

Groningen, Nizozemsko / Praha, Česká republika) používá pro farmakokinetické a farmakodynamické (PK/PD) modelování v rámci TDM, digoxin nevyjímaje. První verze pro Windows se širším spektrem modelů byla vydána v roce 2014 jako reakce na horší podporu DOS verze na novějších verzích operačního systému Windows. Po jeho vydání se společnost rozhodla dále DOS verze nevyvíjet, přestože je celosvětově s úspěchem používána. Cílem této studie bylo porovnat použitelnost DOS a Windows verze (WIN) MwPharm a kvalitu jejich predikce v rámci TDM digoxinu.

Metodika: Do studie bylo zahrnuto 29 pacientů (23 se srdečním selháním léčeným kombinací více léčiv, 4 s fibrilací síní, 1 těhotná žena léčená pro tachykardii plodu, 1 dítě s Fallotovou tetralogií), kteří byli digoxinem léčeni po dobu alespoň 1 měsíce. Všichni pacienti užívali digoxin (Digoxin Léčiva®, Zentiva, Praha, Česká republika) jednou denně ve střední dávce 0,125 mg (rozpětí 0,063–0,250 mg). Terapeutické rozmezí digoxinu bylo stanoveno v rozmezí 0,5–2,0 µg/l dle požadavků výrobce. Obě verze MwPharm (DOS verze – MwPharm 3.30, Windows verze – MwPharm++ 1.3.5) byly použity pro parametrizaci populačního PK modelu. Sérové koncentrace digoxinu (SDC) byly opakovaně vyšetřeny, a taky byly srovnány rozdíly mezi změřenými a vypočtenými hodnotami predikovanými oběma modely, včetně predikční chyby (%PE).

Výsledky: SDC byly stanoveny u 29 pacientů (67±20 let, 72±27 kg). WIN, ve srovnání s DOS, užívalo nižší konstantu rychlosti absorpce (k_a) (0,61 vs. 2,5), absolutní biologickou dostupnost (F) (0,65 vs. 0,7), celkovou plazmatickou clearance (CL) (6,11 vs. 6,45 L/h) a extrarenální frakci (f_e) (0,771 vs. 0,783). Individuální parametry vypočteny WIN byly také nižší – distribuční objem (V) (317 vs. 354 l), renální frakce (f_r) (0,62 vs. 0,88), extrarenální frakce (f_e) (0,55 vs. 0,63) a eliminační poločas ($t_{1/2}$) (59,4 vs. 62,7 h). Všechny hodnoty predikované WIN byly mírně nižší, ale nesignifikantní. Byla pozorovaná úzká korelace mezi predikovanými a změřenými koncentracemi (Pearsonův korelační koeficient: 0,008 vs. 0,314, oba $P < 0,0001$) a mezi SDC predikovanými oběma modely (0,013, $P < 0,0001$). Jejich % PE byla rovněž srovnatelná (-0,43).

Závěr: Současná verze softvéru MwPharm určená pro operační systém Windows může být využívána stejně s populární, dlouhodobě používanou, ale v současnosti nepodporovanou verzí pro DOS.

Klíčová slova: MwPharm, terapeutické monitorování hladin léčiv, digoxin, software.

Abbreviations

C_{max} – maximal concentration; C_{min} – minimal concentration; CL – total plasma clearance; CL_m – metabolic clearance; F – absolute bioavailability; f_e – extrarenal fraction; f_r – renal fraction; f_u – unbound fraction; HF – heart failure; k_a – absorption rate constant; $t_{1/2}$ – elimination half-life; TDM – therapeutic drug monitoring; V – volume of distribution; V_l – volume of distribution related to lean body mass

Introduction

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a strategy to individualize drug treatment by monitoring serum or blood drug concentration. TDM enables the assessment of the efficacy and safety of a particular medication in a variety of clinical settings. The goal of this process is to individualize therapeutic regimens for optimal patient benefit, e.g. maximizing the therapeutic effect while minimizing adverse drug reactions.

TDM is commonly used for these drug groups – antibiotics (aminoglycosides, vancomycin), bronchodilators (theophylline), antiepileptics, cytostatics (methotrexate), antiarrhythmics (digoxin, amiodarone), immunosuppressants, psychotropic drugs, etc. [1]. Having been used for over 200 years,

digoxin is the oldest, as well as the cheapest, drug indicated for the treatment of systolic heart failure (HF). Its cardioselective parasympathomimetic activity also makes it useful in controlling excessive ventricular rate in the presence of atrial arrhythmias. Since the development of analytical methods, TDM has become an integral part of digoxin prescription, allowing medical practitioners to optimize therapy and to reduce the incidence of toxicity [2].

MwPharm (Mediware, Groningen, The Netherlands / Prague, Czech Republic) is a pharmacokinetic software representing one of the clinical interactive software packages used for TDM. It is used primarily to

establish dosing regimens based on population pharmacokinetics of the particular drug for different groups of patients (adults, neonate, patients with specific diagnosis, etc.) and individual physiological parameters. The included curve-fitting facilities allow estimation of pharmacokinetic parameters on the basis of medication history, taking into account a varying status of the patient with respect to body weight and kidney function, optionally using a Bayesian procedure [3]. Thanks to this modelling, it is not necessary to wait until steady state, which is reached within 1–2 weeks at least, and can avoid patient's intoxication or underdosing.

Tab. 1. Baseline characteristics

Parameter	
Patients, N	29 (17 male)
Age (years)	67 ± 20
Height (cm)	177.1 ± 5.6
Weight (kg)	72 ± 27
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 4.5
Diagnosis	
1. Systolic HF, n (%)	23 (0.79)
2. Atrial fibrillation, n (%)	4 (0.14)
3. Fetus tachycardia, n (%)	2 (0.07)
CL (mL/min)	127 ± 9.4

Data are shown as the mean ± standard deviation.

BMI: body mass index; CL: total plasma clearance; HF: heart failure