolit(i)
glukuronidacija	UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, UGT2B15*	valproat-glukuronid
oksidacija preko izoencimov CYP	CYP2C9, CYP2A6, v manjši meri tudi CYP2B6	4-en valproat, 3-hidroksi valproat, 4-hidroksi valproat, 5-hidroksi valproat
*nekateri raziskave nakazujejo, da valproat inhibira CYP2B15, a se preko njega ne glukuronidira		

1.7 FARMACEVTSKE OBLIKE IN NAČINI APLIKACIJE

Valprojska kislina je za klinično uporabo na voljo v več kemijskih oblikah: kot sama valprojska kislina, kot natrijeva sol ter kombinacija obeh. V tujini izraza »divalproex sodium« in »valproate semisodium« predstavljata sinonim za valprojsko kislino in natrijev valproat v molskem razmerju 1:1. Vse oblike imajo skoraj 100 % biološko uporabnost in primerljiv obseg absorpcije. 18 zdravim moškim prostovoljcem so vsakih 6 ur 4 dni aplicirali bodisi 250 mg »divalproex sodium« peroralno v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem bodisi 250 mg natrijevega valproata intravensko v obliki 60 minutne infuzije. AUC, $c_{\max}$ in $c_{\min}$ pri obeh farmacevtskih oblikah so bili primerljivi tako po aplikaciji enega odmerka kot tudi po dosegu stacionarnega stanja po večkratnem odmerjanju. Prav tako sta bila AUC in $c_{\max}$ primerljivi po aplikaciji enega 500 mg odmerka natrijevega valproata v obliki sirupa s takojšnjim sproščanjem ter enega 500 mg odmerka natrijevega valproata, apliciranega kot 60 minutna intravenska infuzija pri 17 zdravih moških prostovoljcih (31). Farmacevtske oblike se razlikujejo le v *hitrosti* raztapljanja in absorpcije valproata. Gastrozistentne oblike imajo za približno 1 uro zakasnen začetek absorpcije v primerjavi z oblikami s takojšnjim sproščanjem. Peroralne oblike s podaljšanim sproščanjem so bile razvite zato, da zmanjšajo nihanje c_p valproata med odmernimi intervali in zagotavljajo bolj konstantno c_p tekom celega dne (32). Po prihodu tablete v želodec se njena zunanja obloga raztopi, valproat pa se začne počasi sproščati iz hidrofilnega polimernega matriksa, ki nabreka in tvori gel (33, 34). Zaradi matriks sestave se tablete lahko prepolovijo (kar omogoča lažje prilagajanje odmerkov), aplicirajo pa se 1-2x dnevno. Če se aplicirajo 2x dnevno, se nihanje c_p valproata zmanjša za polovico (11), kar zaradi še manjših $c_{\max}$ zmanjšuje možnost pojava od koncentracije odvisnih neželenih učinkov (povečanega izpadanja las, trombocitopenije, pankreatitisa ter povišanih vrednosti jetrnih encimov). Pri uporabi farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem se compliance bolnikov poveča. Pri 2031 bolnikih z epilepsijo, ki so pred pričetkom raziskave v Evropi prejeli valproat brez prirejenega sproščanja večkrat na dan, nato pa 3 mesece farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem 1- ali 2x na dan, se je odstotek ljudi, ki v 3 mesecih nikoli niso zgrešili odmerka, povečal iz 40 % na 71 % po prehodu na obliko s podaljšanim sproščanjem, compliance pa se je signifikantno povečala (35). Peroralne kapljice z natrijevim valproatom nimajo prirejenega sproščanja, zato se morajo odmerjati 3- do 4x dnevno, po možnosti po obrokih, da se zmanjša draženje gastrointestinalnega trakta (36).

V Sloveniji so za zdravljenje epilepsije registrirane vse farmacevtske oblike z valproatom, tablete s podaljšanim sproščanjem pa so registrirane tudi za zdravljenje *akutne* manije, kadar je zdravljenje z litijem kontraindicirano ali se bolnik nanj ni dobro odzval ter za *vzdrževalno* zdravljenje bipolarni motnje, kadar se je bolnik na zdravljenje z valproatom v akutni manični fazi dobro odzval (11). Psihostabilizacijski učinek valproata se velikokrat izkorišča pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj, pri katerih uporaba valproata ni uradno indicirana, a se je izkazala za učinkovito.

Preglednica III: Farmacevtske oblike, ki so na voljo v Sloveniji

Farmacevtska oblika	Učinkovina	Opis
tablete s podaljšanim sproščanjem	Na-valproat: valprojska kislina=2:1	-tablete se lahko deli na dve enaki polovici -odmerjanje 1x ali 2x na dan
peroralne kapljice (raztopina)	Na-valproat	-aplikacija 3-4x dnevno, po možnosti po obrokih -primerne za uporabo pri pacientih, kjer je požiranje tablet oteženo
prašek za raztopino za injiciranje	Na-valproat	-primeren, kadar peroralna aplikacija ni možna

Pri spremljanju plazemskih koncentracij valproata nam je lahko v pomoč farmakokinetični računalniški program Kinetidex[®], v katerem lahko prav tako izbiramo med več različnimi farmacevtskimi oblikami, ki pa se razlikujejo od oblik na voljo v Sloveniji, saj je bil program razvit za uporabo na Ameriškem tržišču. Program za izvajanje TDM ponuja farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem (Depakene kapsule ter sirup) ter gastrorezistentne oblike z zakasnjnim sproščanjem (Depakote EC tablete in Depakote Sprinkle kapsule), ne moremo pa izbrati oblike s podaljšanim sproščanjem, ker le-te v programu ni na voljo (na Ameriškem tržišču sedaj sicer obstaja, a v času nastanka programa še ni).

Preglednica IV: Farmacevtske oblike, ki jih ponuja Kinetidex[®]

Ime zdravila	Učinkovina	Način sproščanja
Depacon IV injekcija/infuzija	Na-valproat	takojšnje
Depakene kapsule	valprojska kislina	takojšnje
Depakene sirup (z*/brez obroka)	Na-valproat	takojšnje
Depakote EC tablete (z*/brez obroka)	Na-valproat: valprojska kislina=1:1	zakasnjeno (gastrorezistentna tableta)
Depakote Sprinkle (z*/brez obroka obrom)	Na-valproat: valprojska kislina=1:1	zakasnjeno (gastrorezistentne pelete v kapsuli)
<i>*pri aplikaciji z obrokom se začetek absorpcije zakasni</i>		

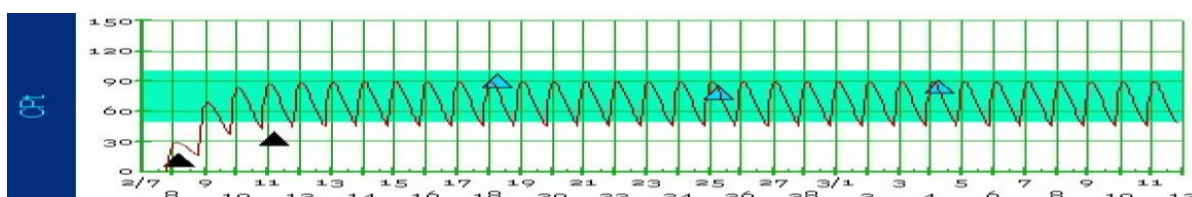
1.8 KINETIDEX[®]

Kinetidex[®] je farmakokinetični računalniški program, ki služi kot orodje za optimizacijo odmerjanja zdravil, katerih plazemske koncentracije se najpogosteje merijo in/ali imajo ozko terapevtsko okno. Program s pomočjo algoritma, ki temelji na nelinearni regresiji in Bayesovem teoremu ter vključuje poznavanje populacijskih vrednosti, avtonomno izračuna pacientove farmakokinetične parametre ter na podlagi le-teh in upoštevanja izmerjenih c_p zdravilne učinkovine predlaga pacientu prilagojeno odmerjanje zdravila. Uporaben je za optimizacijo zdravljenja in izboljšanje terapevtskih izidov pri zdravljenju z vankomicinom, aminoglikozidnimi antibiotiki, teofilinom, digoksinom in valproatom.

1.8.1 Uporaba programa

Po zagonu programa se najprej pojavi okence, kjer za zdravilno učinkovino za izvajanje TDM izberemo *valprojsko kislino* ter primerno *farmacevtsko obliko* (program omogoča izbor ene same farmacevtske oblike tekom iste simulacije, zato v primeru zdravljenja z dvema različnima izberemo tisto, ki je tekom zdravljenja prevladovala. Za vse oblike program predpostavlja faktor absorpcije 1,0. Kljub različnim konstantam hitrosti absorpcije se je rešitev izkazala kot dobra). V terapevtsko območje vnesemo podatke o *minimalni, maksimalni in želeni c_p* ter izberemo morebitna interagirajoča zdravila (v programu je mogoče izbrati le holestiramin, felbamat ter fluoksetin. Prvi se v Sloveniji uporablja redko, drugi pa sploh ne). Pri TDM nekaterih drugih učinkovin Kinetidex[®] omogoča izbor interagirajočih bolezenskih stanj, a le-ta pri valproatu v programu niso na voljo. Za vnosom bolnikovih osebnih podatkov ter podatkov o trenutni hospitalizaciji vnesemo še podatke, ki so pomembni za TDM in vplivajo na c_p – *starost, spol, telesna višina in masa bolnika ter izmerjena serumska koncentracija kreatinina*, s pomočjo katere program po Cockcroft-Gaultovi enačbi izračuna ledvični očistek kreatinina. Nato vnesemo še podatke o odmerjanju zdravila: *odmerek, odmerni interval, datum ter število prejetih odmerkov*. Po vnosu vseh zahtevanih podatkov lahko preidemo na naslednje okence, kjer se izriše na osnovi populacijskih farmakokinetičnih parametrov izračunan graf spreminjanja c_p valproata v odvisnosti od časa ter priporočilo za nadaljnje odmerjanje. Da pridobimo novo priporočilo in krivuljo spreminjanja plazemskih koncentracij na osnovi izbranemu bolniku prilagojenih farmakokinetičnih parametrov, moramo vnesti podatke o izmerjenih c_p valproata z datumom in uro odvzema vzorca, izbrati ustrezne meritve in pritisniti na gumb »curve fitting«. S pritiskom na ta gumb program populacijske

farmakokinetične parametre preračuna in pridobi nove farmakokinetične parametre za individualnega bolnika, na podlagi le-teh pa predlaga priporočilo za nadaljnje odmerjanje. Kadar priporočilo, ki ga predlaga sam program, po naši presoji ni primerno ali izvedljivo za posameznega pacienta, ga lahko spremenimo ter izberemo ustrežnejšega (npr. takšnega, da omogočimo odmerjanje enkrat dnevno ali pa preprečimo zapleteno lomljenje tablet in kombiniranje odmerkov, ki bi pacienta le zmedli in morda odvrgli od rednega jemanja predpisane terapije). Celotno simulacijo lahko z našim priporočilom za nadaljnje odmerjanje (in v primeru indikacije za nadaljnje spremljanje c_p valproata z navodilom za pravilen in pravočasen ponoven odvzem vzorca krvi) natisnemo in posredujemo zdravniku (priloga 1).



Slika 3: Primer grafa simulacije nihanja plazemskih koncentracij valproata v mg/L (=µg/mL) v odvisnosti od časa v dnevih. Rdeča krivulja kaže nihanje c_p . Modri trikotniki prikazujejo izmerjene c_p , na osnovi katerih smo izvedli prilagajanje krivulje z novimi farmakokinetičnimi parametri za posameznega bolnika. Črni trikotniki prikazujejo izmerjene c_p , ki jih v prilagajanje nismo vključili (bodisi zaradi nekompliance bolnika pri terapiji pred hospitalizacijo, meritve c_p pred vzpostavitvijo stacionarnega stanja ali uvedbe/ukinitve interagirajočega zdravila ob hkratni meritvi pred vzpostavitvijo novega stacionarnega stanja). Zeleno območje prikazuje terapevtsko območje.

1.8.2 Izbira primerne farmacevtske oblike v Kinetidex[®]-u za izvajanje TDM

Za TDM je v programu potrebno izbrati zdravilo, ki je enako oziroma najbolj podobno zdravilu, ki ga pacient prejema. Kadar spremljamo celokupno c_p intravensko apliciranega valproata, je najbolj primerno izbrati Depacon IV injekcijo/infuzijo, pri bolnikih, ki prejema peroralne kapljice pa Depakene sirup z obroki, saj zdravila v UKC Maribor ponavadi delijo ob 8.00, 13.00 in 20.00, zato je najverjetneje, da pacienti svoja zdravila zaužijejo po zajtrku, kosilu ali večerji.

Da bi ugotovili, katera farmacevtska oblika v Kinetidex[®]-u je najbolj primerljiva tabletam s podaljšanim sproščanjem, ki so na voljo v Sloveniji, smo v program vnesli podatke o odmerjanju in izmerjenih plazemskih koncentracijah za konkretno bolnico, vsakič izbrali drugo farmacevtsko obliko ter opazovali c_{max} in c_{min} ter nihanje c_p in jih primerjali s temi podatki za tablete s podaljšanim sproščanjem, ki jih prejema Slovenski pacienti (le-ti so bili pridobljeni iz člankov in so prikazani v preglednici V).

Preglednica V: Podatki o C_{max} , C_{min} in t_{max} valproata pri pacientih iz različnih raziskav, ki so prejeli enake tablete s podaljšanim sproščanjem, kot so na voljo v Sloveniji

Odmerek	C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	t_{max} (h)	Vir	Opis
1000 mg/ 24 ur, 6 dni	75,1 ± 19,1	47,8 ± 15,8	10 (6,5 - 14)	(7)	20 zdravih moških je prejelo 1000 mg/24 ur, 6 dni
500 mg/12 ur, 7 dni	74,2 ± 15,5	51,4 ± 14,7	5,77 ± 3,26	(37)	27 zdravih moških starih 18 - 34 let je prejelo 500 mg/12 ur, 7 dni
1000 mg/ 24 ur, 7 dni	83,6 ± 16,5	47,8 ± 11,1	7,04 ± 2,68	(37)	24 zdravih moških starih 19 - 32 let je prejelo 1000 mg/ 24 ur, 7 dni

V preglednici VI so predstavljeni podatki, vnešeni v Kinetidex® za konkretno bolnico, ter nihanja v C_p , ki jih dobimo, če v simulaciji izberemo različne farmacevtske oblike.

Preglednica VI: Vpliv izbire različnih farmacevtskih oblik v Kinetidex®-u na nihanje C_p v simulaciji (podatki o odmerjanju in izmerjenih C_p so vnešeni za konkretno bolnico)

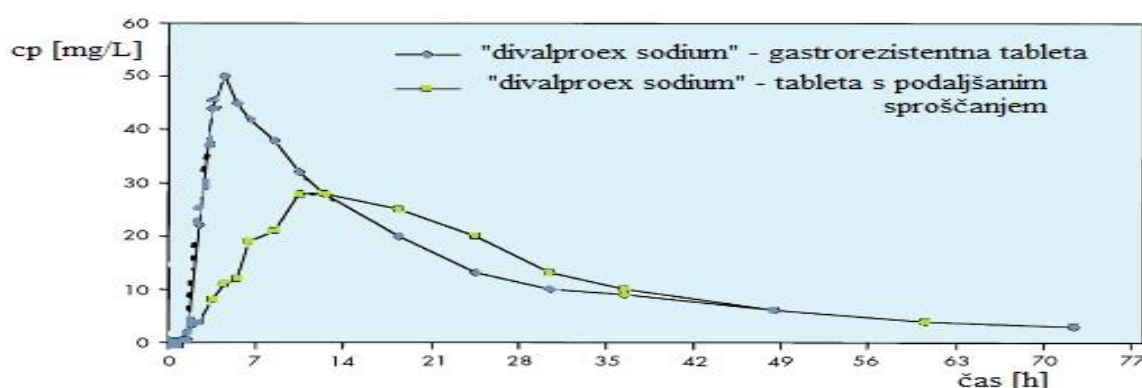
Bolnica XY (starost: 62 let, telesna višina: 165 cm, telesna masa: 84 kg, S-Cr: 70 µmol/L, ClCr: 66,3 mL/min)

		Datum meritve	Ura meritve	Izmerjena c_p valproata ($\mu\text{g/mL}$)			
Režim odmerjanja Depakine Chrono: 1000 mg na 24 ur (zdravilo je v enakem odmerku prejemala že pred hospitalizacijo)		8. 4. 2014	07.15	62,7			
		15. 4. 2014	07.15	64,6			
		22. 4. 2014	07.15	52,6			
		29. 4. 2014	07.15	72,6			
		6. 5. 2014	07.15	76,9			
farmacevtska oblika	graf c_p/t	C_{max}	C_{min}	$C_{\text{povpr.}}$	C_{max} C_{min}		
Depakote EC z obroki		117,8	64,4	91	53,4		
Depakote EC z obroki – fit*		84,3	35,3	59	49,0		
Depakote EC brez obroka		134,0	56,6	95	77,4		
Depakote EC brez obroka – fit*		109,9	33,0	71	76,9		
Depakote Sprinkle z obrokom		130,2	57,8	94	72,4		
Depakote Sprinkle z obrokom – fit*		103,2	33,0	68	70,2		
Depakote Sprinkle brez obroka		137,5	55,7	96	81,8		
Depakote Sprinkle brez obroka – fit*		116,1	33,1	74	83		
Depakene kapsule		144,6	54,3	99	90,3		
Depakene kapsule – fit*		128,0	33,3	80	94,7		

*beseda »fit« zraven farmacevtske oblike pomeni, da je program populacijske farmakokinetične parametre prilagodil bolnici glede na izmerjene c_p valproata.

*beseda »fit« zraven farmacevtske oblike pomeni, da je program populacijske farmakokinetične parametre prilagodil bolnici glede na izmerjene C_p valproata.

Pri učinkovinah z razpolovno dobo daljšo od 8 ur, med katere uvrščamo tudi valproat, se zdravilna učinkovina sama po sebi zaradi majhne konstante eliminacije počasi izloča in zagotavlja ustrezno visoke c_p skozi daljši čas. Težava farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo take zdravilne učinkovine je ta, da se lahko hitro po aplikaciji pojavijo previsoke c_p , ki lahko vodijo do toksičnih neželenih učinkov. Pri vgradnji valproata v obliko s podaljšanim sproščanjem se tem začetnim previsokim koncentracijam izognemo zaradi manjšega nihanja c_p . Zaradi dovolj dolge razpolovne dobe pri vgradnji valproata v takšno farmacevtsko obliko ne pride do »flip-flop« efekta, pri katerem je konstanta absorpcije manjša od konstante eliminacije in se posledično celotna oblika plazemskega koncentracijskega profila bistveno spremeni, ampak ostane konstanta absorpcije večja od konstante eliminacije. Pomembno je, da izmed vseh podanih farmacevtskih oblik v farmakokinetičnem programu izberemo tisto, pri kateri so nihanja v c_p valproata najmanjša in zato najbolj podobna nihanju po aplikaciji zdravila, ki je na voljo v Sloveniji. Najmanjša nihanja c_p je Kinetidex[®] pokazal pri Depakote EC gastrorezistentnih tabletah, apliciranih z obroki. Farmacevtska oblika sicer ni enaka kot pri tabletah, ki jih uporabljajo naši pacienti, a se po »fitanju« oziroma prilaganju na bolnikove izmerjene c_p krivulja prilagodi tako, da se nihanja v koncentraciji še zmanjšajo in tako bolj približajo dejanskemu profilu plazemskih koncentracij, ki ga ima valproat pri bolnikih po aplikaciji oblike s podaljšanim sproščanjem. V plazemskem profilu valproata v tabletah s podaljšanim sproščanjem se zmanjša le c_{max} , terminalni del krivulje pa bistveno ne spremeni, zato so c_{min} , dosežene po aplikaciji te oblike podobne tistim pri aplikaciji gastrorezistentne oblike.



Slika 4: Plazemska profila valproata po aplikaciji 2 različnih farmacevtskih oblik 500 mg "divalproex sodium". C_{max} je po aplikaciji oblike s podaljšanim sproščanjem manjši, terminalni del krivulje pa ostaja enak kot pri gastrorezistentni obliki (1).

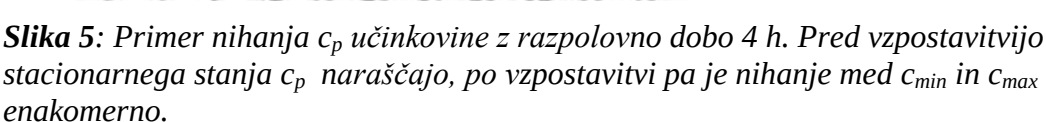
1.9 SPREMLJANJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ VALPROATA

1.9.1 Referenčno območje ter indikacije za merjenje celokupne c_p valproata

Spremljanje celokupne c_p valproata za optimizacijo zdravljenja je priporočljivo zaradi nepredvidljivega razmerja med odmerkom valproata in njegovo c_p (38). Indikacije za merjenje celokupne c_p valproata so navedene v prilogi 2. Pogosto rutinsko merjenje c_p valproata ni smiselno (38, 39). Referenčno območje celokupne c_p valproata pri pacientih z epilepsijo je splošno uveljavljeno in meri 50-100 $\mu\text{g/mL}$ (38). Ta referenčni interval je bil sprva sprejet tudi za paciente z bipolarno motnjo razpoloženja, a novejša raziskava kažejo, da je učinkovito referenčno območje pri akutno maničnih pacientih 50-125 $\mu\text{g/mL}$, saj lahko le-ti za optimalen učinek zdravljenja potrebujejo višje c_p (40). Nad zgornjo mejo tega intervala obstaja večja verjetnost za pojav od odmerka odvisnih neželenih učinkov, kot so povečano izpadanje las, povišane vrednosti jetrnih encimov, trombocitopenija in pankreatitis. Referenčno območje je rezultat obsežnih raziskav in pomeni določen interval c_p , pri katerih ima *večina* bolnikov zadovoljiv klinični odziv. Zavedati se moramo, da obstajajo bolniki, ki imajo optimalen klinični odziv pri koncentracijah, ki so nižje od spodnje meje referenčnega območja ali pa potrebujejo za ustrezen odziv koncentracije učinkovine nad zgornjo mejo referenčnega območja. Referenčnega območja zato ne smemo mešati z individualno terapevtsko koncentracijo – koncentracijo učinkovine v krvi, pri kateri dosežemo najboljši klinični odziv in se razlikuje od posameznika do posameznika (38). Ob pomerjeni celokupni c_p valproata moramo za optimizacijo odmerjanja zdravila upoštevati tudi klinično sliko pacienta. Pri zdravljenju z valproatom je optimalni odmerek tisti, pri katerem je učinkovitost zdravljenja največja, neželeni učinki pa odsotni oziroma prisotni v najmanjši možni meri.

1.9.2 Čas odvzema vzorca

Čas odvzema vzorca krvi je pri TDM zelo pomemben. Vzorec moramo v večini primerov odvzeti pri $c_{\min}$ po vzpostavitvi stacionarnega stanja, ki se vzpostavi po preteku vsaj 5 razpolovnih dob učinkovine (38). Na začetku ob uvedbi zdravljenja z zdravilom ali po spremembi apliciranega odmerka poteka proces porazdeljevanja učinkovine po telesu, zato izmerjena koncentracija učinkovine ne odraža koncentracij v krvi, ko so farmakokinetični procesi absorpcije ter eliminacije uravnovešeni. Pred dosegom stacionarnega stanja bo c_p počasi naraščala, po dosegu tega stanja pa so zaradi ravnovesja med farmakokinetičnimi procesi nihanja v c_p enakomerna. Plazemska koncentracija, izmerjena pred vzpostavitvijo



Za pravilno informacijo o $c_{\min}$ moramo vzorec odvzeti proti koncu odmernega intervala, najbolje tik pred aplikacijo naslednjega odmerka. Pri pacientih, ki so prejemali »divalproex

sodium« na 24 ur, so c_p valproata, odvzete 21-24 ur po aplikaciji zadnjega odmerka, od dejanske c_{min} odstopale za povprečno 3 %, medtem ko so tiste, pri katerih je vzorec bil odvzet 12-15 ur po aplikaciji zadnjega odmerka, povprečno odstopale za kar 25 % (8). Če bi vzorec odvzeli blizu t_{max} (okoli 7 ur po aplikaciji valproata v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem (37)), bi bilo odstopanje od dejanske c_{min} še večje. Pri aplikaciji kapljic moramo c_p valproata izmeriti pred aplikacijo jutranjega odmerka (8), če pa bolnik tekom dneva prejema valproat v različno velikih odmerkih (npr. 300 mg ob 8.00 ter 800 mg ob 20.00), pa moramo za pridobitev informacije o pravilnem c_{min} vzorec odvzeti tik pred aplikacijo večjega odmerka. Kadar bolnik prejema valproat enkrat dnevno v večernih urah, moramo vzorec za ugotovitev c_{min} odvzeti zvečer pred aplikacijo naslednjega odmerka, vzorec pa do jutranje analize shranimo v hladilniku (proizvajalec reagentov za analizo celokupne c_p valproata navaja, da je vzorec za analizo c_p valproata stabilen do 24 ur na 2-8°C (41)).



Slika 6: Pojav 2 " c_{min} " pri odmerjanju valproata na 12 ur, pri čemer se jutranji in večerni odmerek razlikujeta. Podatek o "pravem" c_{min} dobimo, če vzorec odvajamo tik pred aplikacijo večjega odmerka

2 NAMEN DELA

Namen retrospektivnega dela raziskave je preveriti, kako je do sedaj potekalo spremljanje celokupnih plazemskih koncentracij valproata na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor.

Zanima nas tudi uporabnost računalniškega farmakokinetičnega programa Kinetidex[®] kot pripomočka za spremljanje celokupnih plazemskih koncentracij valproata.

Izkušnje in spoznanja, ki jih bomo pridobili s pomočjo retrospektivnega dela raziskave, nameravamo v prospektivnem delu raziskave uporabiti za napovedovanje celokupnih plazemskih koncentracij učinkovine in optimizacijo odmerjanja pri individualnem bolniku. Prav tako želimo opredeliti vlogo kliničnega farmacevta za storitev spremljanja celokupnih plazemskih koncentracij valproata ter pripraviti protokol, ki bo v pomoč pri odločanju kdaj in zakaj pomeriti celokupno plazemsko koncentracijo valproata.

Hipoteze:

- 1.) Z uporabo farmakokinetičnega računalniškega programa Kinetidex[®] v retrospektivnem delu raziskave bomo potrdili njegovo uporabnost za storitev spremljanja celokupnih plazemskih koncentracij valproata.
- 2.) S pripravo protokola ter sodelovanjem med zdravniki in kliničnim farmacevtom v prospektivnem delu raziskave bomo zagotovili pravilno izvajanje spremljanja celokupnih plazemskih koncentracij in doseganje optimalnih celokupnih plazemskih koncentracij valproata pri bolnikih.

3 MATERIALI IN METODE DELA

3.1 METODE KLINIČNIH RAZISKAV

Izvedli smo retrospektivni in prospektivni del raziskave.

3.1.1 Retrospektivni del raziskave

V retrospektivni del raziskave smo vključili naključno izbrane polnoletne bolnike, ki so bili hospitalizirani na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor in so imeli v obdobju od 1. 10. 2013 do 3. 12. 2014 vsaj enkrat izmerjeno celokupno c_p valproata. Iz raziskave smo izključili bolnike, ki ob pričetku hospitalizacije še niso dopolnili 18 let, saj je naš farmakokinetični program zasnovan za prilagajanje odmerjanja polnoletnim bolnikom. Izključili smo vse nezaključene hospitalizacije ter bolnike, ki so bili hospitalizirani na Enoti za forenzično psihiatrijo. Preostale bolnike smo razporedili glede na celokupno število opravljenih meritev celokupne c_p valproata v 3 stratumne: v prvem so bili pacienti, ki jim je bila c_p pomejena 1- do 3-krat, v drugem 4- do 7-krat, v tretji skupini pa tisti, ki jim je bila pomejena več kot 7-krat. Iz vsakega stratumu smo nato naključno (s pomočjo List randomizerja, www.random.org) izbrali 24 bolnikov (skupaj 72 bolnikov), ki smo jih vključili v vzorec za retrospektivni del raziskave. Iz pacientovih popisov, temperaturnih listov in informacijskega sistema Medis[®] smo poskušali pridobiti naslednje informacije:

- *Demografske podatke*: spol, starost, telesno maso in telesno višino
- *Terapevtske podatke*: režim odmerjanja valproata, farmacevtsko obliko, podatek, ali je bila terapija z valproatom že obstoječa ali pa na novo uvedena ob hospitalizaciji ter podatke o preostali terapiji z zdravili in uporabi potencialno interagirajočih zdravil
- *Klinične podatke*: diagnozo, sočasna obolenja, plazemsko koncentracijo kreatinina, ki jo potrebujemo za izvedbo simulacije v Kinetidex[®]-u, ter podatke laboratorijskih preiskav, ki bi lahko kazali na neželene učinke zdravljenja z valproatom
- *Podatke, pomembne za spremljanje celokupnih c_p valproata*: datum in uro odvzema vzorca ter izmerjeno vrednost celokupne c_p valproata

Z vnosom pridobljenih podatkov v Kinetidex[®] smo ugotavljali uporabnost programa za napovedovanje celokupnih c_p valproata, ob koncu retrospektivnega dela pa smo po pregledu literature ter pogovoru z zdravniki pripravili protokol za spremljanje celokupnih c_p valproata (priloga 2) ter mu priložili še opomnik (priloga 3), ki smo ga zraven protokola poslali na oddelke.

3.1.2 Prospektivni del raziskave

V prospektivni del raziskave smo vključili bolnike, ki so med 1. 3. 2015 in 1. 7. 2015 med zdravljenjem na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor prejemali valproat in imeli glede na protokol indikacijo za merjenje njegove celokupne c_p . Lečeči zdravnik je nato izpolnil spremni list za spremljanje celokupnih c_p valproata (priloga 4), ki ga je poslal v Centralno lekarno na Enoto za klinično farmacijo, kjer smo s pomočjo pridobljenih podatkov izvedli simulacijo v Kinetidex[®]-u. Na osnovi le-te smo zdravniku v pogovoru predlagali termin za odvzem vzorca za določitev celokupne c_p ter optimalni režim odmerjanja valproata, naše priporočilo pa smo še v pisni obliki poslali na oddelek. Bolnikovo terapijo smo spremljali še 1 mesec ter ob morebitni potrebi glede na protokol predlagali ponovno meritev celokupne c_p in prilagoditev odmerka. Komisija za medicinsko etiko UKC Maribor je na seji 19. 12. 2014 ocenila etično sprejemljivost raziskave ter izdala soglasje za izvedbo.

3.2 ANALIZNI METODI DOLOČANJA CELOKUPNE PLAZEMSKJE KONCENTRACIJE VALPROATA

Oddelek za laboratorijsko diagnostiko UKC Maribor je v času izvedbe naše raziskave zaradi menjave analizne naprave za meritve celokupne c_p valproata uporabljal 2 različni metodi. Vzorci iz retrospektivnega dela so bili analizirani na napravi Abbott AxSYM[®], vzorci za prospektivni del pa na napravi Thermo Scientific Indiko[®] Plus.

Prva naprava celokupno c_p valproata v serumu ali plazmi določi s pomočjo metode FPIA (fluorescence polarization immunoassay), ki je kompetitivna homogena imunokemijska metoda, pri kateri valproat iz vzorca tekmuje za vezavna mesta na ovčjih poliklonskih protitelesih za valproat proti fluoresceinskemu označevalcu. Kadar se označevalec nahaja v prosti obliki, majhna molekula zaradi hitrega vrtenja po obsevanju s polarizirano svetlobo emitira nepolarizirano svetlobo, kadar je vezan na protitelo, pa se velika molekula vrti počasi in emitira polarizirano svetlobo, ki jo lahko izmerimo. Kadar je koncentracija valproata v vzorcu majhna, se na protitelesa veže več označevalca in količina emitirane polarizirane svetlobe je večja. Obratno je količina emitirane polarizirane svetlobe manjša, kadar je v vzorcu celokupna koncentracija valproata večja. Izmerjena količina emitirane polarizirane svetlobe je torej obratno sorazmerna s celokupno c_p valproata v vzorcu (42). Ostale bistvene lastnosti metode so navedene v preglednici VII (41).

Preglednica VII: Lastnosti metode FPIA za določanje celokupne c_p valproata

Meja občutljivosti: 0,70 µg/mL	Interference		
Specifičnost: <10 % navzkrižna reaktivnost s 3-keto valproatom (eden glavnih metabolitov)	spojina	testirana koncentracija	napaka v izmerjeni celokupni c_p valproata
Stabilnost vzorca: do 24 ur na 2-8°C	bilirubin	342 µmol/L	<15 %
Volumen vzorca: 150 µL za rutinski test (+dodatnih 44 µL za vsako nadaljnjo preiskavo)	hemoglobin	10 g/L	<10 %
	trigliceridi	12,43 mmol/L	<10 %
	celokupni proteini	200-1000 g/L	<10 %

Druga naprava celokupno c_p valproata v serumu ali plazmi določi s pomočjo metode CEDIA (cloned enzyme donor immunoassay), ki je kompetitivna homogena encimska imunokemijska metoda, pri kateri je bakterijska β -galaktozidaza genetsko spremenjena tako, da je razdeljena na dva fragmenta (donor encima in akceptor encima), ki sta vsak posebej neaktivna, pod ustreznimi pogoji pa se spontano povežeta v aktivni encim, ki pretvori substrat v obarvan produkt, odziv pa lahko merimo spektrofotometrično kot spremembo absorbance (42). Valproat iz vzorca tekmuje z donorjem encima, konjugiranim z valproatom, za vezavna mesta na monoklonskih protitelesih. Več valproata je v vzorcu, več se ga veže na protitelesa in manj je prostora za vezavo konjugiranega donorja encima. Na voljo je torej več prostega donorja encima, ki se poveže z akceptorjem v aktivni encim in obarvanje je večje. Obratno je pri manjši količini valproata v vzorcu več donorja encima vezanega na protitelesa, vezani donor pa se ne more povezati z akceptorjem v aktivni encim, zato je obarvanje manjše. Ostale lastnosti metode so navedene v preglednici VIII (43).

Preglednica VIII: Lastnosti metode CEDIA za določanje celokupne c_p valproata

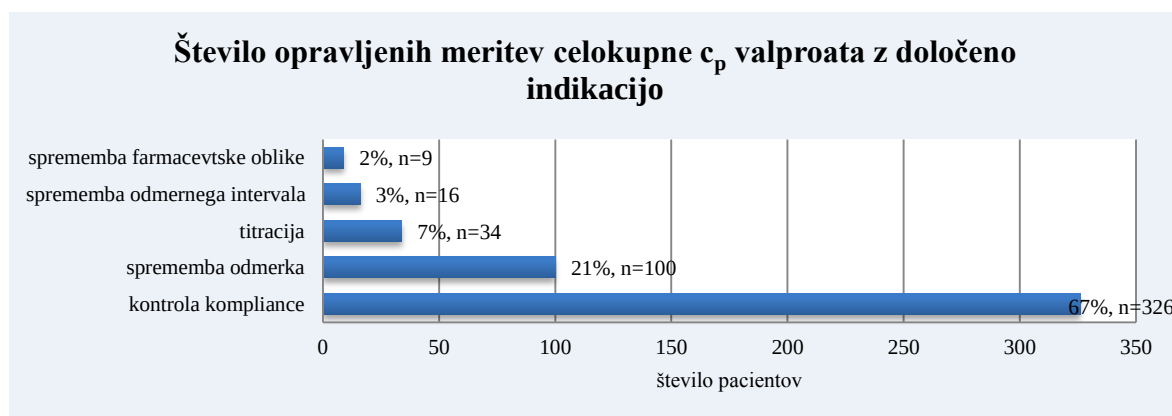
Meja občutljivosti: 3 µg/mL		Navzkrižna reaktivnost s karbamazepinom, karbamazepin-10,11-epoksidom, klonazepamom, diazepamom, fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom in salicilno kislino je manj kot 1,0 %. Bilirubin (<1026 µmol/L), hemoglobin (<10 g/L), trigliceridi (<11,3 mmol/L) ter celokupni proteini (<100 g/L) ne interferirajo pri tej metodi.
Stabilnost vzorca: do 1 teden na 2-8°C		
Specifičnost		
spojina	navzkrižna reaktivnost	
3-hidroksi valproat	4,4 %	
4-hidroksi valproat	4,4 %	
5-hidroksi valproat	5,8 %	
3-keto valproat	3,8 %	
2-propil-2,3-pentadienojska kislina	14,2 %	
2-propil-2-pentanojska kislina	1,0 %	
2-propil-4-pentanojska kislina	22,3 %	

4 REZULTATI

4.1 RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA

V letu 2014 je bilo v UKC Maribor opravljenih 1676 meritev celokupne c_p valproata, od tega 914 meritev za hospitalizirane bolnike ter 762 za bolnike, ki se zdravijo v zunanjih ambulantah ali zdravstvenih zavodih.

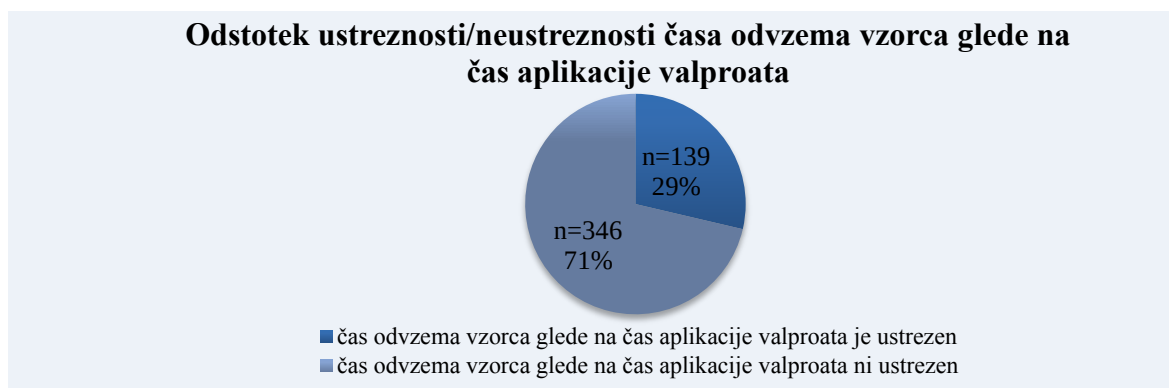
V obdobju poteka retrospektivnega dela raziskave (1. 10. 2013-3. 12. 2014) je Oddelek za laboratorijsko diagnostiko UKC Maribor opravil 1990 meritev celokupne koncentracije valproata, od tega je bilo za Oddelek za psihiatrijo opravljenih 818 meritev. Za *polnoletne* bolnike, ki so v tem obdobju *zaključili* hospitalizacijo na Oddelku za psihiatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, je bilo opravljenih 766 meritev celokupne plazemske koncentracije valproata za 172 bolnikov. Izmed teh smo jih 72 vključili v retrospektivni del naše raziskave. Tem bolnikom je bila celokupna c_p valproata v obdobju poteka retrospektivnega dela raziskave pomerjena 485-krat. Največ meritev je bilo izvedenih za rutinsko preverjanje compliance hospitaliziranih bolnikov. Te meritve so pri 79 % bolnikov ($n=57$) bile rutinsko izvedene vsak torek zjutraj in se izvajale tedensko do odpusta pacienta iz bolnišnice. Vsem pacientom, ki so valproat prejeli že pred pričetkom hospitalizacije, so ob sprejemu na Oddelek za psihiatrijo UKC Maribor pomerili c_p valproata zato, da so preverili, ali je bolnik v domačem okolju zdravila jemal redno.



Slika 7: Število opravljenih meritev celokupne c_p valproata z določeno indikacijo

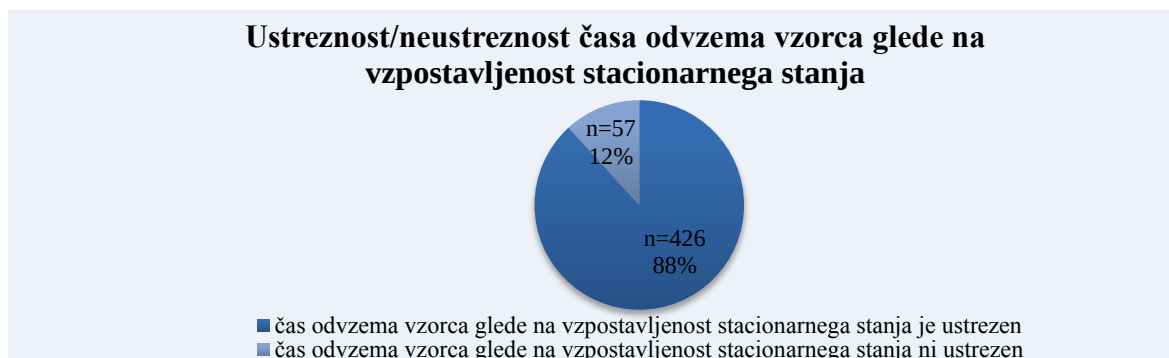
Čas odvzema vzorca je bil v več kot dveh tretjinah primerov neustrezen. Največkrat so pacienti valproat prejeli zvečer, vzorec pa je bil odvzet zjutraj, torej ne v bližini c_{min} , ki je pomemben za spremljanje celokupne c_p valproata. Izmed 139 vzorcev, ki so bili odvzeti tik pred aplikacijo naslednjega odmerka in so podali informacijo o c_{min} , jih je 96 bilo takšnih, kjer je vzorec bil odvzet pred aplikacijo manjšega odmerka. Pri teh vzorcih je sicer

bila pridobljena informacija o enem izmed $c_{\min}$, a podatka o »pravem« (torej nižjem) $c_{\min}$ še vseeno niso pridobili.



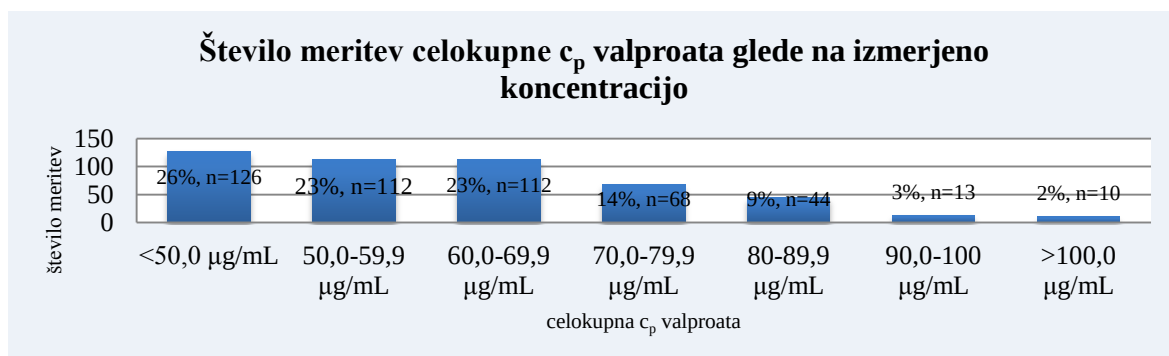
Slika 8: Odstotek ustreznosti/neustreznosti časa odvzema vzorca glede na čas aplikacije valproata

V skoraj 90 % je bil čas odvzema vzorca glede na vzpostavitev stacionarnega stanja ustrezen, le pri manjšem deležu bolnikov so vzorec odvzeli dan ali dva po spremembi odmerka, ko novo stacionarno stanje še ni bilo vzpostavljeno.



Slika 9: Ustreznost/neustreznost časa odvzema vzorca glede na vzpostavljeno stacionarno stanje

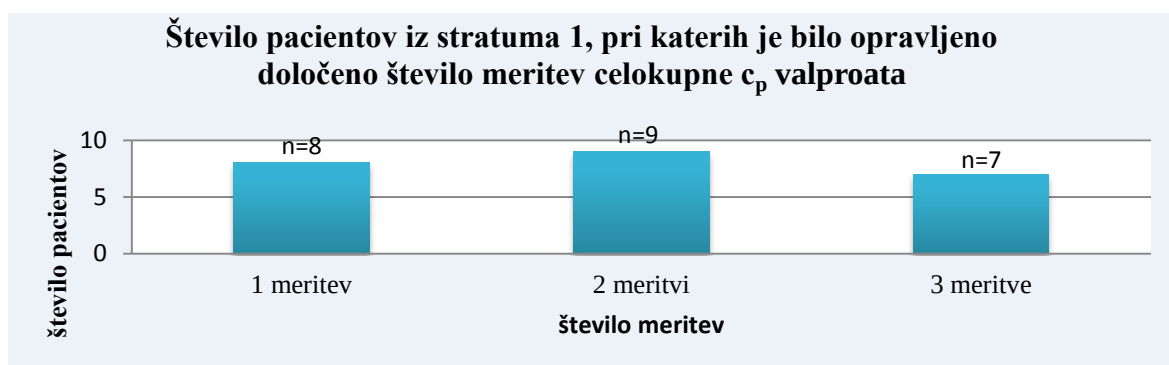
Veliko izmerjenih c_p valproata je bilo na spodnji meji referenčnega območja ali pa pod njo. Povprečna vrednost izmerjene c_p je bila $59,1 \pm 20,7 \mu\text{g/mL}$ (razpon 0-113,2 $\mu\text{g/mL}$).



Slika 10: Število meritev celokupne c_p valproata glede na izmerjeno koncentracijo

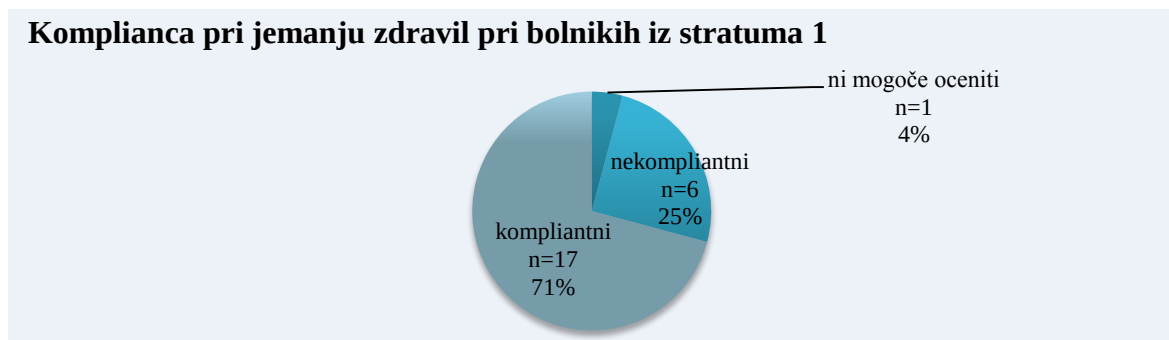
Stratum 1

V stratum 1 smo vključili 24 bolnikov, katerim je bila celokupna c_p valproata pomerjena 1-3 krat v času od 1. 10. 2013 do 3. 12. 2014. Med njimi je bilo 11 moških (46 %) s povprečno starostjo 48 let (27-67 let) ter 13 žensk s povprečno starostjo 44 let (27-71 let). Vsi bolniki razen enega, ki je bil hospitaliziran dvakrat, so bili v tem obdobju hospitalizirani enkrat, povprečno trajanje hospitalizacij na pacienta pa je bilo 35 dni. V tem stratumu je bilo opravljenih 47 meritev, kar nanese povprečno 1,82 opravljenih meritev celokupne c_p valproata na pacienta.



Slika 11: Število pacientov iz stratuma 1, pri katerih je bilo opravljeno določeno število meritev celokupne c_p valproata

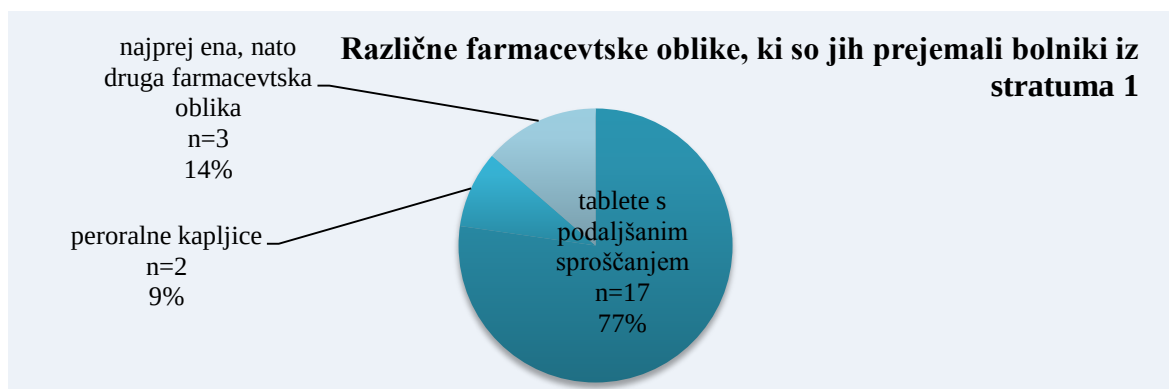
Komplianco smo ocenjevali iz popisov pacientov ob sprejemu. Bolnik je bil označen za nekompliantnega, kadar je bilo v medicinski dokumentaciji navedeno, da je predhodno predpisana zdravila opustil ali pa je bila izmerjena celokupna c_p valproata ob sprejemu pri predpisnem odmerku tako nizka, da je lečeči zdravnik posumil na neredno jemanje predpisanih zdravil. V tem stratumu je bila nekompliantna četrtna pacientov. Pri 1 bolniku compliance ni bilo mogoče oceniti, saj je prejemal karbamazepin, namesto c_p le-tega pa so po pomoti izmerili celokupno c_p valproata ($0,0 \mu\text{g/mL}$), kar je zdravnika zavedlo, da je pacientu neutemeljeno pripisal nekomplianco pri zdravljenju.



Slika 12: Komplianca pri jemanju predpisanih zdravil pri bolnikih v stratumu 1

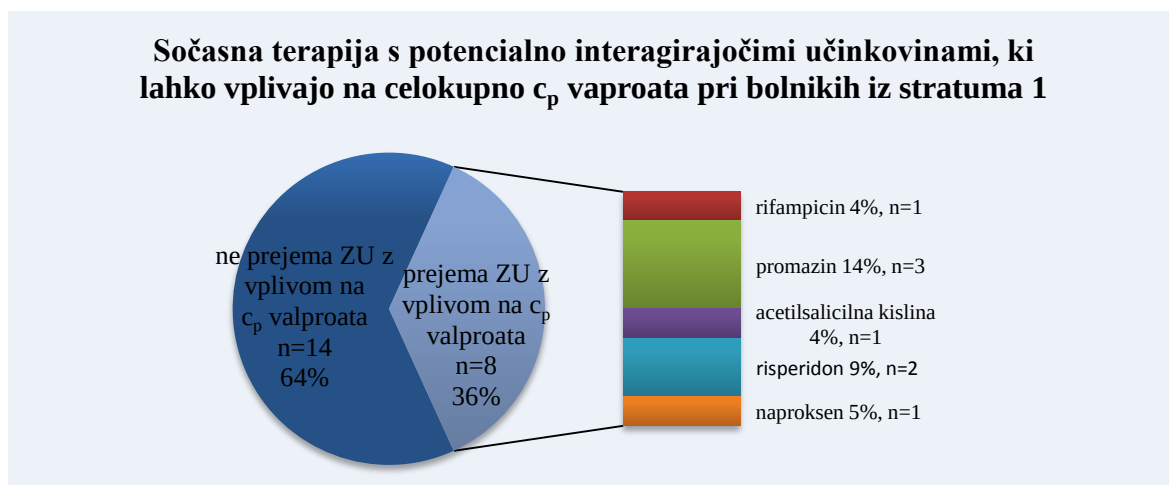
Pacient z izmerjeno c_p napačne učinkovine valproata tekom hospitalizacije ni prejemal, prav tako ga ni prejemal pacient, kateremu je bila celokupna c_p izmerjena ob sprejemu, terapija z valproatom pa ukinjena ambulantno tik pred sprejemom v hospitalno obravnavo, zato njuni podatki niso bili vključeni v nadaljnjo analizo.

Valproat so na novo uvedli malo manj kot polovici bolnikom iz tega stratum (45 %, $n=10$), ostali pa so terapijo z valproatom prejemali že dlje (55 %, $n=12$). Večina bolnikov (77 %, $n=17$) je valproat prejemala v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, veliko manj (9 %, $n=2$) jih je prejemalo peroralne kapljice z valproatom, majhen delež (14 %, $n=3$) pa je tekom hospitalizacije prejemal najprej eno, potem pa drugo farmacevtsko obliko.



Slika 13: Različne farmacevtske oblike, ki so jih prejemali bolniki iz stratum 1

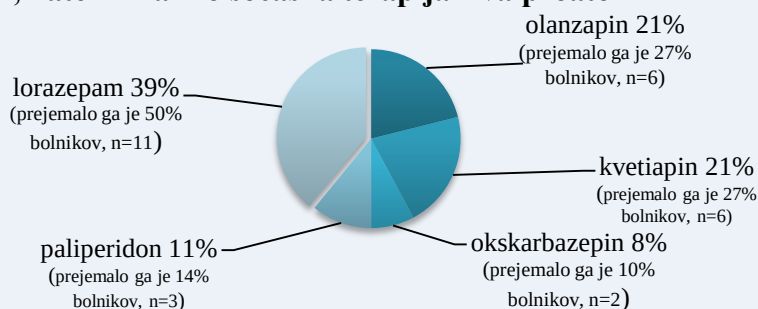
Tekom hospitalizacije je 8 bolnikov sočasno zraven valproata prejemalo še učinkovine, ki lahko vplivajo na njegovo celokupno c_p . Najpogosteje je bil sočasno predpisan promazin.



Slika 14: Sočasna terapija s potencialno interagirajočimi zdravilnimi učinkovinami, ki lahko vplivajo na celokupno c_p valproata pri bolnikih iz stratum 1

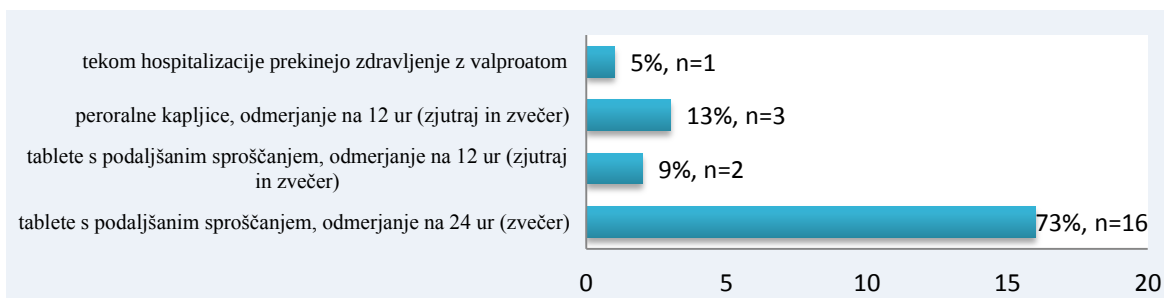
Kar 19 pacientov (86 %) je tekom hospitalizacije prejelo učinkovine, pri katerih lahko pride do spremembe njihove c_p ob sočasni terapiji z valproatom. Najpogosteje so bolnikom izmed teh učinkovin predpisali lorazepam (prejemalo ga je kar 50 % bolnikov iz stratum 1, lorazepam pa je predstavljal 39 % vseh sočasno predpisanih interagirajočih zdravil iz te skupine).

Stratum 1: sočasna terapija s potencialno interagirajočimi učinkovinami, katerim lahko sočasna terapija z valproatom spremeni c_p



Slika 15: Zdravilne učinkovine, katerim se pri sočasni uporabi z valproatom lahko spremeni c_p ; po odstotku pogostnosti sočasnega predpisovanja. Zraven imena učinkovine je navedeno, v kakšnem odstotku izmed vseh predpisanih potencialno interagirajočih učinkovin je bila učinkovina predpisana, v oklepaju pa kakšen odstotek pacientov je to učinkovino sočasno prejemal ter kakšno je bilo število takšnih pacientov (nekateri pacienti so namreč imeli predpisanih več takšnih zdravil).

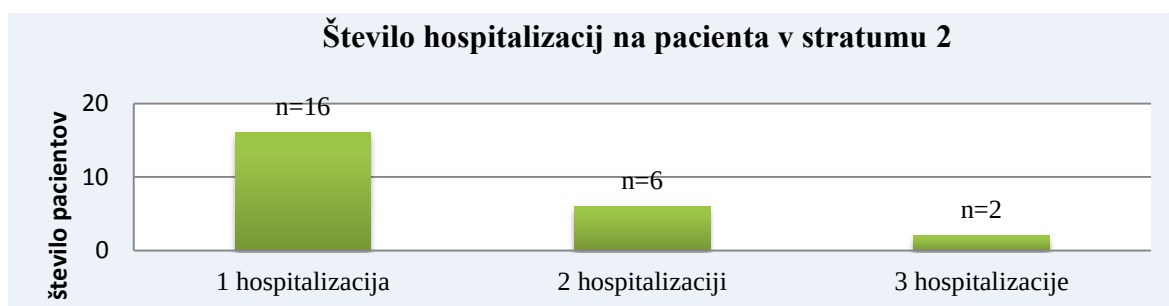
Skoraj trem četrтинam pacientov so ob odpustu predpisali jemanje valproata zvečer na 24 ur v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem (povprečen vzdrževalni odmerek 1000 ± 400 mg), le majhen delež je imel predpisano odmerjanje dvakrat na dan (2 pacienti; oba sta prejela 500 mg zjutraj ter 500 mg zvečer), prav tako majhen delež pa je dobil predpisane peroralne kapljice z dvakrat dnevnim odmeranjem. Enemu bolniku so med hospitalizacijo zaradi slabe klinične slike popolnoma spremenili terapijo z zdravili ter uvedli elektrokonvulzivno terapijo, zato ob odpustu oz. premestitvi vzdrževalnega odmerka valproata več ni prejemal.



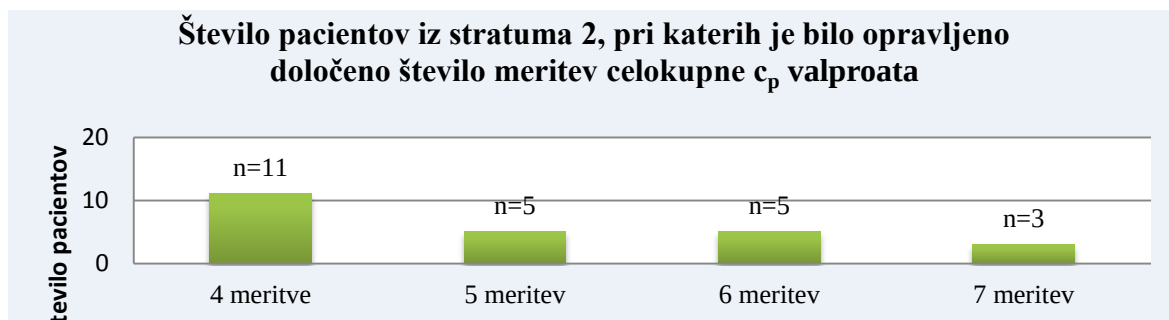
Slika 16: Pogostnost predpisovanja različnih režimov odmerjanja valproata ob odpustu v stratumu 1

Stratum 2

V stratum 2 smo vključili 24 bolnikov, katerim je bila celokupna c_p valproata pomejena 4-7 krat v času od 1. 10. 2013 do 3. 12. 2014. Med njimi je bilo 7 moških (29 %) s povprečno starostjo 44 let (28-76 let) ter 17 žensk s povprečno starostjo 41 let (21-75 let). Večina bolnikov je bila v tem časovnem obdobju hospitalizirana enkrat (67 %), četrtnina jih je bila hospitaliziranih dvakrat, v vzorcu pa so bili tudi pacienti, ki so bili v tem času hospitalizirani trikrat (8 %). Povprečno skupno trajanje hospitalizacij na pacienta v tem stratumu je bilo 50 dni. V tem stratumu je bilo opravljenih 120 meritev celokupne c_p valproata, kar znese povprečno 5 meritev na pacienta.

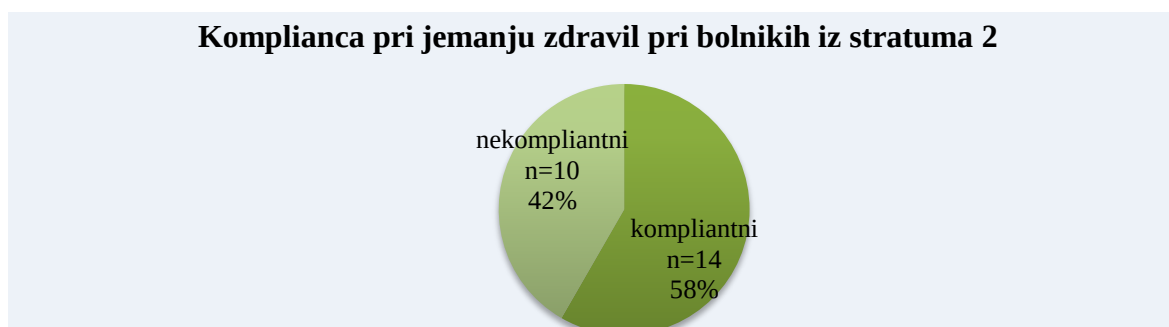


Slika 17: Število hospitalizacij na pacienta v stratumu 2



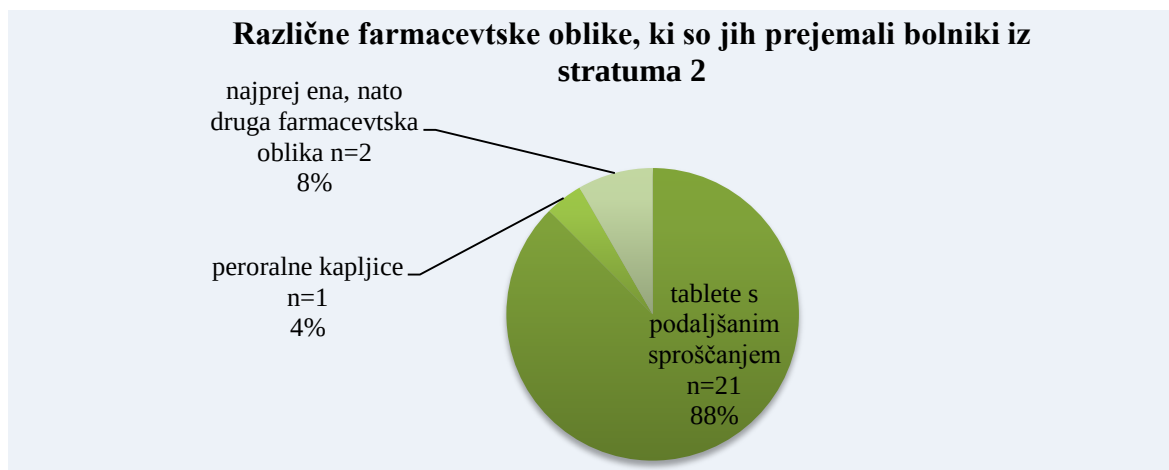
Slika 18: Število pacientov iz stratumu 2, pri katerih je bilo opravljeno določeno število meritev celokupne c_p valproata

V stratumu 2 je bila skoraj polovica bolnikov nekompliantnih, kar je skoraj dvakrat več kot v stratumu 1.



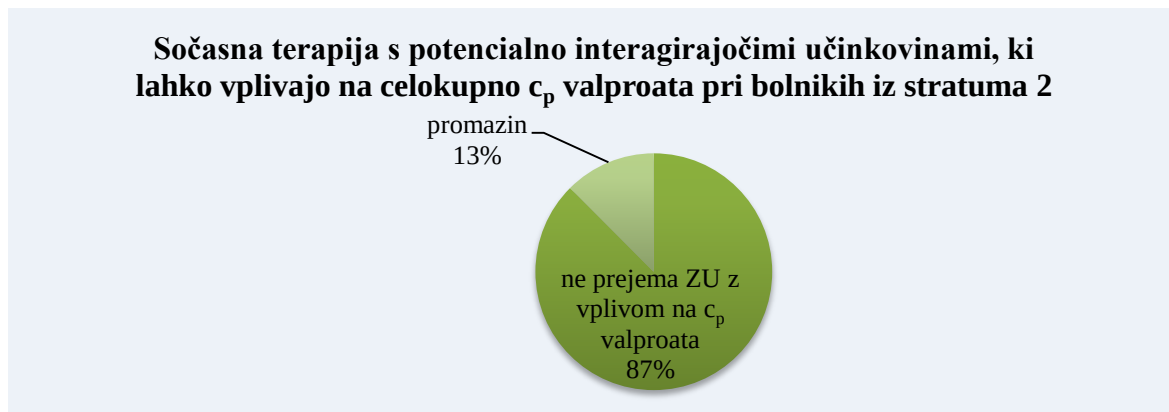
Slika 19: Komplianca pri jemanju zdravil pri bolnikih iz stratumu 2

71 % bolnikov (n=17) je terapijo z valproatom prejelo že pred hospitalizacijo, malo manj kot tretjini bolnikov pa so valproat na novo uvedli ob hospitalizaciji (29 %, n=7). Večina (88 %, n=22) jih je prejela valproat v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, le majhen delež je prejel peroralne kapljice ali pa najprej eno in nato drugo farmacevtsko obliko.



Slika 20: Različne farmacevtske oblike, ki so jih prejeli bolniki iz stratum 2

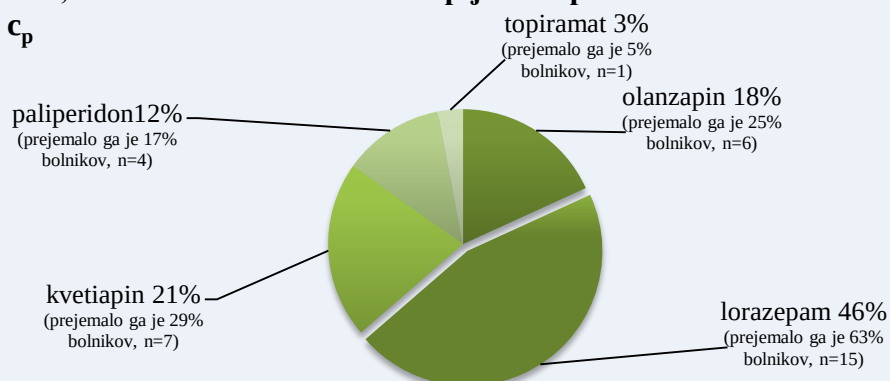
Tekom hospitalizacije so le 3 bolniki sočasno prejeli učinkovine, ki lahko vplivajo na c_p valproata, vsi so imeli sočasno predpisan promazin.



Slika 21: Sočasna terapija s potencialno interagirajočimi učinkovinami, ki lahko vplivajo na celokupno c_p valproata pri bolnikih iz stratum 2

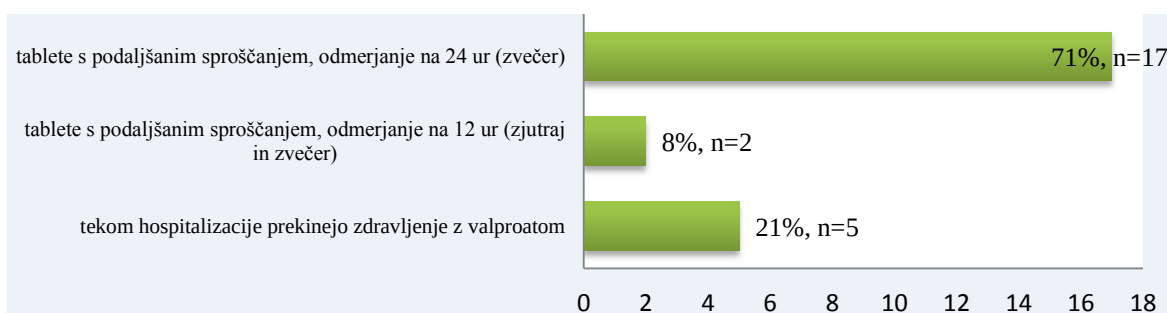
Tudi v tem stratumu je veliko pacientov prejelo sočasno terapijo z zdravilnimi učinkovinami, katerim lahko valproat spremeni c_p ter vpliva na njihovo učinkovitost. Pri 22 bolnikih (92 %), ki so prejeli takšna zdravila, je bil ponovno najpogosteje predpisan lorazepam (prejemalo ga je 63 % bolnikov, n=15; lorazepam pa je predstavljal kar 46 % sočasno predpisanih učinkovin, na katerih c_p lahko vpliva valproat).

Stratum 2: sočasna terapija s potencialno interagirajočimi učinkovinami, katerim lahko sočasna terapija z valproatom spremeni c_p



Slika 22: Zdravilne učinkovine, katerim se pri sočasni uporabi z valproatom lahko spremeni c_p ; po odstotku pogostnosti sočasnega predpisovanja (za razlago oznak glej opis pri sliki 15)

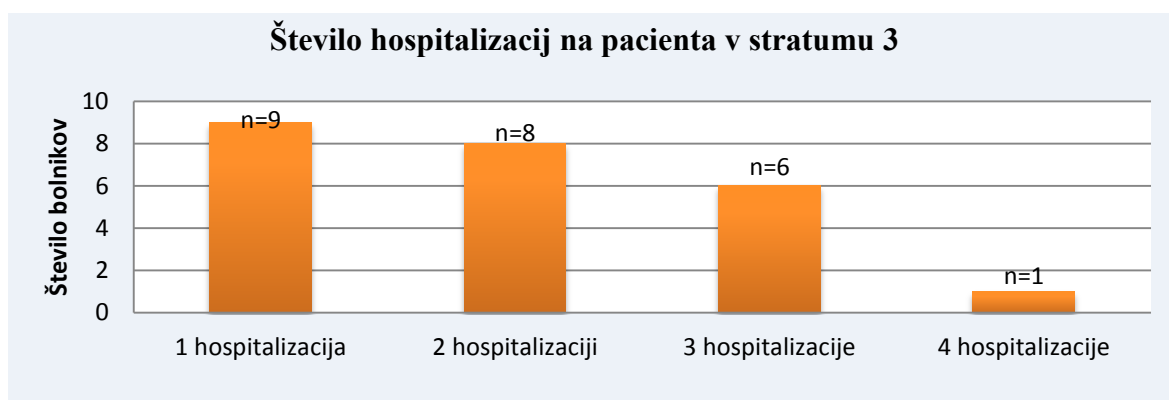
Tudi v tem stratumu je skoraj trem četrtinam bolnikov ob odpustu bil predpisan valproat v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem z odmerjanjem enkrat dnevno. Povprečen vzdrževalni odmerek je bil 1280 ± 300 mg. Dvema bolnikoma je ob odpustu bil predpisan valproat v obliki teh tablet z odmerjanjem dvakrat na dan, noben bolnik pa ob odpustu ni prejemal valproata v obliki peroralnih kapljic. Petim bolnikom je bil valproat tekom hospitalizacije ukinjen (enemu zaradi povišanih jetrnih encimov in suma na hepatopatijo, enemu zaradi potrjene hepatopatije in močno povišanega amoniaka v krvi, pri preostalih treh pa v popisih ni bilo jasno navedenega razloga za ukinitve zdravila. Izmed teh 3 so enemu pacientu uvedli terapijo z litijem, preostalima dvema pa drug stabilizator razpoloženja: enemu okskarbazepin, drugemu pa topiramet).



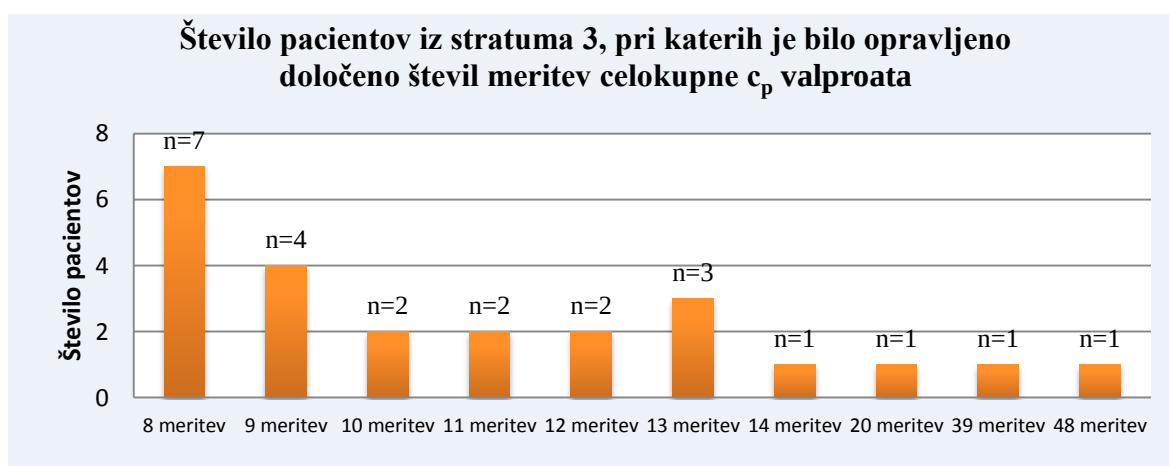
Slika 23: Pogostnost predpisovanja različnih režimov odmerjanja valproata ob odpustu v stratumu 2

Stratum 3

V stratum 3 smo vključili 24 bolnikov, katerim je bila celokupna c_p valproata pomerjena več kot sedemkrat v času od 1. 10. 2013 do 3. 12. 2014. Med njimi je bilo 13 moških (54%) s povprečno starostjo 54 let (22-80 let) ter 11 žensk s povprečno starostjo 43 let (20-62 let). V stratumu 3 je bil delež bolnikov, ki so bili v tem času hospitalizirani enkrat (38 %), dvakrat (33%) ali trikrat (25 %) zelo podoben, en bolnik pa je bil hospitaliziran celo štirikrat (4 %). Povprečno skupno trajanje hospitalizacij na pacienta v tem stratumu je bilo 127 dni. V tem stratumu je bilo opravljenih 318 meritev celokupne c_p valproata, kar znese povprečno 13 meritev na pacienta.



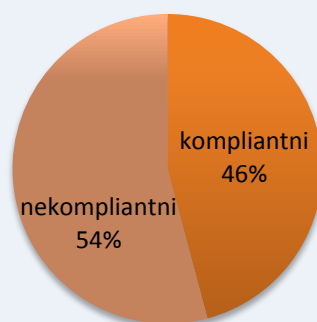
Slika 24: Število hospitalizacij na pacienta v stratumu 3



Slika 25: Število pacientov iz stratuma 3, pri katerih je bilo opravljeno določeno število meritev celokupne c_p valproata

V stratumu 3 je bila več kot polovica bolnikov nekompliantnih pri jemanju terapije, kar je največ izmed vseh 3 stratumov.

Komplianca pri jemanju zdravil pri bolnikih iz stratum 3



Slika 26: *Komplianca pri jemanju zdravil pri bolnikih iz stratum 3*

58 % bolnikov (n=14) je terapijo z valproatom prejelo že pred hospitalizacijo, malo manj kot polovici bolnikov pa so valproat na novo uvedli ob hospitalizaciji (42 %, n=10). Večina (79 %, n=19) jih je prejela valproat v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, samo peroralnih kapljic tekom hospitalizacije ni prejemal noben, je pa manj kot četrtnina bolnikov prejela najprej eno in nato drugo farmacevtsko obliko tekom hospitalizacije.

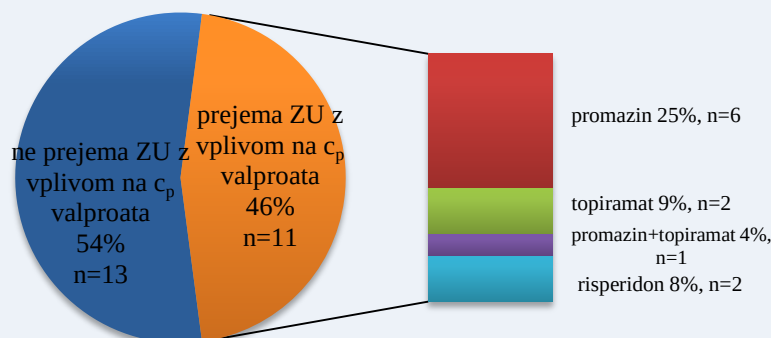
Različne farmacevtske oblike, ki so jih prejeli bolniki iz stratum 3



Slika 27: *Različne farmacevtske oblike, ki so jih prejeli bolniki iz stratum 3*

Tudi v tem stratumu je izmed učinkovin, ki lahko vplivajo na c_p valproata, najpogosteje bil sočasno predpisan promazin (sočasno ga je prejelo 7 oseb). Sočasno terapijo s potencialno interagirajočimi zdravili z vplivom na c_p valproata je prejelo 46 % bolnikov.

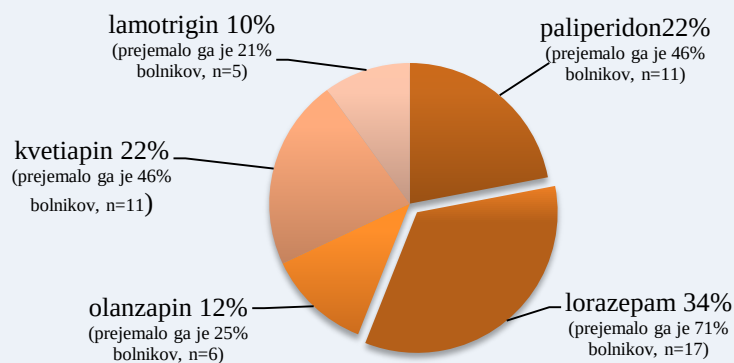
Sočasna terapija s potencialno interagirajočimi učinkovinami, ki lahko vplivajo na celokupno c_p valproata pri bolnikih iz stratum 3



Slika 28: Sočasna terapija s potencialno interagirajočimi učinkovinami, ki lahko vplivajo na celokupno c_p valproata pri bolnikih iz stratum 3

Vsi bolniki razen enega v tem stratumu (torej 96 %) so tekom hospitalizacije prejeli učinkovine, pri katerih lahko pride do spremembe njihove c_p ob sočasni terapiji z valproatom. Tudi tu je bil sočasno najpogostejše predpisan lorazepam (prejemalo ga je 71 % bolnikov, predstavljal pa je 34 % vseh sočasno predpisanih interagirajočih zdravil iz te skupine).

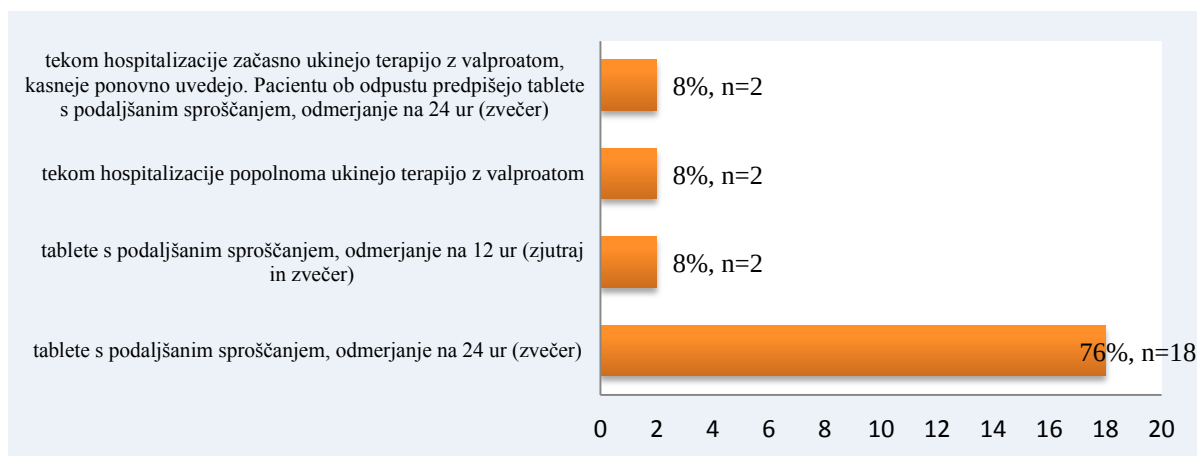
Stratum 3: sočasna terapija s potencialno interagirajočimi učinkovinami, katerim lahko sočasna terapija z valproatom spremeni c_p



Slika 29: Zdravilne učinkovine, katerim se pri sočasni uporabi z valproatom lahko spremeni c_p ; po odstotku pogostosti sočasnega predpisovanja (za razlago oznak glej opis pri sliki 15)

Tudi v tem stratumu je trem četrtinam bolnikov ob odpustu bil predpisan valproat v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem z odmerjanjem enkrat dnevno. Povprečen vzdrževalni odmerek je bil 1200 ± 380 mg. Dvema bolnikoma je ob odpustu bil predpisan valproat v obliki teh tablet z odmerjanjem dvakrat na dan (enemu v odmerku 300 mg zjutraj in

zvečer, drugemu pa v odmerku 500 mg zjutraj in zvečer), noben bolnik pa ob odpustu ni prejemal valproata v obliki peroralnih kapljic. Dvema bolnikoma je bil valproat tekom hospitalizacije popolnoma ukinjen (enemu zaradi močne driske, ki se je pojavila kot neželeni učinek, drugi pacientki pa na njeno željo zaradi prevelikega pridobivanja telesne teže. Pri tej bolnici so valproat nadomestili z okskarbazepinom, prvi pa ni prejel nadomestnega stabilizatorja razpoloženja). Prav tako dvema pacientkama so tekom hospitalizacije valproat sicer začasno ukinili, a so ga kasneje ponovno uvedli. Pri prvi so najprej kombinacijo aripiprazola in valproata zaradi slabše učinkovitosti menjali za asenapin in litij, nakar je razvila izrazito hiponatriemijo in povišane jetrne encime ter postala manična. Litij so ukinili in poskusili z okskarbazepinom, po katerem je manična simptomatika vztrajala, po ponovni uvedbi valproata pa se je njeno razpoloženje ustrezno stabiliziralo. Druga bolnica je imela medikamentozno praktično nedostopno obliko shizofrenije – lečeči zdravnik se je odločil za popolno ukinitvev trenutnih zdravil (med katero je bil tudi valproat) ter po nekaj dneh ponovno uvedbo zdravljenja z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Valproat je nadomestil z litijem, po katerem so zaradi neučinkovitosti ponovno prešli na valproat.



Slika 30: Pogostnost predpisovanja različnih režimov odmerjanja valproata ob odpustu v stratumu 3

Za vsakega bolnika, vključenega v retrospektivni del raziskave, smo izdelali simulacijo nihanja celokupne c_p valproata v Kinetidex[®]-u ter ugotovili, da je program uporaben pri napovedovanju plazemske koncentracije in v pomoč pri optimizaciji odmerjanja valproata. Na podlagi ugotovitev iz retrospektivnega dela raziskave smo zasnovali prospektivni del raziskave in protokol za spremljanje celokupne c_p valproata (priloga 2).

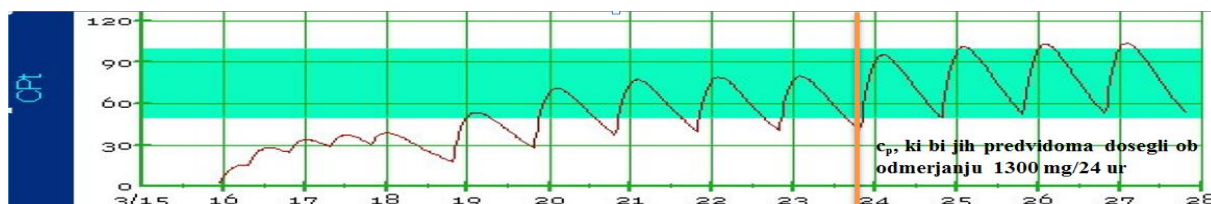
4.2 PROSPEKTIVNA RAZISKAVA

V prospektivni del smo vključili 10 bolnikov, ki so v obdobju od 1. marca do 1. julija 2015 med zdravljenjem na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor prejeli valproat. S pomočjo pravilnega spremljanja celokupnih c_p ter upoštevanja kliničnega odziva smo v sodelovanju z lečečim psihiatrom skušali doseči optimalen odmerek in način odmerjanja valproata za posameznega bolnika. Pomembni podatki o bolniku, režimu odmerjanja valproata ter merjenju njegovih celokupnih c_p so opisani v preglednicah, graf pa prikazuje simulacijo nihanja celokupnih c_p , izvedeno v Kinetidex[®]-u. Kadar se dejanski odmerni režim razlikuje od predlaganega, je to na grafu označeno s prelomnico. Območje levo od prelomnice prikazuje c_p , ki jih dosežemo z dejanskim odmerjanjem, območje desno od nje pa c_p , ki bi jih dosegli s predlaganim odmerjanjem, če se razlikuje od dejanskega.

Primer 1

Preglednica IX: Podatki o primeru 1

starost: 20 let				S-Cr: 89 $\mu\text{mol/L}$			
spol: moški				Cl-Cr: 134,9 mL/min			
telesna višina: 194 cm				trajanje hospitalizacije: 5 dni			
telesna masa: 81,5 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: na novo uvedena			
diagnoze: F60.3 sum na čustveno neuravnovešeno osebnostno motnjo, F12.1 duševne in vedenjske motnje zaradi škodljivega uživanja kanabiooidov							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
15.3.2015	23.30	300	tbl	sertralin 25 mg zvečer			
16.3.2015	8.00	300	tbl				
	20.00	300	tbl				
17.3.2015	8.00	300	tbl	sertralin 50 mg zvečer			
	20.00	300	tbl				
18.3.2015	20.00	800	tbl				
19.3.2015	20.00	1000	tbl	sertralin 100 mg zvečer			



Slika 31: Graf nihanja c_p valproata za primer 1

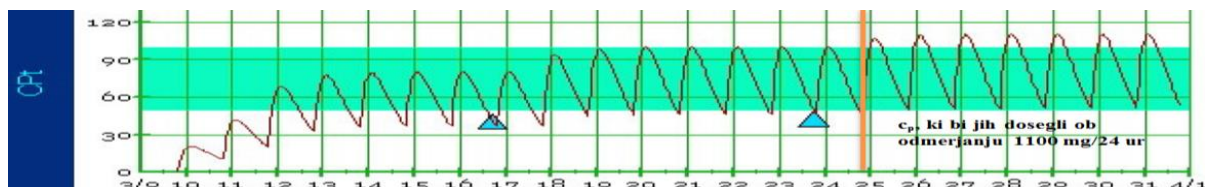
Pacient je bil 15. 3. 2015 sprejet na Oddelek za psihiatrijo UKC Maribor zaradi heteroagresivnosti in domnevne samomorilnosti. Zaradi čustvene neuravnovešenosti in impulzivnosti mu je lečeči psihiater uvedel kombinacijo antidepresiva in stabilizatorja

razpoloženja. Bolnik ni prejemal zdravilnih učinkovin, ki bi lahko vstopale v interakcijo z valproatom. Svetovali smo titracijo valproata do odmerka 1300 mg/24 ur zvečer ter odvzem krvi za meritev celokupne c_p zvečer pred aplikacijo 4. zaporednega odmerka. Lečeči psihiater je opazil dober klinični odziv že pri odmerku 1000 mg/24 ur zvečer, zato so pacienta s tem režimom odmerjanja tudi odpustili, brez opravljene meritve plazemske koncentracije. Za potrditev, ali je s tem načinom odmerjanja c_p valproata v terapevtskem območju, smo svetovali meritev celokupne plazemske koncentracije ob naslednji kontroli pri izbranem psihiatru.

Primer 2

Preglednica X: Podatki o primeru 2

starost: 66 let				S-Cr: 66 $\mu\text{mol/L}$			
spol: ženski				Cl-Cr: 53,2 mL/min			
telesna višina: 152,5 cm				trajanje hospitalizacije: 21 dni			
telesna masa: 55 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: na novo uvedena			
diagnoze: F06.34 organska mešana afektivna motnja							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
4.3.-9.3.2015		/	tbl	natrijev levotiroksinat 25 μg zjutraj perindopril 4 mg zjutraj, mirtazapin 30 mg zvečer lorazepam 3x1 mg nitrazepam 5 mg zvečer po potrebi			
9.3.2015	20.00	300	tbl	Spremembe: natrijev levotiroksinat 50 μg zjutraj, mirtazapin ukinjen. Ostala terapija ostane nespremenjena.			
10.3.2015	20.00	500	tbl	Terapija ostane nespremenjena.			
11.-16.3.2015	20.00	800	tbl			16.3.2015 ob 19.00	41,0
17.-24.3.2015	20.00	1000	tbl	Spremembe: 21. 3. natrijev levotiroksinat 25 μg zjutraj, 23. 3. postopno nižanje odmerka lorazepama, 2x1 mg. 24. 3. prejme zolpidem v enkratnem odmerku 10mg. Ostala terapija ostane nespremenjena.		23.3.2015 ob 19.00	43,0



Slika 32: Graf nihanja c_p valproata za primer 2

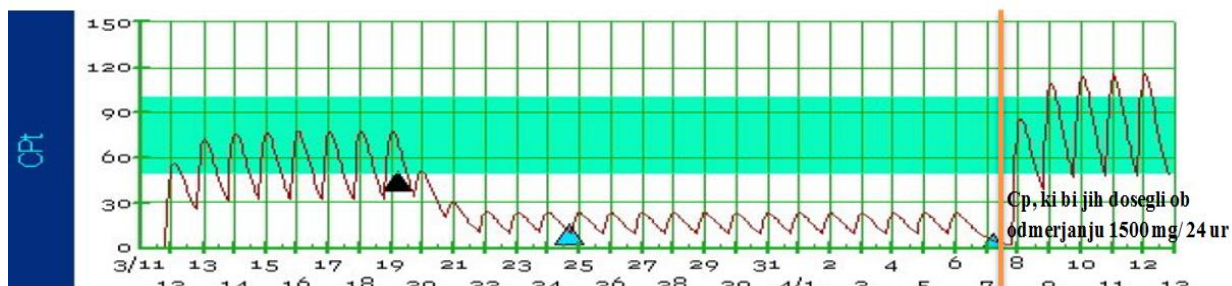
Pacientka je bila obravnavana na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor zaradi domnevno hude depresivne epizode in poskusa samomora (zaužitje večje količine ibuprofena ter perindoprila 3 dni pred sprejemom v UKC Maribor; takrat je prejela lavažo želodca).

Pacientka se dalj časa zdravi zaradi hipotiroze in arterijske hipertenzije. Zaradi heteroanamnestičnega podatka o obdobjih možne manije in depresije v pacientkini preteklosti se je lečeči psihiater odločil za ukinitvev antidepressiva mirtazapina ter uvedbo stabilizatorja razpoloženja valproata ob prehodni anksiolitični terapiji z lorazepamom. Po titraciji odmerka na 800 mg/24 ur zvečer je lečečega psihiatra zanimalo, ali je plazemska koncentracija valproata v terapevtskem območju, zato smo svetovali merjenje celokupne c_p po vzpostavitvi stacionarnega stanja ter odvzem vzorca krvi tik pred aplikacijo naslednjega odmerka. Tik pred prejetjem 6. takšnega odmerka je bil nivo valproata v krvi 41,0 $\mu\text{g/mL}$. Zaradi subterapevtske koncentracije ter nezadostnega kliničnega učinka smo svetovali dvig odmerka na 1000 mg/24 ur ter ponovno meritev celokupne c_p najhitreje zvečer pred 4. prejetim odmerkom po novem režimu. Izmerjena c_p je bila glede na referenčno območje še vedno subterapevtska, a je bil klinični odziv bolnice pri odmerjanju valproata 1000 mg/24 ur po besedah lečečega psihiatra zadovoljiv, zato smo se strinjali, da s takšnim režimom odmerjanja nadaljujejo še po odpustu. Za doseg celokupne c_p valproata tik nad 50 $\mu\text{g/mL}$ pri odmerjanju na 24 ur Kinetidex[®] predlaga povišanje odmerka na 1100 mg. Lečečega psihiatra smo opozorili na možnost vpliva valproata na višanje plazemskih koncentracij lorazepama ter s tem večjo verjetnost pojava njegovih neželenih učinkov (sedacije).

Primer 3

Preglednica XI: Podatki o primeru 3

starost: 60 let				S-Cr: 84 $\mu\text{mol/L}$			
spol: ženski				Cl-Cr: 49,6 mL/min			
telesna višina: 151,5 cm				trajanje hospitalizacije: 23 dni			
telesna masa: 56 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: že obstoječa			
diagnoze: F22.0 blodnjava motnja							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
do 18.3.2015	20.00	1000	tbl	ziprasidon (odmerni režim v popisih ni naveden)			
19.3.2015	19.00	500	tbl	Spremembe: Ziprasidon ukinjen. Uveden olanzapin 5 mg ter lorazepam 1,25+1,25+2,5 mg		7.15	44,5
20.-30. 3.2015	19.00	300	tbl	Spremembe: 20. 3. olanzapin nižajo na 2,5 mg, 23. 3. ga višajo nazaj na 5 mg zvečer, 30. 3. pa ga ukinejo . 27. 3. uvedejo paliperidon 3 mg zvečer, 30. 3. ga višajo na 6 mg zvečer. Vmes višajo odmerke lorazepama, ki ga po umiritvi bolnici aplicirajo v nižjih odmerkih – 30. 3. prejema 1,5mg zjutraj + 2,5 mg zvečer.		24. 3. 2015 ob 18.45	9,1
6.-10.4. 2015	/	ukinjen	/	Spremembe: 6. 4. paliperidon višajo na 9 mg zvečer, lorazepam pa nižajo na 1 mg zjutraj + 1,25 mg zvečer		7.4.2015 ob 7.15	3,0



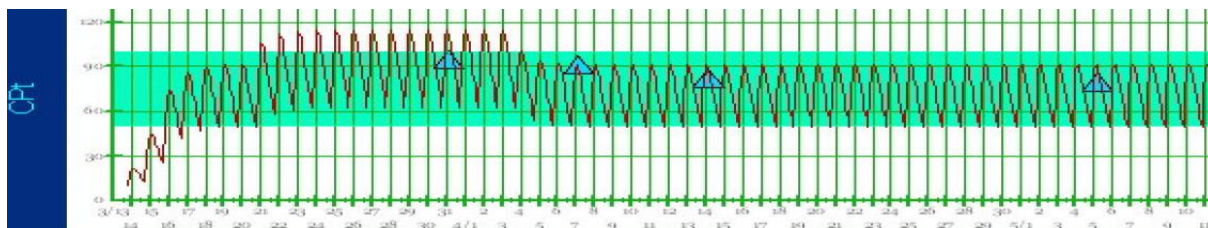
Slika 33: Graf nihanja c_p valproata za primer 3

Pacientki je bil pred hospitalizacijo predpisan valproat v odmerku 1000 mg/24 ur zvečer. Ob sprejemu na Oddelek za psihiatrijo so za preverjanje compliance zjutraj izmerili celokupno c_p valproata 44,5 $\mu\text{g/mL}$. Glede na pacientkino zgodovino nekompliance v domačem okolju ter konstantno višje celokupne c_p valproata pri enakem režimu odmerjanja v prejšnjih hospitalizacijah lahko sklepamo, da valproata ni jemala redno, ni pa popolnoma opustila terapije. Za dokončno potrditev morebitne opustitve terapije bi bilo potrebno nadaljevanje zdravljenja z valproatom v enakem odmerku – izmerjene c_p ob nadzorovanem jemanju zdravil bi bile višje kot tiste, ko bolnice pri jemanju zdravil niso nadzirali. Na oddelku za psihiatrijo so odmerek valproata nižali na 300 mg/24 ur zvečer, zaradi spremembe odmerka smo svetovali ponovno meritev c_p po vzpostavitvi novega stacionarnega stanja. Zvečer tik pred aplikacijo 5. zaporednega 300 mg odmerka je bila izmerjena celokupna c_p valproata 9,1 $\mu\text{g/mL}$, kar je močno pod spodnjo mejo referenčnega območja. Lečečega zdravnika smo opozorili, da je tak odmerek najverjetneje močno subterapevtski. Terapijo z valproatom v tako nizkem odmerku so 6. 4. ukinili. Zdravnika smo opozorili tudi na možnost interakcije valproata s preostalimi zdravili, ki jih bolnica prejema: večjo možnost pojava neželenih učinkov lorazepama (valproat lahko njegovo c_p zviša) ter možnost neučinkovitosti zdravljenja z olanzapinom (valproat njegovo c_p zniža, k dodatnemu znižanju pa pripomore pacientkino kajenje). Odmerek lorazepama je lečeči psihiater znižal zaradi prekomernega sedativnega učinka, 27. 3. pa uvedel antipsihotik paliperidon zaradi vztrajanja blodnjave simptomatike. Olanzapin je 30. 3. ukinil.

Primer 4

Preglednica XII: Podatki o primeru 4

starost: 26 let				S-Cr: 68 $\mu\text{mol/L}$			
spol: ženski				Cl-Cr: 107,6 mL/min			
telesna višina: 169 cm				trajanje hospitalizacije: 61 dni			
telesna masa: 61,5 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: na novo			
diagnoze: F30.2 manija s psihotičnimi simptomi							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
13.3.-18.3.2015	20.00	13.3.: 300 mg, 14.3.: 500 mg 15.-18.3.: 800 mg	tbl	olanzapin 10 mg zjutraj+10 mg zvečer zolpidem 10 mg zvečer ob nespečnosti lorazepam 3x10 mg		17.3.2015 ob 7.15	57,0
19.3.-2.4.2015	20.00	1000	tbl	Spremembe: 27.3. jutranji odmerek olanzapina nižajo na 5 mg. Lorazepam nižajo na 1,25+1+1,25 mg. Zolpidem ukinejo . Uvedejo apiriprazol 30 mg zjutraj.		31.3.2015 ob 7.15	94,5
3.4.-11.5.2015	20.00	800	tbl	Spremembe: 3.4. olanzapin ukinejo . Nižajo odmerek lorazepama na 2x1mg.		7.4.2015 ob 7.30	91,0
				30.4. dodatno nižajo lorazepam na 2x0,5mg ter aripiprazol na 20mg zjutraj. Od 7.5. prejema lorazepam 0,5mg le po potrebi ob vznemirjenosti.		14.4.2015 ob 7.30	82,0
						5.5.2015 ob 7.15	80,0



Slika 34: Graf nihanja c_p valproata za primer 4

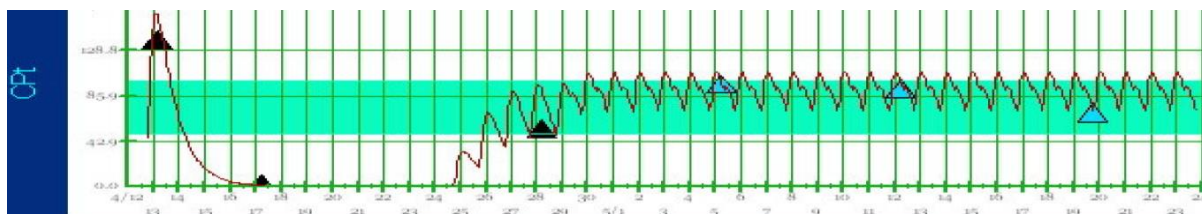
Pacientka je bila sprejeta sprejeta na Oddelek za psihiatrijo zaradi manije s psihotičnimi simptomi. Od naslednjega dne ji je lečeči zdravnik uvažal valproat do odmerka 1000 mg/24 ur zvečer. Pred vključitvijo v našo raziskavo ji je bila celokupna c_p valproata večkrat pomerjena zjutraj zaradi preverjanja compliance; 31. 3. 2015 zjutraj je c_p znašala 94,5 $\mu\text{g/mL}$, zato se je lečeči zdravnik odločil, da bo odmerek valproata nižal na 800 mg/24 ur zvečer. Ko je pacientka pričela z remisijo psihotične simptomatike, je privolila v sodelovanje v raziskavi. Glede na poprej izmerjene celokupne c_p valproata je Kinetidex[®] pokazal, da so koncentracije pri takem odmerjanju v referenčnem območju, in sicer tik nad spodnjo mejo le-tega. Za dokončno potrditev te domneve bi bilo potrebno vzorec krvi vzeti zvečer tik pred aplikacijo naslednjega odmerka valproata, kar pa po besedah lečečega zdravnika ni bilo izvedljivo, saj so pacientko premestili v dnevno hospitalno obravnavo (na Oddelku za psihiatrijo je bila le do 14.00 ure). Ker je pacientka začela prejemati terapijo z valproatom manj kot 3 mesece nazaj, smo ob nespremenjenem režimu odmerjanja glede na

protokol svetovali rutinsko merjenje celokupne c_p valproata mesečno še 2 meseca, nato pa prehod na manj pogosto merjenje c_p valproata po protokolu.

Primer 5

Preglednica XIII: Podatki o primeru 5

starost: 44 let				S-Cr: 60 $\mu\text{mol/L}$			
spol: ženski				Cl-Cr: 102,9 mL/min			
telesna višina: 170 cm				trajanje hospitalizacije: 66 dni			
telesna masa: 83,6 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: že obstoječa/na novo			
diagnoze: F25.2 shizoafektivna motnja, mešani tip, X61 stanje po poskusu samomora, namerna zastrupitev z antiepileptiki							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
12.4.2015	?	Doma zaužila 20-30 tbl, točen odmerek ni znan	tbl	haloperidildekanoat intramuskularno 150 mg na 3 tedne (prejema že dalj časa)			
13.4.-23.4.2015	/	ukinjen	/	13.4.: Lorazepam 1,25+1,25+2,5 mg zolpidem 10 mg zvečer ob nespečnosti Spremembe: 16.4.-20.4. prejema namesto lorazepama kot anksiolitik diazepam 3x10 mg, nato ga ponovno zamenjajo za lorazepam 3x2,5 mg. Uvajajo okskarbazepin do 2x600 mg		13.4.2015 ob 7.00 17.4.2015 ob 7.30	139,0 3,0
24.4.2015	20.00	500	tbl	Spremembe: do 7.5. postopoma ukinjen okskarbazepin. Poleg intramuskularnega haloperidola dobiva še peroralnega 2+2+5 mg. Uvedejo kvetiapin s podaljšanim sproščanjem ter ga titrirajo do odmerka 600 mg zvečer. Diazepam zamenjajo s klonazepamom 4x2 mg in dnevni odmerek počasi manjšajo. 12.5. zaradi nespečnosti uvedejo promazin 100 mg zvečer ter tradozon 150 mg zvečer. 25.5. namesto haloperidola uvedejo paliperidon in ga titrirajo do odmerka 6 mg zvečer			
25.4.2015	20.00	900	tbl				
26.4.-28.4.2015	20.00	1000	tbl			28.4.2015 ob 7.30	55,0
29.4.-27.5.2015	8.00, 21.00	300 zjutraj, 900 zvečer	tbl			5.5.2015 ob 7.30 12.5.2015 ob 7.15 19.5.2015 ob 19.00	97,0 93,0 70,0
od 28.5.2015	/	ukinjen	/	Popolna ukinitvev terapije; prejema le fiziološko raztopino ter 5 % raztopino glukoze intravenozno ter po potrebi klometiazol na 3 ure zaradi preboja produktivne psihološke simptomatike po izpiranju celotne terapije. Ko se pacientkino stanje izboljša, ji uvedejo paliperidon 3 mg zjutraj in 6 mg zvečer, aripiprazol 2x15mg, litijev karbonat 2x300 mg, alprazolam 3x2 mg, nitrazepam 5 mg ter tradozon 150 mg zvečer ob nespečnosti.			



Slika 35: Graf nihanja c_p valproata za primer 5

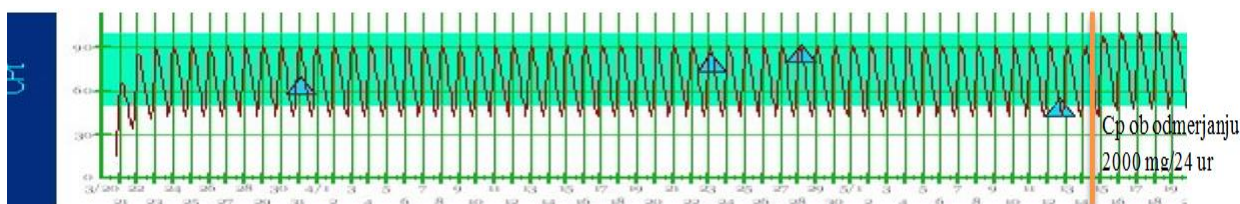
Pacientka je pred hospitalizacijo prejela 1200 mg valproata/24 ur. Hospitalizirali so jo po poskusu samomora z zaužitjem večje količine tablet valproata, zato je ob sprejemu

prejela lavažo želodca. Terapijo z valproatom so ji začasno ukinili ter jo zamenjali z okskarbazepinom. Zaradi nezadostnega kliničnega učinka so stabilizator razpoloženja zamenjali nazaj na valproat. Od ponovne uvedbe so večkrat pomerili njegovo c_p zaradi zgodovine slabe compliance pri pacientki. Komplianco so želeli preveriti tudi po vključitvi v raziskavo. Vzorec je bil odvzet v torek zvečer (2 dni po vrnitvi pacientke iz vikend izhoda) tik pred prejemom naslednjega odmerka. Iz izmerjene celokupne c_p valproata smo sklepali na dobro complianco, saj bi ob nerednem jemanju zdravila c_p bila bistveno nižja. Lečečemu zdravniku smo ob nespremenjenem režimu odmerjanja ter odsotnosti drugih indikacij za meritev celokupne c_p valproata po protokolu svetovali ponovno meritev čez en mesec, tik pred aplikacijo večjega večernega odmerka, da dobimo podatek o pravi c_{min} . Ker smo v predhodnih pogovorih z zdravniki Oddelka za psihiatrijo izvedeli, da ob odpustu pacientom dvakrat dnevno odmerjanje valproata velikokrat spremenijo na odmerjanje enkrat na dan z istim celokupnim odmerkom, smo svetovali, da se v tem primeru po vzpostavitvi stacionarnega stanja ponovno pomeri celokupna c_p za določitev nove c_{min} , čeprav Kinetidex® kaže, da bi tudi ob spremenjenem režimu c_p bila v okviru referenčnih vrednosti. Do ponovne meritve ni prišlo, saj je pri pacientki prišlo do pojava zaspanosti, dizatrije, zmedenosti in upočasnenosti, zaradi česar se je lečeči zdravnik odločil popolnoma ukiniti dosedanje terapijo in jo kasneje spremeniti. Pri tem procesu se je odločil, da bo za stabilizacijo razpoloženja namesto valproata predpisal litijev karbonat.

Primer 6

Preglednica XIV: Podatki o primeru 6

starost: 34 let				S-Cr: 61 $\mu\text{mol/L}$			
spol: moški				Cl-Cr: 160,7 mL/min			
telesna višina: 181 cm				trajanje hospitalizacije: 1073 dni			
telesna masa: 108,5 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: že obstoječa			
diagnoze: F20.0 paranoidna shizofrenija							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
do 19.3.2015	8.00, 21.00	800 mg zjutraj, 1000 mg zvečer	tbl	Paliperidon 6 mg zvečer, aripiprazol 20 mg zjutraj, zolpidem 5 mg zvečer ob nespečnosti		31.3.2015 ob 7.30	63,7
od 20.3.2015	21.00	1800 mg	tbl			23.4.2015 ob 7.15	80,0
						28.4.2015 ob 7.15	86,0
						12.5.2015 ob 18.00	49,0



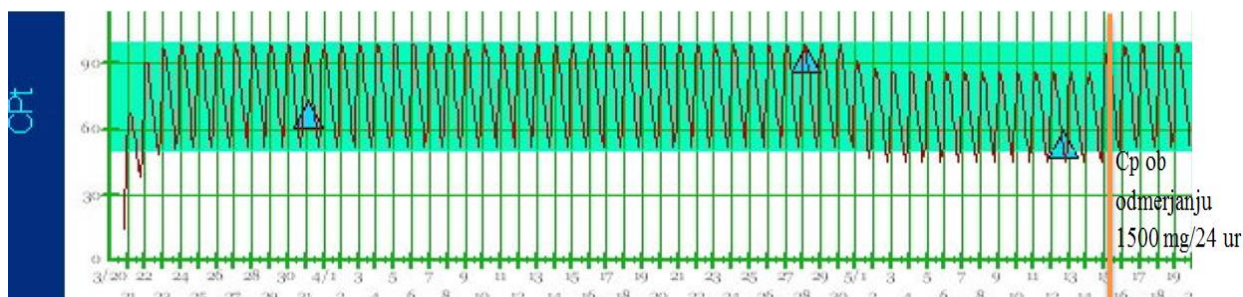
Slika 36: Graf nihanja c_p valproata za primer 6

Pacient je bil leta 2012 sprejet na oddelek z diagnozo paranoidna shizofrenija. Tekom dolgotrajne hospitalizacije je prejemal različne antipsihotike (olanzapin, klozapin, paliperidon), sertralin, propranolol in zolpidem. Sedaj je stabiliziran na dvotirni antipsihotični terapiji z aripiprazolom in paliperidonom. Kmalu po pričetku hospitalizacije so mu uvedli valproat, ki ga je od marca 2015 prejemal v odmerku 1800 mg/24 ur zvečer ob 21. Po protokolu je potrebno spremljati celokupne c_p valproata mesečno prve tri mesece po spremembi odmerka, zato smo po vključitvi pacienta v raziskavo maja 2015 predlagali meritev celokupne c_p proti koncu meseca. Zvečer pred naslednjim odmerkom 12.5.2015 je bila izmerjena celokupna c_p valproata 49,0 µg/mL, predvideni c_{min} za bolnika pri takem režimu odmerjanja pa je znašal okoli 40 µg/mL. Za doseg referenčnega območja bi bilo potrebno odmerek zvišati na 2000 mg/24 ur. Zaradi dobrega kliničnega odziva pri tem odmerku se zdravnik za zvišanje ni odločil, zato smo svetovali odvzem krvi za naslednjo kontrolo c_p čez en mesec zvečer tik pred naslednjim odmerkom. Po tej meritvi bo rutinsko merjenje c_p valproata potrebno le vsakih 6 mesecev. Bolnik je bil 13.5.2015 premeščen v nadaljnjo oskrbo v posebni socialno varstveni zavod, kamor je bilo posredovano tudi priporočilo o nadaljnjem spremljanju celokupnih c_p valproata.

Primer 7

Preglednica XV: Podatki o primeru 7

starost: 35 let				S-Cr: 59 μ mol/L			
spol: moški				Cl-Cr: 144,4 mL/min			
telesna višina: 170 cm				trajanje hospitalizacije: >1200 dni (hospitalizacija še traja)			
telesna masa: 82 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: že obstoječa			
diagnoze: F25.2 shizoafektivna motnja, mešani tip							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c _p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat (μg/mL)
do 30.4.2015	21.00	1500	tbl	flufenazindekanoat intramuskularno 75 mg na 3 tedne, flufenazin 1mg zjutraj + 1 mg zvečer, olanzapin (orodisperzibilne tablete) 20 mg zvečer, biperiden 2x1 mg, flurazepam 15 mg zvečer ob nespečnosti		31.3.2015 ob 7.15	66,9
od 30.4.2015	21.00	1300	tbl			28.4.2015 ob 7.15	92,0
						12.5.2015 ob 18.00	53,0
						15.6.2015 ob 18.00	52,0



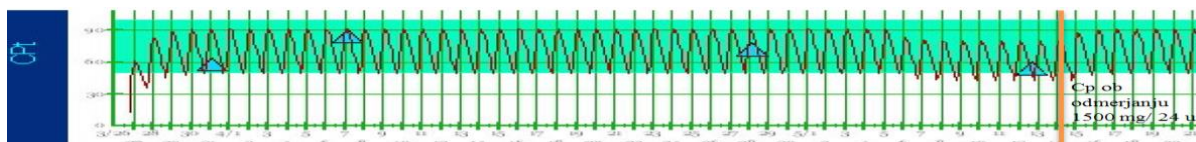
Slika 37: Graf nihanja c_p valproata za primer 7

Pacient je bil leta 2011 sprejet na oddelek z diagnozo paranoidna shizofrenija. Tekom celotne hospitalizacije prejema ustaljeno antipsihotično terapijo ter valproat v odmerku 1500 mg/24 ur zvečer. Zaradi zjutraj pomejane celokupne c_p valproata 92,0 µg/mL je 30.4.2015 lečeči zdravnik odmerak valproata nižal na 1300 mg/24 ur zvečer. Po vključitvi v raziskavo smo predlagali meritev celokupne c_p valproata po vzpostavitvi novega stacionarnega stanja po nižanju odmerka, in sicer zvečer pred aplikacijo naslednjega odmerka. Izmerjena koncentracija ob 18.00 je bila 53,0 µg/mL, simulacija v Kinetidex[®]-u pa kaže, da se c_{min} ob 21.00 gibljejo okoli 45 µg/mL. Za doseg referenčnega območja smo predlagali dvig odmerka nazaj na 1500 mg, lečečemu zdravniku pa razložili, da prejšnje nižanje odmerka ne bi bilo potrebno, saj je bila razmeroma visoka c_p (92 µg/mL) izmerjena v času bližje c_{max} kot c_{min} . Zaradi dokaj dobrega kliničnega odziva pri odmerjanju 1300 mg/24 ur smo se dogovorili, da odmerka zaenkrat ne spreminjamo. Ob nespremenjenem odmerjanju smo svetovali naslednjo rutinsko kontrolo celokupne c_p valproata čez 1 mesec ob odsotnosti drugih indikacij. Čez en mesec je bila ob isti uri izmerjena koncentracija 52,0 µg/mL, kar je ponovno pomenilo, da je dejanska c_{min} pod spodnjo mejo referenčnega območja, lečeči zdravnik pa s kliničnim odzivom ni bil popolnoma zadovoljen, zato smo ponovno predlagali višanje odmerka valproata na 1500 mg zvečer. Predlog je bil tokrat sprejet, klinični odziv je bil primeren, pacient pa je imel c_p valproata v referenčnem območju.

Primer 8

Preglednica XVI: Podatki o primeru 8

starost: 42 let				S-Cr: 78 $\mu\text{mol/L}$			
spol: <i>moški</i>				Cl-Cr: 102,0 mL/min			
telesna višina: 171 cm				trajanje hospitalizacije: >365 dni			
telesna masa: 79,5 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: <i>že obstoječa</i>			
diagnoze: F43.2 prilagoditvena motnja, F60.2 disocialna osebnostna motnja, F10.2 sindrom odvisnost od alkohola							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
do 22.4.2015	21.00	1300	tbl	kvetiapin 3x150 mg mirtazapin 45 mg zvečer venlafaksin 300 mg zjutraj esomeprazol 40 mg zjutraj na tešče		31.3.2015 ob 7.30	57,6
22.4.-4.5.2015	21.00	1500	tbl	Spremembe: 30.4. kvetiapin 400 mg zvečer v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, 24.5.-18.5.2015 prejema folno kislino 5 mg zjutraj zaradi nadomeščanja folatov. 23.4.-4.5.2015		7.4.2015 ob 7.00	85,0
						28.4.2015 ob 7.15	72,0
od 5.5.2015	21.00	1300	tbl	Prejme tudi amoksisicilin 875 mg s klavulansko kislino 125 mg na 12 ur zaradi infekcije in vnetja obzobnega tkiva.		12.5.2015 ob 18.00	54,0



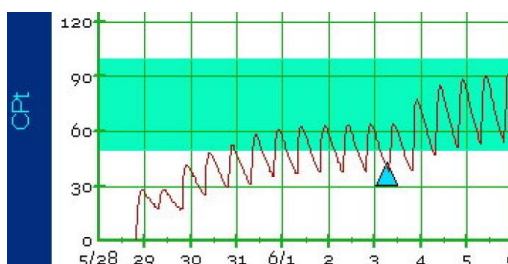
Slika 38: Graf nihanja c_p valproata za primer 8

Pacient je tekom dolgotrajne hospitalizacije prejemal ustaljeno terapijo, pred vključitvijo v raziskavo pa mu je bil uveden amoksisicilin s klavulansko kislino za zdravljenje okužbe ter folna kislina zaradi znižanih vrednosti folatov v krvi. Zaradi rahlo povišanih jetrnih encimov in suma na hepatopatijo so odmerek valproata manjšali iz 1500 na 1300 mg/24 ur zvečer. Po vzpostavitvi novega stacionarnega stanja smo predlagali meritev celokupne c_p valproata zvečer tik pred aplikacijo naslednjega odmerka ter spremljanje klinične slike pacienta in ponovno meritev jetrnih encimov. Vrednosti jetrnih encimov so se normalizirale, ob 18.00 uri pa je celokupna c_p valproata znašala 54,0 $\mu\text{g/mL}$. Simulacija v Kinetidex[®]-u pa kaže, da se $c_{\min}$ ob 21.00 gibljejo okoli 45 $\mu\text{g/mL}$. Sum na hepatopatijo je bil ovržen, zato valproata (ali drugih potencialno hepatotoksičnih učinkovin) ni bilo potrebno ukiniti. Za dvig celokupne c_p valproata nazaj do referenčnega območja bi bilo potrebno odmerek povišati na 1500 mg/24 ur, za kar smo se tudi odločili ob naslednji kontroli celokupne c_p valproata po 1 mesecu (ob 18.00 uri je takrat vrednost valproata znašala 47,0 $\mu\text{g/mL}$) in dosegli ustrezen odziv. Ponovno rutinsko meritev celokupne c_p valproata smo po protokolu svetovali čez 1 mesec.

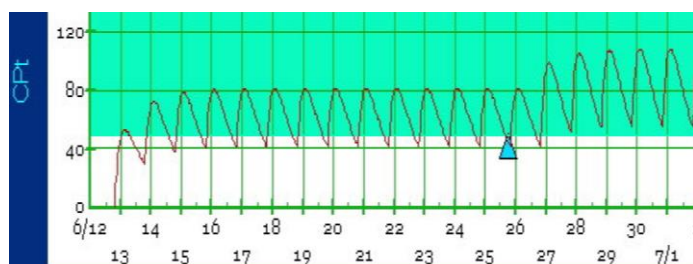
Primer 9

Preglednica XVII: Podatki o primeru 9

starost: 27 let				S-Cr: 52 $\mu\text{mol/L}$			
spol: ženski				Cl-Cr: 110,1 mL/min			
telesna višina: 150 cm				trajanje hospitalizacije: >40 dni			
telesna masa: 55 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: na novo			
diagnoze: F60.31 čustveno neuravnovešena osebnostna motnja, mejni (borderline) tip							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
21.5.-27.5.2015	x	x	x	Okskarbazepin 300 mg zjutraj+300 mg zvečer, paroksetin 40 mg, kvetiapin 200 mg zvečer, lorazepam trikrat dnevno po 1,25 mg.			
28.5.2015	20.00	300	gtt	Spremembe: ukinejo karbamazepin in kvetiapin. Titrirajo paliperidon do odmerka 9 mg zvečer, nato preidejo na intramuskularno depo obliko paliperidona v odmerku 100 mg/4 tedne. Lorazepam tekom hospitalizacije nižajo do odmerka 1,25 mg zvečer.			
29.5.2015	8.00, 20.00	150 zjutraj, 300 zvečer	gtt				
30.5.2015	8.00, 20.00	300 zjutraj, 300 zvečer	gtt				
31.5.-2.6.2015	8.00, 20.00	350 zjutraj, 350 zvečer	gtt				
3.6.2015	8.00, 20.00	350 zjutraj, 500 zvečer	gtt			3.6. ob 7.50	37
4.6.2015	8.00, 20.00	500 zjutraj, 500 zvečer	gtt				
5.6.-11.6.2015	8.00, 20.00	500 zjutraj, 500 zvečer	tbl			8.6. ob 8.10	96
12.6.2015	8.00, 20.00	500 zjutraj, 500 zvečer	tbl				
13.6.-25.6.2015	20.00	600	tbl		25.6. ob 19.30	42	
od 26.6.2015	20.00	800	tbl				



Slika 40: Graf nihanja c_p valproata za primer 9 (peroralne kapljice)



Slika 39: Graf nihanja c_p valproata za primer 9 (tablete s podaljšanim sproščanjem)

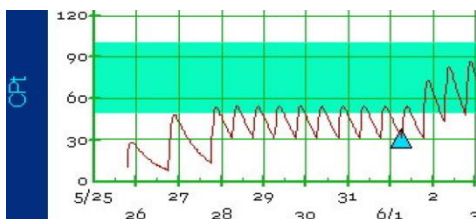
Zaradi jezavosti in nastrojenosti pacientke se je lečeči zdravnik tekom zdravljenja odločil za spremembo prejšnjega antipsihotika kvetiapina za paliperidon ter menjavo stabilizatorja razpoloženja okskarbazepina za valproat, ki so ga uvažali v obliki peroralnih kapljic. Sprva smo predlagali titracijo odmerka na 350 mg/12 ur ter svetovali meritev c_p tik pred jutranjim odmerkom po vzpostavitvi stacionarnega stanja. Ker klinični odziv še ni bil zadosten in je celokupna c_p valproata bila pod spodnjo mejo referenčnega območja, smo svetovali dvig

odmerka na 500 mg/12 ur. Po vzpostavitvi novega stacionarnega stanja je bil $c_{\min}$ blizu zgornje meje referenčnega območja, zato smo predlagali prehod na manjši odmerek tablet s podaljšanim sproščanjem. Pri odmerjanju 600 mg/24 ur zvečer je bila tik pred aplikacijo naslednjega odmerka po vzpostavitvi novega stacionarnega stanja c_p 42 $\mu\text{g/mL}$, zato smo svetovali dvig odmerka na 800 mg/24 ur, zvečer. Pri tem odmerjanju je pacientka dosegla ustrezen klinični odziv, vrednost c_p valproata pa je bila predvidoma v okviru referenčnih vrednosti.

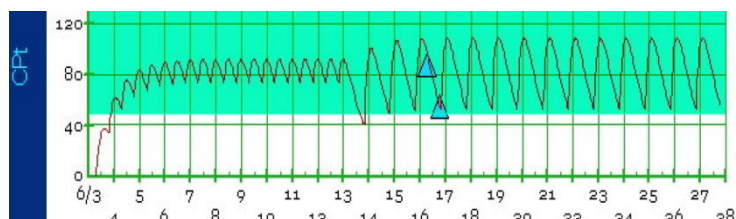
Primer 10

Preglednica XVIII: Podatki o primeru 10

starost: 51 let				S-Cr: 68 $\mu\text{mol/L}$			
spol: ženski				Cl-Cr: 64,1 mL/min			
telesna višina: 162 cm				trajanje hospitalizacije: 38 dni			
telesna masa: 46,9 kg				Terapija z valproatom/valprojsko kislino: na novo			
diagnoze: F31.9 bipolarna afektivna motnja, neopredeljena							
Odmerjanje valproata/valprojske kisline				Sočasna terapija z zdravili		Merjenje celokupnih c_p valproata	
datum	ura	odmerek (mg)	FO	zdravilne učinkovine + odmerni režim		ura odvzema krvi	S-valproat ($\mu\text{g/mL}$)
25.5.2015	20.00	300	gtt	Ob sprejemu 19.5.2015: haloperidol 3x5 mg, diazepam 3x5 mg ter biperidenijev laktat 5 mg zjutraj (vse intramuskularno). To terapijo ukinejo 26.5.; uvedejo haloperidol tablete 3x7 mg ter lorazepam 1,25 mg zjutraj, 1,25 mg opoldne in 2,5 mg zvečer. Hkrati uvajajo olanzapin do odmerka 20 mg zvečer. Bolnica prejema dodatek enteralne prehrane zaradi nizke telesne mase.			
26.5.-27.5.2015	20.00	450	gtt				
28.5.-31.5.2015	8.00, 20.00	300 zjutraj, 300 zvečer	gtt				
1.6.-2.6.2015	8.00, 20.00	500 zjutraj, 500 zvečer	gtt	Peroralni olanzapin zamenjajo za intramuskularno aplikacijo suspenzije olanzapina s podaljšanim sproščanjem (405 mg/4 tedne), dodajo biperiden, odmerek haloperidola pa počasi zmanjšujejo do 10 mg zvečer. Promazin ter klonetiazol proti koncu hospitalizacije ukinejo.		1.6.2015 ob 7.00	31,0
3.6.-12.6.2015	8.00, 20.00	500 zjutraj, 500 zvečer	tbl			5.6.2015 ob 7.00	67,0
od 13.6.2015	20.00	1000	tbl			16.6.2015 ob 7.30	88,0
						16.6.2015 ob 19.00	55



Slika 41: Graf nihanja c_p valproata za primer 10 (peroralne kapljice)



Slika 42: Graf nihanja c_p valproata za primer 10 (tablete s podaljšanim sproščanjem)

Pacientka je bila sprejeta na oddelek zaradi poslabšanja bipolarnе afektivne motnje po samovoljnem prenehanju jemanja zdravil. Zaradi otežkočenega požiranja so se odločili za uvedbo valproata v obliki peroralnih kapljic, ki so jih začeli uvajati prvi dan 300 mg zvečer, nato naslednja dva dni 450 mg zvečer. Svetovali smo prehod na odmerjanje dvakrat na dan ter titracijo odmerka na 300 mg zjutraj in 300 mg zvečer, saj je Kinetidex[®] brez pomerjene c_p kazal, da bi s tem odmerjanjem pri bolnici s tako nizko telesno maso dosegli referenčno območje. Ker je pacientka prejemale dvakrat dnevno enak odmerek valproata in je vseeno, pred katerim odmerkom se vzorec odvzame, smo svetovali odvzem za kontrolo c_p zjutraj pred aplikacijo odmerka (po vzpostavitvi stacionarnega stanja). Izmerjena c_p je bila precej nižja od spodnje meje referenčnega območja, klinični odziv pa ni bil zadosten. Pri tej bolnici so farmakokinetični parametri najbrž precej odstopali od povprečja, saj je računalniški program po prilagajanju krivulje na izmerjeno c_p pokazal, da bo pri bolnici doseženo terapevtsko območje šele, ko bo odmerek povišan na 500 mg valproata zjutraj ter 500 mg zvečer. Tak dvig odmerka smo tudi svetovali, pacientki se je razpoloženje počasi stabiliziralo. Požiranje več ni bilo otežkočeno, zato smo se pri bolnici odločili za prehod iz aplikacije peroralnih kapljic na aplikacijo tablet s podaljšanim sproščanjem v istem odmerku. Po prehodu na drugo farmacevtsko obliko smo ponovno svetovali meritev c_p pred aplikacijo jutranjega odmerka, ki je znašala 67 $\mu\text{g/mL}$. Ta $c_{\min}$ je bil nekoliko višji od $c_{\min}$, ki se je pojavil pri aplikaciji peroralnih kapljic, kar je bilo tudi pričakovano, saj je pri tabletah s podaljšanim sproščanjem nihanje med $c_{\max}$ in $c_{\min}$ praviloma manjše kot pri farmacevtskih oblikah brez prirejenega sproščanja. Zaradi vzdrževanja pacientkine dobre compliance je bilo lečečemu zdravniku v interesu preiti na enkrat dnevno odmerjanje valproata, zato smo prešli na odmerjanje 1000 mg na 24 ur, zvečer. Zaradi spremembe odmernega intervala smo po vzpostavitvi stacionarnega stanja svetovali meritev c_p valproata zvečer tik pred aplikacijo naslednjega odmerka. Ta vzorec je bil odvzet ob 19.00 (eno uro, preden pacientka prejme valproat) z izmerjeno c_p 55 $\mu\text{g/mL}$, po pomoti pa so vzorec predhodno odvzeli tudi istega jutra ob 7.30, ko je c_p znašala 88 $\mu\text{g/mL}$. Tu smo imeli priložnost videti, da je nihanje c_p valproata tekom odmernega intervala pri pacientki precejšnje, $c_{\min}$ pri odmerjanju tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan pa je bila kot pričakovano manjša kot pri odmerjanju dvakrat na dan, a je bila vseeno v terapevtskem območju, pri pacientki pa smo dosegli dober klinični učinek.

5 RAZPRAVA

5.1 RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA

Ustreznost indikacije za merjenje

V retrospektivnem delu raziskave smo ugotovili, da Oddelek za psihiatrijo naroči velik delež meritev celokupne c_p valproata, ki jih opravi Oddelek za laboratorijsko diagnostiko UKC Maribor. V našem vzorcu sta bili dve tretjini meritev opravljeni za preverjanje compliance. Ta podatek ne preseneča, saj je nasplošno complianca v populaciji bolnikov s psihiatričnimi boleznimi slaba, na kar kažejo tudi podatki iz retrospektivnega dela naše raziskave, kjer je bilo nekompliantnih od 25 % bolnikov v stratumu 1 do več kot 50 % v stratumu 3. Kljub temu je smiselnost zelo pogostega *rutinskega* preverjanja compliance z merjenjem celokupne c_p valproata vprašljiva. Rutinsko tedensko merjenje celokupne c_p valproata vsak torek zaradi preverjanja compliance je smiselno nadomestiti z merjenjem takrat, kadar se pojavi utemeljen sum na neredno jemanje zdravil (npr. po vikend izhodu pacienta v domače okolje, sploh takrat, kadar bolnik tekom bolnišničnega zdravljenja ne kaže naklonjenosti rednemu jemanju zdravil). V takem primeru je tudi smiselno, da se vzorec odvzame isti dan, ko se bolnik vrne iz vikend izhoda, saj se potencialna nekomplianca lažje oceni takoj po prenehanju jemanja terapije kot pa takrat, ko je nekaj odmerkov valproata že zaužil pod nadzorom medicinskega osebja.

21 % meritev je bilo izvedenih po spremembi odmerka, 7 % po uvedbi valproata ter preostali majhen delež po spremembi odmernega intervala ali farmacevske oblike. Vse naštetu predstavlja ustrezno indikacijo za meritev celokupne c_p valproata. Pri teh indikacijah za merjenje je potrebno meritev izvesti po vzpostavitvi stacionarnega stanja, saj lahko šele takrat ustrezno ocenimo, če je celokupna c_p valproata pri tem načinu odmerjanja znotraj referenčnega območja.

Pri večini odvzetih vzorcev iz retrospektivnega dela raziskave je bila zraven celokupne c_p valproata pomejena še krvna koncentracija amoniaka, aktivnost jetrnih encimov ter opravljena diferencialna krvna slika. Rutinsko tedensko merjenje teh vrednosti je nesmiselno, zato smo v protokol dodali tudi laboratorijske preiskave, ki jih je potrebno opraviti pri bolnikih, ki se zdravijo z valproatom ter časovne posledke, v katerih se morajo rutinsko te preiskave opraviti. Merjenje koncentracije amoniaka je pri pacientih, ki se zdravijo z valproatom, indicirano takrat, kadar sumimo na motnje v ciklu sečne kisline. Ob naročanju preiskav je potrebno upoštevati tudi zdravila (npr. antipsihotike), ki jih pacient

sočasno prejema ter preiskave, ki jih je potrebno opraviti pri uporabi teh zdravil in časovna obdobja izvajanja preiskav.

Ustreznost meritve glede na vzpostavljenost stacionarnega stanja

Večina meritev (skoraj 90 %) je bila glede na vzpostavljenost stacionarnega stanja ustrezno odvzeta. Zdravniki se sedaj zavedajo pomembnosti odvzema vzorca po vzpostavitvi stacionarnega stanja, k ustreznosti meritev glede na ta kriterij pa verjetno pripomore tudi to, da ima valproat takšno razpolovno dobo, da se stacionarno stanje relativno hitro vzpostavi. Le majhen delež meritev je bil opravljen pred vzpostavitvijo novega stacionarnega stanja – 1 dan ali dva dni po spremembi odmerka, odmernega intervala ali farmacevtske oblike.

Ustreznost meritev glede na c_{min}

Drugače se je izkazalo glede ustreznosti časa odvzema vzorca tekom dneva ob c_{min} . Skoraj tričetrt meritev ni bilo izvedenih ob c_{min} (tik pred aplikacijo naslednjega odmerka), ampak manj kot 12 ur po prejemu zadnjega odmerka valproata pri odmerjanju enkrat na dan. Zgolj 29 % meritev je bilo izvedenih tik pred aplikacijo naslednjega odmerka ob c_{min} . Pri teh je bilo kar 96 od 136 meritev izvedenih ob c_{min} , ki se pojavi pri dvakrat dnevnem odmerjanju valproata po aplikaciji večjega odmerka, podatek o pravem c_{min} pa je ostal neznan. Pri preostalih časovno pravih meritvah je vzorec bil odvzet zjutraj tik pred aplikacijo naslednjega odmerka pri pacientih, ki so valproat prejeli dvakrat dnevno v enakem deljenem odmerku (npr. 500 mg na 12 ur), v redkih primerih pa je bil pacient, ki je valproat prejel enkrat dnevno zvečer že pred pričetkom hospitalizacije, sprejet na oddelek v večernih urah, zato so mu ob sprejemu naključno odvzeli vzorec krvi za meritev celokupne c_p valproata za preverjanje compliance približno takrat, kadar bi se predvidoma naj pojavil c_{min} . Ti rezultati kažejo, da so se v vsakdanji klinični praksi premalo zavedali velike pomembnosti časa odvzema vzorca ter vpliva le-tega na rezultat opravljene meritve. V vsakdanji klinični praksi so bili odvzeti vzorcev za spremljanje celokupne c_p valproata opravljeni zjutraj, ne glede na to, kdaj tekom dneva je pacient prejel zdravilo z valproatom. Odvzeti vzorcev za merjenje celokupne c_p valproata pri pacientih, ki so valproat prejeli že pred hospitalizacijo, so bili večinoma opravljeni takoj po sprejemu, ne glede na to, ob kateri uri je bil pacient sprejet na oddelek.

Izmerjene vrednosti celokupne c_p valproata

Izmerjena vrednost celokupne c_p valproata je bila pri četrtini meritev pod spodnjo mejo referenčnega območja ($<50 \mu\text{g/mL}$). Količina rezultatov s tako nizko izmerjeno vrednostjo je morda velika zaradi velikega števila meritev, ki so bile izvedene ob sprejemu bolnikov, ki pred hospitalizacijo vaproata niso redno jemali ali pa so jemanje popolnoma opustili in so zato imeli znižane vrednosti valproata v krvi. Med te meritve spadajo tudi tiste, ko so pacientom po titraciji pomerili celokupno c_p valproata in ugotovili, da koncentracije še vedno niso dovolj visoke in bo potrebno nadaljnje višanje odmerka dokler ne dosežejo intervala referenčnih vrednosti.

Skoraj polovica preostalih izmerjenih vrednosti se nahaja v spodnji polovici intervala referenčnih vrednosti (23 % vseh izmerjenih vrednosti je bilo v območju $50\text{--}59,9 \mu\text{g/mL}$ ter enak delež v območju $60\text{--}69,9 \mu\text{g/mL}$). Glede na to, da je večina meritev celokupne c_p valproata bila opravljena daleč od dejanskega $c_{\min}$, obstaja velika verjetnost, da je bila dejanska $c_{\min}$ (ki se je pri pacientih, ki so terapijo z valproatom prejeli zvečer okoli 20.00, meritev celokupne c_p pa je bila izvedena zjutraj 7.00–8.00, pojavila po približno 12–13 urah od opravljene meritve) pod spodnjo mejo referenčnega območja. Ta sklep potrjujejo tudi simulacije, izvedene v Kinetidex[®]-u, ki so pri veliko pacientih iz retrospektivnega dela raziskave pokazale padec $c_{\min}$ valproata pod spodnjo mejo referenčnega območja. Podatka o tem, ali je bil klinični odziv pacientov s $c_{\min}$ valproata pod spodnjo mejo referenčnega območja optimalen, iz medicinske dokumentacije žal nismo uspeli pridobiti.

Preostala četrtina pacientov je imela izmerjeno c_p valproata nad $70 \mu\text{g/mL}$, odstotek meritev z določeno vrednostjo pa se niža proti zgornji meji referenčnega intervala. Tako je bilo v vzorcu 14 % meritev s celokupno c_p valproata $70\text{--}79,9 \mu\text{g/mL}$, 9 % s c_p $80\text{--}89,9 \mu\text{g/mL}$ ter 3 % s c_p $90\text{--}100 \mu\text{g/mL}$. Le pri 2 % meritev je bila izmerjena c_p višja od $100 \mu\text{g/mL}$, pri teh pa verjetno ni šlo za preseg referenčnega območja, saj so se dejanske $c_{\min}$ gibale nižje in so bile v okviru referenčnih vrednosti. Odmerek je bil znižan vsem pacientom, katerim so pomerili celokupno c_p valproata nad $100 \mu\text{g/mL}$.

Opazili smo, da je bil odmerek valproata velikokrat znižan, ko je bila izmerjena c_p v zgornji polovici referenčnega območja ter stremenje zdravnikov k doseganju c_p , ki so na domnevno spodnji polovici referenčnega območja. Pri teh so dejanske $c_{\min}$ v večini primerov bile pod spodnjo mejo referenčnega območja.

Primerjava stratumov 1, 2 in 3

Paciente smo v stratumih razdelili glede na število opravljenih meritev tekom hospitalizacije v obdobju 1. 10. 2013-3. 12. 2014, zato ni presenetljivo, da število opravljenih meritev v stratumih narašča od 47 v stratumu 1 preko 120 v stratumu 2 do 318 opravljenih meritev v stratumu 3, prav tako pa narašča povprečno število opravljenih meritev na pacienta (manj kot 2 na pacienta v stratumu 1, 5 v stratumu 2 ter 13 v stratumu 3).

Povprečna ležalna doba na Oddelku za psihiatrijo je ena izmed najdaljših ležalnih dob vseh oddelkov UKC Maribor. Stratumi se razlikujejo glede na povprečno celokupno trajanje hospitalizacij na pacienta, in sicer povprečno trajanje hospitalizacij narašča od stratumu 1, kjer ta doba znaša 35 dni, do stratumu 3, kjer znaša 135 dni. V stratumu 2 ta doba znaša 50 dni. Vpliv na višje povprečno število meritev na pacienta v stratumu 3 ima lahko rutinsko tedensko merjenje c_p valproata za preverjanje compliance, saj se takšna meritev izvede večkrat, če je bolnik hospitaliziran dlje.

Od stratumu 1 do 3 se povečuje delež nekompliantnih bolnikov od četrte v stratumu 1 do več kot polovice v stratumu 3. Delež nekompliantnih bolnikov v stratumu 2 je bil 42 %. Morda so se v stratumu 3 nahajali bolj zahtevni bolniki, ki so v domačem okolju večkrat opustili jemanje zdravil, kar je posledično privedlo do več daljših hospitalizacij, zahtevnejše obravnave bolnikov in zahtevnejšega ter dolgotrajnejšega urejanja zdravljenja z zdravili.

V vseh stratumih so bili bolniki, ki so imeli ob valproatu sočasno predpisano še zdravilno učinkovino, ki lahko vpliva na c_p valproata ali pa lahko valproat vpliva na njeno c_p . Izmed učinkovin, ki lahko vplivajo na c_p valproata, je bil v vseh stratumih najpogosteje predpisan promazin, sledila pa sta mu topiramat in risperidon. Klorpromazin in promazin lahko zvišata c_p valproata. Ta interakcija je v podatkovni bazi Lexicomp označena kot interakcija kategorije C, kar pomeni, da je terapijo potrebno spremljati, sočasna uporaba obeh zdravil pa ne zahteva takojšnje spremembe terapije, ampak je terapijo potrebno prilagoditi le v redkih primerih. V isto kategorijo spadata tudi interakciji med valproatom in risperidonom oziroma topiramatom, poleg potencialnega zvišanja c_p valproata pa sočasno zdravljenje s topiramatom poveča tveganje za pojav hiperamoniemije. Izmed sočasno predpisanih zdravil, katerim lahko valproat spremeni c_p , je v vseh stratumih bil najpogosteje predpisan lorazepam. Valproat lahko njegovo c_p poviša za do 50 %, zato se lahko bolj pogosto pojavijo neželeni učinki zdravljenja z lorazepamom. V dokumentaciji pacientov,

vključenih v retrospektivni del študije, smo nekajkrat zasledili nižanje odmerkov lorazepamoma prav zaradi prekomerne sedacije, ki bi lahko bila tudi posledica izraženosti interakcije med valproatom in lorazepamom. Kljub slabemu poznavanju te interakcije v vsakdanji klinični praksi pa je poznavanje interakcije med valproatom in lamotriginom dobro. Valproat lahko poveča toksične učinke lamotrigina ter poveča njegovo c_p . Priporočljiva je uporaba 50 % nižjega odmerka lamotrigina kot običajno, česar so se pri sočasnem predpisovanju obeh učinkovin v retrospektivnem delu raziskave zdravniki tudi zavedali, saj je bil lamotrigin pri vseh bolnikih sočasno predpisan v nižjem odmerku. V vseh stratumih je bil delež bolnikov, katerim so terapijo z valproatom na novo uvedli ob sprejemu, manjši od deleža bolnikov, ki so valproat prejeli že pred sprejemom. Pri bolnikih, katerim so valproat uvedli na novo, se začetnega odmerjanja s 750 mg na 24 ur ali 20mg/kg dnevno niso posluževali, ampak so vsem pacientom valproat uvajali postopoma tako, da so vzdrževalni odmerek dosegli postopoma po približno enem tednu. Glede na to, da je začetno odmerjanje s 750 mg ali 20 mg/kg valproata indicirano pri pacientih z akutno manijo pri bipolarni motnji razpoloženja, pacienti iz retrospektivnega dela raziskave pa so prejeli valproat tudi zaradi shizoafektivne motnje ali drugih psihiatričnih motenj, se nam postopen način uvajanja valproata ne zdi sporen. V vseh stratumih je bil delež bolnikov, ki so tekom hospitalizacije prejeli valproat v obliki peroralnih kapljic, zelo majhen, še manjši delež pa je imel zdravljenje z valproatom v obliki peroralnih kapljic predpisan tudi ob odpustu. V pogovoru z zdravniki Oddelka za psihiatrijo UKC Maribor smo ugotovili, da peroralne kapljice tekom hospitalizacije predpisujejo bolnikom, ki so zelo slabo kompliantni pri uživanju tablet in drugih farmacevtskih oblik ali pa trdnih farmacevtskih oblik ne morejo zaužiti zaradi drugih razlogov, npr. otežkočenega požiranja. Režim odmerjanja peroralnih kapljic v nobenem primeru glede na navodilo za uporabo zdravila ni bil ustrezen, saj so jih vsem pacientom aplicirali le enkrat ali dvakrat dnevno, zdravilo pa bi se moralo pri odraslih bolnikih odmerjati trikrat dnevno. Glede na to, da pri nekaterih bolnikih z dvakrat dnevnim odmerjanjem peroralnih kapljic vseeno lahko dosežemo referenčno območje plazemskih koncentracij valproata in s tem (v primerjavi s trikrat dnevnim odmerjanjem) ustvarimo bolj preprost režim odmerjanja, se nam tak način odmerjanja ne zdi sporen, sploh če zaradi manj zahtevnega režima odmerjanja zdravila vplivamo na pacientovo complianco pri zdravljenju.

V vseh stratumih je največji delež bolnikov (77-88 %) prejemal tablete valproata s podaljšanim sproščanjem, odmerjanje ob odpustu pa je bilo najpogostejše predpisano zvečer na 24 ur.

Za odmerjanje na 24 ur se večinoma odločijo zaradi tega, da bi poskusili izboljšati bolnikovo complianco pri jemanju zdravil tako, da mu ustvarijo manj zapleten režim odmerjanja zdravil. V povzetku glavnih značilnosti tablet s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo valproat, je navedeno, da se zdravilo lahko odmerja enkrat dnevno, zato je takšen način odmerjanja ustrezen. Tablete se lahko odmerjajo tudi dvakrat dnevno. Pacientov s predpisanim jemanjem valproata v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem dvakrat na dan je bilo v vseh stratumih malo. Ob odmerjanju dvakrat na dan se nihanje celokupne c_p valproata zmanjša za polovico. Tega se je potrebno zavedati pri pacientih, ki tekom zdravljenja valproat prejemajo dvakrat dnevno, nato jim pa pred odhodom v domače okolje spremenijo odmerjanje valproata tako, da prejmejo celokupni dnevni odmerek na 24 ur (npr. odmerjanje 500 mg/12 ur jim spremenijo na 1000 mg/24 ur). Pri teh pacientih nihanje celokupne c_p valproata pri novem režimu odmerjanja ne bo enako kot prej in pacienti, ki so imeli c_p valproata prej v referenčnem območju, morda le-tega več ne bodo dosegali, saj bodo nove c_{min} nižje od predhodnih. Po spremembi odmernega režima bo pri teh pacientih pred odpustom potrebna še ena meritev celokupne c_p valproata.

5.2 RAČUNALNIŠKI FARMAKOKINETIČNI PROGRAM KINETIDEX[®]

Pomanjkljivost programa je v tem, da za spremljanje celokupne c_p valproata ne moremo izbrati enakih farmacevtskih oblik, kot so na voljo v Sloveniji. Rešitev, ki smo jo poiskali, torej izbira gastrozistentnih tablet v programu namesto tablet s podaljšanim sproščanjem, se je po prilagajanju krivulje izmerjenim c_p valproata pri individualnih bolnikih izkazala za ustrezno.

Program prav tako ne omogoča izbire dveh različnih farmacevtskih oblik tekom iste simulacije, kar smo rešili tako, da smo pri pacientih, ki so tekom hospitalizacije prejemali dve različni farmacevtski obliki, v simulaciji izbrali farmacevtsko obliko, ki je tekom pacientove hospitalizacije prevladovala.

Program velikokrat predlaga odmerjanje valproata na 6, 8 ali 12 ur za doseganje čimmanjšega nihanja c_p , kar pa je iz vidika vsakdanje klinične prakse nesprejemljivo. Naš cilj je bil v večini primerov, vključenih v prospektivni del raziskave, najti optimalen odmerek valproata z odmerjanjem na 24 ur, zato smo v večini primerov morali prilagoditi

priporočen odmerek valproata na takšnega, kjer bi bila $c_{\min}$ v referenčnem območju ob odmerjanju na 24 ur. Poleg odmerjanja na 24 ur smo se v nekaterih primerih poslužili še odmerjanja na 12 ur. Prav tako je program včasih predlagal odmerke, ki jih z lomljenjem tablet jakosti 300 in 500 mg ne bi mogli doseči, zato je bilo včasih potrebno prilagoditi priporočni odmerek tako, da je bilo kombiniranja in lomljenja tablet čimmanj.

Kljub temu ima uporaba Kinetidex[®]-a pri spremljanju celokupne c_p valproata vsekakor veliko prednosti. Grafična predstavitev omogoči lažjo vizualizacijo nihanja celokupne c_p valproata, program pa omogoča tudi predvidevanje in napovedovanje nihanja c_p valproata ob spreminjanju odmerka in odmernega intervala pri posamezniku. Iz grafa je lepo razvidno tudi, kdaj je pri posameznem bolniku doseženo stacionarno stanje, kar nam lahko pomaga pri odločanju, kdaj bo potrebno odvzeti vzorec za ponovno meritev celokupne c_p valproata.

5.3 PROSPEKTIVNA RAZISKAVA

Tekom trajanja prospektivnega dela raziskave se je na Oddelku za psihiatrijo z valproatom zdravilo več pacientov, kot jih je bilo vključenih v prospektivni del raziskave. Glavni razlog za majhno število vključenih je verjetno ta, da pacienti niso želeli podpisati privolitve k sodelovanju v raziskavi zaradi svojstvenega pogleda na raziskovanje, zdravljenje in jemanje predpisanih zdravil. Pri pacientih, ki so bili vključeni v prospektivni del raziskave, se je izkazalo, da je računalniški farmakokinetični program Kinetidex[®] uporaben pri napovedovanju nihanja celokupne c_p valproata ter da vsakotredensko merjenje c_p valproata ni potrebno. Iz opravljenih meritev je tudi lepo razvidno, da ni vseeno, če se celokupna c_p valproata pomei nekaj ur po aplikaciji zadnjega odmerka valproata ali pa okoli pojava $c_{\min}$. Zaradi uvedbe novega sistema merjenja c_p valproata je na začetku nekajkrat prišlo do manjših zapletov zaradi navajanja osebj na nov sistem merjenja c_p valproata, a so se težave hitro rešile, nov sistem pa je bil dobro sprejet.

Vzorec za pridobitev informacije o $c_{\min}$ valproata je potrebno odvzeti tik pred naslednjim odmerkom. Zaradi uskladitve časa odvzema vzorca za pridobitev informacije o $c_{\min}$ valproata ter časa odmerjanja pri aplikaciji zdravila enkrat dnevno smo sprva razmišljali o tem, da bi odmerjanje zvečer spremenili v odmerjanje zjutraj, čas jemanja vzorcev pa bi bil še vedno v jutranjih urah. Zdravniki so nam zaupali, da so pri jutranjem odmerjanju valproata opazili pojav sedacije pacientov tekom dneva, z odmerjanjem zvečer pa izkoristijo ta stranski učinek tako, da pacient lažje zaspi. V nekaterih primerih se lahko

tako izognemo uporabi zdravil za zdravljenje nespečnosti. Težavo z odvzemom vzorca ob času pojava $c_{\min}$ tik pred aplikacijo naslednjega odmerka smo hitro rešili tako, da smo se dogovorili za odvzem vzorca zvečer pred aplikacijo odmerka valproata ter shranjevanje vzorca krvi do laboratorijske analize naslednjega jutra v hladilniku. Vzorec za določitev celokupne c_p valproata je namreč stabilen do 24 ur, če se shranjuje na 2-8°C. Pri odmerjanju dvakrat na dan v enakem deljenem odmerku je bil odvzem opravljen zjutraj, ko sta se jutranji in večerni odmerek razlikovala po velikosti, pa je bil odvzem opravljen tik pred aplikacijo večjega odmerka za pridobitev informacije o »pravi« $c_{\min}$.

V prospektivni del raziskave je bilo vključenih 6 žensk in 4 moški, povprečna starost pacientov je znašala 41 let. Le 1 pacientka je bila zdravljena zaradi bipolarnе motnje, dva zaradi shizoafektivne motnje in 1 pacient zaradi paranoidne shizofrenije, ostali so imeli druge indikacije za zdravljenje s stabilizatorjem razpoloženja. 4 pacienti so terapijo z valproatom prejeli že dalj časa, medtem ko je bila terapija z valproatom na novo uvedena 6 pacientom. Spremljanje plazemskih koncentracij valproata je najbolj smiselno in uporabno ravno pri uvajanju terapije, saj takrat najbolj intenzivno poteka proces iskanja učinkovitega odmerka zdravljenja za doseg optimalnega kliničnega odziva. Takrat je lahko potrebno nekoliko pogostejše spremljanje c_p valproata ter spreminjanje odmerka in tukaj lahko klinični farmacevt največ prispeva k sami optimizaciji terapije.

Tekom študije smo vzpostavili dobro sodelovanje celotnega zdravstvenega tima za zagotavljanje optimalnega zdravljenja z valproatom ter ustreznega spremljanja njegovih celokupnih plazemskih koncentracij. Na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor so se odločili, da bodo z novim sodelovanjem s kliničnim farmacevtom nadaljevali tudi po koncu naše raziskave.

6 OMEJITVE RAZISKAVE

Po zaključku retrospektivnega dela raziskave, kjer je zbiranje podatkov potekalo gladko, smo se srečali s težavo pridobivanja prostovoljcev za prospektivni del raziskave, ki se je verjetno pojavila zaradi svojstvenega pogleda pacientov na raziskovanje ter njihove nesodelavnosti ob sprejemu na Oddelek za psihiatrijo. Vzorec za prospektivni del raziskave je zato ostal majhen, večina pacientov pa je k sodelovanju v raziskavi privolila po umiritvi simptomov, ki so bili prisotni ob sprejemu. Ker lahko hospitalizacije na Oddelku za psihiatrijo trajajo tudi več mesecev, smo se odločili, da bomo za potrebe raziskave spremljali celokupno c_p valproata pri pacientih 1 mesec, seveda pa bo v realnosti spremljanje potekalo ves čas hospitalizacije. Pri prehodu na novi sistem spremljanja celokupne c_p valproata je večkrat prišlo do napak zaradi navajenosti osebja na stari sistem (največkrat so pozabili odvzeti vzorec zvečer tik pred naslednjim odmerkom valproata zaradi navajenosti na jutranje odvzeme krvi, prav tako so poleg ustreznih odvzemov, ki smo jih naročili glede na novi protokol, še vedno odvzeli kakšen vzorec rutinsko v torek zjutraj, kot so to počeli včasih). Nekajkrat smo morali zdravnike dodatno kontaktirati in preveriti, ali so sprejeli našo odločitev glede nižanja/višanja odmerka valproata, da smo nato lahko uskladili nadaljnji potek spremljanja celokupne c_p valproata. Te začetne težave so izzvenele, ko se je osebje privadilo na nov sistem spremljanja celokupne c_p valproata.

7 SKLEP

Pri optimizaciji zdravljenja z valprojsko kislino oziroma valproatom nam je lahko v veliko pomoč spremljanje celokupne plazemske koncentracije valproata.

- V vsakdanji klinični praksi so se premalo zavedali pomembnosti odvzema vzorca krvi za spremljanje celokupne c_p valproata tik pred dosegom c_{min} . Čas odvzema je potrebno prilagoditi odmernemu režimu valproata pri posameznem pacientu. Prepogosto rutinsko merjenje celokupne c_p valproata in rutinsko preverjanje compliance ni smiselno. Bolje je prilagoditi režim spremljanja celokupne c_p glede na individualnega bolnika ter v skladu s protokolom.
- Farmakokinetični računalniški program Kinetidex[®] se je tekom raziskave izkazal kot učinkovit pripomoček pri načrtovanju odmerjanja valproata ter nadaljnjem spremljanju njegove celokupne c_p .
- Pripravljen protokol se je izkazal kot kvaliteten pripomoček pri storitvi spremljanja celokupne plazemske koncentracije valproata. Na njem strnjeni ključni podatki omogočajo lažje, zanesljivo in pravilno odločanje glede poteka spremljanja celokupne c_p . Protokol je primeren za uporabo v vsakdanji klinični praksi.

Pri prilagajanju odmerjanja valproata je potrebno upoštevati klinični odziv bolnika ter najti pacientovo individualno terapevtsko koncentracijo, ki je lahko tudi izven meja referenčnih vrednosti. Poleg pravilne interpretacije rezultata je zato pomembno dobro sodelovanje med lečečim zdravnikom in kliničnim farmacevtom. V prospektivnem delu raziskave je vključitev kliničnega farmacevta v zdravstveni tim omogočila pravilno spremljanje celokupne c_p valproata in tako pripomogla k optimizaciji zdravljenja z valproatom v UKC Maribor.

8 LITERATURA

1. Schatzberg A, Nemeroff C: The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology, American Psychiatric Publishing Inc., Arlington VA, 2009: 719-734.
2. Lemke T et al.: Foye's principles of medicinal chemistry, Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, 2008: 540-541.
3. Johannessen C U: Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int* 2000; 37: 103-110.
4. Kores-Plesničar B, Dernovšek MZ, Groleger U, Koprivšek J, Gregorič-Kumperščak H, Kravos M, Lešer I, Pišljarić M, Serafimović A, Zmitek A: Smernice za zdravljenje bipolarni motnje razpoloženja. *Zdravstveni vestnik* 2006: 225-233.
5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Depakote ER:
<http://www.rxabbvie.com/pdf/dep3.pdf>
6. Horowitz E, Bergman L C, Ashkenazy C, Moscona-Hurvitz I, Grinvald-Fogel H, Magnezi R: Off-label use of sodium valproate for schizophrenia. *PLoS One* 2014; 9: e92573.
7. Sandoz B V: Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands: Natriumvalproaat Chrono Sandoz 300/500 mg, prolonged release tablets. 2009, MEB: Nizozemska.
8. Haymond J, Ensom M H: Does valproic acid warrant therapeutic drug monitoring in bipolar affective disorder? *Ther Drug Monit*, 2010; 32: 19-29.
9. Ghodke-Puranik Y, Thorn C F, Lamba J K, Leeder J S, Song W, Birnbaum A K, Altman R B, Klein T E: Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 2013; 23: 236-241.
10. Chateaufvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M: Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol*, 2010.
11. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Depakine Chrono:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2E5C79B6E8FDD1E8C12579C2003F4CE8/\\$File/s-013131.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2E5C79B6E8FDD1E8C12579C2003F4CE8/$File/s-013131.pdf)
12. PRAC skupine za usklajevanje pri postopku z medsebojnim priznavanjem in decentralizacijskem postopku registracije zdravil Evropske agencije za zdravila, 2013.

13. Podatkovna baza Micromedex - interakcije valproata z drugimi zdravilnimi učinkovinami.
14. Podatkovna baza Lexicomp - interakcije valproata z drugimi zdravilnimi učinkovinami.
15. Grimaldi R, Lecchini S, Crema F, Perucca E: In vivo plasma protein binding interaction between valproic acid and naproxen. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1984; 9: 359-363.
16. Abbott F S, Kassam J, Orr J M, Farrell K: The effect of aspirin on valproic acid metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 1986; 40: 94-100.
17. Orr J M, Abbott F S, Farrell K, Ferguson S, Sheppard I, Godolphin W: Interaction between valproic acid and aspirin in epileptic children: serum protein binding and metabolic effects. *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31: 642-649.
18. Sandson N B, Marcucci C, Bourke D L, Smith-Lamacchia R: An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:1891-1896.
19. Galimberti C A, Mazzucchelli I, Arbasino C, Canevini M P, Fattore C, Perucca E: Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47:1569-1572.
20. Saraga M, Preisig M, Zullino D F: Reduced valproate plasma levels possible after introduction of efavirenz in a bipolar patient. *Bipolar Disord*, 2006; 8: 415-417.
21. Schröder H, Ostergaard J R: Interference of high-dose methotrexate in the metabolism of valproate? *Pediatr Hematol Oncol*, 1994; 11: 445-449.
22. Kalu A: Measuring plasma valproate: a guide to patient management. 2010, *The biomedical scientist*, 253-255.
23. Benet L Z, Hoener B A: Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*, 2002; 71: 115-121.
24. Davis R, Peters D H, McTavish D: Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*, 1994; 47: 332-332.
25. Gidal BE, Pitterle M E, Spencer N W, Maly M: Relationship between valproic acid dosage, plasma concentration and clearance in adult monotherapy patients with epilepsy. *J Clin Pharm Ther*, 1995; 20: 215-219.

26. Sangster J: Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds., J. Phis. Chem. Ref. Data, Montreal Quebec Kanada, 1989: 1111-1227.
27. Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, Feeney P J: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001; 46: 3-26.
28. Lastnosti valprojske kisline (izračunan logD s pomočjo platforme Percepta ACD - Advanced Chemistry Deveopment).
29. Silva M F, Aires C C, Luis P B, Ruiter J P, Ist L, Duran M, Wanders R J, Tavares de Almeida I: Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis*, 2008; 31:205-216.
30. Stephens J R, Levy R H: Valproate hepatotoxicity syndrome: hypotheses of pathogenesis. *Pharm Weekbl Sci*, 1992; 14: 118-121.
31. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Depacon i.v. injection.
32. Perucca E: Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*, 2002; 16: 695-714.
33. Stoner S C, Dahmen M M: Extended-release divalproex in bipolar and other psychiatric disorders: A comprehensive review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007; 3: 839-846.
34. Phaechamud T, Mueannoom W, Tuntarawongsa S, Chitrattha S: Preparation of Coated Valproic Acid and Sodium Valproate Sustained-release Matrix Tablets. *Indian J Pharm Sci*, 2010; 72: 173-183.
35. Doughty J, Baker G A, Jacoby A, Lavaud V: Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2003; 4: 710-716.
36. PIL zdravila Depakine peroralne kapljice.
37. Dulac O, Alvarez J C: Bioequivalence of a new sustained-release formulation of sodium valproate, valproate modified-release granules, compared with existing sustained-release formulations after once- or twice-daily administration. *Pharmacotherapy*, 2005; 25: 35-41.
38. Patsalos P N, Berry D J, Bourgeois B F, Cloyd J C, Glauser T A, Johannessen S I, Leppik I E, Tomson T, Perucca E: Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic

- drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008; 49: 1239-1276.
39. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*, 2011; 44: 195-235.
 40. Kaneria R, Patel N, Keck P: Bipolar disorder: New strategy for checking serum valproate. *Current Psychiatry*, 2005: 31-44.
 41. Abbott Laboratories: Abbott Axsym system Valproic acid reagent pack package insert. 1997.
 42. Bishop M L: *Clinical Chemistry: Techniques, principles, correlations*, Lippincot, Williams & Wilkins, Salt Lake City, 2010: 197.
 43. Thermo Scientific: CEDIA Valproic Acid II Assay reagent pack package insert, Microgenics corporation, 2014.
 44. Vandel S Bertschy G, Jounet J M, Allers G: Valpromide increases the plasma concentrations of amitriptyline and its metabolite nortriptyline in depressive patients. *Ther Drug Monit*, 1988; 10: 386-389.
 45. Wong S L, Cavanaugh J, Shi H, Awni W M, Granneman G R: Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1996; 60: 48-53.
 46. Pisani F, Narbone M C, Trunfio C, Fazio A, La Rosa G, Oteri G, Di Perri: Valproic acid-ethosuximide interaction: a pharmacokinetic study. *Epilepsia*, 1984; 25: 229-233.
 47. Robbins D K, Wedlund P J, Kuhn R, Baumann R J, Levy R H, Chang S L: Inhibition of epoxide hydrolase by valproic acid in epileptic patients receiving carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol*, 1990; 29: 759-762.
 48. Pisani F, Caputo M, Fazio A, Oteri G, Russo M, Spina E, Perucca E, Bertilsson L: Interaction of carbamazepine-10,11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study. *Epilepsia*, 1990; 31: 339-342.
 49. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Leponex:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BBBC8F54013AB7A7C12579C2003F57FC/\\$File/s-014933.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BBBC8F54013AB7A7C12579C2003F57FC/$File/s-014933.pdf)

50. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G: Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006; 21: 81-85.
51. Winter H R, DeVane C L, Figueroa C, Ennis D J, Hamer-Maansson J E, Davis P C, Smith M A: Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*, 2007; 22: 469-476.
52. Huang C C, Wei I H: Unexpected interaction between quetiapine and valproate in patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010; 32: 446
53. Vella T, Mifsud J: Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. *J Pharm Pharmacol*, 2014; 66: 747-759.
54. Morris R G, Black A B, Lam E, Westley I S: Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage? *Ther Drug Monit*, 2000; 22: 656-660.
55. Yuen A W, Land G, Weatherley B C, Peck A W: Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 1992; 33: 511-513.
56. Anderson G D, Gidal B E, Kantor E D, Wilensky A J: Lorazepam-valproate interaction: studies in normal subjects and isolated perfused rat liver. *Epilepsia*, 1994; 35: 221-225.
57. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adalat OROS:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/19F9060749979932C12579C2003F4ACF/\\$File/s-014554.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/19F9060749979932C12579C2003F4ACF/$File/s-014554.pdf)
58. Tartara A, Galimberti C A, Manni R, Parietti L, Zucca C, Baasch H, Caresia L, Mück W, Barzaghi N, Gatti G: Differential effects of valproic acid and enzyme-inducing anticonvulsants on nimodipine pharmacokinetics in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*, 1991; 32: 335-340.
59. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Karbox:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0935205462AA9714C12579C2003F67AA/\\$File/s-015491.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0935205462AA9714C12579C2003F67AA/$File/s-015491.pdf)

60. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, Muscatello M R, Pandolfo G, Zoccali R, Diaz F J, de Leon J: Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit*, 2009; 31: 758-763.
61. Carlson T, Reynolds C A, Caplan R: Case report: valproic Acid and risperidone treatment leading to development of hyperammonemia and mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 46: 356-361.
62. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo M G, Giacobello T, Madia A G, Perucca E: Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit*, 2000; 22: 481-485.
63. Latour P, Biraben A, Polard E, Bentué-Ferrer D, Beauplet A, Tribut O, Allain H: Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: topiramate? valproate? or both? *Hum Psychopharmacol*, 2004; 19: 193-203.
64. Yoon H W, Giraldo E A, Wijdicks E F: Valproic acid and warfarin: an underrecognized drug interaction. *Neurocrit Care*, 2011; 15: 182-185.
65. Lertora J J, Rege A B, Greenspan D L, Akula S, George W J, Hyslop N E, Agrawal K C: Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther*, 1994; 56: 272-278.

PRILOGE

- Priloga 1:
Primer priporočila za odmerjanje valproata
- Priloga 2:
Navodilo za spremljanje celokupne plazemske koncentracije valproata pri odraslih bolnikih
- Priloga 3:
Opomnik
- Priloga 4:
Spremni list: TDM valproata
- Priloga 5:
Interakcije: Vpliv valproata na koncentracije drugih učinkovin

UKC Maribor, Lekarna
Enota za klinično farmacijo
PRIPOROČILO ZA ODMERJANJE

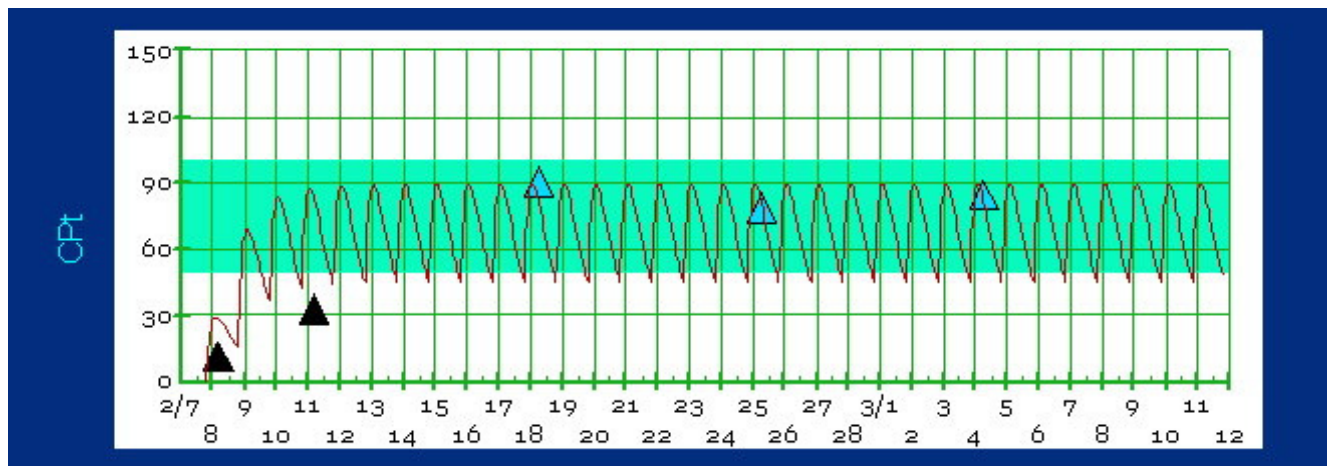
Patient: **A, B** Physician: **C**
MRN: 123456 Facility: Odd. za psihiatrijo
Drug: Valproic Acid \ Depakote EC-tablets (with meals) Service: Centralna lekarna
Room:

Demographics

Gender: Female Height: 173.0 cm.
DOB: 10/6/1977 Actual Weight: 64.5 kg
Serum Creatinine: 52.0 $\mu\text{mol/L}$ Ideal Weight: 63.9 kg
Calculated CrCl: 133.4 mL/min Dosing Weight: 63.9 kg

Dosage Regimen History

	Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Average
Normal Dose	500.0	mg	24	0.0	2/7/2014 8:00:00 PM	1	29.1	15.8	22.0
Normal Dose	1,000.0	mg	24	0.0	2/8/2014 8:00:00 PM	31	89.2	44.6	66.9



Serum Drug Levels

	Time Performed	Level
	2/8/2014 7:15:00 AM	11.4
	2/11/2014 7:15:00 AM	32.6
Curve Fit	2/18/2014 7:30:00 AM	90.7
Curve Fit	2/25/2014 7:30:00 AM	78.6
Curve Fit	3/4/2014 7:30:00 AM	84.3

Kinetic Parameters

	Population	Curve Fit	User-Defined	
t₁	13.6	13.4	0.0	hr
K_e	0.051	0.052	0.000	l/hr
VD	0.15	0.17	0.00	L/kg
F	1.0	1.0	0.0	%
S	1.0	1.0	0.0	%
K_a	0.249	0.249	0.000	l/hr

Dosage Regimen Recommendation

Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Average
------	-------	----------	-----------	------------	---------	------	--------	---------

Signed: _____ Date: _____ Contact: _____

NAVODILO ZA SPREMLJANJE CELOKUPNIH PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ VALPROATA PRI ODRASLIH BOLNIKI

Okrirno terapevtsko območje celokupne koncentracije S-valproata:

- 50-125 µg/mL (350-870 µmol/L)** : zdravljenje bipolarni in shizoafektivne motnje, augmentacijska terapija pri drugih duševnih motnjah
- 50-100 µg/mL (350-700 µmol/L)** : zdravljenje parcialne ali generalizirane epilepsije

Potrebni podatki: starost, spol, telesna višina, telesna masa, S-kreatinin

Vzorec:

Serum ali plazma (antikoagulant v epruveti je lahko heparin, citrat, EDTA ali oksalat). Vzorec se lahko pred analizo shranjuje do 24 ur na 2-8°C (hladilnik).

Potrebno je zabeležiti **natančen čas odvzema vzorca**.

Čas vzorčenja:

Kri odvajamo **tik pred aplikacijo naslednjega odmerka** valproata ter **po vzpostavitvi stacionarnega stanja** (valproat ima razpolovno dobo 8-20 ur, od uvedbe ali zadnje spremembe odmerka mora preteči vsaj **2-4 dni**).

Kadar pacient prejema **dva različno velika odmerka** valproata na dan, se vzorec odvzame **tik pred aplikacijo večjega odmerka**.

Izjemoma lahko vzorec odvajamo kadarkoli (izjeme so podane v tabeli).

Vzorec, odvzet zvečer, se lahko do jutranje laboratorijske analize hrani na 2-8°C.

Merjenje plazemskih koncentracij valproata:

Pogosto rutinsko merjenje plazemskih koncentracij valproata **ni smiselno**, za merjenje koncentracije je potrebna ustrezna indikacija.

Indikacije za merjenje celokupne plazemske koncentracije valproata	
Vzorec odvajamo PO VZPOSTAVITVI stacionarnega stanja, tik pred aplikacijo naslednjega odmerka	Vzorec lahko odvajamo KADARKOLI (neodvisno od dosega stacionarnega stanja)
Titracija odmerka, sprememba odmerka/odmernega intervala/farmacevtske oblike	Pojav toksičnih neželenih učinkov oz. sum na prekomerno odmerjanje/zastupitev
Sprememba jetrne funkcije: Ob prilagajanju odmerka je potrebno <u>upoštevati tudi klinično sliko</u> . Pri akutnem in kroničnem hepatitisu ter jetrni porfiriji je uporaba valproata kontraindicirana.	Ob spremenjeni vezavi valproata na plazemske proteine: Pri hipoalbuminemiji, uremiji ali dodatku zdravil (<u>risperidon, fenitoin, acetilsalicilna kislina, naproksen, ibuprofen</u>), ki se tako kot valproat močno vežejo na plazemske proteine, se <u>celokupna</u> koncentracija valproata lahko spremeni – ob zmanjšani vezavi se zniža, lahko pa se tudi zviša, če sprememba vezave ni edini vpliv. Ob prilagajanju odmerka je potrebno <u>upoštevati tudi klinično sliko</u> , saj lahko ostane koncentracija <u>nevezane</u> farmakološko aktivne oblike enaka, kljub spremembi <u>celokupne</u> koncentracije.
Rutinsko merjenje: Koncentracijo merimo mesečno prve 3 mesece po uvedbi zdravljenja, nadalje vsakih 6 mesecev enkrat. Pogostejše rutinsko merjenje ni priporočljivo.	
Dodatek zdravila, ki vpliva na plazemsko koncentracijo valproata: Glej spodaj!	Kontrola compliance bolnika

Zdravila, ki lahko vplivajo na celokupno plazemsko koncentracijo valproata					
zdravilo	C _p valproata	kategorija*	zdravilo	C _p valproata	kategorija*
risperidon	↑	A+B	fenobarbital	↓	A
promazin	↑		metilfenobarbital	↓	A
klorpromazin	↑	A	fenitoin	↓	A
rifampicin	↓ (40% večji klirens)	A	topiramat	↓ (↑ tveganje za hiperamoniemijo)	A+B
klaritromicin	↑	B	karbamazepin	↓ (15-25%)	A+B
eritromicin	↑	B	etosuksimid	↓ (10%)	A
karbapenemski antibiotiki (doripenem, meropenem, imipenem, ertapenem)	↓ (60-100%)	doripenem, meropenem: A+B ertapenem, imipenem: B	naproksen	↓ celokupne koncentracije (20%) ter ↑ nevezane (20%)	A
aciklovir	↓ (33%)	A	acetilsalicilna kislina	↑ (↑ nevezanega deleža za 23%)	A+B
tipranavir	↓	B	meflokin	↓	A+B
ritonavir	↓ (48%)	B	peroralni kontraceptivi	↓ (18%)	A
zidovudin	↓		orlistat	↓	B
efavirenz	↓ (50%)	B	holestiramin	↓ (če apliciramo zdravilo v razmaku <3 ur)	A
metotreksat	↓ (za 75%)	A+B	cisplatin	↓ (50%)	B

Pri bolnikih, ki prejemajo valproat, je priporočljivo redno opravljati še naslednje meritve:

- pred pričetkom zdravljenja: KKS, DKS, biokemijske preiskave: sečnina, kreatinin, glukoza, elektroliti, testi jetrne funkcije, S-amilaza in S-lipaza, S-amonijak ob sumu na motnje v ciklu sečnine, ITM
- mesečno (prve 3 mesece terapije z valproatom): KKS, testi jetrne funkcije
- vsakih 6 mesecev: testi jetrne funkcije, KKS, ITM

*kategorija oz. stopnja zanesljivosti dokazov:
A=opravljena je raziskava interakcije
B=objavljena je študija primera

VALPROAT
NAROČANJE, ODMERJANJE IN SPREMLJANJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ
(OPOMNIK)

1. Vsi odrasli bolniki, ki prejemajo valproat, morajo zdravilo prejemati v skladu z **Navodilom za spremljanje celokupnih plazemskih koncentracij valproata pri odraslih bolnikih** (Navodilo).
2. Ko zdravnik odredi zdravljenje z valproatom, je potrebno v lekarno poslati izpolnjen Obrazec SPREMNI LIST: TDM VALPROATA ali bolnika TELEFONSKO registrirati v Enoto za klinično farmacijo (**2752, 2791, 2964**).
Obvezni podatki: bolnikova nalepka, telesna višina, telesna teža, datum in ura začetka zdravljenja, režim zdravljenja do prijave.
3. Pred uvedbo valproata je smiselno opraviti naslednje preiskave: *KKS, DKS, biokemijske preiskave: sečnina, kreatinin, glukoza, elektroliti, testi jetrne funkcije, S-amilaza in S-lipaza, S-amonijak ob sumu na motnje v ciklu sečnine, izračunati ITM*
4. Klinični farmacevt bo načrtoval odvzeme krvi za nivo valproata ter preiskave, ki so potrebne zaradi zdravljenja z valproatom.
5. Kri je potrebno odvzeti:
 - če bolnik prejema samo večerne odmerke: zvečer tik pred odmerkom. Določate samo valproat! Epruveto shranite v hladilnik in jutraj odnesete v laboratorij.
 - če bolnik prejema isto visoke odmerke 2x dan: zjutraj pred odmerkom (lahko določate tudi druge preiskave, če so potrebne) in vzorec odnesete v laboratorij.
 - če bolnik prejema različno visoke odmerke 2x dan: tik pred večjim odmerkom. Če je to zvečer, potem določate samo valproat, epruveto do jutra shranite v hladilnik. Če je to zjutraj, potem lahko iz krvi določate tudi druge preiskave, epruveto pa takoj odnesete v laboratorij.
6. Potrebno je zabeležiti natančen čas odvzema krvi.
7. Rezultate bo ovrednotil klinični farmacevt in če bo potrebno, tudi svetoval prilagoditev odmerka. Svetoval bo tudi glede sočasno potrebnih preiskav, ki so potrebne ob zdravljenju z valproatom. Pisno priporočilo bo poslal na oddelek, besedilo priporočila pa bo vidno tudi v Medis-u kot medoddelčna obravnava na šifri 900.
8. V primeru nepredvidljivih indikacij za odvzem krvi (npr. kontrola compliance, neželeni učinki) se kliničnega farmacevta o tem naknadno obvesti.

SPREMNI LIST: TDM VALPROATA

PODATKI O BOLNIKU

Telesna masa: _____ kg

Telesna višina: _____ cm

prostor za nalepko bolnika

PODATKI O ZDRAVLJENJU

Terapija z valproatom:

☐ na novo

☐ že obstoječa (odmerni režim pred hospitalizacijo: _____)

Odmerjanje zdravila (v tabelo vpišite odmerke zdravila, ki jih je bolnik do sedaj prejel med hospitalizacijo)

Datum	Odmerni režim						Farmacevtska oblika (označi!)		
	odmerek zjutraj [mg]	ura	odmerek opoldne [mg]	ura	odmerek zvečer [mg]	ura	tbl	gtt	i.v.

Sočasna terapija s potencialno interagirajočimi zdravili:

☐ NE ☐ DA (označi spodaj!)

- | | | | |
|--|--|--|--|
| ☐ acetilsalicilna kislina | ☐ fenitoin | ☐ meflokin | ☐ peroralni kontraceptivi |
| ☐ aciklovir | ☐ fenobarbital | ☐ meropenem | ☐ rifampicin |
| ☐ cisplatin | ☐ holestiramin | ☐ metilfenobarbital | ☐ risperidon |
| ☐ doripenem | ☐ imipenem | ☐ metotreksat | ☐ ritonavir |
| ☐ eritromicin | ☐ karbamazepin | ☐ naproksen | ☐ tipranavir |
| ☐ ertapenem | ☐ klaritromicin | ☐ orlistat | ☐ topiramat |
| ☐ etosuksimid | ☐ klorpromazin | ☐ promazin | ☐ zidovudin |
| ☐ efavirenz | | | |

Indikacija za merjenje celokupne plazemske koncentracije valproata:

- | | |
|--|--|
| ☐ titracija | ☐ interagirajoče zdravilo |
| ☐ sprememba odmerka | ☐ rutinsko merjenje |
| ☐ sprememba odmernega intervala | ☐ hipoalbuminemija |
| ☐ sprememba farmacevtske oblike | ☐ uremija |
| ☐ komplanca | ☐ sprememba jetrne funkcije |
| ☐ sum na neželene učinke | |
- (kateri: _____)

INTERAKCIJE: VPLIV VALPROATA NA KONCENTRACIJE DRUGIH UČINKOVIN

Učinkovina	Vpliv na c _p	Mehanizem	Ukrep	Vir
amitriptilin	↑	v raziskavi, kjer je 15 zdravih prostovoljcev najprej prejelo 50 mg amitriptilina, nato pa zraven še 500 mg »divalproex sodium« dvakrat dnevno, se je AUC amitriptilina povečal za 30%, AUC nortriptilina (aktivnega metabolita) pa za 55%. V drugi raziskavi so se c _p amitriptilina povečale za 50, nortriptilina pa za 65% pri 10 bolnikih, katerim je bil v ustaljeno terapijo za 10 dni dodan valpromid (amidni derivat valprojske kisline) v dnevnem odmerku 600 mg. Mehanizem interakcije je neznan, morda pride do inhibicije metabolizma amitriptilina.	Spremljanje bolnika za pojav znakov zastrupitve s tricikličnimi antidepresivi (delirij, tremor ipd) ter po potrebi zmanjšanje odmerkov amitriptilina ob začetku kombinirane terapije z valproatom.	(13, 14, 44, 45)
etosuksimid*	↑	V majhni farmakokinetični raziskavi na 6 zdravih prostovoljcih se je t _{1/2} etosuksimida podaljšal za povprečno 23%, klirens pa zmanjšal za 15% (po 9 dnevih jemanja 800-1600 mg valproata/dan), a je izraženost interakcije bila visoko variabilna. Mehanizem te potencialne interakcije ni znan, valproat morda inhibira metabolizem etosuksimida.	Spremljanje kliničnega odziva bolnika ob pričetku/zaključku kombinirane terapije.	(13, 14, 46)
fenitoin*	najprej ↓, nato ↑	Obe učinkovini se v veliki meri vežeta na plazemske proteine. Valproat lahko sprva izpodriva fenitoin iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, kar privede do ↓celokupne koncentracije fenitoina. Učinek je najverjetneje odvisen od odmerka valproata. Po več tednih kombiniranega zdravljenja pa lahko pride do ↑c _p fenitoina (do enakih ali večjih vrednosti kot pred uvedbo valproata) zaradi kasnejšega pojava inhibicije metabolizma fenitoina preko CYP izoencimov	Ob <u>pričetku</u> kombinirane terapije/povišanju odmerka valproata opazovanje morebitnega <i>pomanjkanja</i> kliničnega učinka, po <u>več tednih</u> skupne terapije pa spremljanje kliničnega stanja ter potencialnih <i>toksičnih učinkov</i> fenitoina.	(13, 14)
fenobarbital*	↑	Valproat inhibira metabolizem fenobarbitala (verjetno preko inhibicije CYP2C9 izoencimov, N-glukozidacije ter O-glukokonidacije p-hidroksifenobarbitala)	Spremljanje kliničnega stanja vsaj prvih 15 dni kombiniranega zdravljenja zaradi ↑možnosti pojava neželenih učinkov (sedacija; zlasti pri otrocih) – ob pojavu le-teh takoj ↓odmerek fenobarbitala in po potrebi določiti njegovo c _p .	(13, 14)
karbamazepin*	(↑, ↓ ali =) ↑ c _p aktivnega metabolita	Valproat najverjetneje inhibira epoksid hidrolazo, ki pretvarja karbamazepin-epoksid, aktivni (in toksični) metabolit karbamazepina, dalje v neaktivne oblike. Razmerje karbamazepin-epoksid/karbamazepin se lahko poveča za 11-500%.	Ob pričetku kombinirane terapije opazovanje pacienta glede morebitnega pojava neželenih/toksičnih učinkov karbamazepina ter po potrebi zmanjšanje odmerka.	(13, 14, 47, 48)
kvetiapin	↑	Mehanizem interakcije ni popolnoma znan, morda gre za inhibicijo metabolizma kvetiapina preko CYP3A4 ter CYP2D6 (čeprav ima valproat le majhen inhibitorski vpliv) ali pa za interakcijo na nivoju glikoproteina p (valproat ga inducira, kvetiapin pa je njegov substrat in tudi blag inhibitor). V eni raziskavi je c _p kvetiapina narasla za 77% ob dodatku valproata v terapijo, v drugi pa spremembe v c _p kvetiapina po dodatku valproata niso bile klinično pomembne (prišlo je do 17% zvišanja C _{max} kvetiapina, AUC pa je ostal nespremenjen)	Spremljanje pacienta za morebiten pojav neželenih učinkov kvetiapina. Pri kombinirani terapiji obstaja tudi večje tveganje za pojav netropenije ali levkopenije.	(51, 52, 53, 54)
lamotrigin	↑	↑t _{1/2} lamotrigina za 2x (iz približno 24 ur na 40-60 ur), najverjetneje zaradi kompeticije obeh ZU pri jetrnem metabolizmu. Zmanjšanje klirensa lamotrigina je odvisno od odmerka valproata.	↓odmerka lamotrigina za 50% in spremljanje kliničnega stanja za pojav toksičnih neželenih učinkov (sploh kožnih izpuščajev) ob uvedbi/zvišanju odmerka valproata.	(13, 14, 11, 57)
lorazepam	↑	Valproat inhibira glukuronidacijo lorazepama preko UGT-glukuroniltransferaz. Zaradi zmanjšane glukuroniracije se je klirens lorazepama zmanjšal za povprečno 40% pri 8 prostovoljcih, ki so ob 2 mg lorazepama intravensko prešli še 500 mg valproata peroralno 3 dni pred ter 4 dni po aplikaciji bolus injekcije v primerjavi z aplikacijo lorazepama samega.	Opazovanje pacienta za morebiten pojav neželenih učinkov lorazepama (npr sedacije) ob kombinirani terapiji. Odmereke lorazepama je potrebno znižati za 50%.	(13, 14, 56, 58)
nifedipin	↑	Študij o medsebojnem delovanju nifedipina ter valproata še niso izvedli, a povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje nifedipin, navaja, da zaradi podobnosti učinkovine z nimodipinom (ki vstopa v interakcijo z valproatom) obstaja tudi možnost interakcije nifedipin-valproat	Enako kot pri nimodipinu (<i>glej spodaj!</i>)	(14, 58)
nimodipin	↑	Mehanizem interakcije ni znan; morda gre za inhibicijo metabolizma nimodipina. AUC nimodipina pri 8 pacientih, katerim so v ustaljeno terapijo z valproatom dodali še nimodipin, je bil 50% višji kot pri 8 prostovoljcih, kateri so med potekom študije prejemali le nimodipin.	Spremljanje pacienta za pojav neželenih učinkov nimodipina (hipotenzije, perifernih edemov ipd), spremljanje krvnega tlaka ter po potrebi zmanjšanje odmerka nimodipina pri sočasni terapiji z valproatom.	(14, 59)
okskarbazepin*	↓ c _p akt. mtb	Valproat najverjetneje pospešuje metabolizem aktivnega metabolita 10-hidroksi okskarbazepina. Koncentracije metabolita so zmanjšane za povprečno 18% pri sočasni aplikaciji celokupnega dnevnega odmerka valproata 400-2800 mg/dan.	Čeprav klinični pomen te interakcije ni znan, je morda potrebno spremljati klinični odziv bolnika po pričetku kombinirane terapije z valproatom in okskarbazepinom.	(13, 14, 60)
olanzapin	↓	Mehanizem interakcije ni popolnoma znan; predlagani mehanizmi so indukcija glikoproteina p in/ali izpodrivanje olanzapina iz vezavnih mest na plazemskih proteinih ali pa indukcija njegovega metabolizma preko CYP3A4 (čeprav se le majhen del olanzapina presnavlja po tej poti in indukcija le-tega verjetno ni edini faktor, ki vpliva na c _p olanzapina). Interakcija se v polni meri izrazi po nekaj tednih sočasne terapije.	Opazovanje pacienta za morebitno neučinkovitost terapije z olanzapinom ob kombinirani terapiji z valproatom. Pri kombinirani terapiji obstaja tudi večja nevarnost za pojav nevotropenije.	(13, 14, 61, 53)
paliperidon	↑	Podatki o morebitni interakciji so dvorezni: povzetek glavnih značilnosti zdravila s paliperidonom navaja povečanje AUC in C _{max} paliperidona za povprečno 50% pri aplikaciji enkratnega 12 mg odmerka paliperidona ob hkratni aplikaciji valproata 1000 mg/dan v primerjavi z aplikacijo paliperidona samega. Dve drugi študiji, kjer je v prvi 12 pacientov prejemalo 4-8 mg risperidona/dan (paliperidon je aktivni metabolit risperidona) ter hkrati valproat 600-1500 mg/dan 4 tedne, v drugi pa je 12 pacientov prejemalo 2-6 mg/dan risperidona ter 400-800 mg valproata/dan 4 tedne, nista pokazali signifikantne spremembe c _p risperidona in paliperidona pri hkratni terapiji z valproatom v primerjavi z monoterapijo. Mehanizem morebitne interakcije je nejasen, lahko bi šlo za inhibicijo metabolizma paliperidona preko CYP2D6 in CYP3A4 (paliperidon se preko teh dveh encimov presnavlja le v majhni meri, valproat pa ju le rahlo inhibira, kar bi se verjetno izrazilo v majhnem, če sploh kakšnem, znižanju c _p) ali pa inhibicijo transporta paliperidona preko glikoproteina p.	Opazovanje pacienta za morebiten pojav neželenih učinkov paliperidona ob kombinirani terapiji z valproatom ter po potrebi zmanjšanje odmerka paliperidona.	(13)
primidon* (glej fenobarbital!)	↑ c _p fenobarbitala	Primidon se metabolizira do fenobarbitala, valproat pa inhibira metabolizem le-tega.	Na začetku kombiniranega zdravljenja spremljanje kliničnega stanja zaradi ↑tveganja za pojav neželenih učinkov (močnejša sedacija).	(13, 14)
risperidon*	?	V raziskavi, v katero je bilo vključenih 33 pacientov (z dg. shizofrenija, shizoafektivna motnja ali bipolarna motnja), stabiliziranih na monoterapiji ali sočasni terapiji z valproatom 1200-1500 mg/dan, so bile razlike v c _p risperidona in paliperidona klinično nesignifikantne. Obstajajo pa poročila primerov s pojavom manije, hiperamoniemije in perifernih edemov pri sočasni uporabi risperidona in valproata.	Pacienta je potrebno spremljati zaradi večjega tveganja za pojav hiperamoniemije ter perifernih edemov pri kombinirani terapiji z risperidonom in valproatom. Tveganje je večje pri otrocih, bolnikih na politerapiji, težje duševno manjrazvitih ter podhranjenih bolnikih.	(13, 14, 61, 62)
rufinamid	↑	Mehanizem interakcije je neznan. Koncentracije se povečajo 16-70%, povečanje je odvisno od odmerka.	Počasno višanje odmerka rufinamida pri pacientih, ki že prejemalo valproat (začetni odmerki: <10mg/kg/dan pri otrocih ali <400mg/dan pri odraslih) in opazovanje bolnika glede morebitnega pojava neželenih učinkov. Pri pacientih, ki že prejemajo rufinamid, valproat uvajamo v majhnih odmerkih ter višamo odmerek glede na klinični odziv.	(13, 14)
Topiramát*	↓	Mehanizem interakcije je neznan. Pri dodatku valproata terapiji s topiramatom v kontrolirani raziskavi je prišlo do manjšega 14% znižanja c _p topiramata, pri dodatku topiramata terapiji z valproatom pa do 11% znižanja c _p valproata. Bolj pomembno kot sprememba c _p obeh zdravil je povečano tveganje za pojav hiperamoniemije in/ali encefalopatije.	Zaradi povečanega tveganja za pojav encefalopatije, hiperamoniemije, jetrne okvare ali hipotermije je potrebno spremljati pacienta za pojav le-teh. Ob pojavu hiperamoniemije je potrebno ukiniti eno izmed obeh zdravil.	(13, 14, 63)
varfarin	prehodno ↑	Obe učinkovini se v veliki meri vežeta na albumin. Dodatek valproata kronični terapiji z varfarinom lahko izpodrine varfarin iz vezavnih mest na albuminu, kar lahko prehodno poveča koncentracije prostega varfarina v krvi. Celokupna koncentracija varfarina se po vzpostavitvi novega ravnotežja sicer zmanjša, koncentracija prostega pa se vrne na prejšnje vrednosti, prehodni porast koncentracije prostega varfarina pa lahko vodi do prehodnega dviga INR. Verjetnost interakcije je večja pri intravenski aplikaciji valproata, tveganje za pojav krvavitve je manjše, kadar valproat apliciramo peroralno.	Ob dodatku valproata h kronični terapiji z varfarinom se lahko prehodno poviša INR in s tem tudi prehodno poveča tveganje za krvavitve. Ob spremembi odmerka valproata je potrebno spremljati protrombinski čas, INR ter morebitno prisotnost znakov krvavitve. Tveganje za krvavitve je majhno, kadar valproat apliciramo peroralno.	(13, 14, 64)
Zidovudin*	↑	Valproat verjetno inhibira metabolizacijo zidovudina preko UGT-glukuroniltransferaz. V raziskavi na 6 HIV pozitivnih prostovoljcih se je AUC zidovudina povečal za povprečno 80% po hkratnem štiridnevnem prejetanju 250 mg valproata vsakih 8 ur.	Potrebno je spremljati pacienta na znake toksičnih učinkov zidovudina (npr hematoloških: anemije ipd) ob pričetku hkratne terapije z valproatom/po povišanju odmerka valproata ter ob pojavu neželenih učinkov zmanjšati odmerek zidovudina.	(13, 14, 65)

*te zdravilne učinkovine lahko vplivajo tudi na c_p valproata