

Abstrakt

Cílem předkládané disertační práce bylo studium možností využití farmakokinetických parametrů k individualizaci péče o pacienty. Práce je složena ze čtyř tematických okruhů: posouzení faktorů, které se podílejí na změnách farmakokinetiky léčiv u pacientů s obezitou po provedení bariatrického výkonu, provedení terapeutického monitorování léčiv a úprava dávkování vybraných léčiv na základě těchto znalostí; farmakokinetická analýza hladin rituximabu u pacientů s glomerulárními onemocněními a návrh individualizovaného dávkování; přehled změn farmakokinetiky antikoagulancií u pacientů podstupujících plazmaferézu a terapeutické monitorování antikoagulační léčby; a využití farmakokinetických výpočtů pro zpřesnění analýzy non-adherence u pacientů s rezistentní hypertenzí.

Po provedení Roux-en-Y gastrického bypassu byly pozorovány v průběhu 6 měsíců významné změny koncentrací venlafaxinu, kvetiapinu, trazodonu a karbamazepinu, které byly způsobeny jak operačním výkonem a změnami v absorpci léčiv, tak vlivem kolísání hladiny karbamazepinu a vlivu jeho indukčního potenciálu. Opakované terapeutické monitorování léčiv s úzkým terapeutickým oknem a vysokým interakčním potenciálem vede k potřebné individualizaci terapie v takto složitých situacích a zvyšuje její bezpečnost i efektivitu.

Analýza hladin rituximabu u 185 pacientů vedla ke zjištění potřeby úpravy dávkování pro pacienty s membranózní nefropatií, fokální segmentální glomerulosklerózou a lupusovou nefritidou; odlišná farmakokinetika u pacientů s těmito glomerulopatiemi je v souladu s popsanou horší terapeutickou odpovědí na standardní léčebný režim, na rozdíl od pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou či nefrotickým syndromem s minimálními změnami glomerulů. Byla navržena nová dávkovací schémata se zkráceným intervalem podání pro tyto obtížně léčitelné diagnózy s vysokou proteinurií.

Po provedení plazmaferézy jsme pozorovali ztrátu pouze 10 % denní dávky apixabanu s udržením jeho koncentrací v publikovaném referenčním rozmezí, bez krvácivých či trombotických komplikací v průběhu léčby; toto zjištění tak naznačuje možnost bezpečné a účinné antikoagulace tímto léčivem i během uvedené mimotělní očišťovací metody.

Na základě literárních dat a měřených koncentrací spironolaktonu a kanrenonu u skupiny adherentních pacientů byl vytvořen dvoustupňový model hodnocení adherence, který byl následně aplikován na skupině 71 pacientů s rezistentní hypertenzí. Při zapojení farmakokinetických principů bylo detekováno dvojnásobné množství non-adherentních pacientů oproti tradiční metodě záchytu přítomnosti léčiva a/nebo metabolitu ve vzorku. Metoda je tak účinná zejména v hodnocení maskované non-adherence.

Klíčová slova:

adherence, farmakokinetika, optimalizace dávkování, personalizovaná farmakoterapie, terapeutické monitorování léčiv