

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ NAPOCA**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**ROLUL FARMACOLOGULUI CLINICIAN ÎN
OPTIMIZAREA ȘI REDUCEREA COSTURILOR
TERAPIEI MEDICAMENTOASE**

Doctorand

Neag Maria Adriana

Conducător științific

Prof Dr Petru Adrian Mircea

2013

CUPRINS

INTRODUCERE	9
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Definiția farmacologiei clinice și a farmacologului clinician	12
2. Scurt istoric al farmacologiei clinice	12
3. Rolul/atribuțiile farmacologului clinician	13
3.1. Rolul farmacologului clinician în activități de cercetare	13
3.2. Rolul farmacologului clinician în procesul de învățare	14
3.3. Rolul farmacologului clinician în foruri de conducere	14
3.4. Rolul farmacologului clinician în industria farmaceutică	15
3.5. Rolul farmacologului clinician în optimizarea terapiei medicamentoase	15
3.5.1. Necesitățile individuale ale pacientului	16
3.5.1.1. Optimizarea terapiei ținând cont de vârsta pacientului	16
3.5.1.2. Optimizări potențiale ce derivă din afectarea funcției renale	18
3.5.1.3. Afectarea funcției hepatice	18
3.5.2. Prevenirea erorilor de medicație	20
3.5.3. Creșterea complianței pacientului la terapia medicamentoasă	24
3.5.3.1. Caracteristicile demografice	26
3.5.3.2. Complexitatea terapiei	26
3.5.3.3. Informarea pacientului	26
3.5.3.4. Costul terapiei	26
3.5.4. Constrângerile sistemului	28
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Obiective	32
2. Capitolul I - Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni respectiv a antibioticelor într-o secție de gastroenterologie, non-ATI. Cauze ale erorilor de medicație.	33
3. Studiul 1 – Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni într-o secție de gastroenterologie, non-ATI	33
3.1. Introducere	33
3.2. Ipoteza de lucru	33
3.3. Material și metodă	34
3.3.1. Metodologia medicală	34
3.3.2. Analiza statistică	35
3.3.2.1. Caracteristicile studiului	35
3.4. Rezultate	36

3.5. Discuții	38
3.6. Concluzii	40
4. Studiul 2 – Utilizarea antibioticelor într-o secție de gastroenterologie, non-ATI	41
4.1. Introducere	41
4.2. Ipoteza de lucru	41
4.3. Material și metodă	41
4.3.1. Metodologia medicală	41
4.3.2. Analiza statistică	42
4.4. Rezultate	44
4.5. Discuții	50
4.6. Concluzii	52
5. Studiul 3 – Erorile de medicație în terapia pacienților internați într-o secție non-ATI. Cauze. Rolul farmacologului clinician	53
5.1. Introducere	53
5.2. Obiective	54
5.3. Material și metodă	54
5.3.1. Metodologia medicală	54
5.3.2. Analiza statistică	55
5.4. Rezultate	56
5.5. Discuții	59
5.6. Concluzii	62
6. Capitolul II – Studiul interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice dintre lansoprazol cu fluvoxamina, fenitoina, ciprofloxacina și fluoxetina	63
6.1. Introducere	63
6.2. Metoda analitică de determinare a lansoprazolului din plasma umană	65
6.2.1. Protocol analitic – Materiale și parametri de lucru	65
6.2.1.1. Standarde	65
6.2.1.2. Blank-ul de plasmă umană	65
6.2.1.3. Reactivi	65
6.2.1.4. Instrumente de laborator și aparatură	65
6.2.1.5. Prepararea soluției stoc și a soluției de lucru	65
6.2.1.6. Prepararea probelor	65
6.2.1.7. Condiții de lucru LC/MS	65
6.2.1.8. Determinarea concentrației de lansoprazol	66
6.2.2. Rezultatele validării și concluzii	67
6.2.2.1. Specificitatea	67
6.2.2.2. Liniaritatea	67
6.2.2.3. Limita inferioară de cuantificare	69
6.2.2.4. Precizia și acuratețea	69
6.2.2.5. Regăsirea (randamentul)	69

7. Studiul 4 – Studiul interacțiunilor medicamentoase dintre lansoprazol cu fluvoxamina respectiv lansoprazol cu fenitoina	70
7.1. Introducere	70
7.2. Obiective	70
7.3. Material și metodă	71
7.3.1. Subiecți	71
7.3.2. Design-ul studiului	71
7.4. Rezultate	72
7.5. Discuții	89
7.6. Concluzii	89
8. Studiul 5 – Studiul interacțiunii medicamentoase dintre lansoprazol cu ciprofloxacina respectiv lansoprazol cu fluoxetina	91
8.1. Introducere	91
8.2. Obiective	91
8.3. Material și metodă	91
8.3.1. Subiecți	91
8.3.2. Design-ul studiului	92
8.4. Rezultate	92
8.5. Discuții	106
8.6. Concluzii	107
9. Concluzii generale	108
10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	109
REFERINȚE	110

Cuvinte cheie: farmacologie clinică, farmacolog clinician, erori de medicație, costuri, interacțiuni medicamentoase, lansoprazol, fluvoxamină, fluoxetină, ciprofloxacina

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Farmacologia clinică este o specialitate medicală care studiază acțiunea medicamentelor asupra omului prin intermediul studiilor clinice sau știința care studiază toate aspectele interacțiunilor dintre medicament și organismul uman . Ea cuprinde întregul ciclu pe care îl parcurge un medicament de la descoperire și până la utilizare: descoperire, dezvoltare, prescriere și utilizare. Farmacologul clinician este medicul care are specializarea de farmacologie clinică, persoana calificată care oferă informații și sfaturi despre acțiunea și utilizarea adecvată a medicamentelor la om și implementează aceste cunoștințe în practica clinică.

Paleta de activități pe care le poate desfășura farmacologul clinician este foarte largă și în continuă dezvoltare, de la farmacologia moleculară (ex. efecte farmacodinamice la nivelul receptorilor) până la științe comportamentale (ex. aderența sau complianța pacientului la terapia medicamentoasă).

Farmacologul clinician poate să aibă numeroase atribuții în activități de cercetare, procesul de învățare, foruri de conducere, industria farmaceutică și, nu în ultimul rând, în optimizarea terapiei. Optimizarea terapiei medicamentoase reprezintă asigurarea unei terapii cât mai eficiente, cât mai sigure și cu un cost cât mai mic. Toți cei trei parametri (eficiență, siguranță, cost) pot fi atinși dacă se evită erorile de medicație (medicament administrat inutil, doze neadecvate, probleme netratate, interacțiuni medicamentoase, cale de administrare greșită).

Pentru optimizarea terapiei trebuie să se țină cont de:

- Necesitățile individuale ale pacientului
 - Optimizarea terapiei ținând cont de vârsta pacientului
 - Optimizări potențiale ce derivă din afectarea funcției renale
 - Afectarea funcției hepatice
- Prevenirea erorilor de medicație
- Creșterea complianței pacientului la terapia medicamentoasă
 - Caracteristicile demografice
 - Complexitatea terapiei
 - Informarea pacientului
 - Costul terapiei
- Constrângerile sistemului.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Obiective

În capitolul I, studiile 1, 2 și 3 ne-am propus să evaluăm prospectiv modul de utilizare a inhibitorilor de pompă de protoni, respectiv a antibioticelor într-o secție de spital terțiar non-ATI, din perspectiva farmacologului clinician.

Cel de-al doilea obiectiv, care decurge din interpretarea rezultatelor studiului menționat, îl reprezintă demonstrarea pe criterii obiective a importanței prezenței în echipa medicală a farmacologului clinician pentru optimizarea terapiei medicamentoase și, în general, a costurilor îngrijirilor medicale.

Un al treilea obiectiv al cercetării privește argumentarea utilității farmacologului clinician în echipa medicală prin studierea unor situații concrete generate de interacțiunile medicamentoase. Astfel, pentru a intra în profunzimea activităților farmacologului clinician și pentru a demonstra că evaluarea și optimizarea terapiei medicamentoase nu se rezumă la simpla evaluare a schemelor terapeutice, în capitolul II, studiile 4 și 5, am cercetat posibilele interacțiuni de ordin farmacocinetic dintre un inhibitor al pompei de protoni (lansoprazolul) și inductori/inhibitori enzimatici (fluvoxamină, fluoxetină, fenitoină și ciprofloxacină). Aceste interacțiuni pot influența schemele de optimizare ale terapiilor medicamentoase.

Studiul 1 - Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni într-o secție de gastroenterologie, non-ATI

Ipoteza de lucru

În acest studiu ne-am propus să evaluăm utilizarea IPP la pacienții internați într-o secție clinică de gastroenterologie, din punctul de vedere al indicațiilor, dozelor și administrării. În același timp se evaluează măsura în care farmacologul clinician poate contribui la ameliorarea prescrierii substanțelor din această clasă terapeutică.

Material și metodă

Au fost studiate, de către un farmacolog clinician, terapiile medicamentoase a 98 de pacienți consecutivi internați într-o secție de gastroenterologie, non-ATI, a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj. Cei 98 de pacienți au fost tratați cu IPP 236 zile, în medie 2.4 zile/pacient.

Pentru a demonstra ipoteza studiului au fost luate în considerare două caracteristici ale grupului. Ne-am propus să demonstrăm că există un cost potențial al tratamentului care poate fi economisit.

Caracteristicile studiului

a. Variabile care măsoară impactul asupra pacienților expuși la IPP.

- Utilitatea medicamentului – conform cu ghidurile clinice.
- Doza – doza prea mare sau prea mică raportată la diagnosticul pacientului.
- Posibile interacțiuni ale IPP cu alte medicamente administrate simultan.
- Problema netratată – exista o problemă care necesita tratament cu IPP, însă aceasta a fost ignorată.
- Călea de administrare – orală sau parenterală (iv).

b. Variabile care cuantifică efectul utilizării neadecvate a tratamentului cu IPP, cuantificare în cost potențial economisit

- Cost potențial economisit obținut prin evaluarea dozei, căii de administrare, utilității sau a interacțiunilor.
- Cost spital: costul suportat de către spital.
- Cost pacient: costul suportat de către pacient, cost dedus pe baza istoricului medicamentos al pacientului coroborat cu informațiile referitoare la preț publicate pe site-ul Ministerului Sănătății.
- Cost total: suma dintre cost spital și cost pacient.

Rezultate

În conformitate cu ghidurile clinice, atât cele ale Colegiului American de Gastroenterologie, cât și cele existente în România, din cele 236 de zile de spitalizare în care pacienții au primit IPP, erorile de medicație au fost evidențiate în 112 zile, dintre care, în 19 zile tratamentul a fost inutil, în 51 de zile dozele de IPP au fost neadecvate (prea mari/prea mici), în 4 zile au fost identificate posibile interacțiuni între IPP și medicația administrată simultan, în 14

zile au existat probleme care necesitau un tratament cu IPP, însă acestea au fost ignorate, iar în 24 de zile calea de administrare a IPP a fost necorespunzătoare.

Datele obținute arată ca există un cost total semnificativ statistic mai mare comparativ cu costul total potențial.

Concluzii

Costul total fiind semnificativ statistic mai mare decât costul total potențial conduce la concluzia că IPP sunt utilizați neadecvat la pacienții spitalizați în secția non ATI. Această utilizare neadecvată are un impact negativ mai ales asupra costurilor terapiei și, în măsură mai mică, asupra siguranței pacienților.

Studiu 2 - Utilizarea antibioticelor într-o secție de gastroenterologie, non –ATI

Ipoteza de lucru

În acest studiu ne-am propus să evaluăm utilizarea antibioticelor la pacienții internați într-o secție clinică de gastroenterologie din punctul de vedere al indicațiilor, dozelor și administrării (cale, ritm). În același timp, ne așteptăm ca rezultatele obținute să argumenteze necesitatea prezenței în echipa de practicieni a farmacologului clinician care ar putea contribui la ameliorarea prescrierii substanțelor din această clasă terapeutică.

Material și metodă

Au fost studiate, de către un farmacolog clinician, terapiile medicamentoase a 98 de pacienți consecutivi internați într-o secție de gastroenterologie non-ATI a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj.

Caracteristicile studiului sunt aceleași cu cele menționate la studiul 1.

Rezultate

În conformitate cu ghidurile clinice, fie cel european (Clinical Practice Guideline of European Association for the Study of the Liver), fie cele americane, din cele 184 de zile de spitalizare în care pacienții au primit antibiotice, în 36 zile tratamentul a fost inutil, în 69 de zile dozele de antibiotic au fost neadecvate (prea mari/prea mici), iar în 2 zile au existat probleme care necesitau un tratament cu antibiotic, însă acestea au fost ignorate.

Costul mediu total (8.36) este statistic semnificativ mai mare ($p < 0.05$) decât costul mediu real (costul total potențial) (5.6).

Concluzii

Utilizarea neadecvată a antibioticelor are un impact negativ mai ales asupra costurilor terapiei și, în măsură mai mică, asupra siguranței pacienților. Erorile nu au periclitat viața pacientului și nici nu au fost condiție de reacție adversă, fiind în general, erori minore, însă acest studiu nu a avut ca obiectiv ierarhizarea erorilor, ci doar consemnarea acestora.

Astfel, echipa medicală împreună cu farmacologul clinician este în măsură să reducă ponderea acestor erori, prin impunerea respectării ghidurilor, excepțiile eventuale ținând de individualizarea tratamentului și, în consecință, neputând fi considerate erori, întrucât sunt justificate medical.

Studiul 3 - Erorile de medicație în terapia pacienților internați într-o secție non ATI. Cauze. Rolul farmacologului clinician.

Obiective

În acest studiu ne-am propus să identificăm posibile cauze care au condus la apariția erorilor de medicație și să evidențiem un pattern al asocierilor dintre cauze și factori.

Material și metoda

Au fost evaluate, de către un farmacolog clinician, terapiile medicamentoase a 98 de pacienți internați într-o secție de gastroenterologie non-ATI a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj. În cazul acestor pacienți s-a încercat identificarea cauzelor care au condus la apariția erorilor.

Cauzele erorilor de medicație (F1- doza neadecvată, F2- problemă netratată, F3-interacțiuni medicamentoase, F4-medicație inutilă, F5- cale de administrare greșită) au fost cuantificate prin intermediul unor variabile calitative categoriale bivariate. Definirea acestora este formulată mai jos.

C1: acuratețea terapiei medicamentoase și urmărirea defectuoasă a pacientului

C2: comunicare defectuoasă medic-pacient

C3: lipsa de colaborare (comunicare) în echipă

C4: bagajul de cunoștințe legate de terapia medicamentoasă a medicului specialist sau structurarea defectuoasă a cunoștințelor de specialitate a medicului.

Pentru evaluarea gradului de asociere dintre variabilele care evaluează prezența/absența factorului de eroare și variabilele ce evaluează prezența/absența cauzei de eroare s-a aplicat testul

de corelație neparametrică Spearman (Rho). În același timp, pentru evaluarea riscului de producere a erorii în prezența cauzei corespunzătoare s-a calculat și indicele odds ratio (OR). O valoare mare a indicelui Rho (corelație) împreună cu o valoare supraunitară a indicelui OR va arăta o relație de cauzalitate cauză-factor.

Calcululele efectuate arată că există o relație de cauzalitate, semnificativă statistic, între F1 și C1, C2, C3, respectiv între prezența erorii (doză neadecvată) și urmărirea defectuoasă a pacientului, lipsa de colaborare medic-pacient sau lipsa de colaborare cu membrii echipei medicale, între F2 și C1, C3, respectiv între prezența erorii (problemă netratată) și urmărirea defectuoasă a pacientului sau lipsa de colaborare cu membrii echipei medicale și între F4 și C1, C2, C3, respectiv între medicamentul administrat inutil și urmărirea defectuoasă a pacientului, lipsa de colaborare medic-pacient sau lipsa de colaborare cu membrii echipei medicale.

Concluzii

În urma rezultatelor obținute putem afirma că producerea erorilor este în legătură de directă cauzalitate cu modul de comunicare atât cu pacientul, cât și cu echipa medicală, dar și cu urmărirea pacientului. Deci, există o relație de cauzalitate directă între cauza erorii și factorul de eroare. Farmacologul clinician, prin impunerea unor reguli de prescriere a medicației și a unor reguli de comunicare și prin respectarea acestora de către membrii echipei medicale poate determina reducerea semnificativă a situațiilor de eroare de medicație provocate de cauzele studiate.

Studiul 4 - Studiul interacțiunilor medicamentoase dintre lansoprazol cu fluvoxamina respectiv lansoprazol cu fenitoina

Obiective

Întucât fluvoxamina și fenitoina acționează asupra enzimelor care intervin în metabolizarea lansoprazolului, am studiat în continuare interacțiunile de ordin farmacocinetic, dintre lansoprazol și fluvoxamină, respectiv lansoprazol și fenitoină.

Material și metoda

La studiul farmacocinetic au luat parte 11 voluntari sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 21-29 de ani. Protocolul clinic și analitic al studiului a fost aprobat de către Comitetul de Etica al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

În prima perioadă, fiecărui voluntar i s-a administrat dimineața o doză unică de 30 mg lansoprazol (Levant 30mg, capsule enterosolubile, Ranbaxy, London, UK). Fiecărei persoane i-au fost prelevate probe de sânge (15 probe) după următorul orar: înainte de administrarea lansoprazolului și la 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 ore de la administrarea medicamentului. Această perioadă este numită în continuare perioadă referință și este notată cu R.

În perioada a II a, ziua 2 a studiului, s-a inițiat tratamentul cu fluvoxamină 50 mg (Fevarin, comprimate filmate, 50 mg, producător Abbot, Olanda) zilnic timp de 3 zile, respectiv 100 mg/zi (Fevarin, comprimate filmate, 100 mg, producător Abbot, Olanda), următoarele 3 zile. În a 8-a zi a studiului s-a administrat o nouă doză de fluvoxamină, împreună cu 30 mg lansoprazol. S-au prelevat probe de sânge la intervalele prezentate anterior.

În zilele 1, 8 după administrarea medicamentelor, subiecții au rămas internați 12 ore, timp în care nu a fost permisă părăsirea centrului de studiu. Deoarece în această perioadă există posibilitatea existenței interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice între lansoprazol și fluvoxamină, această perioadă va fi numită în continuare perioada Test1 (T1).

În perioada a III a, după o perioadă de wash-out de 6 zile, s-a administrat 5 zile fenitoină (Fenitoină 100mg, comprimate, Gedeon Richter, Târgu Mureș, Romania), 300mg/zi, doza zilnică fiind divizată în două prize, respectiv 150mg la 12 ore (zilele 15-19 de studiu). În ziua 20 a studiului s-a administrat o nouă doză de fenitoină (150mg), împreună cu 30 mg lansoprazol. Prelevarea probelor de sânge s-a efectuat identic cu perioada a II-a a studiului. Această perioadă va fi numită în continuare perioada Test2 (T2).

Rezultate

După determinarea concentrațiilor serice ale lansoprazolului s-a putut observa o creștere marcată a nivelelor plasmatice ale lansoprazolului atunci când este co-administrată fluvoxamina. Nu s-a observat modificare semnificativă a nivelelor plasmatice ale lansoprazolului atunci când este co-administrată fenitoina.

S-au determinat și parametrii farmacocinetici ai lansoprazolului administrat singur respectiv împreună cu fluvoxamina sau fenitoina. Pentru a decela dacă diferențele dintre parametrii farmacocinetici calculați sunt semnificative, a fost aplicat testul ANOVA (2 surse de variație- subiect și tratament, valori logaritmice natural, $p=0.05$). Au fost comparate valorile individuale ale fiecărui parametru farmacocinetic din cele trei perioade de studiu (fiecare parametru obținut în perioadele Test față de Referință).

Concluzii

Rezultatele obținute arată că:

- există o interacțiune farmacocinetică intensă între lansoprazol și fluvoxamină și,
- există o interacțiune farmacocinetică mai redusă între lansoprazol și fenitoină.

Studiul 5 - Studiul interacțiunii medicamentoase dintre lansoprazol cu ciprofloxacina respectiv lansoprazol cu fluoxetina

Obiective

Întrucât ciprofloxacina și fluoxetina acționează asupra enzimelor implicate în metabolizarea lansoprazolului am studiat potențialele interacțiuni farmacocinetice dintre lansoprazol și fluoxetină, respectiv dintre lansoprazol și ciprofloxacina.

Material și metodă

La studiul farmacocinetic au luat parte 18 voluntari sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 20-30 de ani. Protocolul clinic și analitic al studiului a fost aprobat de către Comitetul de Etica al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

Studiul a fost alcătuit din trei perioade. În prima perioadă, (perioada de Referință sau R), în ziua 1, fiecărui voluntar i s-au administrat dimineața o doză unică de 30 mg lansoprazol (Levant 30mg, capsule enterosolubile, Ranbaxy, London, UK). Au fost prelevate probe sanguine (5ml, prin puncție venoasă) înainte de administrarea medicamentului și la 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 ore de la administrarea lansoprazolului. Această perioadă este numită în continuare perioadă referință și este notată cu R.

În perioada a II a, ziua 2 a studiului, s-a inițiat tratamentul cu ciprofloxacina 500 mg (Ciprolen, comprimate, 500 mg, producător Helcor, Romania) zilnic, timp de 4 zile. În a 6-a zi a studiului s-a administrat o nouă doză de ciprofloxacina, împreună cu 30 mg lansoprazol. S-au prelevat probe de sânge la intervalele prezentate anterior.

În zilele 1, 6 după administrarea medicamentelor, subiecții au rămas internați 12 ore, timp în care nu a fost permisă părăsirea centrului de studiu. În acest interval s-au prelevat probele de sânge la aceleași intervale menționate anterior pentru perioada R. Deoarece în această perioadă există posibilitatea existenței interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice între lansoprazol și ciprofloxacina, această perioadă va fi numită în continuare perioada Test1 (T1).

În perioada a III a, după o perioadă de wash-out de 7 zile, s-a administrat 6 zile fluoxetină (Fluoxin (capsule, 20 mg, producător Vim Spectrum SRL, Romania), 60 mg/zi. În ziua 20 a studiului s-a administrat o nouă doză de fluoxetină, împreună cu 30 mg lansoprazol. Această perioadă va fi numită în continuare perioada Test2 (T2).

Rezultate

După determinarea concentrațiilor serice ale lansoprazolului s-a putut observa o creștere marcată a nivelelor plasmaticice ale lansoprazolului atunci când este co-administrată fluoxetina. Nu s-a observat modificare semnificativă a nivelelor plasmaticice ale lansoprazolului atunci când este co-administrată ciprofloxacina.

S-au determinat și parametrii farmacocinetici ai lansoprazolului administrat singur respectiv împreună cu fluvoxamina sau fenitoina. Pentru a decela dacă diferențele dintre parametrii farmacocinetici calculați sunt semnificative, a fost aplicat testul ANOVA (2 surse de variație- subiect și tratament, valori logaritmice natural, $p=0.05$). Au fost comparate valorile individuale ale fiecărui parametru farmacocinetic din cele trei perioade de studiu (fiecare parametru obținut în perioadete Test față de Referintă).

Concluzii

Rezultatele obținute arată că:

- există interacțiune farmacocinetică intensă între lansoprazol și fluoxetină și,
- există interacțiune redusă între lansoprazol și ciprofloxacina.

CONCLUZII GENERALE

În cazul utilizării inhibitorilor de pompă de protoni, costul total a fost semnificativ statistic mai mare decât costul total potențial. Această diferență a fost identificată în faptul că IPP sunt utilizați neadecvat la pacienții spitalizați în secția non ATI. Această utilizare neadecvată are un impact negativ mai ales asupra costurilor terapiei și, în măsură mai mică, asupra siguranței pacienților.

În cazul utilizării antibioticelor, costul total a fost semnificativ statistic mai mare decât costul total potențial. Această diferență a fost identificată în faptul că antibioticele au fost utilizate eronat la pacienții spitalizați în secția non ATI. Administrarea antibioticelor în aceste situații, chiar dacă nu pune în pericol siguranța pacienților, este generatoare de cost suplimentar.

Producerea erorilor de medicație (medicament inutil, doze neadecvate, problemă netratată) este în legătură de directă cauzalitate cu modul de comunicare atât cu pacientul, cât și cu echipa medicală, dar și cu urmărirea pacientului. Există o relație de cauzalitate directă între cauza erorii și factorul de eroare (comunicarea, respectiv urmărirea pacientului).

Farmacologul clinician, prin impunerea unor reguli de prescriere a medicației și a unor reguli de comunicare și prin respectarea acestora de către membrii echipei medicale poate determina reducerea semnificativă a situațiilor de eroare de medicație provocate de cauzele studiate.

Pre-tratamentul cu fluvoxamină, respectiv fluoxetină, până la atingerea stării staționare modifică semnificativ farmacocinetica lansoprazolului.

La asocierea lansoprazolului cu fluoxetină sau fluvoxamină (doze repetate), se pot obține concentrații plasmatiche crescute de lansoprazol, ceea ce poate conduce la apariția de reacții adverse, mai ales la utilizarea concomitentă, pe termen lung, a celor două substanțe medicamentoase.

Pre-tratamentul cu fenitoină, respectiv ciprofloxacina, până la atingerea stării staționare nu modifică semnificativ farmacocinetica lansoprazolului.

Lansoprazolul se poate administra concomitent cu ciprofloxacina respectiv cu fenitoina, fără a exista riscul lipsei de eficiență a lansoprazolului.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ NAPOCA**

Ph.D THESIS ABSTRACT

**THE ROLE OF CLINICAL PHARMACOLOGIST IN
DRUG THERAPY OPTIMIZATION AND
REDUCING COSTS**

Ph.D Student

Neag Maria Adriana

Scientific advisor

Prof Dr Petru Adrian Mircea

2013

SUMMARY

INTRODUCTION	9
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Definition of clinical pharmacology and pharmacologist	12
2. Short history of clinical pharmacology	12
3. Role/atributions of clinical pharmacologist	13
3.1. Role of clinical pharmacologist in research activities	13
3.2. Role of clinical pharmacologist in learning process	14
3.3. Role of clinical pharmacologist in leadership	14
3.4. Role of clinical pharmacologist in pharmaceutical industry	15
3.5. Role of clinical pharmacologist in drug therapy optimization	15
3.5.1. Individual patient needs	16
3.5.1.1. Optimizing therapy taking into account the patient's age	16
3.5.1.2. Potential optimizations arising from impaired renal function	18
3.5.1.3. Impaired liver function	18
3.5.2. Preventing medication errors	20
3.5.3. Increasing patient's adherence to drug therapy	24
3.5.3.1. Demographic characteristics	26
3.5.3.2. Complexity of therapy	26
3.5.3.3. Patient information	26
3.5.3.4. Therapy costs	26
3.5.4. System constraints	28
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Aimss	32
2. Chapter I - Use of proton pump inhibitors or antibiotics in a non-ICU gastroenterology unit. Causes of medication errors.	33
3. Study 1 – Use of proton pump inhibitors in a non-ICU gastroenterology unit	33
3.1. Introduction	33
3.2. Working hypothesis	33
3.3. Materials and method	34
3.3.1. Medical methodology	34
3.3.2. Statistical analysis	35
3.3.2.1. Study characteristics	35
3.4. Results	36
3.5. Discussion	38
3.6. Conclusions	40

4. Study 2 – Use of antibiotics in a non-ICU gastroenterology unit	41
4.1. Introduction	41
4.2. Working hypothesis	41
4.3. Materials and method	41
4.3.1. Medical methodology	41
4.3.2. Statistical analysis	42
4.4. Results	44
4.5. Discussion	50
4.6. Conclusions	52
5. Study 3 – Medication errors for hospitalized patients in a non-ICU unit. Causes. Role of clinical pharmacologist.	53
5.1. Introduction	53
5.2. Working hypothesis	54
5.3. Materials and method	54
5.3.1. Medical methodology	54
5.3.2. Statistical analysis	55
5.4. Results	56
5.5. Discussion	59
5.6. Conclusions	62
6. Chapter II – Pharmacokinetic drug interaction study of lansoprazole with fluvoxamine, phenytoin, ciprofloxacin and fluoxetine	63
6.1. Introduction	63
6.2. Analytical method for lansoprazole determination from human plasma	65
6.2.1. Analytical protocol – Materials and operating parameters	65
6.2.1.1. Standards	65
6.2.1.2. Human plasma blank	65
6.2.1.3. Reagents	65
6.2.1.4. Laboratory instruments and equipment	65
6.2.1.5. Stock and working solution preparation	65
6.2.1.6. Sample preparation	65
6.2.1.7. LC/MS working conditions	65
6.2.1.8. Determination of lansoprazole concentration	66
6.2.2. Validation results and conclusions	67
6.2.2.1. Specificity	67
6.2.2.2. Linearity	67
6.2.2.3. Lower limit of quantification	69
6.2.2.4. Accuracy and precizion	69
6.2.2.5. Recovery	69
7. Study 4 – The study of drug interactions between lansoprazole and fluvoxamine, lansoprazole with phenytoin respectively	70

7.1. Introduction	70
7.2. Aim	70
7.3. Materials and method	71
7.3.1. Human volunteers	71
7.3.2. Study design	71
7.4. Results	72
7.5. Discussion	89
7.6. Conclusions	89
8. Study 5 – The study of drug interactions between lansoprazole and ciprofloxacin, lansoprazole and fluoxetine respectively	91
8.1. Introduction	91
8.2. Aim	91
8.3. Materials and method	91
8.3.1. Human volunteers	91
8.3.2. Study design	92
8.4. Results	92
8.5. Discussion	106
8.6. Conclusions	107
9. General conclusions	108
10. Originality and innovative contributions of the thesis	109
REFERENCES	110

Key-words: clinical pharmacology, clinical pharmacologist, medication errors, cost, drug interactions, lansoprazole, fluvoxamine, fluoxetine, ciprofloxacin

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Clinical pharmacology is a medical specialty that studies the action of drugs on humans through clinical studies, or the science that studies all aspects of the interactions between drug and the human body. It covers the entire cycle a drug performs from discovery until is ready to be used: discovery, development, prescribing and use. Clinical pharmacologist is the doctor who has specialized on clinical pharmacology, a qualified person who provides information and advices on the action and appropriate use of drugs in humans and implements this knowledge in clinical practice.

The range of activities a clinical pharmacologist can carry out is very broad and in continuous development, from molecular pharmacology (pharmacodynamic effects in the receptor) to behavioral sciences (adherence and patient compliance to drug therapy).

Clinical pharmacologist may have lots of responsibilities in research area, learning process, leadership forums, pharmaceutical industry and, not least, optimizing therapy. Optimizing drug therapy is to provide more efficient and safe therapies and to a minimum cost. All three parameters (efficiency, safety, cost) can be achieved by avoiding medication errors (drug unnecessarily administered, inadequate dosages, untreated problems, drug interactions, wrong route of administration).

To optimize therapy should be taken into account:

- Patient's individual needs
 - Optimizing therapy taking into account the patient's age
 - Potential optimizations arising from impaired renal function
 - Impaired liver function
- Preventing medication errors
- Increasing patient's adherence to drug therapy
 - Demographic characteristics
 - Complexity of therapy
 - Patient information
 - Therapy costs
- System constraints.

PERSONAL CONTRIBUTION

Aim

In Chapter I, studies 1, 2 and 3 we decided to prospectively evaluate the use of proton pump inhibitors and antibiotics respectively, in a tertiary non-ICU hospital unit, in terms of clinical pharmacologist.

The second goal, arising from the interpretation of the results obtained from the study mentioned above, is to demonstrate the importance of the presence in the medical team of a clinical pharmacologist to optimize the drug therapy and generally, the medical care costs.

A third aim of the research concerns argumentation of clinical pharmacologist utility on the medical team by studying specific situations arising from drug interactions. So, to enter the depth of clinical pharmacologist activities and to demonstrate that the evaluation and optimization of drug therapy is not limited to simple evaluation of the regimen, in Chapter II, studies 4 and 5, we investigated the potential pharmacokinetic interactions between proton pump inhibitor (lansoprazole) and enzyme inducers/inhibitors (fluvoxamine, fluoxetine, phenytoin and ciprofloxacin). These interactions may influence diagrams to optimize drug therapies.

Study 1 - Use of proton pump inhibitors in a non-ICU gastroenterology unit

Working hypothesis

In this study we aimed to evaluate the use of PPI's in patients hospitalized in a gastroenterology clinical department, in terms of indications, dosage and administration. At the same time, we asses whether clinical pharmacologist can contribute to improving prescribing therapeutic substances in this class.

Materials and method

Were studied by a clinical pharmacologist, drug therapies of 98 consecutive patients admitted to a non-ICU gastroenterology unit, Emergency Clinical Hospital of Cluj. The 98 patients were treated with IPP 236 days on average 2.4 day/patient.

To prove the hypothesis of the study were considered two characteristics of the group. We wanted to show that there is a potential cost of treatment that can be saved.

Study characteristics

- a. Variables that measure the impact on patients exposed to PPI's.
 - Usefulness of the drug – according to clinical guidelines.
 - Dose – dose too high or too low relative to the patient's diagnosis.
 - Possible interactions of PPI with other drugs simultaneously administered.
 - Untreated problem – there is a problem that requires PPI treatment, but it was ignored.
 - Route of administration – oral or parenteral (iv).
- b. Variables that quantify the effect of improper use of PPI therapy, quantifying the cost saving potential
 - Cost saving potential obtained by evaluation of the dose, route of administration, utility or interactions.
 - Hospital cost: cost borne by the hospital.
 - Patient cost: cost borne by the patient, cost deduced based on the patient's medical history in conjunction with information on the price published on the website of Ministry of Health.
 - Total cost: the sum of the hospital and patient's cost.

Results

According to clinical guidelines, both the American College of Gastroenterology, and those in Romania, of the 236 days of hospitalization when patients received PPI medication, were identified errors in 112 days, of which, 19 days treatment was unnecessary, in 51 days doses of PPI's were inadequate (too big/too small), in four days were identified possible interactions between PPI's and medication simultaneously administered, in 14 days there were problems that needed treatment with PPI, but they were ignored, and in 24 days the route of administration of PPI was inadequate.

The data obtained show that there is a cost significantly higher than the total potential cost.

Conclusions

The total cost is significantly higher than the total potential cost, leading to the conclusion that PPI's are inappropriately used in hospitalized patients in non-ICU unit. This misuse has a particularly negative impact on the cost of therapy and, to a lower extent, on patient safety.

Study 2 – The use of antibiotics in a non-ICU gastroenterology unit.

Working hypothesis

In this study we aimed to evaluate the use of antibiotics in hospitalized patients in a gastroenterology clinical department in terms of indications, dosage and administration (route, rate). At the same time, we expect that the obtained results argue the need for the presence of clinical pharmacologist in practicing team, which could contribute to improving prescribing therapeutic substances in this class.

Materials and method

Drug therapies of 98 consecutive patients admitted to a non-ICU gastroenterology unit Emergency Hospital were studied by a clinical pharmacologist. Characteristics of the study are the same as those mentioned in Study 1.

Results

According to clinical guidelines, or the European (Clinical Practice Guideline of the European Association for the Study of the Liver) or the American, from those 184 days of hospitalization when patients received antibiotics, in 36 days the treatment was unnecessary, in 69 days the antibiotic doses were inadequate (too big/too small), and in two days there were problems that needed treatment with antibiotics, but they were ignored. Average total cost (8.36) is statistically significantly higher ($p \ll 0.05$) than the actual average cost (total potential cost) (5.6).

Conclusions

Inappropriate use of antibiotics has a particularly negative impact on the cost of therapy and, to a less extent, on patient safety. Errors did not endanger the patient's life and were not a condition for adverse reactions, being generally minor errors, but this study did not aim hierarchy errors, but their record.

So, the medical team together with clinical pharmacologist is able to reduce the weight of these errors by enforcing compliance guidelines, exceptions are possible in the individualization of treatment and therefore can not be considered errors, as they are medically justified.

Study 3 - Medication errors for hospitalized patients in a non-ICU unit. Causes. Role of clinical pharmacologist.

Aim

In this study we aimed to identify possible causes that have led to medication errors and highlight a pattern of associations between causes and factors.

Materials and method

Drug therapies of 98 patients hospitalized in a non-ICU gastroenterology unit Emergency Clinical Hospital Cluj, were evaluated by a clinical pharmacologist. In these patients we tried to identify the causes that led to the error. Causes of medication errors (F1- inadequate dose, F2- untreated problem, F3-drug interactions, F4-unnecessary medication, F5-wrong route of administration) were quantified by means of bivariate categorical qualitative variables. Their definition is formulated below:

C1: drug therapy accuracy and poor monitoring of the patient

C2: poor doctor-patient communication

C3: lack of team cooperation (communication)

C4: luggage of drug therapy knowledge of the doctor or improper structuring of the knowledge

To assess the association between variables that evaluate the presence/absence of error factor and the variables that evaluates the presence/absence of the cause of error, nonparametric Spearman correlation test (Rho) was applied. At the same time, to assess the risk of error in this

case index corresponding odds ratio (OR) was also calculated. A high value of the index Rho (correlation) with an OR over-unit value will show a causal relationship cause-factor.

Calculations show that there is a causal relationship statistically significant between F1 and C1, C2, C3, and between the presence of error (inadequate dose) and poor patient monitoring, lack of doctor-patient cooperation or lack of cooperation with members of the healthcare team respectively, between F2 and C1, C3, and between the presence of error (untreated problem) and follow the patient's defective or lack of cooperation with the medical team members and between F4 and C1, C2, C3, and between useless administered drugs and poor patient monitoring, lack of collaboration between patient and doctor or between medical team members.

Conclusions

Following the results we can say that errors production is in direct causal link with communication mode both the patient and the medical team, but also with patient monitoring. So there is a direct causal relationship between the cause of the error and error factor. Clinical pharmacologist, through the imposition of prescribing medication and communication rules and compliance by members of the medical team can significantly reduce medication error situations caused by the studied cases.

Study 4 - The study of drug interactions between lansoprazole and fluvoxamine, lansoprazole with phenytoin respectively

Aim

Because fluvoxamine and phenytoin act on enzymes involved in the metabolism of lansoprazole, I further studied pharmacokinetic interactions between lansoprazole and fluvoxamine, lansoprazole and phenytoin respectively.

Materials and method

At pharmacokinetic study 11 healthy volunteers took part, aged between 21 and 29 years. Clinical and analytical study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

In the first stage, each volunteer was given a single dose of 30 mg lansoprazole in the morning (30 mg Levant, enteric capsules, Ranbaxy, London, UK). Every person was blood

sampled (15 samples) by the following schedule: before taking lansoprazole and at 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12h after administration of the drug. This period is referred as the reference period and is denoted by R.

In the second stage, day 2 of the study, treatment with fluvoxamine 50 mg (Fevarin, tablets, 50 mg, manufacturer Abbot, The Netherlands) was initiated daily for 3 days and 100 mg/day (Fevarin, tablets, 100 mg, manufacturer Abbot, The Netherlands) the next 3 days. On the 8th day of the study, the volunteers received a new dose of fluvoxamine with 30 mg lansoprazole. They collected blood samples at intervals presented above.

On days 1 and 8 after drug administration, subjects remained hospitalized 12 hours, time during they were not allowed to leave the study center. Because at this time there is the possibility of pharmacokinetic drug interactions between lansoprazole and fluvoxamine, this period will be referred to as Test 1 period (T1).

In III stage, after a wash-out period of 6 days, phenytoin was administered for 5 days (Phenytoin 100mg tablets Gedeon Richter, Targu Mures, Romania), 300mg/day, daily dose was divided into two doses of 150mg every 12 hours (days 15-19 of the study). On day 20 of the study, they received a new dose of phenytoin (150 mg) together with 30 mg lansoprazole. Blood sampling was performed identical to the first stage of the study. This period will be referred to as Test 2 period (T2).

Results

After determining serum concentrations of lansoprazole, we could see a significant increase in plasma levels of lansoprazole when co-administered fluvoxamine. There was no significant change in plasma levels of lansoprazole when co-administered phenytoin.

The pharmacokinetic parameters of lansoprazole administered alone or together with fluvoxamine or phenytoin were also determined. To detect whether the differences between the pharmacokinetic parameters calculated are significant, ANOVA test was applied (two sources of variation: subject and treatment, the natural logarithm values, $p=0.05$). Each individual pharmacokinetic parameter values of the three study periods were compared (each parameter obtained in Test against Reference).

Conclusions:

The obtained results show that:

- there is an intense pharmacokinetic interaction between lansoprazole and fluvoxamine
- there is a reduced pharmacokinetic interaction between lansoprazole and phenitoin

Study 5 - The study of drug interactions between lansoprazole and ciprofloxacin, lansoprazole and fluoxetine respectively

Aim

Since ciprofloxacin and fluoxetine acts on enzymes involved in the metabolism of lansoprazole, we have studied the potential pharmacokinetic interaction between lansoprazole and fluoxetine, and between lansoprazole and ciprofloxacin respectively.

Materials and method

At pharmacokinetic study 18 healthy volunteers took part, aged between 20 and 30 years. Clinical and analytical study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

The study consisted of three periods. In the first period (reference period or R) on day 1 each volunteer received a single dose of 30 mg lansoprazole in the morning (30mg Levant, enteric capsules, Ranbaxy, London, UK). Blood samples were collected (5 ml, through the vein) prior to drug administration and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 hours after administration of lansoprazole. This period is referred to as the reference period and is denoted by R.

In the second period, day 2 of the study, treatment with ciprofloxacin 500 mg was initiated (Ciprolen, tablets, 500 mg, manufacturer Helcor, Romania) daily for 4 days. On the 6th day of the study, volunteers received a new dose of ciprofloxacin with 30 mg lansoprazole. Blood samples were collected as described above.

On days 1 and 6 after drug administration, subjects remained hospitalized 12 hours during which they were not allowed to leave the study center. In this interval blood samples were collected at the same intervals mentioned above for R. Because at this time there is the possibility of pharmacokinetic drug interactions between lansoprazole and ciprofloxacin, this period will be referred to as Test1 period (T1).

In III period, after a wash-out of 7 days, for six days fluoxetine was administered (Fluoxin capsules, 20 mg, manufacturer Vim Spectrum Ltd, Romania), 60 mg / day. On day 20 of the study, volunteers received a new dose of fluoxetine with 30 mg lansoprazole. This period will be referred to as Test2 period (T2).

Results

After determining serum lansoprazole we could see a marked increase in plasma levels of lansoprazole when co-administered fluoxetine. There was no significant change in plasma levels of lansoprazole when co-administered ciprofloxacin.

Pharmacokinetic parameters of lansoprazole administered alone or together with fluvoxamine and phenitoin were also determined. To detect whether the differences between the pharmacokinetic parameters calculated are significant, ANOVA test was applied (two sources of variation: subject and treatment, the natural logarithm values, $p=0.05$). Each individual pharmacokinetic parameter values of the three study periods were compared (each parameter obtained in Test against Reference).

Conclusions:

The obtained results show that:

- there is an intense pharmacokinetic interaction between lansoprazole and fluoxetine
- there is a reduced pharmacokinetic interaction between lansoprazole and ciprofloxacin

GENERAL CONCLUSIONS

When using proton pump inhibitors, the total cost was significantly higher than the total potential cost. This difference was found in the fact that PPI's are inappropriately used in hospitalized patients in non-ICU unit. This misuse has a particularly negative impact on the cost of therapy and, to a lesser extent, on patient safety.

When using antibiotics, the total cost was significantly higher than the total potential cost. This difference was identified that antibiotics were incorrectly used in hospitalized patients in non-ICU unit. Antibiotics administration in these situations, even if not endangers patient safety, is generating additional cost.

Production of medication errors (useless drug, inadequate dose, untreated problem) is the direct causal link with communication mode both the patient and the medical team, but also with

patient monitoring. There is a direct causal relationship between the cause of the error and error factor (communication, patient monitoring).

Clinical pharmacologist, through the imposition of prescribing medication and communication rules and compliance by members of the medical team can significantly reduce medication error situations caused by the studied cases.

Pre-treatment with fluvoxamine and fluoxetine respectively, until the steady state is reached, significantly change pharmacokinetics of lansoprazole.

At association of lansoprazole with fluoxetine or fluvoxamine (repeated doses), may get increased plasma concentrations of lansoprazole, which may cause side effects, particularly in concomitant long term use of the two drugs.

Pre-treatment with fenitoin and ciprofloxacin respectively until the steady state is reached, does not significantly change pharmacokinetics of lansoprazole.

Lansoprazole may be administered concomitantly with ciprofloxacin or phenytoin, without any risk of inefficiencies of lansoprazole.