

ZNAČAJ TERAPIJSKOG PRAĆENJA IMUNOSUPRESIVNIH LEKOVA KOD BOLESNIKA SA PRESAĐENIM BUBREGOM

Radmila Veličković-Radovanović^{1,2}, Aleksandra Catić-Đorđević¹, Goran Paunović² i Vidojko Đorđević^{1,2}

Imunosupresivne lekove karakteriše specifičan farmakokinetički profil koji nameće potrebu za terapijskim praćenjem njihove koncentracije u plazmi. Terapijsko praćenje određivanjem koncentracije leka u plazmi omogućava sprovođenje optimalne individualne imunosupresivne terapije. Zbog svoje varijabilne farmakokinetike, malog terapijskog indeksa i potencijalnih interakcija sa brojnim lekovima, praćenje imunosupresivnih lekova je esencijalni segment terapijskog protokola kod bolesnika sa presađenim bubregom. Terapijsko praćenje predstavlja efikasan način za smanjenje neželjenih efekata imunosupresivnih lekova i sprečavanje odbacivanja organa, prilagođavanjem režima doziranja kod bolesnika sa presađenim bubregom. Određivanje koncentracije imunosupresivnih lekova je od naročito interesa u modifikovanom doziranju kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Farmakokinetička analiza je značajna u pravilnoj interpretaciji dobijenih koncentracija imunosupresivnih lekova u plazmi. Tumačenje dobijenih rezultata mora biti multidisciplinarno, s obzirom na postojanje brojnih faktora varijabilnosti bolesnika i imunosupresivnih lekova. *Acta Medica Medianae* 2009;48(2):22-27.

Ključne reči: terapija, praćenje, imunosupresivni lekovi, interakcije, presađivanje, bubreg

Medicinski fakultet u Nišu¹
Klinika za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu²

Kontakt: Aleksandra Catić-Đorđević
Farmakokinetika, odsek za farmaciju Medicinskog fakulteta
Zorana Đinđića 85
18000 Niš, Srbija
Tel. +381-18-570-029
e-mail:aleksandra@medfak.ni.ac.yu

Uvod

Imunosupresivni lekovi sprečavaju odbacivanje presađenog organa razvojem imunotolerancije prema specifičnim antigenima, uz očuvanje imunološke sposobnosti organizma u celini (1).

Od imunosupresivnih lekova najčešće se koriste: ciklosporin (CsA), sirolimus, takrolimus (Tc), azatioprin, mikofenolat mofetil (MFM) i kortikosteroidi (KS).

U novije vreme, u imunosupresivnu terapiju uvedena su monoklonalna antitela, biomolekule (npr. basiliximab, daclizumab).

Imunosupresivne lekove karakteriše specifičan farmakokinetički profil koji nameće potrebu za terapijskim praćenjem (Therapeutic Drug Monitoring - TDM), praćenjem njihove koncentracije u plazmi. Razlozi za praćenje imunosupresivnih lekova ogledaju se u:

- malom terapijskom indeksu (TI),
- korelaciji koncentracije i terapijskog, odnosno toksičnog efekta,
- metabolizmu preko citohroma P450,
- velikim interindividualnim razlikama,
- riziku za nastanak interakcija sa drugim lekovima i

- praćenju adherence bolesnika (2).

Koncentracije u plazmi Tc i CsA iznad gornje granice terapijskog indeksa povezane su sa povećanom incidencom neželjenih efekata (nefrotoksičnost, hepatotoksičnost), dok njihove smanjene koncentracije povećavaju rizik za odbacivanjem transplantata. Terapijsko praćenje imunosupresiva vrši se određivanjem koncentracije leka iz krvi bolesnika sa presađenim bubregom. Kada se TDM primenjuje radi prilagođavanja doze, koncentracija leka mora biti u stanju dinamičke ravnoteže, odnosno mora proći pet poluvremena eliminacije leka. Odstupanje od ovog pravila važi u slučaju sumnje na toksičnost leka. Kada se postigne stanje dinamičke ravnoteže, važno je pravovremeno uzimanje uzoraka krvi, tačnost analitičkog postupka i pravilno tumačenje rezultata (2,3,4).

Cilj našeg rada bio je da utvrdimo karakteristike i značaj terapijskog praćenja imunosupresivnih lekova, s obzirom na njihovu specifičnu farmakokinetiku kod bolesnika sa presađenim bubregom.

Karakteristike terapijskog praćenja imunosupresivnih lekova

Generalno, praćenje imunosupresivnih lekova određivanjem koncentracije leka u plazmi omogućava sprovođenje optimalne individualne imunosupresivne terapije. Praćenje koncentracije imunosupresiva i njihovih metabolita mora biti strogo planirano i podržano pravilnim uzorkovanjem biološkog materijala i odgovarajućim, prethodno proverenim i potvrđenim analitičkim postupkom.

Tumačenje dobijenih rezultata je od posebnog značaja i mora biti multidisciplinarno, s obzirom na postojanje brojnih faktora varijabilnosti bolesnika i imunosupresivnih lekova (Tabela 1) (4,5,6).

Tabela 1. Faktori varijabilnosti koji utiču na koncentraciju imunosupresivnih lekova

faktori bolesnika	faktori leka
adherence	kvalitet preparata
individualni kapacitet za resorpciju i raspodelu leka	način i vreme primene leka
individualni kapacitet za metabolizam i izlučivanja leka	vrsta lečenja
body mass index (BMI)	greške u lečenju
značajna komorbidna stanja	vreme uzimanja uzoraka
istovremeno primenjeni lekovi	interferencije u analitičkom postupku
fiziološko/patološki faktori organizma	selektivnost izabrane metode
spoljašnji faktori (ishrana, okolina, temperatura)	reproduktivnost izabrane metode

Farmakokinetička analiza je značajna u pravilnoj interpretaciji dobijenih koncentracija imunosupresivnih lekova u plazmi. Koncentracije imunosupresivnih lekova niže ili više od očekivanih mogu biti rezultat neadekvatne saradnje lekara i bolesnika (adherence), greške u izboru, doziranja leka ili vremena uzorkovanja biološkog materijala (5,7).

Koncentracije leka niže od očekivanih najčešće su rezultat slabe biološke raspoloživosti leka, njegove brže eliminacije u odnosu na očekivanu, povećanog volumena distribucije ili nepostignutog stanja ravnoteže (1,2,5).

Alternativno praćenje imunosupresivnih lekova je znatno jednostavnija metoda, koja uključuje

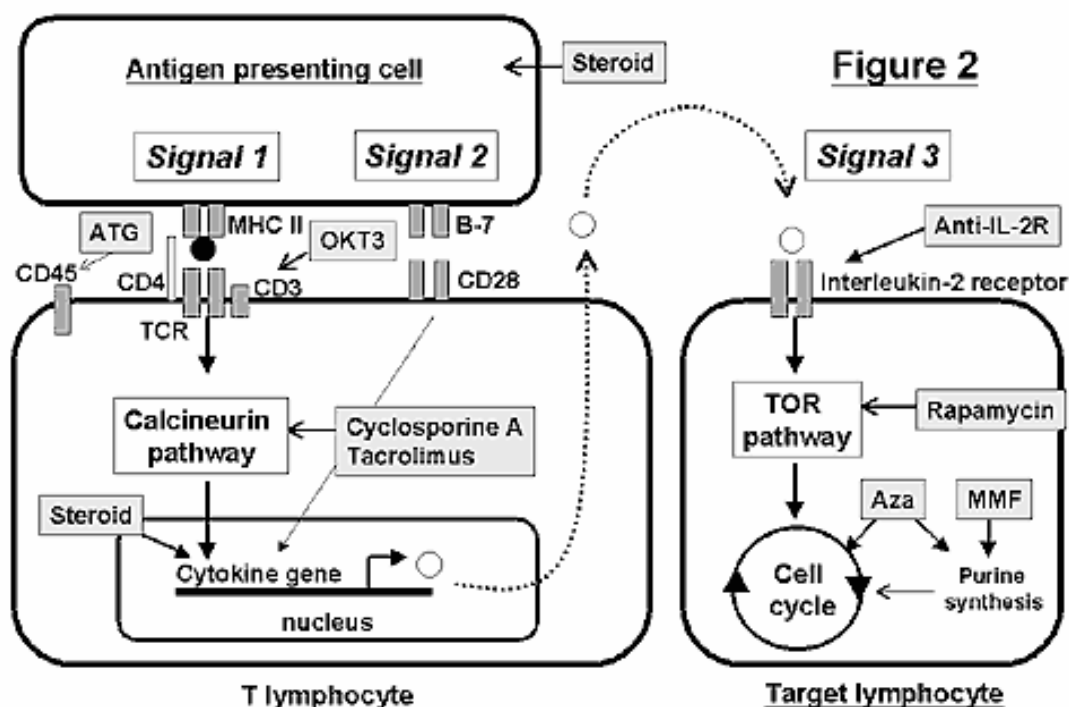
praćenje funkcije i reakcije odbacivanja presađenog organa kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, na osnovu odgovarajućih biohemijskih parametara (urea, kreatinin, klirens kreatinina) i radioloških pretraga (eho, doppler).

U imunosupresivnim protokolima dominiraju kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) koji se koriste u kombinaciji sa drugim imunosupresivnim lekovima (mikofenolat mofetilom, sirolimusom, kortikosteroidima, basiliximabom).

Zbog svoje varijabilne farmakokinetike, kao i malog terapijskog indeksa, praćenje imunosupresivnih lekova nakon presađivanja bubrega je esencijalni segment terapijskog protokola bolesnika, što omogućava optimalno lečenje uz značajno smanjenje rizika od nefrotoksičnosti, hepatotoksičnosti i odbacivanja presađenog organa (8,9). Nove formulacije imunosupresivnih lekova sa specifičnom farmakokinetikom zahtevaju kontinuirano praćenje koncentracije leka u plazmi. Terapijsko praćenje omogućava titriranje doze leka i režima doziranja u zavisnosti od individualnih karakteristika bolesnika i uvažavanje njihovih inter- i intra individualnih razlika (8,9,10).

Specifičnosti terapijskog praćenja imunosupresivnih lekova

Kalcineurinski inhibitori su najčešće korišćeni imunosupresivni lekovi u medicinskoj praksi. Njihove slične farmakokinetičke osobine proizilaze iz istog mehanizma delovanja i sličnog metabolizma, zavisnog od aktivnosti CYP 3A4 enzima i P-glikoproteina (Slika 1).



Slika 1. Mehanizam delovanja kalcineurinskih imunosupresivnih lekova

Cyclosporin (CsA)

Cyclosporin je jedan od prvih primenjenih imunosupresivnih lekova. Njegov molekul predstavlja neutralni lipofilni endekapeptid koji se unutar ćelija lako kompleksira sa ciklofilnom, ćelijskim proteinom, inhibirajući aktivnost kalcineurin fosfataze. Kao posledica toga, dolazi do defosforilacije i nuklearne translokacije u T ćelijama, koje tako postaju inhibirane. Efikasnost ciklosporina zavisi od specifične i reverzibilne inhibicije limfocita u G0 i G1-fazi ćelijskog ciklusa. T-limfociti su inhibirani sa većom specifičnošću. T-helper ćelije su glavna meta, iako i T-supresorske ćelije mogu biti pogođene. Ciklosporin takođe inhibira stvaranje i otpuštanje limfokina uključujući i interleukin-2. CsA ne utiče na funkciju fagocita i ne izaziva supresiju kostne srži (5,11).

Formulacija CsA određuje njegov stepen apsorpcije iz oralnih preparata a time i bioraspoloživost. Ciklosporin se distribuira uglavnom van zapremine krvi, prodirući duboko u tkiva i telesne tečnosti, uključujući jetru, pankreas i pluća. Volumen distribucije za vreme stanja ravnoteže tokom intravenskog doziranja iznosi 3-5 L/kg (4-6) kod primaoca transplantiranih organa (deca mlađa od 10 godina imaju veće vrednosti klirensa). Distribucija leka u krvi zavisi od njegove koncentracije. Približno 33-47% leka nalazi se u plazmi, 4-9% u limfocitima, 5-12% u granulocitima i 41-58% u eritrocitima. Pri visokim koncentracijama CsA dolazi do saturacije njegovog vezivanja za leukocite i eritrocite. U plazmi, približno je 90% leka vezano za proteine, primarno za lipoproteine. Ciklosporin prolazi placentu i ekskretuje se sa ljudskim mlekom. Koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže kreću se od 75-150 µg/l (4,6).

Metabolizam CsA odvija se preko sistema 3A oksigenaza CYP 450 u jetri, a u manjoj meri u gastrointestinalnom traktu i preko bubrega. Nakon oralne aplikacije karakteriše ga fenomen prvog prolaza. Svi lekovi čiji se metabolizam odvija preko istog enzimskog sistema mogu uticati na metabolizam CsA. Oko 25 metabolita identifikovano je iz ljudske žuči, fecesa, krvi i urina. Glavni metaboliti (M1, M9, i M4N) nastaju kao proizvod oksidacije na poziciji 1-beta, 9-gama i 4-N-demetilacijom. Sekundarni metabolit M19 i ciklični oblici glavnih metabolita M1c i M1c9 odgovorni su za smanjenje funkcije bubrega i nefrotoksičnost. Eliminacija ciklosporina se odvija uglavnom preko žuči, dok se samo 6% doze (osnovni lek i metaboliti) ekskretuje urinom.

Neželjeni efekti CsA uključuju renalnu insuficijenciju, hiperkalijemiju, hipertenziju, hiperplaziju gingiva, gastrointestinalnu i neurološku toksičnost (1,12). Ciklosporin je supstrat za CYP3A4 i umereni inhibitor njegove aktivnosti. Takođe se javlja i kao slab inhibitor CYP2C8/9. Ove karakteristike CsA ukazuju na visok potencijal za stupanje u interakcije sa drugim lekovima. Registrovane su

brojne interakcije sa antibioticima (Tabela 2). Nefrotoksičnost je potencirana pri istovremenoj primeni sa aminoglikozidima, vankomicinom i trimetoprim-sulfametoksazolom (13). Makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin), kao i norfloksacin povećavaju koncentraciju CsA inhibicijom njegovog metabolizma. Rifampicin i ciprofloksacin mogu smanjiti imunosupresivno delovanje CsA usled indukcije njegovog metabolizma (12,13). Imipenem treba izbegavati zbog neurotoksičnosti. Nisu zapažene značajne farmakokinetičke interakcije sa aspirinom, piroksikamom, ketoprofenom i indometacinom. CsA povećava koncentraciju diklofenaka (3,5,10). Sok od grejpfruta povećava resorpciju i bioraspoloživost CsA, zbog čega ga treba izbegavati u toku terapije.

U novije vreme, na značaju dobija praćenje koncentracije CsA u plazmi dva sata nakon oralne administracije (C2), zbog bolje korelacije sa terapijskim efektom leka (11,12).

Takrolimus (Tcr)

Takrolimus (Tcr) je makrociklični lakton. Njegova inhibitorna aktivnost je selektivnija u odnosu na CsA. Tcr se u ćeliji vezuje za proteine koji ulaze u sastav kalcineurina i na taj način inhibira njegovu aktivnost.

Takrolimus se odlikuje slabom resorpcijom iz oralnih preparata a njegova bioraspoloživost iznosi svega oko 20%. Poluvreme eliminacije je varijabilno i iznosi 3-40 h. Metabolizam Tcr odvija se u jetri pod dejstvom oksidaza, pre svega CYP 3A4, pri čemu nastaje veći broj metabolita od kojih pet imaju imunološku aktivnost. Ekskrecija se dominantno odvija putem žuči. Potencijal Tcr za stupanje u interakcije je visok. *In vitro* studije pokazale su da lekovi koji inhibiraju CYP 3A4 utiču na koncentraciju Tcr u plazmi inhibirajući njegov metabolizam (10,11). Takvi lekovi su: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, etinilestradiol, gestoden, itrakonazol, josamicin, lidokaine, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nikardipin, nifedipin, nilvadipin, noretisteron, hinidin, tamoksifen, verapamil. Od značaja je pomenuti i kaptopril, hloramfenikol, cimetidin, klaritromicin, ciklosporin, danazol, flukonazol, ketokonazol, metoklopramid, omeprazol, prednizolon i sulindak. Naringenin, sastojak soka od grejpfruta, poznat kao inhibitor prevashodno intestinalnog CYP 3A4, utiče na koncentraciju Tcr promenom bioraspoloživosti preparata.

Induktori enzima citohroma 3A4 generalno smanjuju koncentraciju Tcr. Na taj način deluju barbiturati, rifampicin, fenitoin, karbamazepin, metamizol i izoniazid (14). Tcr inhibira aktivnost CYP 3A4, što može uticati na efikasnost oralnih kontraceptiva ili produžiti poluvreme eliminacije CsA, ukoliko se istovremeno primenjuju (4,10,11,15).

Tabela 2. Klinički značajne interakcije kalcineurinskih inhibitora (CNI)

Lek koji stupa u interakciju sa CNI	mehanizam dejstva	efekat interakcije
trimetoprim+sulfametoksazol	nejasan mehanizam	↓ konc.CNI
ditiazem	kompeticija metabolizma	↑ konc.CNI
fenitoin	indukcija enzima jetre	↓ konc.CNI
fenobarbiton	indukcija enzima jetre	↓ konc.CNI
rifampicin	indukcija enzima jetre	↓ konc.CNI
izoniazid	indukcija enzima jetre	↓ konc.CNI
sirolimus	adicija	↑ imunosupresija
ketokonazol	inhibicija enzima jetre	↑ konc. CNI
eritromicin	kompeticija metabolizma	↑ konc. CNI
kortikosteroidi	inhibicija enzima jetre	↑ konc. CNI
hormoni sintetičkog porekla	kompeticija u metabolizmu	↑ konc CNI
amfotericin B	adicija	↑ nefrotoksičnosti
aminoglikozidni antibiotici	adicija	↑ nefrotoksičnosti
alopurinol	inhibicija metabolizma	↑ konc. CNI
diklofenak	povećana resorpcija dikl.	↑ konc diklofenaka
metotreksat	povećana resorpcija metot.	↑ konc.metotreksata
hyperici herba	indukcija enzima jetre	↓ konc. CNI
echinaceae herba	imunostimulacija	kontraindikovana primena
naringenin	povećana resorpcija leka	↑ konc.leka
oralni kontraceptivi	modifikacija metabolizma	produženo poluvreme elim.
nifedipin	inhibicija metabolizma	↑ konc. CNI
bromokriptin	inhibicija metabolizma	↑ konc. CNI
potentni inhibitori CYP 3A4	inhibicija metabolizma	↑ konc. CNI
potentni induktori CYP 3A4	indukcija metabolizma	↓ konc. CNI

Sirolimus (Syr)

Sirolimus je makrociklični lakton strukturalno sličan takrolimusu. Analogno drugim imunosupresivnim lekovima i Syr zahteva terapijsko praćenje zbog velike varijabilnosti u farmakokinetici, prvenstveno volumena distribucije, klirensa i maksimalne koncentracije u plazmi (16). Monoterapija sirolimusom pokazuje terapijske efekte pri koncentraciji 16,9-29,6 µg/l. Kada je u protokol uključen i CsA, terapijski raspon koncentracija je nešto niži i iznosi 5-15 µg/l. Metabolizam Syr odvija se preko enzima CYP 3A4, sa izraženim presistemskim metabolizmom leka usled delovanja intestinalnog CYP 3A4. U metabolizmu Syr učestvuje i P-glikoprotein koji takođe uslovljava varijabilnost kinetike i visok potencijal za interakcije sa drugim lekovima koji se metabolišu preko istih enzima. Veliki broj radova posvećen je interakciji CsA i Syr. Utvrđeno je da sirolimus nema značajnog uticaja na nivo resorbovanog CsA, izraženog preko AUC (površina ispod krive), dok je uticaj CsA na AUC sirolimusa znatno veći

(4,7,15). Ovi podaci favorizuju praćenje kao način racionalne terapije sirolimusom (Tabela 2).

Mycophenolate Mofetil (MMF)

Mikofenolat mofetil je prolek i hemijski predstavlja estar mikofenolne kiseline. MMF se primenjuje peroralno, njegova bioraspodivnost iznosi oko 94% i podložna je varijabilnosti. U organizmu se brzo oslobađa aktivni oblik leka (MPA), koji se glukuronidacijom, pre svega u jetri, pretvara u neaktivni β-glukuronid i eliminiše putem urina. Pored ovog neaktivnog oblika, smatra se da postoji i jedan aktivan metabolit MPA koji još uvek nije sa sigurnošću dokazan. U aktivnom obliku lek inhibira produkciju guaninskih nukleotida što koči imunološku reakciju organizma. U praksi se MMF koristi u kombinaciji sa drugim imunosupresivnim lekovima (15). Terapijske koncentracije MMF u plazmi u kombinaciji sa CsA iznose 14,1-34,9 µg/l, a u kombinaciji sa Tcr 11,9-25,4 µg/l. Interakcije sa drugim lekovima su moguće (Tabela 3). Antacidi smanjuju njegovu apsorpciju. Istovremena primena aciklovira i MMF dovodi do povećanja koncentracije oba leka verovatno zbog

kompeticije na nivou bubrežnih tubula u reakciji glukuronidacije. Zbog moguće promene u koncentraciji i posledičnoj aktivnosti leka, potrebno je obratiti pažnju kod svih lekova koji podležu enterohepatičnoj cirkulaciji. Istovremena primena MMF i azatioprina može dovesti do depresije koštane srži. Kortikosteroidi i CsA smanjuju koncentraciju MPA.

Tabela 3. Klinički značajne interakcije MMF sa drugim lekovima

Lek sa kojim MMF stupa u interakciju	Mehanizam interakcije	Efekat
azatioprin	sinergizam	depresija koštane srži
aciklovir	kompeticija	povećanje konc.oba leka
ciklosporin	-	↓ konc.MPA za 30-40%
antacidi	smanjena resorpcija	↓konc. MPA
kortikosteroidi	ekspresija enzima	↓konc. MPA

Basiliximab (Bas)

Basiliximab je predstavnik nove generacije imunosupresivnih lekova iz grupe biomolekula. Basiliximab predstavlja himarno monoklonalno antitelo Ig1k, dobijeno rekombinantnom DNA tehnologijom. Kao antagonist IL2 receptora sa visokim afinitetom vezivanja blokira funkciju IL2R,

odnosno ćelijski imuni odgovor i odbacivanje presađenog organa. U farmakokinetici basiliximaba postoji dozna zavisnost parametara (C_{max} , AUC), ali još uvek nije definisan prostor u kome se lek raspoređuje. Volumen distribucije i klirens pokazuju interindividualnu varijabilnost. Pol, uzrast ili rasa nemaju uticaja na poluvreme eliminacije koje iznosi $7,2 \pm 3,2$ dana. Istovremena upotreba mikofenolat mofetila i azatioprina može značajno redukovati klirens leka (do 22%) (17,18).

Zaključak

Terapijsko praćenje imunosupresivnih lekova predstavlja efikasan način za smanjenje njihovih neželjenih efekata i sprečavanje odbacivanja transplantata prilagođavanjem režima doziranja kod bolesnika sa presađenim bubregom. Određivanje koncentracije imunosupresiva od naročito je značaja u modifikovanom doziranju kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Terapijsko praćenje koncentracija imunosupresivnih lekova i metabolita u biološkim tečnostima zahteva pravilno dobijanje uzoraka biološkog materijala, ispravno merenje koncentracija leka u njemu, detaljno poznavanje farmakokinetičkih principa i pravilno tumačenje dobijenih vrednosti. Izbor i pravilno sprovođenje analitičkog postupka, uslovljeni su pre svega tehničkim i materijalnim mogućnostima laboratorije.

Literatura

- Chan A, Stüve O, von Ahsen N. Immunosuppression in clinical practice: approaches to individualized therapy. *J Neuro* 2008;255(Suppl 6):22-7.
- Wavamunno MD, Chapman JR. Individualization of immunosuppression: concepts and rationale. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13(6):604-8.
- Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
- Armstrong V, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. *Clin Biochemistry* 2001;34(1):9-16.
- Kahan B, Keown P, Levy G, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-50.
- Loichot C, Bentue-Ferrer D, Bernard N, Bonardet A, Boulieu R, Kergueris MF, Paintaud G, Peytavin G, Simon N, Marquet P. Cyclosporine monitoring in renal transplant recipients with induction therapy: C2 levels in patients monitored on C0. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(1):91-6.
- MacDonald A, Scarola J, Burke JT, Zimmerman JJ. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther.* 2000;22:101-21.
- Le Guellec C, Matthias B, Giraudeau B, Le Meur Y, Gakouã J, Lebranchu Y, Marquet P, Paintaud G. Simultaneous estimation of cyclosporin and mycophenolic acid areas under the curve in stable renal transplant patients using a limited sampling strategy. *Eur J of Clin Pharmacol* 2002; 57(11):805-11.
- Klupp J, Holt DW, Van Gelder T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring can improve outcome in solid organ transplant recipients. *Transplant immunology* 2002;9:211-4.
- Johnston A, Holt DW. Therapeutic Drug monitoring of immunosuppressant drugs. *J Clin Pharmacol* 2001;52(1):61-73.
- Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus and azathioprine. *Clin Biochemistry* 2001;34:9-16.
- Veličković-Radovanović R, Avramović M, Mitić B: Prevenirna nefrologija, Biblioteka Scientia, Niš, Ed. V. Stefanović, 2004:19-23.
- Veličković-Radovanović R, Avramović M, Mitić B, Radivojević J: Primena antibiotika u bubrežnoj insuficijenciji. U: Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi, Prosveta Niš, Ed Radmila Veličković, 2004:77-84.
- Veličković- Radovanović R, Catić A, Dimić A: Klinički značajne farmakokinetičke interakcije antiepileptika, *Acta Medica Medianae* 2007;(46)4:55-60.
- Boer K, Deufel T. Behmer-Strech S. Schmidt D. Kiehnert M. Automated monitoring of C2 and C0 blood levels of mycophenolic acid and cyclosporine on the Abbott Architect c8000. *Clin Biochemistry* 2007;40(15):1163-67.
- Mahalati, Kamran, Kahan, Barry D. Clinical pharmacokinetics of Sirolimus. *Clin Pharmacokinetics* 2001; 40(8):573-85.
- Augustine, Joshua J. 1,4; Poggio, Emilio D. 2; Heeger, Peter S. 3; Hricik, Donald E. Preferential Benefit of Antibody Induction Therapy in Kidney Recipients With High Pretransplant Frequencies of Donor-Reactive Interferon-[gamma] Enzyme-Linked Immunosorbent Spots. *Transplantation* 2008; 86(4):529-34.

18. Valenzuela M, Delucchi A, Ferrario M, Lillo AM, Guerrero JL, Rodríguez E, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation at a

single center: preliminary report. *Transplant Proc* 2008;40(9):3237-40.

SIGNIFICANCE OF THERAPY MONITORING OF IMMUNOSUPPRESSIVE MEDICINES IN RENAL TRANSPLANTATION PATIENTS

Radmila Velickovic-Radovanovic, Aleksandra Catic-Djordjevic, Goran Paunovic and Vidojko Djordjevic

Immunosuppressive medicines are characterized by specific pharmacokinetic profile which requires therapy monitoring by means of measuring their blood concentrations. Therapy monitoring, by means of determining blood concentration of the medicine, enables application of an optimal individual immunosuppressive therapy. Due to its variable pharmacokinetics, and small therapeutic index and potential interaction with numerous other medicines, the post-operative monitoring of immunosuppressive medicines is an essential element of therapy protocol for renal transplantation patients. Therapy monitoring represents an efficient way to reduce adverse effects of immunosuppressive medicines and to prevent transplantation rejection, by means of adapting the doses in renal transplantation patients. Determining the concentration of immunosuppressive medicines is of special importance in the modified dosing for patients with renal insufficiency. Pharmacokinetic analysis is important for proper interpretation of immunosuppressive medicines' blood concentrations. The interpretation of the received results must be multidisciplinary, considering that there are numerous factors of variability of patients and immunosuppressive medicines. *Acta Medica Medianae 2009;48(2):22-27.*

Key words: *therapy monitoring, immunosuppressive medicines, interactions, renal transplantation*