

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: doktorský – Farmakologie a toxikologie (P0916D350001)

Studijní obor: YFAT19 (0916VD350001)



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

PharmDr. Alena Pilková

Možnosti využití farmakokinetických výpočtů při úpravě dávek a kontrole adherence
u vybraných skupin pacientů.

*Pharmacokinetic calculations for dose adjustment and adherence monitoring
in selected patient groups.*

DISERTAČNÍ PRÁCE

Školitel: PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, PhD.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze

Alena Pilková

Identifikační záznam:

PILKOVÁ, Alena. *Možnosti využití farmakokinetických výpočtů při úpravě dávek a kontrole adherence u vybraných skupin pacientů. [Pharmacokinetic calculations for dose adjustment and adherence monitoring in selected patient groups.]* Praha, 2024. 64 stran, 4 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Farmakologický ústav. Školitel: Hartinger, Jan Miroslav.

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala svému školiteli, PharmDr. Janu Miroslavu Hartingerovi, PhD., za vedení, trpělivost a cenné rady poskytované v průběhu celého doktorského studia. Děkuji rovněž všem spoluautorům uvedených publikací za příležitost ke spolupráci a svým kolegyním a kolegům z Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN za inspirativní pracovní prostředí. Své rodině jsem vděčná za pochopení, vytrvalou podporu i poskytnutí potřebného nadhledu.

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 udržení 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

Abstract

The aim of this dissertation was to study the possibility of using pharmacokinetic parameters for individualized patient care. The thesis consists of four thematic areas: assessment of factors involved in drug pharmacokinetics changes in obese patients after bariatric surgery, implementation of therapeutic drug monitoring and dose adjustment of selected drugs based on these findings; pharmacokinetic analysis of rituximab levels in patients with glomerular diseases and proposal of individualized dosage regimen; review of pharmacokinetics of anticoagulants in patients undergoing plasmapheresis and therapeutic monitoring of anticoagulant therapy; and use of pharmacokinetic calculations to refine the analysis of non-adherence in patients with resistant hypertension.

Significant changes in concentrations of venlafaxine, quetiapine, trazodone, and carbamazepine were observed over a 6-month period after Roux-en-Y gastric bypass surgery, which were caused by the surgical procedure and changes in drug absorption, but also by alterations in carbamazepine levels and the influence of its induction potential. Repeated therapeutic monitoring of drugs with a narrow therapeutic window and high interaction potential leads to the necessary individualization of therapy in such complex situations and increases its safety and efficacy.

Analysis of rituximab levels in 185 patients indicated the need for dose adjustments in patients with membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and lupus nephritis; the different pharmacokinetics in patients with these glomerulopathies is consistent with the described inferior therapeutic response to standard treatment regimens, as opposed to patients with ANCA-associated vasculitis or minimal glomerular disease. New dosing regimens with shortened administration intervals have been proposed for these difficult-to-treat diagnoses with high proteinuria.

After plasmapheresis was performed, we observed a loss of only 10% of the daily dose of apixaban, with plasma levels corresponding with the expected normal reference range, without bleeding or thrombotic complications during treatment; thus, this finding suggests the

possibility of safe and effective anticoagulation with this drug even during this extracorporeal method.

Based on literature data and measured spironolactone and canrenone concentrations in a group of adherent patients, a two-step decision model for adherence assessment was developed and subsequently applied to a group of 71 patients with resistant hypertension. When pharmacokinetic principles were involved, twice as many non-adherent patients were detected compared to the traditional method of drug and/or metabolite detection in the sample. The method is thus particularly effective in the assessment of masked non-adherence.

Keywords:

adherence, dose optimization, personalized pharmacotherapy, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring

Obsah

Seznam zkratk	10
Seznam vlastních publikací a přednášková činnost	11
1. Literární úvod	14
1.1 Ovlivnění absorpce a biodostupnosti léčiv po bariatrickém výkonu	16
1.1.1 Farmakokinetika karbamazepinu	19
1.2 Farmakokinetika u pacientů s glomerulopatiemi	21
1.2.1 Vliv snížení glomerulární filtrace na farmakokinetiku léčiv	21
1.2.2 Vliv proteinurie na farmakokinetiku léčiv	22
1.2.3 Farmakokinetika rituximabu	23
1.3 Vliv plazmaferézy na farmakokinetiku léčiv	26
1.3.1 Ovlivnění antikoagulační léčby plazmaferézou	27
1.3.2 Farmakokinetika přímých perorálních antikoagulancií	28
1.4 Využití farmakokinetiky k hodnocení adherence k farmakoterapii	33
1.4.1 Kvantitativní hodnocení hladin léčiv k posouzení adherence	34
1.4.2 Farmakokinetika spironolaktonu	41
2. Hypotézy a cíle práce	42
3. Metody	43
4. Výsledky	45
5. Diskuse	50
6. Závěr	54
7. Použitá literatura	55
8. Seznam příloh	64

Seznam zkratek

AAV – ANCA asociovaná vaskulitida

AUC – plocha pod křivkou

BAV - biodostupnost léčiva

BMI - index tělesné hmotnosti

BV - bariatrický výkon

CL - clearance

CLCr – clearance kreatininu

C_{max} – maximální koncentrace

FSGS – fokální segmentální glomeruloskleróza

GFR – glomerulární filtrace

GIT – trávicí trakt

LMWH – nízkomolekulární hepariny

LN – lupusová nefritida

MCD – nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů

MN – membranózní nefropatie

NOAC (DOAC) - nová (přímá) antikoagulancia

PK – farmakokinetika, farmakokinetický

RTX - rituximab

SmPC – Souhrn údajů o přípravku

T_{1/2} – plazmatický poločas

TDM – terapeutické monitorování léčiv

TPE – terapeutická výměna plazmy, plazmaferéza

V_d – distribuční objem

Seznam vlastních publikací a přednášková činnost

souhrnný IF: 22.5

Publikace s IF

Pilková A, Hartinger JM, Malíková I, Satrapová V, Šťastná D, Tesař V, Slanař O. Management of apixaban anticoagulation in a patient requiring therapeutic plasma exchange: a case report and a literature review. *Pharmazie* 79: 159-162 (2024). doi: 10.1691/ph.2024.4550. IF (2023) 1.5

Pilková A, Hartinger J, Slanař O, Matoulek M. Pharmacotherapy of carbamazepine-treated patient after bariatric surgery: a complex interplay between altered absorption and drug-drug interactions. *Eur J Hosp Pharm Epub ahead of print*. doi:10.1136/ ejhpharm-2024-004236. IF (2023) 1.6

Hartinger JM, Šíma M, Hrušková Z, **Pilková A**, Krátký V, Ryšavá R, Jančová E, Bobek D, Douša J, Francová I, Tesař V, Slanař O. A novel dosing approach for rituximab in glomerular diseases based on a population pharmacokinetic analysis. *Biomed Pharmacother*. 2024 Apr 27;175:116655. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116655. Epub ahead of print. PMID: 38678967. IF (2023) 6.9

Dvořáčková E, **Pilková A**, Matoulek M, Slanař O, Hartinger JM. Bioavailability of Orally Administered Drugs After Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep*. 2024 Jan 3. doi: 10.1007/s13679-023-00548-7. Epub ahead of print. PMID: 38172482 IF (2023) 9.5

Pilkova A, Sima M, Hartinger JM, Nikrynova Nguyen TMP, Maresova V, Kurcova I, Slanar O, Widimsky J. Novel approach to adherence assessment based on parent drug and metabolite pharmacokinetics: pilot study with spironolactone. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2024, 168(2):117-123. doi: 10.5507/bp.2022.048. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36472169. IF (2023) 0.7

Nikrýnová Nguyen TMP, Štrauch B, Petrák O, Krátká Z, Holaj R, Kurcová I, Marešová V, **Pilková A**, Hartinger J, Waldauf P, Zelinka T, Widimský J. Adherence and blood pressure control in patients with primary aldosteronism. *Blood Press*. 2022 Dec;31(1):58-63. doi: 10.1080/08037051.2022.2061416. IF (2023) 2.3

Publikace bez IF

Pilková A. Možné přístupy v hodnocení adherence. *Čas. Lék. čes.* 2024; 163: 18-23

Pilková A, Hartinger JM. Změny farmakokinetiky u obézních pacientů. *Via pract.*, 2024;21(1):6-10

Pilková A. Doporučené dávkování antikoagulancií v době pandemie obezity. *Vnitř Lék.* 2024;70(1):60-65.

Pilková A, Hartinger JM. Změny farmakokinetiky pacientů s obezitou. *In Fábryová a kol. Klinická obezitologie 2023.* Facta Medica, Brno, 2023. ISBN 978-80-88056-16-4. Str. 202-212.

Pilková A, Hartinger JM. Specifika farmakoterapie u obézních pacientů. *Forum Diab* 2023; 12(1):11-18

Pilková A, Hartinger JM. Farmakodynamické a farmakokinetické aspekty terapie přímými perorálními antikoagulancií. *Acta Medicinæ* 16/2022

Pilková A, Hartinger JM. Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitř Lék* 2020; 66(8): 465–47

nesouvisející s tématem disertační práce:

Pilková A, Hartinger JM, Hrnčířová P. Lékové problémy při terapii symptomů dolních močových cest u mužů. *Prakt. Lékáren.* 2021;17(3):164-169. doi: 10.36290/lek.2021.034 (převzetí do *Med. praxi* 2021;18(5): 349-354 a *Urol. praxi.* 2022;23(2):89-95)

Mlčochová D, Fenclová T, Rečková Hroudová J, **Pilková A,** Hartinger JM, Zavadová I. Symptomatická léčba úzkosti v paliativní péči. *Paliativní medicína* 2020;0,9(32-38)

Aktivní účast na konferencích

XVIII. JARNÍ INTERAKTIVNÍ KONFERENCE SPOLEČNOSTI VŠEOBECNÉHO LÉKAŘSTVÍ ČLS JEP,
17.–19.5.2024

Podání přímých perorálních antikoagulancií u pacientů s obezitou

19. ŠONKOVY DNY, Praha 24.-25.01.2024

Antikoagulace u pacientů s obezitou

XXX. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, Brno 8.-11.11.2023

Nové přístupy v hodnocení compliance

XVII. JARNÍ INTERAKTIVNÍ KONFERENCE SVL, Praha 12.-14.5.2023

Na co pamatovat ve farmakoterapii obézních pacientů

XIII. ŠKOLA LIPIDOLÓGIE A XXXI. NOVÉ TRENDY V PREVENCI ATEROSKLERÓZY, Bratislava 15.-
16.2.2023

Změny farmakokinetiky u obézních pacientů

XXXIX. KONFERENCE ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI, XXXI. KONFERENCE ČESKÉ
ASOCIACE PREVENTIVNÍ KARDIOLOGIE ČKS, BLOK ČESKÉ ASOCIACE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ ČKS,
Mikulov, 5. - 8. 10. 2022

*Význam farmakokinetických vlastností léčiv při interpretaci plazmatických hladin pro
odhalení non-adherence: naše zkušenosti se spironolaktonem.*

17. ROČNÍK KONFERENCE ŠONKŮV DEN, Praha (online) 26.-27.1. 2022

Specifika farmakoterapie u obézních - antibiotická léčba

10. KONGRES ČESKÉ ODBORNÉ SPOLEČNOSTI KLINICKÉ FARMACIE ČLS JEP, Praha 8.-9.10.
2021

Vakcinace u pacienta na anti-CD20 terapii

1. Literární úvod

Farmakokinetika (PK) popisuje procesy pohybu léčiva po podání do organismu a zahrnuje informace o absorpci, distribuci, metabolismu a exkreci léčiva a jeho metabolitů. Základní údaje o PK parametrech jsou získávány v procesu klinického zkoušení, jsou zpravidla ovlivněny hmotností, věkem (tj. odlišnosti v dětském věku i změny související se stárnutím), pohlavím, rasou či genetickou výbavou jedince; k jejich dalším změnám dochází např. při renální a hepatální insuficienci, případně při srdečním selhání spojeném s hypoperfuzí trávicího traktu i cílových tkání nebo při kritických stavech spojených s redistribucí tekutin, alterací krevního oběhu či orgánovou podporou (Morales Castro et al., 2023; Poggesi et al., 2009).

Dostupné údaje o změnách PK u vybraných skupin pacientů jsou po úspěšné registraci léčiva součástí *Souhrnu o přípravku* (SmPC). Při správné terapeutické praxi pak využíváme těchto poznatků k individualizaci terapie, při které zohledňujeme všechny faktory na straně pacienta ke stanovení účinné a bezpečné dávky léčiva. Přes snahu prozkoumat a popsat nejvýznamnější faktory ovlivňující terapeutickou hodnotu léčiva již ve fázi klinického hodnocení není často dostatek informací o změnách PK u některých skupin pacientů, kteří jsou v úvodních randomizovaných kontrolovaných studiích zpravidla nedostatečně zastoupeni. Tyto skupiny představují mimo jiné pacienti podstupující mimotělní očišťovací metody či extrakorporální membránovou oxygenaci, či pacienti s významnou alterací trávicího traktu (např. syndrom krátkého střeva, stav po provedení bariatrického výkonu). Rozsáhle opomíjený faktor je rovněž vliv neselektivní proteinurie a další stavy spojené se ztrátami krevních bílkovin (např. spojené s idiopatickými střevními záněty) na biologickou terapii, jejíž PK je jinak relativně nezávislá na poškození eliminačních orgánů.

Oblastí, kde naopak lze uplatnit již známé PK parametry, je hodnocení adherence. V situaci, kdy předpokládáme dobrou prediktivní hodnotu PK, tj. známe všechny významné faktory a jsme schopni relativně přesně určit, jakou hladinu bude léčivo u konkrétního pacienta dosahovat při daném dávkování, lze porovnáním vypočtené předpokládané hladiny léčiva s hladinou skutečně změřenou odhalit v případě rozporu nejen úplnou, ale rovněž maskovanou non-adherenci, kdy pacient záměrně užívá léčivo pouze před návštěvou ambulance, protože předpokládá, že proběhne kontrola jeho hladiny.

Následující text se věnuje přehledu změn PK u některých z těchto specifických situací, konkrétně změnám absorpce po zásahu do gastrointestinálního traktu vlivem bariatrické operace, změnám PK při alterovaných renálních funkcích včetně neselektivní proteinurie se zaměřením na změny kinetiky nejčastěji používané monoklonální protilátky v terapii glomerulonefritid, rituximabu, a základním poznatkům o PK léčiv při použití plazmaferézy se zaměřením na antikoagulancia. Dále popisuje možnosti využití PK znalostí při kontrole adherence, především v oblasti terapie hypertenze.

1.1 Ovlivnění absorpce a biodostupnosti léčiv po bariatrickém výkonu

Bariatrické operace jsou souborem chirurgických výkonů trávicího traktu (GIT) prováděných s cílem redukce tělesné hmotnosti. Dělí se na výkony restriktivní (omezující objem přijímané stravy – např. gastrická bandáž, plikace nebo sleeve gastrektomie), malabsorpční (redukují absorpci živin vyřazením podstatné části trávicího traktu – např. biliopankreatická diverze) a kombinované (zahrnující oba mechanismy účinku – např. Roux-en-Y gastrický bypass).

Výsledkem provedeného výkonu je restrikce kalorického příjmu, nezamýšleným efektem však může být (zejména u výkonů malabsorpčních a kombinovaných) změna absorpce řady perorálně podávaných látek, včetně mikronutrientů a léčiv (Lorico & Colton, 2020).

Následkem bariatrického výkonu (BV) však může být nejen změna absorpční plochy, ale také ovlivnění liberace léčivé látky z dané lékové formy, změna v expresi metabolických enzymů a střevních transportérů a dopad na lokální produkci hormonů s následnou změnou motility GIT (Tab. 1).

Mimoto i samotná přítomná obezita může ovlivnit PK léčiv již v době před BV (Tab. 2) a s poklesem hmotnosti předpokládáme normalizaci těchto změn, zejména distribučního objemu (Vd) i clearance (CL) (Konstantinidou et al., 2023; Lau et al., 2023).

Komplexní povaha těchto faktorů způsobuje, že následkem BV může dojít jak ke snížení, tak paradoxně i ke zvýšení expozice danému léčivu (Santamaría et al., 2018). V případě snížené absorpce dochází navíc vlivem postupné adaptace GIT po operačním zákroku k dalším změnám v řádu několika měsíců (Kingma et al., 2021; Ziegler et al., 2009), proto je při hledání informací o PK léčiv u pacientů po BV nutno věnovat pozornost kromě typu provedeného výkonu i době, která od provedení výkonu uběhla.

Dále i v případě nezměněné absorpce a biodostupnosti léčiva (BAV) musíme pamatovat na změnu v terapeutické odpovědi na podanou látku a jejího terapeutického významu v léčbě daného pacienta, neboť vlivem snížení hmotnosti a kompenzace metabolického syndromu dochází ke změně potřeby např. antidiabetik či antihypertenziv (Rubino et al., 2016; Tajeu et al., 2022). Často se jedná o komplexní souhru faktorů, při které se uplatňuje kombinace změn PK a kompenzace chronického onemocnění – příkladem je terapie levothyroxinem, kdy dochází

na jedné straně ke snížené absorpci a poklesu enterohepatální cirkulace a na straně druhé k nižší potřebě substituční dávky při poklesu hmotnosti (Azran et al., 2021).

Tab. 1. Faktory ovlivňující biodostupnost léčiv po bariatrickém výkonu (Alalwan et al., 2022; Darwich et al., 2012; Girolamo & Allin, 2022; Kingma et al., 2021; Konstantinidou et al., 2023; Lorico & Colton, 2020; Padwal et al., 2010; Porat & Dahan, 2020; Porat et al., 2021; Sioka et al., 2018)

vlastnosti léčivého přípravku	léková forma	<ul style="list-style-type: none"> • u tekutých LF neprobíhá dezintegrace a disoluce, účinná látka je tedy dostupná rychleji, přítomné nevstřebatelné cukry však mohou urychlit vyprázdnění GIT • pevné LF s enterosolventním obalem mohou uvolnit léčivo předčasně při zvýšeném pH žaludku • LF s prodlouženým uvolněním nemusí uvolnit celé množství účinné látky
	účinná látka	<ul style="list-style-type: none"> • místo absorpce, afinita k transportérům a metabolismus, lipofilita, first-pass effect, pKa • ke zvážení posouzení BCS klasifikace, léčiva s nízkou solubilitou (BCS II, IV) jsou s rizikem snížené expozice
charakteristika pacienta	stav GIT	<ul style="list-style-type: none"> • individuální odlišnosti v gastrickém pH a motilitě GIT (příp. ovlivněné konkomitantní medikací) • velikost a integrita absorpční oblasti • krevní průtok
	komorbidity	<ul style="list-style-type: none"> • ovlivnění PK vlivem renální nebo hepatální insuficience • riziko lékových interakcí
charakteristika BV	typ výkonu	<ul style="list-style-type: none"> • menší ovlivnění BAV po restriktivních výkonech než po malabsorpčních/kombinovaných • nerovnoměrné zastoupení transportérů a metabolizačních enzymů podél GIT • narušení enterohepatální cirkulace • ovlivnění GIT motility (zrychlené vyprazdňování žaludku, zkrácený (SG) nebo prodloužený (RYGB) tranzitní čas střevem)
	čas od výkonu	<ul style="list-style-type: none"> • postupná adaptace střeva v čase od výkonu, distální části přebírají funkci vyřazených proximálních

Zkratky: BAV – biodostupnost, BCS – biofarmaceutický klasifikační systém, GIT – gastrointestinální trakt, LF – léková forma, pKa – disociační konstanta, PK – farmakokinetika, RYGB (Roux-en-Y gastrický bypass), SG – sleeve gastrektomie

Tab. 2. Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů a faktory, které je nutné zhodnotit při individualizaci terapie

(Brill et al., 2012; Delanaye et al., 2023; Domislovic et al., 2022; Erstad & Nix, 2021; Gouju & Legeay, 2023; Hanley et al., 2010; Cheymol, 2000; May et al., 2020; Moore, 2019; Smit et al., 2018)

absorpce	<ul style="list-style-type: none"> rozsah perorální absorpce je zachován větší množství podkožního tuku komplikuje i.m. podání (nezamýšlené podání do tukové tkáně) 	<ul style="list-style-type: none"> ovlivnění motility GIT při komorbiditách (diabetická gastroparéza) nebo vlivem terapie (GLP-1 analoga) volba vhodného místa pro i.m. podání, dostatečná délka jehly
distribuce	<ul style="list-style-type: none"> zvýšení Vd klinický dopad závisí na fyzikálně chemických vlastnostech léčiva (lipofilita), vazbě na plazmatické bílkoviny a další tkáně v závislosti na věku, pohlaví a fyzické zdatnosti významné rozdíly v množství svalové a tukové hmoty a celkové tělesné vody nižší prokrvení tukové tkáně, změny srdečního výdeje 	<ul style="list-style-type: none"> v případě zvýšení Vd a nezměněné CL dochází k prodloužení T1/2 i doby do nastolení ustáleného stavu stanovení vhodné nasycovací dávky a dávkovací hmotnosti: <ul style="list-style-type: none"> celková tělesná hmotnost (TBW) ideální tělesná hmotnost (IBW) upravená tělesná hmotnost (ABW) tukuprostá váha (LBM) zhodnocení KVS (srdeční výdej, přítomné komorbidity alterující prokrvení)
metabolismus	<ul style="list-style-type: none"> signifikantní zvýšení aktivity CYP2E1 a konjugačních enzymů popsán pokles aktivity CYP3A4, trend vyšší aktivity CYP2C9, CYP2D6, nejednoznačné údaje k aktivitě CYP1A2, CYP 2C19 	<ul style="list-style-type: none"> kompensační zvětšení jater a zvýšení krevního průtoku s teoretickým navýšením jaterního metabolismu s trváním obezity rozvoj MAFLD vedoucí k poklesu jak krevního průtoku játra, tak jejich metabolické kapacity volba vhodné udržovací dávky
exkrece	<ul style="list-style-type: none"> kompensační glomerulární hyperfiltrace u mladých, jinak zdravých obézních s délkou trvání obezity riziko rozvoje CHRI (i v důsledku komorbidit) 	<ul style="list-style-type: none"> volba vhodného výpočtu eGFR <ul style="list-style-type: none"> dle CKD-EPI s přepočtem na BSA dle Cockrofta a Gaulta s přepočtem na ABW_{0,4} volba vhodné udržovací dávky

Zkratky: ABW_{0,4} – upravená tělesná hmotnost zahrnující 40 % rozdílu mezi celkovou a ideální tělesnou hmotností, CL – clearance, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, GIT – gastrointestinální trakt, GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1, CHRI – chronická renální insuficience, KVS – kardiovaskulární systém, MAFLD – ztukovatění jater spojené s metabolickou dysfunkcí, T1/2 – plazmatický poločas, Vd – distribuční objem

U látek s úzkým terapeutickým oknem je pak vždy vhodné využít terapeutického monitorování léčiv (TDM). Zvýšenou pozornost vyžaduje také přítomnost léčiv s vysokým interakčním potenciálem v medikaci pacienta, neboť v souvislosti se změnami BAV těchto léčiv může dojít také ke změně dopadu přítomné lékové interakce. Příkladem takového léčiva je karbamazepin.

1.1.1 Farmakokinetika karbamazepinu

Karbamazepin má BAV 75-85 %, váže se na plazmatické bílkoviny ze 70-80 % a jeho V_d je uváděn v rozmezí 0,8-1,2 L/kg. Maximální koncentrace dosahuje v závislosti na podané lékové formě za 1,5 hod. (p.o. suspenze), 4-5 hod. (tablety s okamžitým uvolňováním) nebo 3-12 hod. (tablety s prodlouženým uvolňováním) (*Micromedex (elektronická databáze)*; Tolou-Ghamari et al., 2013). Eliminace závisí prakticky pouze na jaterní biotransformaci, léčivo je substrátem CYP3A4 a touto cestou také vzniká jeho hlavní aktivní metabolit karbamazepin-10,11 epoxid, který se podílí jak na farmakologickém efektu, tak na nežádoucích účincích. Plazmatický poločas karbamazepinu je vysoce variabilní, po jednorázovém podání jsou uváděny hodnoty 35-40 hod., resp. 25-65 hod., později vlivem autoindukce metabolismu dochází ke zkrácení na 12-17 hod. (*Micromedex (elektronická databáze)*), resp. 4-12 hod. (Tolou-Ghamari et al., 2013). Za ustálený stav je tedy vhodné považovat dobu užívání min. 3-5 týdnů (Tolou-Ghamari et al., 2013). Jedná se o léčivo s úzkým terapeutickým oknem, pro stanovení vhodné chronické dávky tedy využíváme TDM, s cílovou údolní hladinou 4-10 mg/L (Hiemke et al., 2018). Vzhledem silné indukci CYP3A4, UGT a efluxního transportéru P-glykoproteinu, ale i ovlivnění CYP1A2 či CYP2C9 (Hiemke et al., 2018) se jedná o léčivo se značným interakčním potenciálem, které může ovlivnit hladiny řady souběžně podávaných léčiv.

Caraco et al. studovali PK karbamazepinu u obézních pacientů. Po jednorázovém podání 200 mg byl u jinak zdravých dobrovolníků s průměrným indexem tělesné hmotnosti (BMI) $38,8 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ zjištěn signifikantní vzestup zdánlivého V_d s nevýznamným ovlivněním CL a tedy prodloužením výsledného $T_{1/2}$ ($59,4 \pm 14,7 \text{ hod}$) oproti neobézním subjektům (BMI $22,4 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$; $T_{1/2} 31,0 \pm 5,0 \text{ hod}$.) (Caraco et al., 1995). V souladu s tímto zjištěním bylo také na skupině šesti pacientů s redukcí hmotnosti o $30,0 \pm 5,0 \text{ kg}$ během necelého roku pozorováno signifikantní zkrácení $T_{1/2}$ cca na polovinu ($60,3 \pm 3,1$ versus $30,8 \pm 3,3 \text{ hod}$, $p < 0,01$) a snížení zdánlivého V_d ($106,2 \pm 9,9$ versus $77,7 \pm 4,5 \text{ L}$, $p < 0,01$) (Caraco et al., 1992).

Popsány jsou rovněž změny PK karbamazepinu po BV. Porat et al. (Porat et al., 2022) sledovali hladiny léčiva opakovaně před BV, do 3 měsíců, po 4-6 měsících a po 7-12 měsících. Pozorovali pokles na dávku normalizovaných hladin u 4 z 8 pacientů po sleeve gastrektomii, u jednoho

pacienta došlo ke zvýšení hladiny a u třech byly změny nevýznamné, k dispozici však nebyla opakovaná měření u všech pacientů. Jak již bylo zmíněno výše, sleeve gastrektomie patří mezi výkony restriktivní a pravděpodobně ovlivňuje PK léčiv méně než výkony malabsorpční a kombinované; autoři vysvětlují trend poklesu plazmatických koncentrací pravděpodobně nedostatečnou disolucí lékové formy s prodlouženým uvolňováním a zvýšením aktivity CYP3A4 po snížení tělesné hmotnosti.

Triplett et al. (Triplett et al., 2021) sledovali vliv BV na účinnost a bezpečnost antikonvulzivní terapie. Ve své práci popsali v rámci plazmatické hladiny karbamazepinu u 4 pacientů užívajících rovněž lékovou formu s prodlouženým uvolňováním. U jednoho z nich nebyla 9 týdnů po BV pozorována žádná změna koncentrace, u dvou došlo k poklesu o 82 a 45 % (24 a 22 týdnů po BV) a u jednoho k vzestupu hladiny o 39 % (81 týdnů po BV). Tato zjištění tak naznačují přechodné zhoršení BAV s následnou adaptací GIT s odstupem od výkonu a možným vlivem sníženého V_d , ovšem vzhledem k tomu, že nebyl blíže upřesněn typ provedeného BV u jednotlivých subjektů ani dávka vztažená k hmotnosti pacienta, nelze na základě této práce vyvodit přesnější závěry.

Lze tedy předpokládat, že vlivem více faktorů dochází během období po BV ke změnám v expozici karbamazepinu. Vzhledem k jeho indukčnímu potenciálu tak musíme pečlivě monitorovat bezpečnost i účinnost nejen terapie tímto léčivem, ale i další konkomitanti farmakoterapie, neboť souhrnný efekt změn PK jednotlivých léčiv po snížení absorpce vlivem BV a potenciálnímu snížení CL při poklesu hladin karbamazepinu je obtížné odvodit pouze na základě teoretických předpokladů.

1.2 Farmakokinetika u pacientů s glomerulopatiemi

Jako glomerulopatie (také glomerulonefritidy) označujeme soubor onemocnění spojených s poškozením renálních funkcí vlivem převažujícího poškození glomerulů na základě zvýšené buněčné proliferace, leukocytární infiltrace, případně dalších příčin (Sethi et al., 2016). V literatuře je řada způsobů klasifikace těchto onemocnění, je možno je dělit podle klinického obrazu na primární (s postižením pouze ledvin) a sekundární (s manifestací zánětlivého procesu v glomerulech na podkladě systémového onemocnění) nebo podle časového vývoje na rychle progredující (s akutní razantní ztrátou funkce, zpravidla s možností zlepšení či obnovy při včasné terapeutické intervenci) a chronické glomerulonefritidy (probíhající pomaleji, avšak zpravidla hůře terapeuticky ovlivnitelné, často progredující i přes terapii do konečného stadia renální insuficience). Další rozlišení glomerulopatií probíhá dle močového a histologického nálezu, dle lokalizace a patogeneze.

Na etiologii glomerulopatií se podílejí genetické, imunitní, infekční, metabolické a hemodynamické faktory (Sethi et al., 2016; Tesař, 2015). Tab. 3 uvádí možnosti farmakoterapie u vybraných glomerulárních onemocnění podle aktuálních doporučení.

Funkcí glomerulu je tvorba ultrafiltrátu bez přítomnosti buněk a proteinů. V důsledku poškození glomerulu tak dochází v různé míře ke snížení glomerulární filtrace (GFR), hematurii a/nebo proteinurii (Javaid & Quigg, 2005) s následným ovlivněním PK léčiv.

1.2.1 Vliv snížení glomerulární filtrace na farmakokinetiku léčiv

Se sníženou GFR je spojena změna PK řady léčiv, která může vést k nutnosti úpravy jejich dávkování. Nejčastěji posuzujeme nutnost redukce dávky a/nebo prodloužení dávkovacího intervalu u léčiv s významnou renální exkrecí, která je narušena v důsledku poklesu GFR, případně tubulární sekrece a reabsorpce. Mezi léčiva s významnou renální eliminací a tedy potenciálem ke kumulaci při renální insuficienci patří aciklovir, aminoglykosidová antibiotika, vankomycin, gabapentiny, beta-laktamová antibiotika, flukonazol, digoxin aj. Samotná hodnota GFR přitom klesá nejen z důvodu onemocnění ledvin, ale kolísá též v závislosti na srdečním výdeji, příp. objemové depleci. V praxi odhadujeme schopnost eliminace léčiva na základě poklesu GFR (dle tzv. *teorie intaktního nefronu*, tedy představy, že CL koreluje s její

hodnotou), nicméně s tímto poklesem může být spojen vzestup aktivní tubulární sekrece, která se u některých léčiv (metformin, meropenem, amoxicilin aj.) signifikantně na renální eliminaci podílí. Celková renální eliminace je dále ovlivněna tubulární reabsorpcí, ovlivněnou mj. hodnotou pH (Lea-Henry et al., 2018; Roberts et al., 2018). Kromě toho u pacientů s renálním poškozením dochází i ke kompenzačním změnám jaterního metabolismu (je-li zástupnou cestou eliminace léčiva), změnám ve vazebnosti na plazmatické bílkoviny (vlivem proteinurie či urémie) či změnám ve Vd vlivem retence vody či kolísání při přístrojové náhradě funkce ledvin) (Poggesi et al., 2009; Roberts et al., 2018).

Tab. 3. Vybrané glomerulopatie a používaná farmakoterapie
("KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases," 2021)

<i>glomerulopatie</i>	<i>možnosti farmakoterapie</i>
membranózní nefropatie (MN)	RTX CNI + GK cyklofosfamid/chlorambucil + GK CNI + RTX
nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů (MCD)	GK cyklofosfamid CNI MMF/Na-MF + GK RTX
fokální segmentální glomeruloskleróza (FSGS)	GK CNI
ANCA asociovaná vaskulitida (AAV)	MMF cyklofosfamid + GK RTX + GK <i>udržovací léčba</i> azathioprin +/- GK RTX +/- GK
lupusová nefritida (LN)	hydroxychlorochin GK + MMF / cyklofosfamid / CNI / RTX / azathioprin

Zkratky: CNI – kalcineurinové inhibitory, GK – glukokortikoidy, MMF – mykofenolát mofetil, RTX - rituximab

1.2.2 Vliv proteinurie na farmakokinetiku léčiv

Zatímco ovlivnění PK léčiv v důsledku poklesu GFR je více prostudováno, dopad změn tubulárních procesů či dalších výše uvedených faktorů ovlivňujících PK a nutnost navazujících změn v dávkování léčiv u pacientů s renální insuficiencí je prozatím málo prozkoumán (Lea-

Henry et al., 2018). Mezi tyto faktory patří i ztráta bílkovin močí. Proteinurie může ovlivnit PK léčiv několika mechanismy (Hartinger et al., 2022; Joy et al., 2009):

1. u léčiv s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny může proteinurií navozená hypoalbuminémie vést ke zvýšení volné frakce léčiva, která je ve zvýšené míře metabolizována
2. teoreticky lze také uvažovat o zvýšené eliminaci frakce léčiva vázané na plazmatické bílkoviny při jejich ztrátě ledvinami, tyto změny však nebyly studovány
3. proteinurie vede k přímé renální ztrátě léčiv charakteru bílkovin
4. hypoalbuminémie vede k úniku tekutin do extracelulárního prostoru, hyperhydrataci pacienta a tím ke zvýšení V_d

Léčiva charakteru monoklonálních protilátek nejsou díky velikosti molekuly odstraňována GFR ani náhradními očišťovacími metodami (kromě plazmaferézy), u renální insuficience bez významné proteinurie se tedy změn v jejich eliminaci neobáváme, u renálních onemocnění provázených výraznými ztrátami bílkovin močí však musíme vzít v úvahu i riziko urychleného vylučování těchto léčiv a selhání terapeutického efektu (Gomez Mendez et al., 2019; Hartinger et al., 2022). Toto nabývá obzvláště na významu např. v případě rituximabu, který je používán v terapii hned několika glomerulárních onemocnění (Tab. 3).

Detekce a adekvátní hodnocení proteinurie je možno provést pomocí 24-hodinového sběru moči, tato metoda je však náročná na provedení, zejména u ambulantních pacientů. Jednodušší a spolehlivou metodou je rovněž hodnocení poměru protein/kreatinin v moči (*protein/creatinine ratio*, PCR), jehož hodnota koreluje s renálními ztrátami močí (Montero et al., 2012).

1.2.3 Farmakokinetika rituximabu

Rituximab (RTX) je chimérická monoklonální protilátka zaměřená na CD-20 transmembránový antigen přítomný na B-lymfocytech. Vazbou na tento protein spouští buněčnou a komplementem zprostředkovanou imunitu, která vede k depleci CD-20 pozitivních buněk. Je podáván intravenózně či subkutánně, po s.c. podání dochází k dosažení systémové cirkulace cestou lymfatických cév, přičemž ve studiích na zvířatech byla pozorována 1,9x vyšší BAV po

přidání hyaluronidázy. Výsledná BAV po s.c. podání je v rozmezí 50-100 % (jelikož během absorpční fáze dochází k proteolytické degradaci či fagocytóze) a maximální koncentrace (C_{max}) je dosaženo za 2-8 dní (Golay et al., 2013; Hartinger et al., 2022). Stejně jako u jiných monoklonálních protilátek je V_d RTX relativně nízký, léčivo se váže na CD-20 B-lymfocyty v plazmě, lymfatických uzlinách a kostní dřeni. Neprochází hematoencefalickou bariérou, pro léčbu lymfomů CNS je tedy nutné intratekální podání. Distribuce do tkání je pomalá, probíhá transcelulárně (pomocí transcytózy) nebo konvektivně paracelulárním průnikem. Distribuce tak závisí na rychlosti konvektivního transportu, vazbě na cílová místa a rychlosti degradace léčiva. PK nejlépe popisuje dvoukompartmentový model. Publikovány byly různé hodnoty V_d v závislosti na použité metodě PK analýzy (3,1– 9,6 L (Golay et al., 2013; *Micromedex (elektronická databáze)*)), V_d je signifikantně zvýšen u mužů, pacientů s ANCA asociovanou vaskulitidou (AAV), revmatoidní artritidou a lymfomy. Vysoká nádorová zátěž představuje situaci s vyšším počtem cílových míst (CD-20 antigenu), což vede k větší vazbě RTX ve tkáních. Tento fenomén lze interpretovat jako zvýšení zdánlivého V_d nebo zvýšení CL volného RTX, jedná se však spíše o redistribuci do cílového místa účinku (Golay et al., 2013; Hartinger et al., 2022).

Terminální eliminační poločas u hematoonkologických pacientů a osob s autoimunitními onemocněními nepostihujícími ledviny je přibližně 3 týdny, k degradaci dochází primárně v retikuloendoteliálním systému. Plazmatický poločas (T_{1/2}) může být zkrácen při přítomnosti vysokého počtu B-lymfocytů v důsledku extenzivní vazby na cílový antigen CD-20; v průběhu terapie tak lze pozorovat rychlejší eliminaci po prvním podání než po aplikaci následujících dávek (Golay et al., 2013; Hartinger et al., 2022), tento fenomén je pravděpodobně významnější u hematoonkologických malignit v důsledku významně vyššího počtu B-lymfocytů, než je tomu u autoimunitních onemocnění.

Kromě ovlivnění CL nádorovou zátěží je PK RTX ovlivněna i dalšími faktory: ke zkrácení T_{1/2} RTX může vést např. vysoká hladina IgG v krvi, delší expozice léčivu (a lepší terapeutický efekt) byl pozorován v terapii DLBCL u žen oproti mužům; u dětí byla pozorována pozitivní korelace mezi CL a tělesným povrchem. Ke zvýšení CL dojde rovněž v přítomnosti tvorby protilátek proti rituximabu nebo v přítomnosti zánětlivých procesů vedoucích k nespecifickému zvýšení CL

plazmatických bílkovin (Golay et al., 2013; Hartinger et al., 2022). Vzhledem k velikosti molekuly monoklonálních protilátek nebývají tato léčiva významně ovlivněna hemodialýzou, naopak, v důsledku hemokoncentrace po proběhlé proceduře byly pozorovány mírně zvýšené hladiny (Jillella et al., 2002). Naproti tomu plazmaferéza, jejímž cílem je odstraňovat protilátky a imunokomplexy, může hladiny léčiva významně ovlivnit, a to zejména v případě, že je provedena před dokončením distribuční fáze v krátkém časovém úseku po podání léčiva (Azzopardi et al., 2013). Teoreticky tak můžeme předpokládat, že s.c. podání může být v tomto ohledu výhodnější.

Pokud jde o ovlivnění patologickými stavy, ke zvýšení CL RTX vede neselektivní proteinurie, jak ukazuje korelace mezi CL a tíží proteinurie u pacientů s membranózní nefropatií či detekce RTX v moči pacientů s renální insuficiencí spojenou s proteinurií (Counsilman et al., 2015; Fogueri et al., 2019; Stahl et al., 2017). Samotná proteinurie však zcela nevysvětluje variabilitu T1/2 u rozličných autoimunitně podmíněných onemocnění. Vzhledem k popsáním významným rozdílům v T1/2 (např. 11,5 dne u membranózní nefropatie oproti 23 dnům u ANCA asociované vaskulitidy) (Hartinger et al., 2022) nabývá na významu individualizovaný přístup k dávkování zajišťující dostatečnou terapeutickou odezvu a zabraňující selhání léčby.

1.3 Vliv plazmaferézy na farmakokinetiku léčiv

Plazmaferéza (terapeutická výměna plazmy, *therapeutic plasma exchange*, TPE) je mimotělní očišťovací metoda, při které dochází k oddělení plazmy od krevních elementů a jejímu odstranění. Následně je odstraněný objem doplněn koloidními a/nebo krystaloidními roztoky. Cílem je odstranění patologických látek v plazmě (autoprotilátek, imunokomplexů, toxinů vázaných na plazmatické bílkoviny aj.) (Bednařík, 2011; Cheng et al., 2017), nezamýšleným důsledkem však může být i ovlivnění hladin podávaných léčiv. V závislosti na jejich PK vlastnostech však bude dopad TPE na změnu jejich hladin nejednotný a pro absenci randomizovaných kontrolovaných studií panuje v této oblasti nejistota (Cheng et al., 2017). Předpokládá se, že provedení TPE může významněji ovlivnit koncentraci léčiv s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny (nad 80 %) a malým V_d (pod 0,2 L/kg), která zůstávají do značné míry distribuována v intravaskulárním prostoru. Na druhou stranu léčiva s významnou extravaskulární distribucí nebo s vysokou CL a rychlou eliminací z organismu budou pravděpodobně ovlivněna méně. Na výsledné změně se však kromě vlastností léčiv bude podílet i řada individuálních faktorů souvisejících s provedením dané procedury i s klinickým stavem pacienta, významnou roli bude mít např. čas mezi podáním léčiva a provedením TPE, jelikož zahájení procedury před ukončením distribuční fáze, při které léčivo proniká z plazmy do periferních tkání, zvyšuje množství odstraněného léčiva (Puisset et al., 2013).

K větší eliminaci také dojde při opakování TPE či zvýšení objemu odstraněné plazmy; k ovlivnění eliminace může přispět též hepatální či renální insuficience prodlužující $T_{1/2}$ léčiva apod. (Tab. 4).

Opomenutí těchto faktorů vede ke značným rozdílům v publikovaných výsledcích, přičemž se většinou jedná o kasuistiky popisující odstranění léčiv v případě předávkování, často též v kombinaci s použitím dalších eliminačních opatření. Údaje o koncentraci léčiva v odstraněné plazmě přitom často nejsou k dispozici, ačkoliv by pomohly zpřesnit informace o tom, jak se na poklesu hladiny léčiva podílela samotná TPE. Tyto omyly nebo nedůslednosti se potom propagují i do následně vznikajících přehledů literatury (Cheng et al., 2017; Ibrahim & Balogun, 2012; Mahmoud et al., 2021).

Tab. 4. Faktory ovlivňující vliv terapeutické výměny plazmy na koncentrace léčiv (Cheng et al., 2017; Ibrahim & Balogun, 2012; Mahmoud et al., 2021)

vlastnosti léčiva	vazba léčiva na plazmatické bílkoviny distribuční objem vícekompartmentová kinetika (rychlost přesunu do/z periferního kompartmentu, <i>rebound effect</i> po ukončení TPE) clearance a plazmatický poločas
průběh TPE	délka trvání a frekvence TPE objem odstraněné plazmy a rychlost výměny typ objemové náhrady čas mezi podáním léčiva a zahájením TPE
klinický stav	změna PK léčiva při předávkování nutriční stav pacienta insuficience eliminačních orgánů další odchylky od fyziologických funkcí (např. hypotenze, dehydratace, kritický stav) další souběžné eliminační a detoxifikační procedury

Zkratky: PK – farmakokinetika, TPE – terapeutická výměna plazmy

Zatímco u řady chronicky užívaných léčiv bude pravděpodobně vliv TPE na PK méně významný, předpoklad významného odstranění plazmaferézou splňují např. léčiva typu monoklonálních protilátek. Popsán byl signifikantní pokles hladiny RTX u pacientů s provedenou TPE 24-72 hod. po jeho podání (Azzopardi et al., 2013). Riziko ovlivnění CL se však netýká jen biologické léčby, ale nabývá na významu i tzv. konvenčních léčiv s úzkým terapeutickým rozmezím. Z důvodu mnoha faktorů podílejících se na změně koncentrace a alteraci účinku léčiv vlivem TPE je vhodné u těchto látek sledovat účinnost a bezpečnost léčby pomocí TDM a/nebo příslušných laboratorních testů (Mahmoud et al., 2021). K léčivům, u nichž se při provedení plazmaferézy uplatňuje řada mechanismů vedoucích k riziku neadekvátně nastavené terapie, patří mj. i antikoagulancia.

1.3.1 Ovlivnění antikoagulační léčby plazmaferézou

I v případě, že nedojde k významným změnám samotných plazmatických hladin léčiv v důsledku TPE, je nutno pamatovat na riziko možné změny jejich terapeutické hodnoty v důsledku odstranění molekul, na něž jsou tato léčiva cílena. To se týká např. antikoagulační léčby, neboť s odstraněním plazmy dochází mj. i k poklesu endogenních koagulačních i antikoagulačních faktorů (včetně antitrombinu, na který se váží nepřímá antikoagulancia), a zejména v případě, že je pro následné doplnění objemu použit roztok 5% albuminu, nikoliv

čerstvá mražená plazma, je pozorováno prodloužení běžných koagulačních testů (INR, aPTT) (Hodulik et al., 2019; Shunkwiler et al., 2018), což může zvýšit riziko krvácení u pacientů na antikoagulační léčbě.

Pacient podstupující TPE může být chronicky antikoagulován, ať již z důvodu prevence či léčby tromboembolické nemoci či prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie při fibrilaci síní. V obou indikacích se staly v posledních letech léčivy první volby tzv. nová (nebo též přímá) antikoagulantia (NOAC, DOAC). Jedná se o perorální přípravky s podáním 1-2x denně, jejichž mechanismem účinku je buď přímá inhibice trombinu (dabigatran) nebo faktoru Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban). Rostoucí zkušenosti ukazují, že jejich bezpečnost a účinnost je srovnatelná s warfarinem. Např. pro pacienty s obezitou toto platí i při zachování fixní dávky (Martin et al., 2021; Thangjui et al., 2022) a při úpravě dávky za stanovených podmínek je lze s výhodou použít i u pacientů s nízkou tělesnou hmotností, vyšším věkem, přítomnými lékovými interakcemi i renální insuficiencí (do hodnot clearance kreatininu (CLCr) 30 (dabigatran), resp. 15 mL/min. (-xabany)). Informace o možnosti podání těchto léčiv pacientům podstupujícím TPE jsou však velmi omezené, dosud nebyly provedeny studie zaměřené na bezpečnost a účinnost terapeutického podání NOAC v průběhu TPE. Publikováno bylo pouze několik kasuistik, přičemž samotná TPE byla použita zpravidla s cílem eliminace NOAC a ukončení jejich antikoagulačního efektu (Francisco et al., 2021; Kumar et al., 2018; Lam et al., 2015).

1.3.2 Farmakokinetika přímých perorálních antikoagulantů

NOAC byla vyvinuta se záměrem překonat některé z nedostatků warfarinu, kterými jsou např. úzké terapeutické okno, vysoká variabilita v odpovědi na léčbu daná lékovými interakcemi, interakcemi s potravou a genetickým polymorfismem, nutnost pravidelného monitorování a pomalý nástup i odeznění účinku (Ingrasciotta et al., 2018). V současné době jsou tato léčiva první volbou pro prevenci žilního tromboembolismu (TEN) po ortopedických výkonech, pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (CMP/SE) u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (FIS) a k léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie (DVT/PE) a prevenci jejich rekurence. Základní PK vlastnosti shrnuje tabulka 5, očekávané plazmatické koncentrace NOAC

jsou uvedeny v tab. 6. Přes podobné hodnoty T1/2 jsou NOAC podávány ve dvou dávkovacích režimech, 1x denně (edoxaban, rivaroxaban), či 2x denně (apixaban, dabigatran). U léčiv s podáním 1x denně tak přirozeně dochází v rámci dávkovací intervalu k větší fluktuaci plazmatických hladin. Hlavními kovariáty ovlivňujícími PK NOAC jsou lékové interakce a renální funkce.

Tab. 5. Základní farmakokinetické vlastnosti NOAC (Ashley & Dunleavy, 2019; Boriani et al., 2021; Byon et al., 2019; Kubitz et al., 2007; *Micromedex (elektronická databáze)*; Mueck et al., 2014; Reilly et al., 2014; Rocca et al., 2018; Steffel et al., 2021; Upreti et al., 2013)

	apixaban	dabigatran	edoxaban	rivaroxaban
BAV (%)	50	3-7 (cps)	63-72	66-100
vliv jídla	ne	ne	zanedbatelný	zvýšení BAV u dávky 15-20 mg
Tmax (hod.)	1,5-4	1-3	1-2	2-4
vazba na PB (%)	87	35	55	92-95
Vd (L)	21	50-70	107	50
renální/non-renální CL (%)	27/73	80/20	50/50	35/65
biotransformace	CYP3A4 (25 %), CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2)	glukuronidace (aktivní metabolity)	hydrolýza, konjugace, CYP3A4 < 4 % (aktivní metabolity)	CYP3A4 (18 %), CYP2J2 (14 %), hydrolýza
dialyzovatelnost	ne	ano	ne	ne
T1/2 (hod.)	7-16	12-17	10-14	5-13
vliv tělesné hmotnosti	↑ Cmax a AUC o 27 a 20 % pro < 50 kg ↓ Cmax a AUC o 31 a 23 % pro > 120 kg	↑ C o 21 % pro <50 kg oproti 50- <100 kg, o 53 % oproti ≥ 100 kg ↓ C o 21 % pro ≥100 kg oproti 50 - < 100 kg, vzestup Vd o 0,77 %/kg nad 80 kg	↑ Cmax cca o 40 % pro <60 kg, žádné klinicky významné změny Cmax a Cmin pro > 120 kg	žádné klinicky významné změny Cmax a AUC v rozmezí 50 - 120 kg

Zkratky: AUC – plocha pod křivkou, BAV – biodostupnost, C – koncentrace, CL – clearance, Cmax – maximální koncentrace, Cmin – minimální koncentrace, PB – plazmatické bílkoviny, Tmax – čas dosažení maximální koncentrace, T1/2 – plazmatický poločas, Vd – distribuční objem

PK interakce se uplatňují u všech NOAC cestou efluxního transportéru P-glykoproteinu, který ovlivňuje biodostupnost při absorpci v GIT, u rivaroxabanu se uvádí významná role tohoto transportéru při renální tubulární sekreci, která vede ke zvýšení CL (Mueck et al., 2014). Apixaban a rivaroxaban jsou také částečně metabolizovány izoenzymem CYP3A4, při

souběžném podání se silnými induktory nebo inhibitory tohoto izoenzymu tedy musíme pamatovat na riziko ovlivnění PK NOAC i touto cestou (*Databáze léků SÚKL; Micromedex (elektronická databáze); Steffel et al., 2021*).

Při zhoršení renálních funkcí dochází ke zpomalení eliminace NOAC, nejvýznamněji bude ovlivněna expozice dabigatranu (Turpie et al., 2017), PK model předpokládá vzestup v expozici léčivu o 11 % při poklesu clearance kreatininu (CLCr) o 10 mL/min (Stangier, 2008) a plazmatický poločas se prodlužuje až na 28 hod. (Ashley & Dunleavy, 2019). Zatímco úpravy dávek při zhoršení renálních funkcí jsou častou klinickou situací a SmPC udává jasná kritéria pro redukci dávky NOAC na základě CLCr, menší pozornost je věnována zvýšené renální CL s potenciálním dopadem na snížení hladin NOAC; přes popsany pokles hladin edoxabanu u pacientů s CLCr >95 mL/min. informace o možném snížení účinku, na rozdíl od FDA, v českém SmPC chybí (*Databáze léků SÚKL; Micromedex (elektronická databáze); Turpie et al., 2017*).

Pacienti s aktivním jaterním onemocněním a cirhózou představují potenciálně další skupinu s alterovanou PK NOAC. U pacientů s cirhózou stupně Child-Pugh B (C-P B) je kontraindikován rivaroxaban, jelikož po podání jednorázové dávky 10 mg došlo k více než dvojnásobnému zvýšení expozice léčivu (Kubitza et al., 2013). Naopak expozice dabigatranu byla ve skupině pacientů s C-P B srovnatelná s hodnotami naměřenými u zdravých dobrovolníků, zpomalení aktivace proléčiva na samotný dabigatran nebylo klinicky relevantní a následná glukuronidace nebyla ovlivněna, úprava dávky tedy není potřebná (Stangier et al., 2008). Cirhóza stupně C-P A-B neměla významný efekt na PK apixabanu (Frost et al., 2021), ani na PK edoxabanu (Mendell et al., 2015).

Mezi faktory ovlivňující PK NOAC patří rovněž změny tělesné hmotnosti (viz tab. 5), tyto jsou považovány za nevýznamné do hranice 120 kg, resp. BMI 40 kg/m², na základě dosavadních zkušeností je doporučeno v indikaci léčby DVT/PE podávat rivaroxaban a apixaban i pacientům převyšujícím tyto parametry (Martin et al., 2021); při podání v indikaci prevence CMP/SE u FiS je doporučeno u pacientů s BMI > 40 kg/m² a/nebo 120 kg ověřit dostatečnou expozici pomocí TDM (Steffel et al., 2021), stejně jako u pacientů po BV, kde se jako nejvhodnější léčivo jeví tč. apixaban (Martin et al., 2021; Martin et al., 2017).

Tab. 6: Očekávané plazmatické koncentrace NOAC (ng/mL)
(Byon et al., 2019; Douxfils et al., 2018; Mueck et al., 2014; Reilly et al., 2014; Testa et al., 2019; Verhamme et al., 2016)

léčivo, dávka	DVT léčba		prevence CMP/SE u NVAF	
	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin
dabigatran	1-3 hod. po podání	10-16 hod. po podání	1-3 hod. po podání	10-16 hod. po podání
	<i>průměr (25.-75. percentil)</i>		<i>medián (10.-90. percentil)</i>	
150mg 2xdenně	175 (117-275)	60 (39-95)	175 (74,3-383)	91 (39,8-215)*
110mg 2xdenně			126 (52-275)	64,7 (28,2-155)
rivaroxaban	2-4 hod. po podání	20-28 hod. po podání	2-4 hod. po podání	20-28 hod. po podání
	<i>medián (5.-95. percentil)</i>		<i>medián (5.-95. percentil)</i>	
20mg 1xdenně	270 (189-419)	26 (6-87)	249 (184-343)	44 (12-137)
15mg 1xdenně			229 (178-313)	57 (18-136)
apixaban	2-4 hod. po podání	před podáním	2-4 hod. po podání	před podáním
	<i>medián (5.-95. percentil)</i>		<i>medián (5.-95. percentil)</i>	
5mg 2xdenně	132 (59-302)	63 (22-77)	171 (91-321)	103 (41-230)
2,5mg 2xdenně	67 (30-153)	32 (11-90)	123 (69-221)	79 (34-162)
edoxaban	1-3 hod. po podání	před podáním	2 hod. po podání	24 hod. po podání
	<i>medián (25.-75. percentil)</i>		<i>průměr (min.-max.)</i>	
60mg 1xdenně	234 (149-317)	19 (10-39)	300 (60-569)	39 (13-110)
30mg 1xdenně	164 (99-225)	16 (8,3-32)	169 (10-400)	38 (7-147)

Zkratky: Cmax – maximální koncentrace, Cmin – minimální koncentrace, CMP – cévní mozková příhoda, DVT – hluboká žilní trombóza, NVAF – nonvalvulární fibrilace síní, SE – systémová embolie

Ke stanovení hladin dabigatranu se v našich klinických podmínkách používá diluční trombinový čas, tedy rychlost přeměny fibrinogenu na fibrin ovlivněná množstvím přítomného trombinu, jehož je dabigatran přímým inhibitorem. Preferovanou metodou pro posouzení antikoagulačního účinku a kvantitativní stanovení xabanů je kalibrovaný test anti-Xa aktivity, přičemž naměřené hodnoty anti-Xa (tj. míra inhibice faktoru Xa dodaného do vzorku) jsou řádově vyšší než při terapii LMWH (*Databáze léků SÚKL*). V obou případech jsou z výsledků příslušných testů vypočteny plazmatické hladiny NOAC odpovídající míře inhibice trombinu, resp. faktoru Xa.

Pokud bychom tedy zvažovali základní PK vlastnosti NOAC ve vztahu k TPE, nižší vazba na plazmatické bílkoviny a větší Vd v případě dabigatranu a edoxabanu spíše vedou k předpokladu menší náchylnosti k odstranění během této procedury, naopak apixaban a rivaroxaban s vyšší vazbou na plazmatické bílkoviny a menším Vd jsou v tomto ohledu rizikovější. I jejich Vd a T1/2 však převyšují známé PK parametry pro nefrakcionovaný heparin či nízkomolekulární hepariny (LMWH), které jsou u pacientů podstupujících TPE rovněž využívány (Hodulik et al., 2019; Shunkwiler et al., 2018).

Jak ovšem bylo uvedeno, hladinu NOAC ovlivňuje celá řada faktorů, a přestože tato léčiva prokázala v registračních studiích non-inferioritu ve srovnání s warfarinem či LMWH i bez uplatnění metod TDM, je měření hladin NOAC postupem, který dobře umožňuje zvládnutí terapeuticky obtížných klinických situací, mezi které patří i provedení TPE.

1.4 Využití farmakokinetiky k hodnocení adherence k farmakoterapii

Znalost PK léčiva lze využít nejen k individualizaci terapie a zvýšení bezpečnosti a účinnosti, ale také k ověření adherence pacienta ke stanovenému léčebnému režimu.

Jednou ze standardních metod kontroly adherence je hodnocení přítomnosti předepsaných léčiv v séru nebo moči pacienta metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LC-MS). Nejčastěji je v současné době tato analýza prováděna bez interpretace změřených hladin, tedy s cílem pouze kvalitativního záchytu přítomnosti (nebo v případě non-adherence absence) sledovaného léčiva ve vzorku (Groenland et al., 2021). Stanovující laboratoř přitom uvádí očekávané hodnoty převzaté z literatury (zpravidla zcela bez přihlédnutí k času od podání léčiva a změření hladiny), přičemž pro danou metodu je uváděn limit detekce (*limit of detection*, LOD), tj. nejnižší koncentrace léčiva ve vzorku, při níž lze potvrdit jeho přítomnost; a dále limit kvantifikace (*lower limit of quantification*, LLOQ), který představuje minimální koncentraci, při níž lze s určitou přesností též určit množství daného léčiva (nejčastěji v ng/mL, resp. mcg/L) (Groenland et al., 2021). V případě preskripce fixních kombinací se pak někdy v praxi k hodnocení adherence využívá jen stanovení přítomnosti jednoho léčiva nebo jeho metabolitu s nejvýhodnějšími PK vlastnostmi (Kustovs et al., 2023) (např. stanovení amlodipinu ve fixní kombinaci perindopril / indapamid / amlodipin).

Pacient je na základě zhodnocení touto metodou pak označen za adherentního k léčbě, pokud stanovované léčivo (nebo známý detekovatelný metabolit) dosáhnou alespoň LLOQ nebo LOD, v opačném případě je považován za non-adherentního. V principu tato kvalitativní analýza s jistotou odhalí pouze zcela non-adherentní pacienty a není vhodná pro léčiva s krátkým $T_{1/2}$, kdy i přes důsledné pravidelné užívání může na konci dávkovacího intervalu dojít k poklesu hladiny léčiva již pod limit detekce. Komplikovanější situace, kdy dochází k nepravidelnému, přerušovanému užití léku, nebo k jeho cílenému užití krátkodobě před návštěvou lékaře (tzv. maskovaná nebo též *white-coat* adherence) tak zůstanou zejména v případě nepravidelného užití léčiv s dlouhým $T_{1/2}$ nezachyceny, přestože by mohly být dobře odhaleny pomocí PK analýzy.

Pokud do hodnocení adherence není PK analýza zahrnuta, lze očekávat, že se zvyšující se přesností analytických metod v budoucnu bude při použití pouze kvalitativní analýzy narůstat počet právě těchto částečně adherentních pacientů, kteří budou chybně považováni za pacienty dodržující stanovený léčebný režim (Groenland et al., 2021). Popsána je např. nízká adherence k diuretikům a betablokátorům zjištěná metodou zpracování údajů o vyzvednutých baleních, zatímco při analýze moči nebo plazmy vykazovaly tyto skupiny léčiv naopak adherenci vysokou (Ritscher et al., 2019). Tento rozpor zvýrazňuje nedostatečnou výpovědní hodnotu pouhého kvalitativního stanovení a nutnost hledání nových přístupů ke zhodnocení naměřených koncentrací. Zároveň, jak již bylo zmíněno, v závislosti na PK vlastnostech léčiva může být naopak pacient neprávem hodnocen jako non-adherentní, nezohledníme-li např. krátký $T_{1/2}$ léčiva a delší dobu odběru ve vztahu k poslední podané dávce. Z tohoto důvodu také u některých léčiv stanovujeme s výhodou přítomnost jejich metabolitů s delšími $T_{1/2}$ (např. metabolit spironolaktonu kanrenon, metabolit losartanu nebo metabolity inhibitorů angiotenzin-konvertázy, tzv. -priláty). Stanovení metabolitu pak může být výhodné také v případě, že při metabolismu léčiva hraje významnou roli genetický polymorfismus (klozapin, venlafaxin), a poměr parentní látky a metabolitu pomůže rozhodnout, došlo-li k nastolení ustáleného stavu (desmethylamiodaron) (Flanagan et al., 1982; Rostami-Hodjegan et al., 2004; Suwała et al., 2019).

1.4.1 Kvantitativní hodnocení hladin léčiv k posouzení adherence

Další zpřesnění a lepší využití metod LC-MS tak může přinést kvantitativní zhodnocení koncentrace léčiva, tedy posouzení naměřené hodnoty ve vztahu k očekávaným koncentracím vypočítaným na základě PK parametrů. V praxi však pro řadu léčiv nemáme k dispozici dostatečné PK údaje. Nejprozkoumanějšími látkami jsou léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím, u kterých se provádí běžně TDM (např. antiepileptika karbamazepin, fenytoin, valproát aj., dále digoxin, lithium, teofylin, aminoglykosidová a glykopeptidová antibiotika). Řadu běžně užívaných léčiv však dávkujeme v rámci doporučených denních dávek primárně podle terapeutické odezvy, monitorování hladin léčiv u nich neprovádíme a PK je tak popsána výrazně méně. Literární údaje o předpokládaných sérových koncentracích mnoha léčiv tak pocházejí z PK studií na malém počtu zdravých dobrovolníků v rámci klinického zkoušení a

nemusejí odpovídat reálným hodnotám u pacientů, u nichž se PK daného léčiva může z důvodu věku, alterace eliminačních funkcí, přítomných komorbidit nebo lékových interakcí může významně lišit.

V případě, že požadujeme kontrolu plazmatické koncentrace léčiva, je pak po zpracování vzorku laboratoří zpravidla vydán výsledek s referenčním rozmezím, které bez podrobné znalosti o původu tohoto rozmezí může interpretaci nálezu spíše zkomplikovat. Příkladem je publikace Schulze et al., jejímž primárním účelem je pomoci toxikologům v posouzení, zda naměřená hladina léčiva dosahuje terapeutických či potenciálně toxických hladin. Za terapeutické koncentrace jsou tak považovány hodnoty, které byly pozorovány při terapeuticky efektivních dávkách, přičemž nebyly pozorovány žádné nebo jen nevýznamné nežádoucí účinky (Schulz et al., 2020). Tato rozmezí v některých případech udávají několikanásobná rozmezí hodnot (např. pro valsartan 800-6000 ng/mL, tedy 7,5násobek, pro bisoprolol 10-100 ng/mL, tedy desetinásobek, pro lerkanidipin dokonce 0,1-10 ng/mL, tedy stonásobek), jsou pro jednotlivá léčiva uvedena bez údajů o podané dávce či časovém intervalu mezi aplikací dávky a provedeném měření a pro účely kvantitativního hodnocení adherence jsou tedy nevhodná (Tab. 7). Přesto jsou tato publikovaná rozmezí podkladem některých prací, které usilují o posouzení adherence k léčbě pomocí kvantifikace podaných antihypertenziv.

Např. Wagmann et al. využili referenčních rozmezí (Schulz et al., 2020) k výpočtu individuálních rozmezí ve vztahu k podané dávce, času od dosažení C_{max} a předpokládanému poklesu na základě $T_{1/2}$ a následně dle těchto individualizovaných rozmezí posuzovali adherenci k bisoprololu, kandesartanu, kanrenonu, karvedilolu, metoprololu, olmesartanu, torasemidu a valsartanu. Autoři uvedli, že tato metoda pomohla odhalit 15 % non-adherentních pacientů ve srovnání s kvalitativním hodnocením moči vykazujícím 100 % adherenci, přesto však mj. i vzhledem k tomu, že užití léků nebylo monitorováno, nepodala odpověď na to, zda je zejména v hodnocení částečné adherence přesnější (Wagmann et al., 2021).

Tab. 7. Publikované informace o očekávaných hladinách antihypertenziv a hypolipidemik

léčivo	(Schulz et al., 2020) (ng/mL)	naměřené hladiny dle dalších literárních zdrojů (ng/mL)	Tmax (hod.)*	T1/2 (hod.)*	literární zdroje
amilorid	17-26	10 mg SD: Cmax 20,6 ± 10,0	2-4	6-9. RI: až 143,5	(Jones et al., 1997) (Micromedex (elektronická databáze))*
amlodipin	3-15	5 mg MD: Cmax 8.1 -10.3 (věk)	6-12	30-52	(Micromedex (elektronická databáze))*
atorvastatin	7-10 (-250)	40 mg MD: Cmax 13-25,2 80 mg MD: Cmax 54,6	1-2	14	(Micromedex (elektronická databáze))*
betaxolol	5-50	40 mg: 3 hod. po podání 73,2 ± 18,3	2-6 3-8	12-22 11-24,5	(Micromedex (elektronická databáze))* (Balnave et al., 1981)
bisoprolol	10-100	10 mg MD: Cmax 52, Cmin 11	2-4	9-12,4	(Kirch et al., 1987) (Micromedex (elektronická databáze))*
doxazosin	10-150	MD: 4 mg ER: 10,1; 8 mg ER: 25,8	2-3 (IR); 8-9 (ER)	15-22	(Micromedex (elektronická databáze))*
eplerenon	1000-1700	MD 100 mg: 1556-1874	1,5-2	3-6	(Ravis et al., 2005) (Micromedex (elektronická databáze))*
ezetimib	5-45	SD 10 mg: 3,5-5,5 (4-12 hod. po podání) MD 10 mg: Cmax 131 (1 hod. po podání) Cmax 70,1 ± 49 (3 hod. po podání)	1-2 <i>vícečetné sekundární peaky 4–5, 11–13 and 23–25</i>	22	(Databáze léků SÚKL)* (Simard & Turgeon, 2003) (Kosoglou et al., 2005) (Soulele & Karalis, 2019)
felodipin	1-12	MD 5 mg ER: Cmax 1,8-2,4	2-6	11-16 (IR) 26,7-33,2 (ER)	(Micromedex (elektronická databáze))*
furosemid	2000-5000 (-10000)	i.v. SD 20 mg: Cmax 2861 p.o. SD 20 mg: Cmax 552	1-1,5	1,3-2 4-6 (RI)	(Micromedex (elektronická databáze))*
hydrochlorothiazid	40-450 (-2000)	100 mg: Cmax 498-898	1,5-2,5	2-15	(Micromedex (elektronická databáze))*
chlortalidon	150-300(-1400)	SD 200 mg: 6300	1,5-6	40-60	(Micromedex (elektronická databáze))*
indapamid	130-250	SD 5 mg: Cmax 260	0,5-2	14-24	(Micromedex (elektronická databáze))*
kandesartan	80-180(-400)	MD 2-16 mg: mladší věk: 17,1-119,2 starší věk: 25,6-179	4	9-12	(Hübner et al., 1997) (Micromedex (elektronická databáze))*
lerkanidipin	0,1-10	10 mg: Cmax 3,30 ± 2,09 20 mg: Cmax 7,66 ± 5,90	1,5-3	8-10	(Databáze léků SÚKL)*
losartan - mtb	<200(-650)	MD 50 mg: Cmax 224 ± 82 (losartan) Cmax 212 ± 73 (metabolit)	1 (losartan) 3-4 (metabolit)	2 (losartan) 6-9 (metabolit)	(Micromedex (elektronická databáze))*

Tab. 7. Publikované informace o očekávaných hladinách antihypertenziv a hypolipidemik - pokračování

léčivo	(Schulz et al., 2020) (ng/mL)	naměřené hladiny dle dalších literárních zdrojů (ng/mL)	Tmax (hod.)*	T1/2 (hod.)*	literární zdroje
metoprolol	(20-)35-500(-600)	MD 100 mg: Cmax: 38 (ER) Cmax 162 (IR)	1,5-2 (IR) 10 (ER)	3-9 (IR) 3-7 (ER)	(Lücker et al., 1990) (Zamir et al., 2022) (Micromedex (elektronická databáze))*
moxonidin	1-2(-4)	SD 0,2 mg: 1,29 ± 0,32 MD 0,2 mg 2x denně: 1,33 ± 0,31	0,5-3	2,2-2,3	(Weimann & Rudolph, 1992) (Databáze léků SÚKL)*
nebivolol	1-20(-60)	MD 5 mg:9,1 (D-)a 19 (L-nebivolol)	1,5-4	12-19	(Micromedex (elektronická databáze))*
nitrendipin	(5-)10-50	20 mg: Cmax 5-40	1-2	2-24	(Micromedex (elektronická databáze))*
perindoprilát	80-150	SD 4 mg: Cmax 60 SD 8 mg: Cmax 160	1 (perindopril) 3-7 (perindoprilát)	0,8-1 (perindopril) 3-10 (perindoprilát)	(Micromedex (elektronická databáze))*
ramiprilát	1-40	SD 10 mg: 40.6 +/- 14.0 MD 5 mg, HF: Cmax 26,6	do 1 hod. (ramipril) 2-4 hod. (ramiprilát)	1-5 (ramipril) 13-17 (ramiprilát)	(Meyer et al., 1987) (Micromedex (elektronická databáze))*
rilmidenin	3-6	SD 1 mg: 3,49 ± 1,79 MD 1 mg, RI: CLCr 15-80 mL/min: Cmax 9,78 ± 1,11	1,5-2 2,5-3	8 34-45 (RI)	(Aparicio et al., 1994) (Genissel & Bromet, 1989) (Databáze léků SÚKL)*
rosuvastatin	6-20	MD 10-80 mg: 6,02-46,2	3-5	19 (13-20)	(Micromedex (elektronická databáze))*
spironolakton - metabolit (kanrenon)	50-250(-500)	MD 50 mg 2xdenně: Cmax 146-250 Cmin 50-70	1-3 (léčivo) 2-4 (metabolit)	1,3-1,4 (léčivo) 8,9-23 (metabolit)	(Micromedex (elektronická databáze))*
telmisartan	6-225(-1200)	SD 20-120 mg: Cmax 17-1442	0,5-1	24	(Micromedex (elektronická databáze))*
trandolaprilát	0.43-3	MD 2 mg: Cmax 4,7 (CLCr>80 mL/min) Cmax 9,9 (CLCr <30 mL/min)	0,5-2 (trandolapril) 2-12 (trandolaprilát)	0,6-1, (trandolapril) 16-24 (trandolaprilát)	(Conen & Brunner, 1993) (Micromedex (elektronická databáze))*
urapidil	100-200	30 mg ER: Cmax 116 (104-232)	4-6	4,7 (3,3-7,6)	(Prichard et al., 1989) (Databáze léků SÚKL)*
valsartan	800-6000	SD 160 mg: Cmax 3300	0,7-4	6	(Micromedex (elektronická databáze))*
verapamil	(10-)20-250(-400)	MD 120 mg á 6 hod.:C 125-400 MD 240 mg SR: Cmax 164	1-2 (IR) 7-11 (ER)	4-12	(Reynolds et al., 2005) (Micromedex (elektronická databáze))*

* stav k 03/2022

Zkratky: C – plazmatická koncentrace, CLCr – clearance kreatininu, Cmax – maximální koncentrace, Cmin – minimální koncentrace, ER – tablety s prodlouženým uvolňováním, HF – chronické srdeční selhání, IR – tablety s okamžitým uvolňováním, MD – multiple dose; RI – renální insuficience, SD – single dose, Tmax – doba do dosažení maximální koncentrace

Ritscher et al. hodnotili koncentrace bisoprololu, metoprololu, nebivololu, kanrenonu a hydrochlorothiazidu ve vztahu k publikovaným referenčním rozmezím dle Schulze (Schulz et al., 2012) a individuálně vypočtené očekávané údolní koncentraci vztažené k podané dávce a zohledňující řadu PK parametrů u 20 pacientů. Při kontrolovaném podání byly všechny naměřené koncentrace (údolní a dvě hodiny po podání) nad očekávaným spodním limitem, nicméně necelá čtvrtina vzorků neobsahovala koncentraci léčiva odpovídající publikovaným terapeutickým rozmezím, dle autorů tedy tato rozmezí mohou sice odrážet farmakologicky účinné koncentrace, ale pro hodnocení adherence jsou méně vhodná než např. dolní limit očekávané údolní koncentrace (Ritscher et al., 2019).

Jednou z dalších možností pro kvantitativní hodnocení přítomnosti léčiva v séru tak může být např. výpočet předpokládané minimální plazmatické koncentrace (resp. rozmezí předpokládaných hodnot) v ustáleném stavu na základě známých individuálně dopočítaných PK parametrů léčiva a dávkovacího režimu a její porovnání se skutečně změřenou hladinou. U adherentního pacienta by naměřená hodnota neměla být nižší než takto určený limit.

Ani tato metoda však nemusí být zcela spolehlivá, např. Groenland a kol. provedli meta-analýzu PK studií pro amlodipin, hydrochlorothiazid a valsartan. Na základě 45 zahrnutých studií dospěli k závěru, že zjištěné hodnoty jsou natolik heterogenní, že spolehlivé vodítko pro hodnocení adherence neposkytují (Groenland et al., 2021).

Kristiansen et al. na skupině 25 pacientů léčených atorvastatinem po kontrolovaném podání a následném přerušení léčby stanovili cut-off hodnoty pro souhrnnou koncentraci parentní látky a jejích 5 metabolitů (atorvastatin laktonu, 2-hydroxyatorvastatinu, 2-hydroxyatorvastatin laktonu, 4-hydroxyatorvastatinu a 4-hydroxyatorvastatin laktonu), přičemž zjistili, že celková naměřená koncentrace s jistotou odliší částečně adherentní pacienty, kteří neužili léčivo v posledních 3 dnech. Využití měření koncentrace metabolitů je přitom z důvodu interindividuální variability metabolismu atorvastatinu klíčové a spolehlivější než hodnocení jednotlivých analytů, tato studie však opět pracovala pouze s konceptem očekávané minimální koncentrace (Kristiansen et al., 2019).

Další zpřesnění hodnocení adherence na podkladě kvantitativního hodnocení naměřených hladin léčiv může přinést vytvoření PK modelů pro jednotlivá hodnocená léčiva, případně jejich metabolity. Výhoda tohoto postupu spočívá mj. i ve skutečnosti, že je aplikovatelný na hladiny, které jsou nabrané kdykoliv během dávkovacího intervalu a nikoliv jenom pro hladiny údolní, jak prokázali autoři Karvaly et al., kteří využili koncentrací atorvastatinu a jeho metabolitů k vytvoření PK modelu pro souhrnnou koncentraci atorvastatinu a atorvastatin-laktonu; a dále pro atorvastatin a jeho pět metabolitů. Tento přístup umožňující hodnocení adherence v libovolném čase, pouze se znalostí doby mezi užitím a odběrem, je pro klinickou praxi výhodnější a přináší tak pro hodnocení adherence větší flexibilitu a přesnost (Karvaly et al., 2021).

Při vytváření PK modelu je přitom nutné zachytit a charakterizovat pokud možno všechny faktory, které se podílí na variabilitě hladiny daného léčiva (Tab. 8). To klade přirozeně nároky na velikost souboru pacientů, ze kterého je model odvozován a kvalitu následné populačně-farmakokinetické analýzy.

Např. Šíma et al. na základě zahrnutí PK principů do analýzy adherence k terapii perindopilem detekovali úspěšně nejen pacienty s úplnou non-adherencí (26,1 %), ale i maskovanou non-adherencí (dalších 21,7 %). S využitím hladin adherentních pacientů vytvořili PK model očekávané CL perindoprilátu, aktivního metabolitu perindoprilu s významnou renální eliminací. CL perindoprilátu korelovala dle očekávání negativně s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR), přičemž výpočet založený na cystatinu C měl lepší prediktivní hodnotu (Šíma et al., 2017).

Rostami-Hodjegan et al. se zabývali monitorací adherence ke klozapinu. Do PK modelu zahrnuli dávku, věk, pohlaví, kuřácký status (ovlivňující aktivitu CYP 1A2 a tím metabolismus klozapinu), tělesnou hmotnost a standardní metabolický poměr klozapin/norklozapin v ustáleném stavu. Vytvořené nomogramy pak zobrazují pravděpodobnost dosažení měřených sérových koncentrací léčiva při dané denní dávce pro 40 leté 80 kg muže či 70 kg ženu, kuřáky či nekuřáky (Rostami-Hodjegan et al., 2004).

Tab. 8. Příklady ovlivnění farmakokinetiky některých antihypertenziv věkem, stavem eliminačních funkcí a dalšími faktory (*Databáze léků SÚKL*; Höcht et al., 2010; *Micromedex (elektronická databáze)*; Peeters et al., 2019)

věk	<ul style="list-style-type: none"> • prodloužení T1/2 a vyšší plazmatické koncentrace amlodipinu a dalších CCB • možná změna aktivity esteráz a tím tvorby aktivních metabolitů ACEi, prodloužení T1/2 (vlivem RI) • pokles CL a zvýšení AUC valsartanu, pravděpodobně při poklesu biliární exkrece, zvýšení Cmax a AUC kandesartanu • zvýšení AUC doxazosinu • zvýšení AUC eplerenonu • prodloužení T1/2 rilmenidinu, urapidilu • zvýšení BAV a T1/2 verapamilu
renální insuficience	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšená AUC ACEi adekvátně se zhoršením RF • zpomalení CL acebutololu, betaxololu, bisoprololu, atenololu • zvýšení AUC a T1/2 u moxonidinu, rilmenidinu
hepatální insuficience	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšení AUC doxazosinu • zvýšení expozice losartanu i jeho akt. metabolitu • zvýšení BAV a prodloužení T1/2 u karvedilolu, nitrendipinu • prodloužení T1/2 rilmenidinu, urapidilu, verapamilu • zvýšení BAV a AUC telmisartanu • zvýšení expozice trandolaprilu a trandolaprilátu • léčiva s vysokým jaterním extrakčním koeficientem: karvedilol, nebivolol, propranolol, verapamil, felodipin
genetický polymorfismus	<ul style="list-style-type: none"> • CYP2D6: betablokátory (karvedilol, propranolol, metoprolol, nebivolol) • CYP2C9: ARB (losartan, kandesartan, irbesartan) • CYP3A5: CCB (amlodipin, verapamil)
lékové interakce	<ul style="list-style-type: none"> • ovlivnění indukci (rifampicin, fenytoin..) nebo inhibicí (azolová antimykotika, HIV proteázové inhibitory, verapamil...) CYP3A4: doxazosin, eplerenon, lerkanidipin
jiné	<ul style="list-style-type: none"> • pokles CL lisinoprilu a benazeprilu při HF • pokles absorpce furosemidu u pacientů s HF nebo nefrotickým syndromem • zvýšení Cmax a T1/2 bisoprololu u HF • ovlivnění absorpce metoprololu, propranololu a atenololu při souběžném podání antacid

Zkratky: ACEi – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptorů pro angiotensin II, AUC – plocha pod křivkou, BAV – biodostupnost, CCB – blokátory kalciových kanálů, CL – clearance, Cmax – maximální koncentrace, HF – srdeční selhání, HIV – virus lidské imunodeficiency, RI – renální insuficience, T1/2 – plazmatický poločas

Jedním z léčiv, kde je teoreticky možno na základě PK analýzy hladin parentní látky a metabolitu dobře analyzovat adherenci, je spironolakton.

1.4.2 Farmakokinetika spironolaktonu

Spironolakton se po perorálním podání dobře vstřebává, očekávaná biodostupnost je 73 % (Overdiek & Merkus, 1987), při opakovaném podání 100 mg denně po dobu 15 dní byla u 13 zdravých mužů zjištěna maximální koncentrace 80 ± 20 ng/mL, T_{max} $2,6 \pm 1,5$ hod. a $T_{1/2}$ $1,4 \pm 0,5$ hod (průměr, SD) $T_{1/2}$ $1,4 \pm 0,5$ hod (průměr, SD) (*Databáze léků SÚKL*; Gardiner et al., 1989). Podání s jídlem zvyšuje jeho absorpci (C_{max} a AUC) bez dopadu na T_{max} a $T_{1/2}$ (Overdiek & Merkus, 1986). Léčivo samotné podléhá extenzivní metabolizaci, přičemž vzniká řada metabolitů, z nichž kanrenon je považován za hlavní terapeuticky aktivní látku, i když na celkovém účinku se podílejí i další metabolity (*Databáze léků SÚKL*; Gardiner et al., 1989). Parentní látka i metabolity jsou z více než 90 % vázány na plazmatické bílkoviny, metabolity jsou vylučovány ze 47-57 % ledvinami (Ashley & Dunleavy, 2019). Vzhledem ke krátkému $T_{1/2}$ parentní látky je hodnocení adherence pomocí měření hladin samotného spironolaktonu nevhodné, protože již v několikahodinovém odstupu od požití léčiva bychom mohli pacienta pro rychlý pokles plazmatických koncentrací obvinít z non-adherence neoprávněně. Proto je třeba využít koncentrace kanrenonu, u něhož je udáván $T_{1/2}$ $16,5 \pm 6,3$ hod. (*Databáze léků SÚKL*; Gardiner et al., 1989), resp. 17,8-22,6 hod. (Overdiek & Merkus, 1987) a při hodnocení adherence k terapii je jeho koncentrace méně ovlivněna dobou mezi požitím léčiva a kontrolním odběrem hladiny (Peeters et al., 2022). K prodloužení $T_{1/2}$ kanrenonu může dále přispět jaterní insuficience (prodloužení až na 59 hod.) či chronické srdeční selhání (19-48 hod.), stejně jako vyšší věk (pravděpodobně v důsledku sníženého metabolismu; 35 hod.), publikované studie jsou však staršího data a tehdejší využití fluorimetrického stanovení hladiny kanrenonu nadhodnocovalo, proto je posouzení získaných hodnot problematické (Overdiek & Merkus, 1987). U pacientů s renální insuficiencí a konečným selháním ledvin (ESRD) nebyla PK spironolaktonu a kanrenonu studována (Sica, 2005), limitem podání léčiva je v tomto případě zpravidla riziko hypokalémie.

2. Hypotézy a cíle práce

V průběhu postgraduálního studia jsem se zaměřila na využití možností PK výpočtů v klinické praxi při péči o individuální pacienty.

Stanovené hypotézy:

1. Zapojení PK principů do péče o pacienty ve specifických situacích (např. u obézních, po bariatrických výkonech, s mimotělními očišťovacími metodami apod.) vede k větší účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie.
2. Farmakokinetika rituximabu je ovlivněna řadou kovariát specifických pro určité typy pacientů. Expozice rituximabu je tak u různých pacientů odlišná a je možno ji odhadnout při znalosti klinicky měřitelných kovariát.
3. Zahrnutí PK analýzy do interpretace změřených hladin chronicky užívaných antihypertenziv u pacientů s rezistentní hypertenzí může zpřesnit hodnocení non-adherence, zejména odhalit maskovanou non-adherenci, kterou nelze posoudit prostým záchytem měřitelné hladiny.

Cílem práce bylo:

1. Využití poznatků o změnách PK u pacientů s obezitou podstupujících BV s přihlédnutím ke vlivu lékových interakcí a využití metod TDM pro individualizaci terapie (příloha 1).
2. Vytvoření PK modelu popisujícího PK RTX u pacientů s různými typy glomerulárních onemocnění pro stanovení optimálního dávkování (příloha 2).
3. Integrace PK analýzy do práce klin. farmaceuta při multidisciplinární spolupráci v péči o pacienta podstupujícího TPE (příloha 3).
4. Využití PK výpočtů a vytvoření dvoustupňové metody pro zhodnocení adherence ke spironolaktonu na základě měřených hladin spironolaktonu a jeho metabolitu kanrenonu (příloha 4).

3. Metody

Použité metody jsou *in extenso* popsány v příložených publikacích. Zde uvádím pouze jejich stručné shrnutí.

Analytické metody:

Pro analýzu hladin psychofarmak a následnou individualizaci terapie v případě provedeného bariatrického výkonu byla využita metoda kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS). Tato metoda byla využita rovněž pro analýzu hladin antihypertenziv při hodnocení adherence k chronické terapii (příloha 1+4).

Pro analýzu hladin RTX a protilátek proti RTX u pacientů s glomerulopatiemi byla využita analytická metoda ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, LISA-TRACKER ELISA kits, Theradiag, Croissy Beaubourg, France) (příloha 2).

Pro analýzu hladin apixabanu byla využita metoda chromogenního kalibrovaného testu anti-Xa, při němž je faktor Xa inaktivován apixabanem přítomným ve vzorku a reziduální množství faktoru anti-Xa je tak nepřímě úměrné přítomnému množství apixabanu (příloha 3).

Farmakokinetická analýza:

V rámci kazuistiky zkoumající BAV psychofarmak u pacientky po bariatrické operaci byly porovnávány změny podílů koncentrace odebrané ve standardním čase/dávky v různých časových intervalech po výkonu. Dále byl studován metabolický poměr o-desmethylvenlafaxin/venlafaxin (příloha 1).

V rámci kazuistiky zkoumající efekt TPE na hladiny apixabanu byl počítán poločas pomocí vzorce $T_{1/2} = [\ln(C_2) - \ln(C_1)] / \Delta t$ a porovnáván s poločasem uváděným v literatuře. Zároveň bylo vypočítáno odstraněné množství apixabanu při jednom sezení TPE na základě koncentrace apixabanu v odstraněné plazmě (příloha 3).

Na základě naměřených hladin RTX byl vytvořen jednokompartmentový populační farmakokinetický model pomocí software Monolix Suite software version 2021R2 (Lixoft SAS, Antony, France), který při zohlednění klinických kovariát (především diagnóza a proteinurie)

s vysokou přesností popisuje průběh hladin RTX u pacientů s rozličnými glomerulopatiemi. Pomocí Monte Carlo simulací byly vytvořeny předpokládané profily průběhu koncentrací RTX v čase pro odlišné skupiny diagnóz s různou mírou proteinurie (příloha 2).

Na základě literárních údajů byla vytvořena simulace průběhu koncentrací spironolaktonu a kanrenonu, pomocí jednokompartmentového modelu, s absorpcí parentní látky dle kinetiky 1. řádu a eliminací parentní látky a metabolitu také dle kinetiky 1. řádu. Na základě naměřených koncentrací spironolaktonu a jeho měřeného metabolitu kanrenonu u vysoce adherentních pacientů s primárním hyperaldosteronismem byl vytvořen nomogram s očekávanými koncentracemi kanrenonu 6 hodin po užití dávky při různém dávkování spironolaktonu (doba standardního odběru v Centru pro hypertenzi III. Interní kliniky VFN). Na základě této simulace a nomogramu byl vytvořen dvoustupňový postup detekce non-adherentních pacientů, který pomohl v neselektované skupině pacientů s rezistentní hypertenzí odhalit pacienty s tzv. maskovanou adherencí (příloha 4).

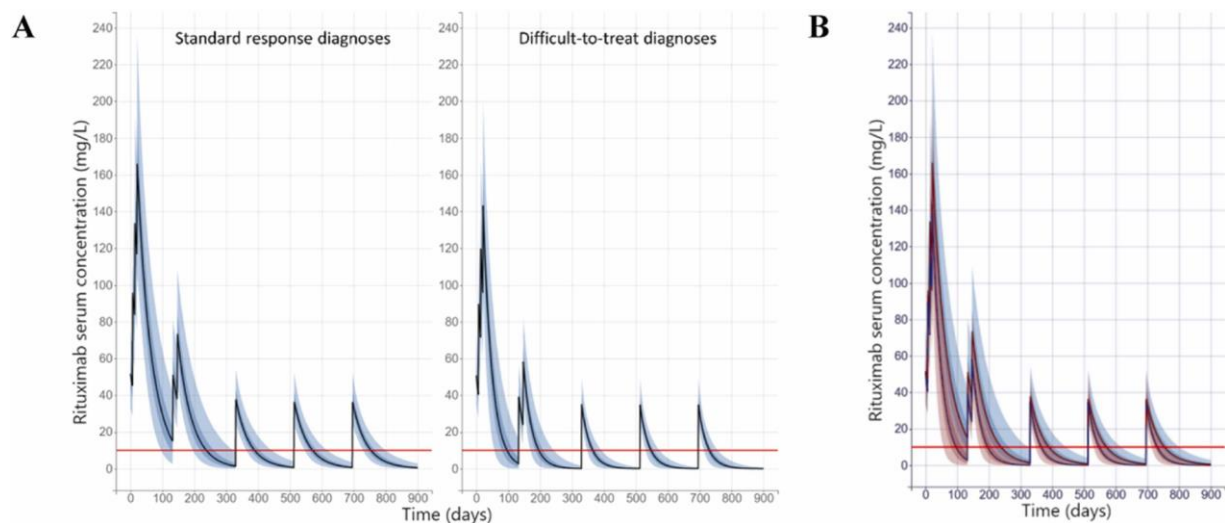
4. Výsledky

Získané výsledky jsou *in extenso* popsány v příložených publikacích. Na tomto místě jsou stručně uvedeny hlavní výsledky.

V rámci individualizované péče o hospitalizované i ambulantní pacienty (přílohy 1+3) byly vypracovány přehledy o změnách PK ve specifických klinických situacích, kde je provedení PK analýzy přínosem. Rešerše týkající se změn PK u bariatrických pacientů byla publikována v impaktovaném časopise (Dvořáčková et al., 2024). Znalosti získané rešeršní prací byly následně aplikovány v konkrétních situacích k úpravě či ověření bezpečné a účinné farmakoterapie jak při provedení TPE, tak při změnách PK navozených BV s následným poklesem hmotnosti. Byly detailně analyzovány a popsány 2 kazuistiky s dokladovaným využitím farmakokinetické analýzy k úpravě dávek a vedení terapie v těchto složitých klinických situacích a publikovány v odborném tisku.

Ve studii hodnotící PK RTX u pacientů s glomerulárními onemocněními (příloha 2) byl na základě 445 sérových koncentrací od 185 pacientů zpracován PK model, jež popisuje interindividuální variabilitu v PK RTX na základě pěti identifikovaných kovariát: tělesné hmotnosti, poměru celková bílkovina/kreatinin (PCR) jako ukazatele proteinurie, typu diagnózy, délky terapie a rozvoje protilátek proti RTX. Na základě zjištění, že u pacientů s tzv. obtížně léčitelnými diagnózami (MN, FSGS, LN aj.) na rozdíl od diagnóz se standardní odpovědí na léčbu (AAV a MCD) dochází ke zvýšení CL RTX na 1,4násobek (Obr. 1), byly pro tyto pacienty navrženy upravené individualizované dávkovací režimy. Zatímco pro diagnózy se standardní, velice dobrou a spolehlivou odpovědí na léčbu (AAV – indukční i udržovací terapie, MCD - udržovací terapie) byl ponechán dávkovací režim dle SmPC: indukční terapie 375 mg/m² 1x týdně po dobu 4 týdnů, následovaná po 16 týdnech udržovací terapií 500 mg 1x týdně po dobu 2 týdnů a dále 500 mg každých šest měsíců (*Databáze léků SÚKL*), pro obtížně léčitelné diagnózy (MN, FSGS, LN aj.) bylo doporučeno přihlídnout k aktuální PCR a u pacientů s PCR <0,05, 0,05-0,3 a >0,3 zkrátit období mezi indukční a udržovací terapií na 15, 13, resp. 8 týdnů, a interval pro udržovací terapii zkrátit po úvodních dvou týdnech z původních šesti měsíců na 5,4, resp. 2 měsíce (Tab. 9). Dojde tak k dodržení stejného procenta času nad klíčovou

koncentrací RTX >10 mg/L (Breedveld et al., 2007) u všech diagnóz, tzn. u obtížně léčitelných diagnóz, které se vyznačují alterovanou farmakokinetikou RTX, dojde k vyrovnání expozice, a je tak vyloučeno riziko poddávkování pacientů RTX jako možná příčina neefektivity terapie.



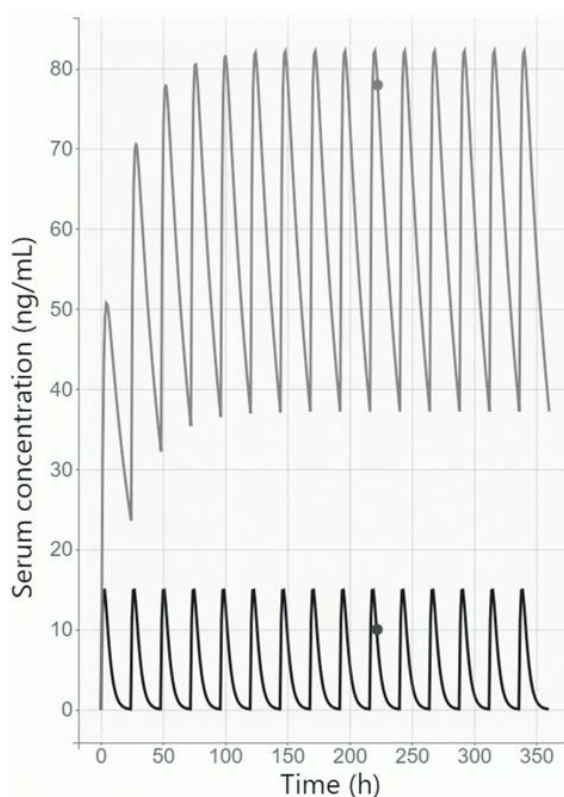
Obr. 1 Monte Carlo simulace profilů sérové koncentrace rituximabu v čase po podání dle dávkovacího schématu uvedeného v Souhrnu údajů o přípravku na základě studijní populace rozdělené na podskupiny s diagnózami standardně odpovídajícími na léčbu (n=25000) a s obtížně léčitelnými diagnózami (n=26250). **A.** Modrá čára představuje medián a 4 modré pásy percentily (5-27,5 %; 27,5-50 %; 50-72,5 % a 72,5-95 %) rozdělení 90 % simulovaných koncentrací. Červená čára představuje klíčovou hraniční koncentraci úspěšné léčby (10 mg/L). **B.** Obě skupiny znázorněné společně pro účely přímého srovnání; standardně léčitelné diagnózy znázorněny červeně (percentily modře) a obtížně léčitelné černě (percentily červeně).

Tab. 9. Doporučené dávkování rituximabu pro ANCA-asociovanou vaskulitidu dle Souhrnu údajů o přípravku a navrhovaná individualizace dávkovacích schémat pro obtížně léčitelné diagnózy na základě poměru protein/kreatinin.

	SRDg	DTTDg, PCR <0,05	DTTDg, PCR <0,05-0,3	DTTDg, PCR >0,3
indukční terapie	375 mg/m ² 1x týdně po dobu 4 týdnů			
interval mezi indukční a udržovací terapií	16 týdnů	15 týdnů	13 týdnů	8 týdnů
udržovací terapie	500 mg týdně po dobu 2 týdnů, následně 500 mg každých 6 měsíců	500 mg týdně po dobu 2 týdnů, následně 500 mg každých 5 měsíců	500 mg týdně po dobu 2 týdnů, následně 500 mg každé 4 měsíce	500 mg týdně po dobu 2 týdnů, následně 500 mg každé 2 měsíce

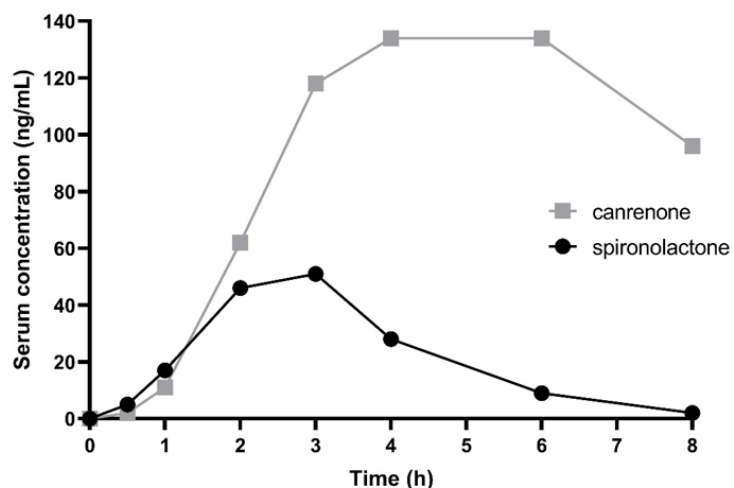
Zkratky: DTTDg – obtížně léčitelné diagnózy, PCR – poměr protein/kreatinin, SRDg – diagnózy se standardní odpovědí na léčbu

Ve studii posuzující adhezenci pacientů k terapii spironolaktonem (příloha 4) byl na základě literárních PK údajů ověřen pomocí simulace předpoklad, že při pravidelném užívání spironolaktonu sérové koncentrace jeho metabolitu, kanrenonu, vždy přesahují koncentrace parentní látky (Obr. 2, 3).

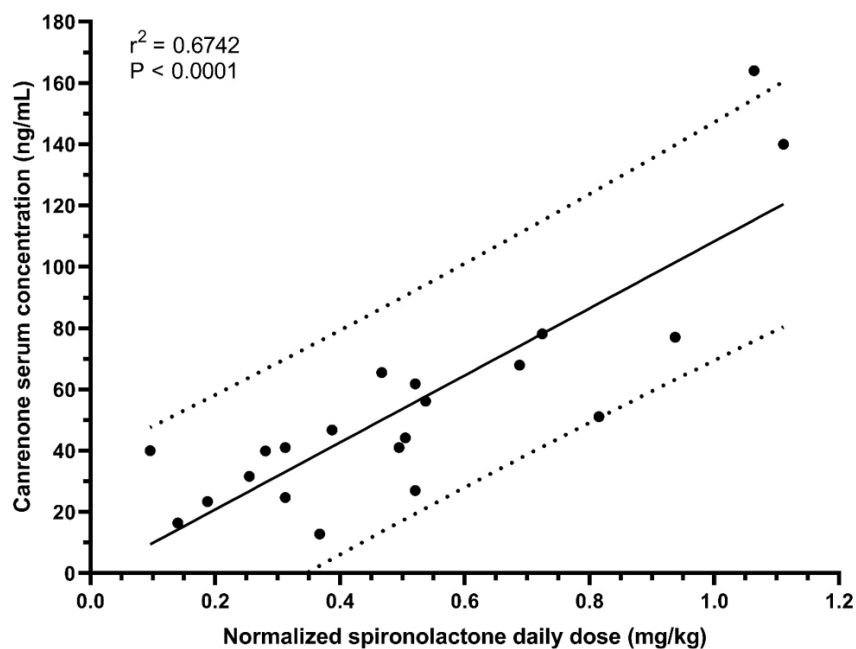


Obr.2. Simulace profilů sérových koncentrací spironolaktonu (šedá křivka) a kanrenonu (černá křivka) po perorálním podání spironolaktonu v dávce 50 mg každých 24 hodin na základě populačních farmakokinetických údajů. Černé body představují očekávané hladiny spironolaktonu (ng/ml) a kanrenonu (ng/ml) v ustáleném stavu 6 hodin po podání spironolaktonu.

Dále byl na základě odebraných hladin kanrenonu u 21 adherentních pacientech s denní dávkou 12,5 – 100 mg spironolaktonu vytvořen nomogram očekávaných koncentrací kanrenonu. Byla pozorována silná korelace ($r^2 = 0,6742$) mezi dávkou spironolaktonu normalizovanou na tělesnou hmotnost a koncentrací kanrenonu 6 hod. po podání, která umožnila určit s 95% pravděpodobností jako non-adherentní ty pacienty, jejichž hodnoty spironolaktonu nedosahovaly dolní hranice předpokládaného rozmezí sérových hladin (Obr. 4).



Obr. 3 Detail simulace časových profilů sérových koncentrací spironolaktону (černá křivka) a kanrenonu (šedá křivka) v prvních 8 hodinách po perorálním podání jedné dávky spironolaktону 100 mg na základě literárních údajů (Gardiner et al., 1989).



Obr. 4. Vztah mezi normalizovanou denní dávkou spironolaktону a sérovými hladinami kanrenonu 6 hodin po podání spironolaktону. Tečkované čáry vymezují 90% interval spolehlivosti.

Tato dolní hranice je definována jako $MPCL = 102,4 \times SD - 35,86$, kde MPCL představuje minimální předpokládanou koncentraci kanrenonu (ng/mL) a SD normalizovanou dávku spironolaktону (mg/kg).

Následně jsme s využitím dvoustupňového hodnocení, tj. hladiny kanrenonu 1) převyšující hladinu spironolaktonu a 2) dosahující alespoň minima předpokládané koncentrace odhalili ve skupině 71 pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí 53 (74,6 %) adherentních, 9 (12,7 %) zcela non-adherentních pacientů a 9 (12,7 %) pacientů s maskovanou non-adherencí, tj. celkem 25,4% non-adherentních pacientů, přičemž tradiční metodou detekce přítomnosti léčiva a/nebo jeho metabolitu bychom odhalili pouze polovinu (12,7 %). Dále, 13 pacientů (18,3 %) mělo sice nedetekovatelné hladiny spironolaktonu, ale koncentrace kanrenonu potvrdila dobrou adherenci k léčbě.

5. Diskuse

Základní údaje o PK léčiv z klinických studií zpravidla nikdy plně nepostihnou variabilitu PK u celého spektra pacientů s přidruženými komorbiditami a v různých klinických situacích. Reálná klinická praxe ukazuje, že v některých případech ať již vlivem diagnózy samotné, či alterací jedné či více fází PK (např. absorpce vlivem alterace GIT, distribuce vlivem významných antropometrických odchylek, metabolismu a exkrece vlivem onemocnění eliminačních orgánů či zapojením instrumentální eliminační metody) dochází k odchýlkám od údajů publikovaných v SmPC. Častým alibistickým postupem je potom kontraindikace těchto pacientů pro léčbu daným léčivem pro nedostatek informací, případně podávání standardní dávky všem pacientům bez zohlednění těchto kovariát („*one size fits all*“ přístup). Pokračující výzkum v této oblasti naopak vede ke zpřesnění a individualizaci dávkového režimu a tím ke zlepšení péče o pacienta.

Pokud jde o změny PK u pacientů po provedených BV, jsou podmíněny velikostí zachované absorpční plochy, změnami v enterohepatální cirkulaci, svou roli hraje také produkce žaludeční kyseliny, změny exprese metabolizačních enzymů a intestinálních transportérů a podílet se může i alterovaná intestinální motilita (Kingma et al., 2021; Montana et al., 2022). Zásadní je rovněž přehodnocování farmakoterapie v pravidelných časových intervalech (Lau et al., 2023), jelikož v čase od výkonu dochází rovněž ke komplexním změnám, zahrnujícím pooperační adaptaci GIT, pokles tělesné hmotnosti i kompenzaci některých chronických onemocnění, a tyto faktory mohou mít v čase od výkonu různý dopad na změny PK i terapeutické hodnoty chronicky užívaných léčiv. Na případu pacientky s významným poklesem hmotnosti po RYGB a s chronicky užívaným karbamazepinem, silným induktorem CYP3A4 a P-glykoproteinu jsme zdokumentovali také nezanedbatelný vliv přítomných lékových interakcí na PK souběžně užívaných léčiv, které pravděpodobně převyšovaly vliv samotných změn v perorální absorpci po BV a byly spojeny i s klinickým dopadem ovlivňujícím kvalitu spánku.

Publikované přehledy týkající se změn PK u pacientů podstupujících TPE se skládají většinou z kasustik nebo sérií kasustik, často v souvislosti s nezamýšleným či úmyslným předávkováním, mnohdy se jedná o pacienty s řadou komorbidit a polypragmazií. Mezi jednotlivými případy

také nacházíme odlišnosti v provedení samotné TPE a v metodách hodnocení vlivu TPE na PK. Z tohoto důvodu je nutno jen velmi obezřetně přenášet závěry těchto pozorování do praxe a předpokládat automaticky jejich aplikovatelnost v případě pacienta v odlišné klinické situaci. Pokud jde o vliv TPE na expozici NOAC, dosavadní publikovaná literatura se zatím omezuje pouze na jednotlivá kasuistická sdělení. Ve dvou kasuistikách popisujících pacienty s chronickým užitím apixabanu podstupující TPE se jednalo o pacienty s krvácením a TPE byla v situaci nedostupnosti specifického antidota provedena s cílem odstranění NOAC (Francisco et al., 2021; Lam et al., 2015). V jednom případě nebyla kontrola hladiny apixabanu provedena vůbec a předpoklad významného odstranění apixabanu byl odvozen z testu anti-Xa kalibrovaného na nefrakcionovaný heparin, resp. LMWH (Lam et al., 2015). Ve druhém případě byl popsán pokles plazmatických hladin apixabanu, ale bez bližších informací o časovém intervalu mezi jednotlivými měřeními nelze dopad samotné procedury TPE, resp. podíl běžné eliminace zhodnotit (Francisco et al., 2021). Obdobně v kasuistice popisující pravděpodobné odstranění rivaroxabanu s cílem minimalizovat krvácení a umožnit transplantaci ledviny pacientovi s ESRD nebyly uvedeny žádné naměřené hladiny léčiva, pouze pokles anti-Xa (Kumar et al., 2018). Na základě těchto kasuistik či teoretických předpokladů pak někteří autoři uvádějí, že NOAC patří mezi léčiva s významným odstraněním během TPE (Cheng et al., 2017; Mahmoud et al., 2021). Naše zkušenost s podáním apixabanu u pacienta bez známek kumulace léčiva a bez známé insuficience eliminačních orgánů však tento předpoklad nepotvrzuje, což je podtrhuje důležitost individuálního posouzení dané klinické situace, provedení TDM a PK analýzy v případě, že posuzujeme vliv TPE na PK léčiva s úzkým terapeutickým oknem. Komplexnost faktorů podílejících se na změnách expozice NOAC při provedení TPE a nutnost pečlivého individuálního monitorování je pak dokreslena i kasuistickým sdělením Pfluga a Schellingera o pozorovaném rebound fenoménu plazmatických hladin dabigatranu, k níž došlo opakovaně při provádění série TPE i přes časnou vysazení léčiva a podání antidota idarucizumabu, což autoři práce připisují možné předcházející akumulaci léčiva v extravaskulárním kompartmentu při přítomné renální insuficienci (Pflug & Schellinger, 2020). Analýza hladin RTX prokázala, že u pacientů s glomerulopatiemi je PK léčiva často alterovaná, nicméně dobře predikovatelná při zahrnutí lehce zjistitelných klinických kovariát, především

míry proteinurie. Zvýšení CL u obtížně léčitelných diagnóz je však zapříčiněno nejen přítomností, stupněm a charakterem proteinurie, ale také diagnózou samotnou, pravděpodobně v důsledku rozdílného charakteru probíhajícího autoimunitního procesu. Tato zjištění vedla k navržení individualizovaného dávkovacího intervalu zohledňujícího typ glomerulopatie a tíži proteinurie. PK RTX je ovlivněna také tělesnou hmotností, což je standardně zohledněno v indukční terapii, kde je dávka stanovena na tělesný povrch. S délkou trvání terapie se CL snižuje, zatímco rozvoj protilátek proti RTX CL urychluje; tyto faktory nebyly do navržených dávkovacích schémat zahrnuty, jelikož je nelze při plánování terapeutického režimu předvídat, u pacientů s významně zkráceným $T_{1/2}$ je však vhodné na rozvoj protilátek pomýšlet, při jejich detekci efekt terapie pečlivě monitorovat a případně zvolit alternativní léčbu jinými anti-CD20 molekulami (např. ofatumumab, obinutuzumab).

Ke zlepšení péče o pacienta vede kromě úprav dávkování léčiv ve specifických situacích také kontrola adherence k terapii s navazující konzultací vedoucí k nalezení řešení k jejímu zlepšování, neboť přes všechny možnosti moderní medicíny se širokou škálou účinných léčiv je optimálního terapeutického cíle dosaženo pouze v případě, že pacient daný léčebný režim dodržuje tak, jak bylo zamýšleno. K hodnocení adherence je k dispozici řada metod, ať nepřímých (dotazníky, informace o preskripci a výdeji, smart aplikátory apod.) či přímých (kontrolované podání léku, požitelné senzory nebo měření koncentrací léků a/nebo jejich metabolitů v krvi či moči) (Anghel et al., 2019; Mason et al., 2022; Osman et al., 2022). Každá z těchto metod má své výhody i limity, přičemž poslední z uvedených se řadí mezi nejpřesnější metody, přesto však pouhé stanovení měřitelné koncentrace dané látky bez PK výpočtu zohledňujícího reálný předpoklad ve vztahu k podané dávce, času, habitu a eliminačních funkcí pacienta či dalších významných kovariátů může vést k zavádějícím závěrům.

Využití PK výpočtů v oblasti hodnocení adherence k léčbě ukazuje, že je u mnoha léčiv možné odhalit i pacienty s maskovanou non-adherencí, tj. nepravidelným užitím, často v souvislosti s plánovanou návštěvou lékaře. Využití PK vlastností spironolaktonu a jeho metabolitu kanrenonu umožnilo odhalit zhruba čtvrtinu non-adherentních pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí. Toto pozorování je v souladu se systematickým review a meta analýzou Lee et al. (Lee et al., 2022), kteří zjistili, že prevalence non-adherence k antihypertenzní terapii se

pohybuje v rozmezí 27–40 %, v závislosti na použité metodě. Studie hodnotící adhezenci pouze pomocí detekce léčiva a/nebo jeho metabolitu bez zohlednění PK přitom vykazovaly nižší prevalenci non-adherence, což mohlo být mj. způsobeno právě zkreslením v důsledku nepravidelného užívání (Abegaz et al., 2017; Lee et al., 2022). Dvoustupňové hodnocení adherence s využitím PK vlastností spironolaktonu a kanrenonu naopak umožňuje přímou detekci té skupiny pacientů, která užila léčivo pouze jednou či nepravidelně a nedošlo k nastolení ustáleného stavu reprezentujícího chronické pravidelné užití. Zpřesnění hodnocení non-adherence je rovněž důležitým faktorem zachování důvěry ve vztahu pacient – ošetřující lékař, neboť kromě potenciálu odhalení většího množství pacientů s maskovanou non-adherencí také předchází neoprávněnému zařazení pacientů mezi non-adherentní. K takové situaci může dojít v případě, že hladiny léčiva neodpovídají arbitrárně stanoveným rozmezím z různých literárních zdrojů, přesto však s pomocí znalosti PK daných léčiv a PK výpočtů nacházíme pro tyto zdánlivé odchylky vysvětlení, ať už z důvodu nestandardního času odběru, podané dávky, habitu pacienta či změny v biodostupnosti, metabolizaci nebo exkreci vlivem alterace GIT či změny funkce eliminačních orgánů.

6. Závěr

V rámci svého studia jsem se zaměřila na možnosti multidisciplinární spolupráce a uplatnění klinického farmaceuta či farmakologa v rámci každodenní klinické praxe na několika klinikách Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Během tohoto období jsem spolupracovala na vypracování přehledů o změnách farmakokinetiky u pacientů s obezitou, resp. u pacientů po BV, které byly publikovány v odborných časopisech. Tyto informace jsem následně aplikovala v konkrétní klinické situaci při spolupráci s Obezitologickým centrem III. Interní kliniky VFN a mohou sloužit při další spolupráci s obezitology a dalšími ošetřujícími lékaři. Obdobně bylo postupováno v případě studia vlivu TPE na PK léčiv, zejména antikoagulancií. Tyto informace byly použity v individuální péči o pacienta v rámci konziliární spolupráce s Nefrologickou a Neurologickou klinikou VFN.

Zároveň jsem se v rámci spolupráce s Nefrologickou klinikou VFN podílela na vytvoření populačního modelu popisujícího farmakokinetiku RTX u jednoho z největších v současnosti publikovaných souborů pacientů s glomerulonefritidami. Studium změn PK RTX vedlo k poznatku, že pacienti s tzv. obtížně léčitelnými diagnózami (MN, LN a FSGS) jsou při zachování dosavadních dávkovacích schémat relativně poddávkováni, což má pravděpodobně dopad na horší terapeutickou odpověď a toto zjištění vedlo k navržení individualizovaných dávkovacích schémat u pacientů s glomerulárními onemocněními na základě jejich konkrétní diagnózy a tíže proteinurie pro dosažení lepší efektivity léčby.

Analýza hladin spironolaktonu a jeho metabolitu kanrenonu v rámci hodnocení adherence u pacientů v Centru pro hypertenzi III. Interní kliniky VFN vedla k vytvoření dvoustupňového postupu hodnocení těchto hladin u pacientů s rezistentní hypertenzí a k potvrzení předpokladu, že zapojení PK výpočtů do analýzy adherence vede k jejímu zpřesnění. Vytvoření PK modelů i pro další chronicky užívaná léčiva, zejména antihypertenziva a hypolipidemika, by v budoucnu mohlo umožnit lepší kontrolu dlouhodobé terapie a vést k racionálnějšímu hodnocení efektu léčby.

Využití PK výpočtů otevírá možnosti pro spolupráci klinických farmaceutů a farmakologů v péči o hospitalizované i ambulantní pacienty napříč medicínskými specializacemi, vede k větší bezpečnosti i efektivitě a je cenným nástrojem individualizace farmakoterapie v mnoha oblastech klinické praxe.

7. Použitá literatura

- Abegaz, T. M., Shehab, A., Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., & Elnour, A. A. (2017). Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96(4), e5641. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005641>
- Alalwan, A. A., Friedman, J., Alfayez, O., & Hartzema, A. (2022). Drug absorption in bariatric surgery patients: A narrative review. *Health Sci Rep*, 5(3), e605. <https://doi.org/10.1002/hsr2.605>
- Anghel, L. A., Farcas, A. M., & Oprean, R. N. (2019). An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep*, 92(2), 117-122. <https://doi.org/10.15386/mpr-1201>
- Aparicio, M., Dratwa, M., el Esper, N., Fillastre, J. P., Levaltier, B., Lins, R., Meyrier, A., Mignon, F., Rycckelynck, J. P., & Sennesael, J. (1994). Pharmacokinetics of rilmenidine in patients with chronic renal insufficiency and in hemodialysis patients. *Am J Cardiol*, 74(13), 43a-50a. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90041-8)
- Ashley, C., & Dunleavy, A. (2019). *The Renal Drug Handbook, 5th Edition*. CRC Press.
- Azran, C., Hanhan-Shamshoum, N., Irshied, T., Ben-Shushan, T., Dicker, D., Dahan, A., & Matok, I. (2021). Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: a systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surg Obes Relat Dis*, 17(6), 1206-1217. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.02.028>
- Azzopardi, N., François, M., Laurent, E., Paintaud, G., & Birmelé, B. (2013). Influence of plasma exchange on rituximab pharmacokinetics. *British journal of clinical pharmacology*, 76(3), 486-488. <https://doi.org/10.1111/bcp.12167>
- Balnave, K., Neill, J. D., Russell, C. J., Harron, D. W., Leahey, W. J., Wilson, R., & Shanks, R. G. (1981). Observation on the efficacy and pharmacokinetics of betaxolol (SL 75212), a cardioselective beta-adrenoceptor blocking drug. *British journal of clinical pharmacology*, 11(2), 171-180. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01121.x>
- Bednařík, J. Léčebná výměnná plazmaferéza v léčbě autoimunitních nervosvalových onemocnění. *Neurol. praxi*. 2011(12(6)), 394-397.
- Boriani, G., Ruff, C. T., Kuder, J. F., Shi, M., Lanz, H. J., Antman, E. M., Braunwald, E., & Giugliano, R. P. (2021). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: An Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost*, 121(2), 140-149. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716540>
- Breedveld, F., Agarwal, S., Yin, M., Ren, S., Li, N. F., Shaw, T. M., & Davies, B. E. (2007). Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol*, 47(9), 1119-1128. <https://doi.org/10.1177/0091270007305297>
- Brill, M. J., Diepstraten, J., van Rongen, A., van Kralingen, S., van den Anker, J. N., & Knibbe, C. A. (2012). Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*, 51(5), 277-304. <https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>
- Byon, W., Garonzik, S., Boyd, R. A., & Frost, C. E. (2019). Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*, 58(10), 1265-1279. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>
- Caraco, Y., Zylber-Katz, E., Berry, E. M., & Levy, M. (1992). Significant weight reduction in obese subjects enhances carbamazepine elimination. *Clin Pharmacol Ther*, 51(5), 501-506. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.54>
- Caraco, Y., Zylber-Katz, E., Berry, E. M., & Levy, M. (1995). Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Ann Pharmacother*, 29(9), 843-847. <https://doi.org/10.1177/106002809502900902>

- Conen, H., & Brunner, H. R. (1993). Pharmacologic profile of trandolapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am Heart J*, 125(5 Pt 2), 1525-1531. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(93\)90450-n](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90450-n)
- Counselman, C. E., Jol-van der Zijde, C. M., Stevens, J., Cransberg, K., Bredius, R. G., & Sukhai, R. N. (2015). Pharmacokinetics of rituximab in a pediatric patient with therapy-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 30(8), 1367-1370. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3120-8>
- Darwich, A. S., Henderson, K., Burgin, A., Ward, N., Whittam, J., Ammori, B. J., Ashcroft, D. M., & Rostami-Hodjegan, A. (2012). Trends in oral drug bioavailability following bariatric surgery: examining the variable extent of impact on exposure of different drug classes. *British journal of clinical pharmacology*, 74(5), 774-787. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04284.x>
Databáze léků SÚKL. Dostupné z www.sukl.cz.
- Delanaye, P., Cavalier, E., Pottel, H., & Stehlé, T. (2023). New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J*, 16(9), 1375-1383. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad039>
- Domislovic, M., Domislovic, V., Fucek, M., Jelakovic, A., Gellineo, L., Dika, Z., & Jelakovic, B. (2022). Should the CKD EPI Equation Be Used for Estimation of the Glomerular Filtration Rate in Obese Subjects? *Kidney Blood Press Res*, 47(10), 597-604. <https://doi.org/10.1159/000526115>
- Douxflis, J., Ageno, W., Samama, C. M., Lessire, S., Ten Cate, H., Verhamme, P., Dogné, J. M., & Mullier, F. (2018). Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*, 16(2), 209-219. <https://doi.org/10.1111/jth.13912>
- Dvořáčková, E., Pilková, A., Matoulek, M., Slanař, O., & Hartinger, J. M. (2024). Bioavailability of Orally Administered Drugs After Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep*. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00548-7>
- Erstad, B. L., & Nix, D. E. (2021). Assessment of Kidney Function in Patients With Extreme Obesity: A Narrative Review. *Ann Pharmacother*, 55(1), 80-88. <https://doi.org/10.1177/1060028020935580>
- Flanagan, R. J., Storey, G. C., Holt, D. W., & Farmer, P. B. (1982). Identification and measurement of desethylamidarone in blood plasma specimens from amiodarone-treated patients. *J Pharm Pharmacol*, 34(10), 638-643. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1982.tb04692.x>
- Fogueri, U., Cheungapaitporn, W., Bourne, D., Ferverza, F. C., & Joy, M. S. (2019). Rituximab Exhibits Altered Pharmacokinetics in Patients With Membranous Nephropathy. *Ann Pharmacother*, 53(4), 357-363. <https://doi.org/10.1177/1060028018803587>
- Francisco, M. T., Arana Yi, C., Padrnos, L., Braga, S., & Adamski, J. (2021). Therapeutic Plasma Exchange for Apixaban Removal in the Setting of Delayed Clearance and Life-Threatening Bleeding. *Blood*, 138(Supplement 1), 4271-4271. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-151835>
- Frost, C. E., Ly, V., & Garonzik, S. M. (2021). Apixaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Drugs R D*, 21(4), 375-384. <https://doi.org/10.1007/s40268-021-00359-y>
- Gardiner, P., Schrode, K., Quinlan, D., Martin, B. K., Boreham, D. R., Rogers, M. S., Stubbs, K., Smith, M., & Karim, A. (1989). Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol*, 29(4), 342-347. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb03339.x>
- Genissel, P., & Bromet, N. (1989). Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Med*, 87(3c), 18s-23s. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90500-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90500-7)
- Girolamo, T., & Allin, R. (2022). Bariatric surgery and medicines: from first principles to practice. *Aust Prescr*, 45(5), 162-166. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.053>
- Golay, J., Semenzato, G., Rambaldi, A., Foà, R., Gaidano, G., Gamba, E., Pane, F., Pinto, A., Specchia, G., Zaja, F., & Regazzi, M. (2013). Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *MAbs*, 5(6), 826-837. <https://doi.org/10.4161/mabs.26008>

- Gomez Mendez, L. M., Cascino, M. D., Katsumoto, T. R., Brakeman, P., Brunetta, P., Jayne, D., Dall'Era, M., Rovin, B., & Garg, J. (2019). Outcome of participants with nephrotic syndrome in combined clinical trials of lupus nephritis. *Lupus Sci Med*, 6(1), e000308. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000308>
- Gouju, J., & Legeay, S. (2023). Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother*, 166, 115281. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115281>
- Groenland, E. H., van Kleef, M., Bots, M. L., Visseren, F. L. J., van der Elst, K. C. M., & Spiering, W. (2021). Plasma Trough Concentrations of Antihypertensive Drugs for the Assessment of Treatment Adherence: A Meta-Analysis. *Hypertension*, 77(1), 85-93. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.16061>
- Hanley, M. J., Abernethy, D. R., & Greenblatt, D. J. (2010). Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*, 49(2), 71-87. <https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>
- Hartinger, J. M., Kratky, V., Hruskova, Z., Slanar, O., & Tesar, V. (2022). Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in various immune-mediated glomerulopathies and potential anti-CD20 therapy alternatives. *Front Immunol*, 13, 1024068. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024068>
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Helmer, R., Janssen, G., Jaquenoud, E., Laux, G., Messer, T., . . . Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(1-02), 9-62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
- Hodulik, K. L., Root, A. G., Ledbetter, L. S., & Onwuemene, O. A. (2019). Effects of therapeutic plasma exchange on anticoagulants in patients receiving therapeutic anticoagulation: a systematic review. *Transfusion*, 59(5), 1870-1879. <https://doi.org/10.1111/trf.15191>
- Höcht, C., Bertera, F. M., Mayer, M. A., & Taira, C. A. (2010). Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 6(2), 199-211. <https://doi.org/10.1517/17425250903397381>
- Hübner, R., Högemann, A. M., Sunzel, M., & Riddell, J. G. (1997). Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J Hum Hypertens*, 11 Suppl 2, S19-25.
- Cheng, C. W., Hendrickson, J. E., Tormey, C. A., & Sidhu, D. (2017). Therapeutic Plasma Exchange and Its Impact on Drug Levels: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol*, 148(3), 190-198. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx056>
- Cheymol, G. (2000). Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 39(3), 215-231. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00004>
- Ibrahim, R. B., & Balogun, R. A. (2012). Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose. *Semin Dial*, 25(2), 176-189. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.01030.x>
- Ingrasciotta, Y., Crisafulli, S., Pizzimenti, V., Marcianò, I., Mancuso, A., Andò, G., Corrao, S., Capranzano, P., & Trifirò, G. (2018). Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 14(10), 1057-1069. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1530213>
- Javid, B., & Quigg, R. J. (2005). Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics? *Kidney Int*, 67(5), 1692-1703. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00266.x>

- Jillella, A. P., Dainer, P. M., Kallab, A. M., & Ustun, C. (2002). Treatment of a patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol*, 71(3), 219-222. <https://doi.org/10.1002/ajh.10213>
- Jones, K. M., Liao, E., Hohneker, K., Turpin, S., Henry, M. M., Selinger, K., Hsyu, P. H., Boucher, R. C., Knowles, M. R., & Dukes, G. E. (1997). Pharmacokinetics of amiloride after inhalation and oral administration in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*, 17(2), 263-270.
- Joy, M. S., Gipson, D. S., Dike, M., Powell, L., Thompson, A., Vento, S., Eddy, A., Fogo, A. B., Kopp, J. B., Cattran, D., & Trachtman, H. (2009). Phase I trial of rosiglitazone in FSGS: I. Report of the FONT Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(1), 39-47. <https://doi.org/10.2215/cjn.02310508>
- Karvaly, G. B., Karádi, I., Vincze, I., Neely, M. N., Trojnar, E., Prohászka, Z., Imreh, É., Vásárhelyi, B., & Zsáry, A. (2021). A pharmacokinetics-based approach to the monitoring of patient adherence to atorvastatin therapy. *Pharmacol Res Perspect*, 9(5), e00856. <https://doi.org/10.1002/prp2.856>
- KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. (2021). *Kidney Int*, 100(4s), S1-s276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Kingma, J. S., Burgers, D. M. T., Montpellier, V. M., Wiezer, M. J., Blussé van Oud-Alblas, H. J., Vaughns, J. D., Sherwin, C. M. T., & Knibbe, C. A. J. (2021). Oral drug dosing following bariatric surgery: General concepts and specific dosing advice. *British journal of clinical pharmacology*, 87(12), 4560-4576. <https://doi.org/10.1111/bcp.14913>
- Kirch, W., Rose, I., Demers, H. G., Leopold, G., Pabst, J., & Ohnhaus, E. E. (1987). Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokinet*, 13(2), 110-117. <https://doi.org/10.2165/00003088-198713020-00003>
- Konstantinidou, S. K., Argyrakopoulou, G., Dalamaga, M., & Kokkinos, A. (2023). The Effects of Bariatric Surgery on Pharmacokinetics of Drugs: a Review of Current Evidence. *Curr Nutr Rep*, 12(4), 695-708. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00498-5>
- Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-Levonas, A. O., Paolini, J. F., Bergman, A. J., & Alton, K. B. (2005). Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 44(5), 467-494. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544050-00002>
- Kristiansen, O., Vethe, N. T., Fagerland, M. W., Bergan, S., Munkhaugen, J., & Husebye, E. (2019). A novel direct method to determine adherence to atorvastatin therapy in patients with coronary heart disease. *British journal of clinical pharmacology*, 85(12), 2878-2885. <https://doi.org/10.1111/bcp.14122>
- Kubitza, D., Becka, M., Zuehlisdorf, M., & Mueck, W. (2007). Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 47(2), 218-226. <https://doi.org/10.1177/0091270006296058>
- Kubitza, D., Roth, A., Becka, M., Alatrach, A., Halabi, A., Hinrichsen, H., & Mueck, W. (2013). Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British journal of clinical pharmacology*, 76(1), 89-98. <https://doi.org/10.1111/bcp.12054>
- Kumar, V., Allencherril, J., Bracey, A., Chen, A. J., & Lam, W. W. (2018). Therapeutic Plasma Exchange for Urgent Rivaroxaban Reversal. *Tex Heart Inst J*, 45(2), 96-98. <https://doi.org/10.14503/thij-17-6229>
- Kustovs, D., Urtāne, I., Sevostjanovs, E., Moreino, E., & Trušinskis, K. (2023). Opportunities of Amlodipine as a Potential Candidate in the Evaluation of Drug Compliance during Antihypertensive Therapy. *Medicina (Kaunas)*, 59(2). <https://doi.org/10.3390/medicina59020340>

- Lam, W. W., Reyes, M. A., & Seger, J. J. (2015). Plasma Exchange for Urgent Apixaban Reversal in a Case of Hemorrhagic Tamponade after Pacemaker Implantation. *Tex Heart Inst J*, 42(4), 377-380. <https://doi.org/10.14503/thij-14-4424>
- Lau, C., van Kesteren, C., Smeenk, R., Huitema, A., & Knibbe, C. A. J. (2023). Impact of Bariatric Surgery in the Short and Long Term: A Need for Time-Dependent Dosing of Drugs. *Obes Surg*, 33(10), 3266-3302. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06770-5>
- Lea-Henry, T. N., Carland, J. E., Stocker, S. L., Sevastos, J., & Roberts, D. M. (2018). Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13(7), 1085-1095. <https://doi.org/10.2215/cjn.00340118>
- Lee, E. K. P., Poon, P., Yip, B. H. K., Bo, Y., Zhu, M. T., Yu, C. P., Ngai, A. C. H., Wong, M. C. S., & Wong, S. Y. S. (2022). Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients. *J Am Heart Assoc*, 11(17), e026582. <https://doi.org/10.1161/jaha.122.026582>
- Lorico, S., & Colton, B. (2020). Medication management and pharmacokinetic changes after bariatric surgery. *Can Fam Physician*, 66(6), 409-416.
- Lücker, P., Moore, G., Wieselgren, I., Olofsson, B., & Bergstrand, R. (1990). Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. *J Clin Pharmacol*, 30(S2), S17-27. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1990.tb03491.x>
- Mahmoud, S. H., Buhler, J., Chu, E., Chen, S. A., & Human, T. (2021). Drug Dosing in Patients Undergoing Therapeutic Plasma Exchange. *Neurocrit Care*, 34(1), 301-311. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00989-1>
- Martin, K. A., Beyer-Westendorf, J., Davidson, B. L., Huisman, M. V., Sandset, P. M., & Moll, S. (2021). Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*, 19(8), 1874-1882. <https://doi.org/10.1111/jth.15358>
- Martin, K. A., Lee, C. R., Farrell, T. M., & Moll, S. (2017). Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*, 130(5), 517-524. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.12.033>
- Mason, M., Cho, Y., Rayo, J., Gong, Y., Harris, M., & Jiang, Y. (2022). Technologies for Medication Adherence Monitoring and Technology Assessment Criteria: Narrative Review. *JMIR Mhealth Uhealth*, 10(3), e35157. <https://doi.org/10.2196/35157>
- May, M., Schindler, C., & Engeli, S. (2020). Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 11, 2042018819897527. <https://doi.org/10.1177/2042018819897527>
- Mendell, J., Johnson, L., & Chen, S. (2015). An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*, 55(12), 1395-1405. <https://doi.org/10.1002/jcph.550>
- Meyer, B. H., Müller, F. O., Badian, M., Eckert, H. G., Hajdú, P., Irmisch, R., & Schmidt, D. (1987). Pharmacokinetics of ramipril in the elderly. *Am J Cardiol*, 59(10), 33d-37d. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90050-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90050-6)
- Micromedex (elektronická databáze)*. Dostupné z www.micromedexsolutions.com. Ke shlédnutí nutné předplatné.
- Montana, L., Colas, P. A., Valverde, A., & Carandina, S. (2022). Alterations of digestive motility after bariatric surgery. *J Visc Surg*, 159(1s), S28-s34. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2022.01.006>
- Montero, N., Soler, M. J., Pascual, M. J., Barrios, C., Márquez, E., Rodríguez, E., Berrada, A., Riera, M., Coca, L., Orfila, M. A., & Pascual, J. (2012). Correlation between the protein/creatinine ratio in

- spot urine and 24-hour urine protein. *Nefrologia*, 32(4), 494-501. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Apr.11300>
- Moore, K. T. (2019). Special Populations: Profiling the Effect of Obesity on Drug Disposition and Pharmacodynamics. In F. J. Hock & M. R. Gralinski (Eds.), *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology* (pp. 1-25). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56637-5_7-1
- Morales Castro, D., Dresser, L., Granton, J., & Fan, E. (2023). Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness. *Clin Pharmacokinet*, 62(2), 209-220. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01213-x>
- Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitzka, D., & Becka, M. (2014). Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*, 53(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>
- Osman, H., Alghamdi, R., & Gupta, P. (2022). Review of the methods to measure non-adherence with a focus on chemical adherence testing. *Translational Metabolic Syndrome Research*, 5, 1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tmsr.2021.12.001>
- Overdiek, H. W., & Merkus, F. W. (1986). Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther*, 40(5), 531-536. <https://doi.org/10.1038/clpt.1986.219>
- Overdiek, H. W., & Merkus, F. W. (1987). The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man. *Rev Drug Metab Drug Interact*, 5(4), 273-302. <https://doi.org/10.1515/dmdi.1987.5.4.273>
- Padwal, R., Brocks, D., & Sharma, A. M. (2010). A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev*, 11(1), 41-50. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00614.x>
- Peeters, L. E. J., Kester, M. P., Feyz, L., Van Den Bemt, P., Koch, B. C. P., Van Gelder, T., & Versmissen, J. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of the elderly patient with hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 15(4), 287-297. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1588249>
- Peeters, L. E. J., Tjong, L. K., Rietdijk, W. J. R., van Gelder, T., Koch, B. C. P., & Versmissen, J. (2022). Sex Differences in Spironolactone and the Active Metabolite Canrenone Concentrations and Adherence. *Biomedicines*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010137>
- Pflug, M. A., & Schellinger, P. D. (2020). Recurrent and Drastic Increase in Dabigatran Levels May Be Induced by Therapeutic Plasma Exchange. *J Stroke*, 22(2), 266-267. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.03601>
- Poggesi, I., Benedetti, M. S., Whomsley, R., Le Lamer, S., Molimard, M., & Watelet, J. B. (2009). Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metab Rev*, 41(3), 422-454. <https://doi.org/10.1080/10837450902891527>
- Porat, D., & Dahan, A. (2020). Medication Management after Bariatric Surgery: Providing Optimal Patient Care. *J Clin Med*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/jcm9051511>
- Porat, D., Margolin, N., Lavon, O., & Dahan, A. (2022). Carbamazepine Therapy After Bariatric Surgery: Eight Sleeve Gastrectomy Cases and Review of the Literature. *Obes Surg*, 32(10), 3481-3486. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06247-x>
- Porat, D., Vaynshtein, J., Gibori, R., Avramoff, O., Shaked, G., Dukhno, O., Czeiger, D., Sebbag, G., & Dahan, A. (2021). Stomach pH before vs. after different bariatric surgery procedures: Clinical implications for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 160, 152-157. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.01.016>
- Prichard, B. N., Tomlinson, B., & Renondin, J. C. (1989). Urapidil, a multiple-action alpha-blocking drug. *Am J Cardiol*, 64(7), 11d-15d. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90689-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90689-9)

- Puisset, F., White-Koning, M., Kamar, N., Huart, A., Haberer, F., Blasco, H., Le Guellec, C., Lafont, T., Grand, A., Rostaing, L., Chatelut, E., & Pourrat, J. (2013). Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *British journal of clinical pharmacology*, 76(5), 734-740. <https://doi.org/10.1111/bcp.12098>
- Ravis, W. R., Reid, S., Sica, D. A., & Tolbert, D. S. (2005). Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. *J Clin Pharmacol*, 45(7), 810-821. <https://doi.org/10.1177/0091270005275894>
- Reilly, P. A., Lehr, T., Haertter, S., Connolly, S. J., Yusuf, S., Eikelboom, J. W., Ezekowitz, M. D., Nehmiz, G., Wang, S., & Wallentin, L. (2014). The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*, 63(4), 321-328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>
- Reynolds, N. A., Wagstaff, A. J., & Keam, S. J. (2005). Trandolapril/verapamil sustained release: a review of its use in the treatment of essential hypertension. *Drugs*, 65(13), 1893-1914. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565130-00011>
- Ritscher, S., Hoyer, M., Wunder, C., Obermüller, N., & Toennes, S. W. (2019). Evaluation of the dose-related concentration approach in therapeutic drug monitoring of diuretics and β -blockers - drug classes with low adherence in antihypertensive therapy. *Sci Rep*, 9(1), 15652. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52164-y>
- Roberts, D. M., Sevastos, J., Carland, J. E., Stocker, S. L., & Lea-Henry, T. N. (2018). Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13(8), 1254-1263. <https://doi.org/10.2215/cjn.05150418>
- Rocca, B., Fox, K. A. A., Ajjan, R. A., Andreotti, F., Baigent, C., Collet, J. P., Grove, E. L., Halvorsen, S., Huber, K., Morais, J., Patrono, C., Rubboli, A., Seljeflot, I., Sibbing, D., Siegbahn, A., Ten Berg, J., Vilahur, G., Verheugt, F. W. A., Wallentin, L., . . . Storey, R. F. (2018). Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 39(19), 1672-1686f. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy066>
- Rostami-Hodjegan, A., Amin, A. M., Spencer, E. P., Lennard, M. S., Tucker, G. T., & Flanagan, R. J. (2004). Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*, 24(1), 70-78. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000106221.36344.4d>
- Rubino, F., Nathan, D. M., Eckel, R. H., Schauer, P. R., Alberti, K. G., Zimmet, P. Z., Del Prato, S., Ji, L., Sadikot, S. M., Herman, W. H., Amiel, S. A., Kaplan, L. M., Taroncher-Oldenburg, G., & Cummings, D. E. (2016). Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*, 39(6), 861-877. <https://doi.org/10.2337/dc16-0236>
- Santamaría, M. M., Villafranca, J. J. A., Abilés, J., López, A. F., Rodas, L. V., Goitia, B. T., & Navarro, P. U. (2018). Systematic review of drug bioavailability following gastrointestinal surgery. *Eur J Clin Pharmacol*, 74(12), 1531-1545. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2539-9>
- Sethi, S., Haas, M., Markowitz, G. S., D'Agati, V. D., Rennke, H. G., Jennette, J. C., Bajema, I. M., Alpers, C. E., Chang, A., Cornell, L. D., Cosio, F. G., Fogo, A. B., Glasscock, R. J., Hariharan, S., Kambham, N., Lager, D. J., Leung, N., Mengel, M., Nath, K. A., . . . Fervenza, F. C. (2016). Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*, 27(5), 1278-1287. <https://doi.org/10.1681/asn.2015060612>
- Shunkwiler, S. M., Pham, H. P., Wool, G., Ipe, T. S., Fang, D. C., Biller, E., Trembl, A., Weiss, J., Baron, B. W., & Berg, M. (2018). The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic

- plasma exchange: A concise review. *J Clin Apher*, 33(3), 371-379. <https://doi.org/10.1002/jca.21592>
- Schulz, M., Iwersen-Bergmann, S., Andresen, H., & Schmoltdt, A. (2012). Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*, 16(4), R136. <https://doi.org/10.1186/cc11441>
- Schulz, M., Schmoltdt, A., Andresen-Streichert, H., & Iwersen-Bergmann, S. (2020). Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*, 24(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02915-5>
- Sica, D. A. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev*, 10(1), 23-29. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2345-1>
- Simard, C., & Turgeon, J. (2003). The pharmacokinetics of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol*, 10 Suppl A, 13a-20a.
- Sioka, E., Tzovaras, G., Perivoliotis, K., Bakalis, V., Zachari, E., Magouliotis, D., Tassiopoulou, V., Potamianos, S., Kapsoritakis, A., Poultsidi, A., Tepetes, K., Chatzitheofilou, C., & Zacharoulis, D. (2018). Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Gastrointestinal Motility. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 4135813. <https://doi.org/10.1155/2018/4135813>
- Smit, C., De Hoogd, S., Brüggemann, R. J. M., & Knibbe, C. A. J. (2018). Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 14(3), 275-285. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>
- Soulele, K., & Karalis, V. (2019). On the population pharmacokinetics and the enterohepatic recirculation of total ezetimibe. *Xenobiotica*, 49(4), 446-456. <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1463117>
- Stahl, K., Duong, M., Schwarz, A., Wagner, A. D., Haller, H., Schiffer, M., & Jacobs, R. (2017). Kinetics of Rituximab Excretion into Urine and Peritoneal Fluid in Two Patients with Nephrotic Syndrome. *Case Rep Nephrol*, 2017, 1372859. <https://doi.org/10.1155/2017/1372859>
- Stangier, J. (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*, 47(5), 285-295. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847050-00001>
- Stangier, J., Stähle, H., Rathgen, K., Roth, W., & Shakeri-Nejad, K. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*, 48(12), 1411-1419. <https://doi.org/10.1177/0091270008324179>
- Steffel, J., Collins, R., Antz, M., Cornu, P., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Vanassche, T., Potpara, T., Camm, A. J., Heidbüchel, H., & External, r. (2021). 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*, 23(10), 1612-1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- Suwała, J., Machowska, M., & Wiela-Hojeńska, A. (2019). Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review. *Pharmacogenomics*, 20(11), 829-845. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0031>
- Šíma, M., Vodička, M., Marešová, V., Šálek, T., Čabala, R., & Slanař, O. (2017). Adherence with perindopril therapy: a pilot study using therapeutic drug monitoring of perindoprilat and an evaluation of the clearance estimation. *Int J Clin Pharm*, 39(5), 1095-1100. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0522-7>

- Tajeu, G. S., Johnson, E., Buccilla, M., Gadegbeku, C. A., Janick, S., Rubin, D., Soans, R., Eddy, V. J., & Sarwer, D. B. (2022). Changes in Antihypertensive Medication Following Bariatric Surgery. *Obes Surg*, 32(4), 1312-1324. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-05893-5>
- Tesař, V. Nemoci glomerulů. In Češka R. et al., *Interna* (2. vydání, pp. 572-574). Triton 2015.
- Testa, S., Dellanoce, C., Paoletti, O., Cancellieri, E., Morandini, R., Tala, M., Zambelli, S., & Legnani, C. (2019). Edoxaban plasma levels in patients with non-valvular atrial fibrillation: Inter and intra-individual variability, correlation with coagulation screening test and renal function. *Thromb Res*, 175, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.008>
- Thangjui, S., Kewcharoen, J., Yodsuwan, R., Trongtorsak, A., Thyagaturu, H., Shrestha, B., Winans, A. R. M., & Bischof, E. (2022). Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 8(4), 325-335. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab026>
- Tolou-Ghamari, Z., Zare, M., Habibabadi, J. M., & Najafi, M. R. (2013). A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci*, 18(Suppl 1), S81-85.
- Triplett, J. D., Simpson, H. D., Clemmons, R. S., & Cascino, G. D. (2021). The effect of weight reduction surgery on the efficacy and tolerability of epilepsy pharmacotherapy. *Epilepsy Behav*, 124, 108307. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108307>
- Turpie, A. G. G., Purdham, D., & Ciaccia, A. (2017). Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 11(9), 243-256. <https://doi.org/10.1177/1753944717714921>
- Upreti, V. V., Wang, J., Barrett, Y. C., Byon, W., Boyd, R. A., Pursley, J., LaCreta, F. P., & Frost, C. E. (2013). Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 76(6), 908-916. <https://doi.org/10.1111/bcp.12114>
- Verhamme, P., Wells, P. S., Segers, A., Ageno, W., Brekelmans, M. P., Cohen, A. T., Meyer, G., Grosso, M. A., Raskob, G., Weitz, J. I., Zhang, G., & Buller, H. (2016). Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost*, 116(4), 747-753. <https://doi.org/10.1160/th16-03-0244>
- Wagmann, L., Vollmer, A. C., Lauder, L., Mahfoud, F., & Meyer, M. R. (2021). Assessing Adherence to Antihypertensive Medication by Means of Dose-Dependent Reference Plasma Concentration Ranges and Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Ion Trap Mass Spectrometry Analysis. *Molecules*, 26(5). <https://doi.org/10.3390/molecules26051495>
- Weimann, H. J., & Rudolph, M. (1992). Clinical Pharmacokinetics of Moxonidine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 20.
- Zamir, A., Hussain, I., ur Rehman, A., Ashraf, W., Imran, I., Saeed, H., Majeed, A., Alqahtani, F., & Rasool, M. F. (2022). Clinical Pharmacokinetics of Metoprolol: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*, 61(8), 1095-1114. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01145-y>
- Ziegler, O., Sirveaux, M. A., Brunaud, L., Reibel, N., & Quilliot, D. (2009). Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab*, 35(6 Pt 2), 544-557. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(09\)73464-0](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(09)73464-0)

8. Seznam příloh

1. Pilková A, Hartinger J, Slanař O, Matoulek M. Pharmacotherapy of carbamazepine-treated patient after bariatric surgery: a complex interplay between altered absorption and drug-drug interactions. *Eur J Hosp Pharm Epub ahead of print*. doi:10.1136/ejhpharm-2024-004236.
2. Hartinger JM, Šíma M, Hrušková Z, Pilková A, Krátký V, Ryšavá R, Jančová E, Bobek D, Douša J, Francová I, Tesař V, Slanař O. A novel dosing approach for rituximab in glomerular diseases based on a population pharmacokinetic analysis. *Biomed Pharmacother*. 2024 Apr 27;175:116655. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116655. Epub ahead of print. PMID: 38678967.
3. Pilková A, Hartinger JM, Malíková I, Satrapová V, Šťastná D, Tesař V, Slanař O. Management of apixaban anticoagulation in a patient requiring therapeutic plasma exchange: a case report and a literature review. *Pharmazie* 79: 159-162 (2024). doi: 10.1691/ph.2024.4550.
4. Pilková A, Šíma M, Hartinger JM, Nikrynova Nguyen TMP, Maresova V, Kurcova I, Slanař O, Widimsky J. Novel approach to adherence assessment based on parent drug and metabolite pharmacokinetics: pilot study with spironolactone. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2024, 168(2):117-123. doi: 10.5507/bp.2022.048. Epub 2022 Dec 2. PMID: 3647216

Příloha 1

Pilková A, Hartinger J, Slanař O, Matoulek M. Pharmacotherapy of carbamazepine-treated patient after bariatric surgery: a complex interplay between altered absorption and drug-drug interactions. Eur J Hosp Pharm Epub ahead of print. doi:10.1136/ ejhpharm-2024-004236.

Pharmacotherapy of carbamazepine-treated patient after bariatric surgery: a complex interplay between altered absorption and drug–drug interactions

Alena Pilková ¹, Jan Hartinger ¹, Ondřej Slanař¹, Martin Matoulek²

¹Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

²Third Internal Department of Endocrinology and Metabolism, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Correspondence to

Dr Alena Pilková, Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praha 12808, Czech Republic; alena.pilkova@vfn.cz

Received 16 May 2024

Accepted 8 July 2024

SUMMARY

Changes in absorption and bioavailability of drugs have been described after bariatric surgery, especially shortly after the procedure. When a significant drug–drug interaction also occurs, it is difficult to predict the final combined effect of the surgery and the interaction. In this article, we present a case report of a patient with chronic psychiatric poly-medication including carbamazepine, a strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inducer. Significant changes in serum drug concentrations were observed during the 6 months after the surgery, including increased levels of quetiapine and trazodone, that cannot be attributed to the post-surgical alteration of absorption from the gastrointestinal tract. The influence of fluctuating carbamazepine levels on concomitant medication seemed to outweigh the effect of reduced absorption after surgery. This report highlights the need for careful pre-surgical evaluation of the patient's pharmacotherapy and pre- and post-operative therapeutic drug monitoring to prevent destabilisation of chronic conditions.

BACKGROUND

Complex changes after bariatric surgery (BS) may alter pharmacokinetics of orally administered drugs with subsequent change in their plasma levels. While some of the mechanisms (such as decrease in absorption, expression of intestinal metabolic enzymes and transporters) apply immediately after BS and are followed by subsequent restoration due to the post-surgical adaptation over time, other changes (such as liver blood flow, glomerular filtration rate and weight loss) develop gradually. Therefore, we must consider the changes in pharmacokinetics as time-dependent.^{1,2} The situation may become even more complicated when the affected drug also acts as a perpetrator in drug–drug interactions. Carbamazepine is an example of such a compound that showed altered absorption after BS while strongly inducing drug metabolic enzymes.³ If the absorption of such a potent inducer is decreased after BS, also the drug–drug interaction diminishes and subsequently levels of object drugs may increase. The magnitude of the changes in the interaction due to altered perpetrator absorption is difficult to predict as the concentration dependency on the enzyme inducibility is insufficiently described.

CASE PRESENTATION

Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), a bariatric procedure, was planned for a woman in her early

50s. Before the surgery, her weight and height were 114 kg and 160 cm, respectively, with a lifetime maximum weight of 135 kg. Besides obesity she was chronically treated for bronchial asthma, hypothyroidism after total thyroidectomy and knee osteoarthritis. Since 2008, she has been treated by a psychiatrist for mixed personality disorder, overeating, and bipolar disorder. In addition, for the last 7 years she has been stable on a combination of venlafaxine (VEN), carbamazepine (CBZ), trazodone (TRA) and quetiapine (QUE). Before the surgery, a clinical pharmacist was contacted due to concerns about the impact of RYGB on the absorption of her psychiatric drugs. Chronic medication before RYGB is summarised in [table 1](#).

INVESTIGATIONS

On admission to the hospital, the patient signed informed consent forms wherein she agreed, *inter alia*, that her anonymous data could be used for research purposes including a publication. An approval for publication was obtained by the VFN Ethics Committee under the registration number 27/24 S-IV. All drug samples were drawn in the morning before the administration of morning doses. The drug concentration analysis was performed in the Toxicology Laboratory of the Institute of Forensic Medicine and Toxicology, General University Hospital, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, by means of liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS).

Serum concentrations of CBZ, QUE, TRA and VEN and its active metabolite O-desmethylvenlafaxine (ODV) were measured before the procedure (Day –8) to determine the effective concentrations at which the patient was stable. Subsequent drug level measurements were planned postoperatively after resumption of oral intake on day 5; and 1 and 6 months after RYGB. CBZ was measured additionally on day 2 ([table 2](#), [figure 1](#)). Alterations in drug intake after RYGB were suggested (such as crushing tablets) but during later outpatient consultations, the patient reported no change in her chronic pattern of drug use.

TREATMENT

In the early postoperative period, the patient's VEN and QUE serum concentration almost doubled; and since in the case of VEN, the normal therapeutic range was exceeded, the daily dose of VEN was reduced on day 8 to 225 mg.



© European Association of Hospital Pharmacists 2024. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Pilková A, Hartinger J, Slanař O, *et al.* *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejhp-2024-004236

Table 1 Medication list before and 6 months after the RYGB procedure

Before RYGB	6 months after RYGB
Oral	Oral
Levothyroxine 200 µg tbl QD	Levothyroxine 200 µg tbl QD
Tramadol 37.5/paracetamol 325 mg tbl up to 2 tbl TID	Tramadol 37.5/paracetamol 325 mg 1 tbl twice daily
Aceclofenac 100 mg tbl QD as needed (usually daily)*	Aceclofenac 100 mg tbl QD as needed (usually every other day)*
Quetiapine 200 mg tbl QD at night	Quetiapine 100 mg tbl QD at night†
Trazodone 300 mg tbl QD at night	Trazodone 300 mg tbl QD at night
Carbamazepine 200 mg tbl 2-1-1	Carbamazepine 200 mg tbl 2-1-1
Venlafaxine 150 mg cps 1-1-0	Venlafaxine 150 mg cps 1-0-0+75 mg 0-1-0
Fexofenadine 180 mg tbl QD as needed	Fexofenadine 180 mg tbl QD as needed
	Omeprazole 20 mg cps QD
Inhalatory	Inhalatory
Budesonide/formoterol 320/9 µg twice daily	Budesonide/formoterol 320/9 µg twice daily
Salbutamol 100 µg as needed	Salbutamol 100 µg as needed
Intranasal	Intranasal
Mometasone 0.1 mg twice daily	Mometasone 0.1 mg twice daily

*Patient repeatedly instructed that the use of NSAID should be minimised.
†TDM provided and based on level below the lower limit of detection, dose returned after a consultation with psychiatrist to 200 mg (see text).
cps, capsule; QD, once a day; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; tbl, tablet; TID, three times a day.

OUTCOME AND FOLLOW-UP

At 1 month post-surgery, the patient's QUE dose was reduced to 50% (100 mg in the evening) due to the patient's complaints regarding excessive sedation. During regular follow-up at 6 months postoperatively, her serum drug concentrations returned to preoperative values for CBZ and TRA, elevated for VEN+ODV and decreased to unmeasurable levels for quetiapine (table 2, figure 1). The patient complained about recurring insomnia and the QUE dose was increased again to 200 mg with clinical improvement. Her other medication was left unchanged, based on a decision by the patient's psychiatrist, considering the patient's stable condition (table 1).

DISCUSSION

CBZ is a highly lipophilic cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp) substrate and undergoes enterohepatic recirculation; all these factors may be altered because of RYGB. A marked decrease in CBZ levels in the first month after RYGB, followed by normalisation of levels 6 months postoperatively were observed in our case study. Similarly, decreased CBZ levels have been described in 4 of 8 patients taking the controlled-release formulation after sleeve gastrectomy³ and variable levels of CBZ measured 9–81 weeks after BS were described in another four patients.⁴

There is insufficient data on the changes of QUE and TRA exposure after RYGB. A decrease in plasma concentration of trazodone was observed in 3 of 4 RYGB patients⁵ and a decrease of quetiapine concentration in one patient after BS.⁶ CBZ is a potent inducer of the metabolism of other administered drugs, primarily through CYP3A4. An 80% reduction of C_{max} and a 7.5-fold increase in the clearance of QUE^{7–9}; and a reduction in plasma concentrations of TRA and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine by 76% and 60%, respectively, have been described when these drugs are co-administered with CBZ.¹⁰ However, our case study indicates that strong metabolic induction can outweigh potential reduction in drug bioavailability after RYGB. Observed alterations in drug pharmacokinetics

Table 2 Therapeutic drug monitoring data in time after bariatric surgery

Days from RYGB	-8	2	5	34	175
Weight (kg)	107	107	106.5	100.5	80
Albumin (g/L)	44.5		30.0		46.5
Bilirubin (µmol/L)	7.8	10.8	7.0	8.4	8.5
ALT (µkat/L)	0.29	0.58	0.65	0.34	0.59
AST (µkat/L)	0.36	0.53	0.76	0.48	0.59
GGT (µkat/L)	1.07	1.15	2.28	0.97	1.09
ALP (µkat/L)	2.32	1.77	1.94	2.63	2.74
S-creatinine (µmol/L)	71	59	57	63	75
Carbamazepine (µg/mL)	6.7	6.1	6.0	3.2	9.8
Ref. 4–10 µg/mL*					
Dose (mg/kg)	7.5	7.5	7.5	8.0	10.0
C/D	0.90	0.82	0.80	0.40	0.98
Quetiapine (ng/mL)	7.8		15.5	29.8	<LLOD
Ref. 100–500 ng/mL*					
Dose (mg/kg)	1.9		1.9	2.0	1.25
C/D	4.17		8.25	14.97	NA
Trazodone (ng/mL)	197		333	959	159
Ref. 700–1000 ng/mL*					
Dose (mg/kg)	2.8		2.8	3.0	3.75
C/D	70.26		118.22	321.27	42.40
Venlafaxine (ng/mL)	204		376	71.1	278
Dose (mg/kg)	2.8		2.8	2.2	2.8
C/D	72.76		133.48	31.76	99.29
Venlafaxine+ODV (ng/mL)	335		523	108.2	548
Ref. 100–400 ng/mL*					
Dose (mg/kg)	2.8		2.8	2.2	2.8
C/D	119.48		185.67	48.33	195.71
ODV/venlafaxin ratio	0.64		0.39	0.52	0.97

Time between drug intake and sampling: carbamazepine 12–14 hours, quetiapine and trazodone 10–12 hours, venlafaxine 19–21 hours.
*Therapeutic range according to Hiemke *et al.*¹³
C/D, concentration (mg/L) to dose (mg/kg) ratio; LLOD, lower limit of detection (2 ng/mL); ODV, O-desmethylvenlafaxine; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass.

were clinically significant while subsided 6 months after the surgery, likely as a consequence of postsurgical gastrointestinal tract adaptation.

There is a large inter-individual pharmacokinetic (PK) variability of VEN after BS with no uniform trend for drug level changes after surgery.^{6 11 12} VEN is metabolised through CYP2D6 and among others also by a CYP3A4 pathway,¹³ therefore an interaction of VEN with CBZ cannot be completely ruled out, although its impact may not be significant because both VEN and ODV, major metabolite produced through CYP2D6, are active as antidepressants and the sum of both serum levels should be evaluated for clinical purposes.¹³ We observed a decrease in the ODV/VEN ratio postoperatively with an increase after 6 months to an even higher value in comparison to the preoperative ratio. Disproportionate changes in CYP2D6 and CYP3A4 activity and change in VEN and ODV distribution (with relatively higher lean body weight after weight loss) may have played their part.¹

Substantial drug–drug interactions between CBZ–QUE and CBZ–TRA were the likely cause of the relatively high doses administered but resulted in quite low measured preoperative concentrations. Subsequent increase of QUE and TRA levels caused by decreased CBZ-induction of the enzymatic activity led to clinically relevant over-sedation of the patient and the

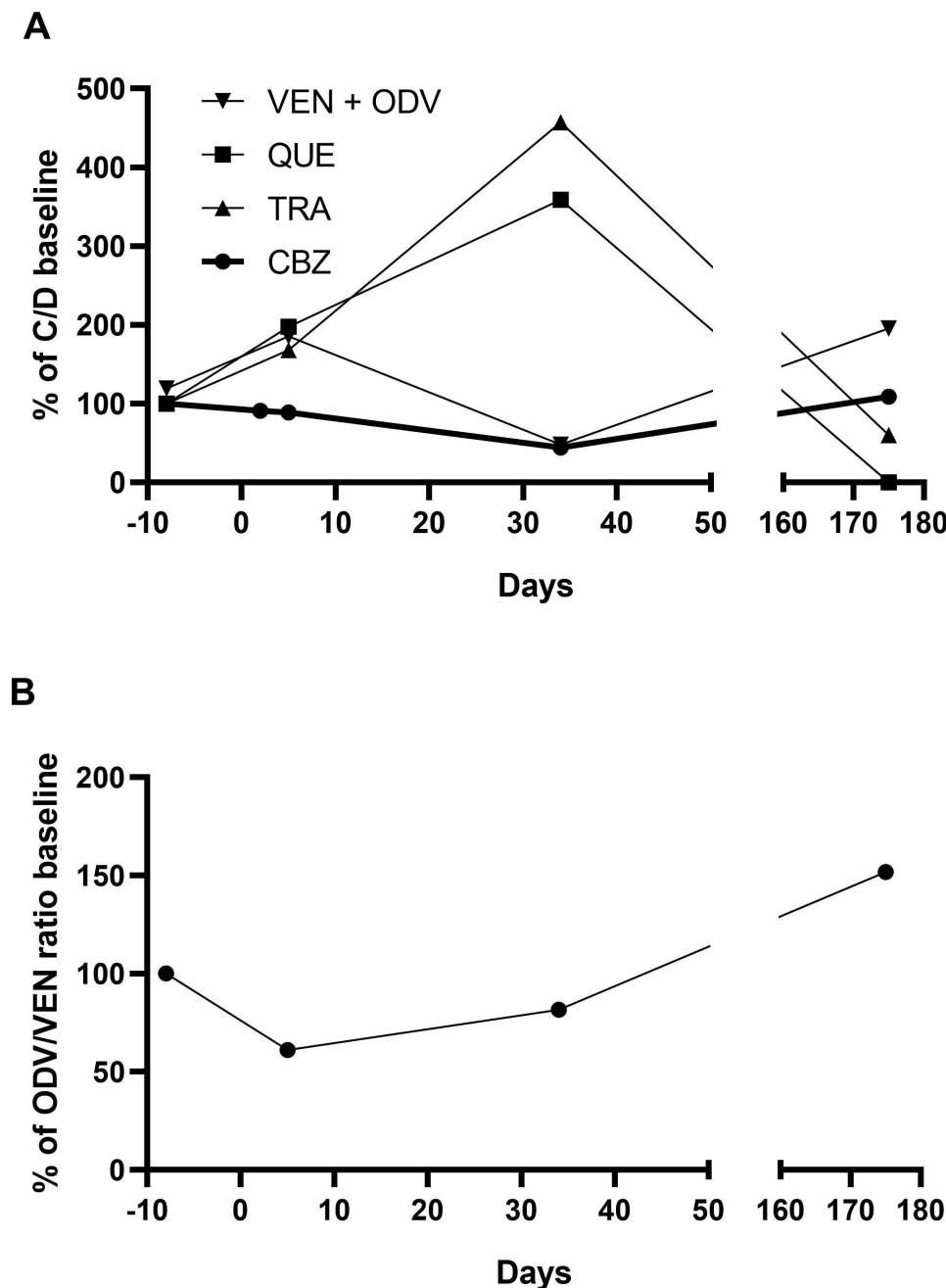


Figure 1 Percentage change in concentration/dose ratio from the baseline before the surgery.

need for QUE dose reduction. Several months later, the patient experienced insomnia possibly due to improved CBZ absorption after intestinal adaptation following BS resulting in unmeasurable QUE levels. As both TRA and VEN influence serotonin reuptake, opposite changes in their serum concentrations might have offset the total antidepressant effect but may have affected the patient's sleep due to a different pharmacodynamic activity affecting this domain.

Our report has several limitations: the drug intake was self-reported by the patient and we were not able to provide later therapeutic drug monitoring, although changes in drug exposition were described in the literature also beyond the period of 6 months.^{2,6} Also, changes in albumin level might influence drug exposure to some extent and in this case, a temporal drop in time of surgery was noticed and no measurement 1 month after BS was provided.

Our aim in publishing this case report is to draw attention to the complexity of factors that may influence serum drug concentrations and to underscore the need for careful monitoring of drug levels after BS. The frequency of the measurements will depend on the type of BS, drug therapeutic index, elimination half-life (eg, expected steady state), comorbidities and clinical response (eg, suspicion of inadequate effect or adverse effects). Repeated controls during the first 6 months and adjusted intervals according to observed variability in laboratory findings and clinical status seem to be reasonable.

Contributors AP, JH: conceptualisation, data curation; formal analysis, investigation. MM: conceptualisation, investigation, funding acquisition, methodology, resources, supervision. OS: conceptualisation, funding acquisition, methodology, resources, supervision AP: the guarantor.

Learning points

- ⇒ This case report shows that transient characteristics of pharmacokinetics change after BS due to physiological changes such as alterations in GIT function, metabolic activity and liver blood flow. This indicates the need for thorough clinical evaluation and therapeutic drug monitoring in the postoperative period, especially in patients with other confounding factors.
- ⇒ Therapeutic drug monitoring is a valuable tool for understanding and management of short- and long-term influences of BS on drug pharmacokinetics, especially for drugs with a narrow therapeutic range.^{2,13}
- ⇒ The complexity of drug exposure alterations in a patient after RYGB with involvement of drug–drug interactions required a multidisciplinary approach including a clinical pharmacist who cooperated with clinicians and the laboratory department. The clinical pharmacist provided repeat consultations to the patient, during hospitalisation and in the outpatient clinic, focused on drug adherence and drug-related problems.

Funding This study was supported by research initiatives of the Ministry of Health of Czech Republic RVO-VFN 64165 and Ministry of Education, Czech Republic grant COOPERATIO (Internal Disciplines and Pharmaceutical sciences).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study involves human participants and was approved by VFN Ethics Committee under the number 27/24 S-IV. Participants gave informed consent to participate in the study before taking part.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

ORCID iDs

Alena Pilková <http://orcid.org/0000-0003-3022-1413>

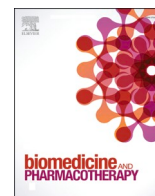
Jan Hartinger <http://orcid.org/0000-0002-6320-3273>

REFERENCES

- 1 Dvořáčková E, Pilková A, Matoulek M, *et al.* Bioavailability of orally administered drugs after bariatric surgery. *Curr Obes Rep* 2024;13:141–53.
- 2 Lau C, van Kesteren C, Smeenk R, *et al.* Impact of bariatric surgery in the short and long term: a need for time-dependent dosing of drugs. *Obes Surg* 2023;33:3266–302.
- 3 Porat D, Margolin N, Lavon O, *et al.* Carbamazepine therapy after bariatric surgery: eight sleeve gastrectomy cases and review of the literature. *Obes Surg* 2022;32:3481–6.
- 4 Triplett JD, Simpson HD, Clemmons RS, *et al.* The effect of weight reduction surgery on the efficacy and tolerability of epilepsy pharmacotherapy. *Epilepsy Behav* 2021;124:108307.
- 5 Garin P, Favre L, Vionnet N, *et al.* The influence of a Roux-en-Y gastric bypass on plasma concentrations of antidepressants. *Obes Surg* 2023;33:1422–30.
- 6 Wallerstedt SM, Nylén K, Axelsson MAB. Serum concentrations of antidepressants, antipsychotics, and antiepileptics over the bariatric surgery procedure. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:1875–85.
- 7 Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, *et al.* Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:58–69.
- 8 Kopecek M, Potmesil P. How long does the pharmacokinetic interaction between carbamazepine and quetiapine last after carbamazepine withdrawal? *Neuro Endocrinol Lett* 2017;38:475–8.
- 9 Hasselstrøm J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2004;26:486–91.
- 10 Otani K, Ishida M, Kaneko S, *et al.* Effects of carbamazepine coadministration on plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine. *Ther Drug Monit* 1996;18:164–7.
- 11 Krieger CA, Cunningham JL, Reid JM, *et al.* Comparison of bioavailability of single-dose extended-release venlafaxine capsules in obese patients before and after gastric bypass surgery. *Pharmacotherapy* 2017;37:1374–82.
- 12 Hamad GG, Helsel JC, Perel JM, *et al.* The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2012;169:256–63.
- 13 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, *et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9–62.

Příloha 2

Hartinger JM, Šíma M, Hrušková Z, Pilková A, Krátký V, Ryšavá R, Jančová E, Bobek D, Douša J, Francová I, Tesař V, Slanař O. A novel dosing approach for rituximab in glomerular diseases based on a population pharmacokinetic analysis. *Biomed Pharmacother.* 2024 Apr 27;175:116655. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116655. Epub ahead of print. PMID: 38678967.



A novel dosing approach for rituximab in glomerular diseases based on a population pharmacokinetic analysis

Jan Miroslav Hartinger^{a,*},¹, Martin Šíma^{a,1}, Zdenka Hrušková^b, Alena Pilková^a, Vojtěch Krátký^b, Romana Ryšavá^b, Eva Jančová^b, Daniel Bobek^a, Jiří Douša^a, Ivana Francová^c, Vladimír Tesař^b, Ondřej Slanář^{a,*}

^a Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

^b Department of Nephrology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

^c Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Keywords:

ANCA associated vasculitis
Minimal change disease
Membranous nephropathy
Lupus nephritis
Focal-segmental glomerulosclerosis
Nephrotic syndrome
Proteinuria

ABSTRACT

Objectives: Rituximab is being increasingly prescribed for the treatment of autoimmune glomerular diseases. While it is highly effective for some diseases, the response is less predictable for others, which may be due to differing requirements in terms of the dosing according to the disease type and variations concerning exposure to the drug.

Methods: We compiled novel rituximab dosing schedules according to pharmacokinetic analysis of data gathered from rituximab treated patients in a tertiary referral nephrology centre between May 2020 and June 2023. The population-pharmacokinetic analysis was based on the rituximab dosing, the patients' characteristics, rituximab levels and anti-rituximab antibodies.

Results: The analysis, which was based on data from 185 patients, clearly highlighted differing rituximab dosing requirements for patients with ANCA associated vasculitis and minimal change disease compared to those with membranous nephropathy, focal-segmental glomerulosclerosis and lupus nephritis. This corresponded to the good treatment response of the first two diseases and the unreliable efficacy for the others. The model predicts the rituximab pharmacokinetics with high degree of accuracy when body weight, proteinuria, type of glomerulonephritis, treatment length and anti-rituximab antibodies formation are used as covariates. We proposed a dosing schedule with shortened dosing intervals for difficult-to-treat diagnoses with high proteinuria.

Conclusion: In order to ensure reliable and comparable exposure of rituximab with respect to the full range of glomerular diseases, the dosing schedule should be adjusted for membranous nephropathy, focal-segmental glomerulosclerosis and lupus nephritis. This is largely, but not solely, due to the enhanced level of unselective proteinuria in these diseases.

1. Introduction

Rituximab (RTX) comprises an effective treatment modality for patients with autoimmune glomerular diseases. Nevertheless, the various glomerular diseases respond differently to RTX treatment, i.e. excellent efficacy for ANCA associated vasculitis (AAV) and minimal change disease (MCD), a variable response concerning membranous nephropathy (MN), focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS) and lupus nephritis (LN) and no effect for IgA nephropathy (IgAN) [1]. At least in certain glomerular diseases the treatment efficacy correlates with the

B-cell depletion induced by RTX [2,3]. In most cases, B-cell depletion occurs shortly after the induction treatment phase but lasts for variable periods of time. Early CD19+ cell repopulation typically occurs three months following the administration of RTX to patients with MN [4] as compared to significantly more favorable later repopulation in AAV patients [5]. B-cell repopulation typically occurs once the RTX level falls to beneath the critical value of 10 mg/L, which is required for RTX mediated complement activation, as has been demonstrated in both clinical and *in vitro* studies [6–9]. Therefore, the differences in terms of efficacy may at least partly be caused by the altered pharmacokinetics of

* Corresponding authors.

E-mail addresses: jan.hartinger@vfn.cz (J.M. Hartinger), ondrej.slanař@lf1.cuni.cz (O. Slanář).

¹ Both authors contributed equally to the work

RTX in various autoimmune diseases. A short RTX half-life of around 11.5 days has been described in patients with MN [4,10], whose therapeutic response is far less reliable than that of patients with AAV and children with nephrotic syndrome (NS) for whom an RTX half-life of 23 days has been reported [5,11]. Nevertheless, there remains a significant lack of data on RTX pharmacokinetics concerning MCD in adults, LN and FSGS [1].

Studies on the pharmacokinetics of RTX and other monoclonal antibodies (MABs) usually employ two-compartmental models with central plasmatic and peripheral tissue compartments. Clearance occurs from either the central or from both compartments [10,12–15]. The values of the RTX volume of distribution (Vd) and clearance (CL) vary according to the respective study [1,12,16], which is due most probably to the variability of both the diseases involved and the studied patient populations, as well as differences between the methodologies and analytical methods applied.

Previous studies of differing patient populations have reported the various covariates of RTX pharmacokinetics, especially concerning the CL. According to one small clinical study [10], the CL for MN was relatively rapid and positively correlated with the level of proteinuria (PU). Moreover, RTX was detected in the urine of patients suffering from nephrotic syndrome (NS) [17]. Concerning patients with hemato-oncological diseases, the number of target antigens (tumor burden) positively correlated with the RTX clearance [18]. It is thought that this so-called antigen sink may be much less important in autoimmune diseases due to the significantly lower number of B-cells. *In vitro* data further proved that the impact of rituximab is dependent on the CD 20 expression level [9], which, again, may be less important in autoimmune diseases for which the CD 20 expression is, most likely, less pronounced than in various tumor cell lines. Moreover, the anti-drug antibodies (ADA) that form in some patients treated with MABs may play an important role in accelerating their CL. The effect of ADA is, however, unpredictable and may significantly influence also the ability of MABs to bind the target antigen [19]. Other, less important, CL covariates comprise the overall IgG level [12], gender (lower RTX clearance in women) [12,20], body surface area (BSA) [21] and inflammation, which enhances the non-specific turnover of plasma proteins, including MABs [22]. The Vd is larger in males [20,23] and correlates with the body surface area (BSA) in children [21].

We aimed to construct a single population pharmacokinetic model for the description of RTX pharmacokinetics in patients with various glomerular diseases so as to determine the impacts of selected candidate covariates, including the type of disease, on the pharmacokinetics of RTX.

2. Methods

2.1. Study design and data acquisition

The paper describes a prospective study on RTX pharmacokinetics. All the patients receiving RTX treatment on an inpatient or outpatient basis at the Nephrology department of the General University Hospital, Prague between May 2020 and June 2023 were included in the study. Upon admission to the hospital or during the first outpatient visit, the patients signed informed consent forms. The study was organized in accordance with the ethical standards of the respective institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. The study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital (no. 112/21).

The decision to treat patients with RTX was, in all cases, discussed at clinical meetings per the routine practice of the department and generally applied to relapsing and/or refractory patients, the diagnoses of whom included membranous nephropathy (MN), ANCA associated vasculitis (AAV), minimal change disease (MCD), focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS), and lupus nephritis (LN) and others. All the RTX doses were administered intravenously. The routine dosing schedule at

the center comprises two infusions with 1 g of rituximab administered two weeks apart, with the potential to continue the administration of maintenance/repeated doses (mostly 1 g per a dose) every 4–6 months (with modifications based on the clinical status, clinical response, proteinuria, level of autoantibodies, B cell depletion, RTX levels etc.). Concerning AAV, the routine practice was to continue the administration of maintenance preemptive RTX doses with 1 g of RTX every 6 months up to 2 years. The dosing schedules were less rigid for the other diseases and were adapted to individual cases. With respect to MCD, all the patients were pretreated with routine immunosuppression so as to reduce the proteinuria prior to RTX dosing, which was generally administered once remission had been achieved.

Standard patient visits included the examination of the RTX and anti-RTX antibodies levels together with an evaluation of the treatment response. Data on the age, sex, body weight (BW), height, administered medical product (i.e. Mabthera, Truxima or Rixathon), diagnosis, RTX levels, anti-RTX antibody levels, relative CD19+ cell counts, PU presented as the protein to creatinine ratio (PCR), C-reactive protein (CRP), leukocyte counts, creatinine levels and IgG levels of the patients was obtained from the hospital information system. The patients' RTX dosing schedules were also recorded, i.e. all the RTX doses administered during one course of treatment. Cases in which some doses had been administered prior to the initiation of the study were also included in the database provided that treatment had not been interrupted for more than one year. If treatment had been interrupted for more than one year, the first dose following the interruption was regarded as the first dose of the new treatment course (Fig. 1). Treatment courses that ended more than one year prior to entry to the study were recorded as "previous RTX therapy" without the dosing details. Patients who had only unquantifiable levels of RTX (i.e. < 2 mg/L) were excluded from further analysis.

2.2. Pharmacokinetic analysis

The RTX levels and anti-RTX antibodies were measured according to the manufacturer's instructions using LISA-TRACKER ELISA kits (Theradiag, Croissy Beaubourg, France) with limits of detection of 2 mg/L for unbound RTX and 5 µg/L for anti-RTX ADAs. The RTX serum concentration-time profiles were analyzed applying the nonlinear mixed-effects modeling method. The model parameters were assumed to be log-normally distributed and were estimated by means of the maximum likelihood applying the SAEM (Stochastic Approximation Expectation Maximization) algorithm in Monolix Suite software version 2021R2 (Lixoft SAS, Antony, France). The population pharmacokinetic model was created in three stages:

2.2.1. Base model

One- and two-compartment models with first-order and Michaelis-Menten elimination kinetics were tested for the structural model. The log-normally distributed inter-individual variability terms with the estimated variance were tested for each pharmacokinetic parameter. Proportional, additive and combination error models were tested with respect to the residual error model. The most appropriate model was selected based on the minimum objective function value (OFV), the adequacy of the goodness-of-fit (GOF) plots, and the low relative standard errors (R.S.E.) of the estimated pharmacokinetic parameters.

2.2.2. Covariate model

The age, body weight (BW), height, relative CD19+ count at the outset of RTX treatment, the median values of the leukocyte counts, the serum immunoglobulin G levels and the urinary protein to creatinine ratios (PCR) of the patients during the studied period were tested as continuous covariates; the gender, medical product used (i.e. Mabthera, Truxima or Rixathon), previous RTX therapy (see Fig. 1) and type of glomerulopathy were tested as categorical covariates; the occurrence of anti-RTX antibodies and the duration of rituximab therapy (scaled by years) were tested as time-varying categorical covariates of the

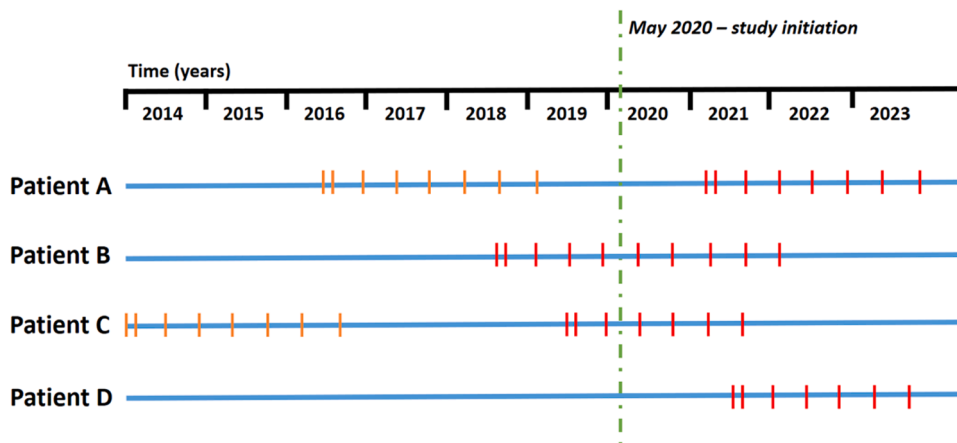


Fig. 1. Scheme of the study. Blue lines – individual patients with the times of RTX administration. Red marks – doses that were included in the analysis. Orange marks – treatment courses that ended more than one year prior to the start of the study (recorded as “previous RTX therapy”). All the previous doses of the schedule were included in the analysis provided therapy was not interrupted for more than one year.

pharmacokinetic parameters. A preliminary graphical assessment and univariate association using Pearson’s correlation test of the effects of the covariates on the estimated pharmacokinetic parameters was made. Covariates with $P < 0.05$ were considered for the covariate model. The stepwise covariate modeling procedure was subsequently followed. With respect to the selection of the model, an OFV decrease of more than 3.84 points between the nested models ($P < 0.05$) was considered statistically significant, assuming a χ^2 -distribution. Additional model selection criteria were reasonably low R.S.E. values of the estimates of model parameters, physiological plausibility of the obtained parameter values and the covariates found, and the absence of bias in the GOF plots.

2.2.3. Model evaluation

The GOF plots were used to evaluate the adequacy of the model. The observed concentrations were plotted against the individual and population predictions, while the normalized prediction distribution errors (NPDE) were plotted against the time and population predictions. The predictive accuracy of the final model was evaluated applying a visual predictive check (VPC), concerning which 1000 replicates of the original dataset were simulated applying the final model parameter estimates, and the simulated distribution was compared with that determined from the observed data. The 90% prediction intervals for the 10th, 50th and 90th percentiles of the simulations were calculated from all the replicates and presented graphically. The quality of the fit of the covariate model was evaluated using the various pharmacokinetic parameters and random effects (expressed as the conditional distribution) versus the covariate plots. A bootstrap analysis was performed to evaluate the stability of the model, wherein 250 replicates of the original data were generated and the parameter estimates for each of the 250 samples were re-estimated using the R package Rsmx for Monolix Suite (Lixoft SAS, Antony, France) in the final model. The median and 95% confidence intervals (CI) obtained for each of the parameters estimated for the bootstrap samples were compared with the estimates in the final model.

The rituximab elimination half-life ($t_{1/2}$) was calculated from the Vd and CL values applying the following formula: $t_{1/2} = 0.693 \times Vd / CL$.

2.3. Monte Carlo simulations

The theoretical distribution of the RTX serum concentration-time profiles (250 replicates of all the individuals in the dataset, i.e. 46250 simulations) following the simulated administration of RTX at the approved dosing regimen for AAV according to the Summary of the Product Characteristics (SmPC) was generated based on the final population model using Monte Carlo simulations in Simulx software version

2021R2 (Lixoft SAS, Antony, France). The SmPC recommends the following posology: 375 mg/m² of body surface area administered in the form of an intravenous infusion once weekly for 4 weeks as the induction of remission therapy phase followed by maintenance treatment which should be initiated no earlier than 16 weeks after the final RTX infusion from the induction schedule. Maintenance treatment consists of two 500 mg intravenous infusions separated by two weeks followed by a 500 mg intravenous infusion every 6 months thereafter. The distribution of the RTX pharmacokinetic profiles for this dosing schedule was simulated both for the whole population and for subpopulations classified according to the covariates determined.

Based on previous evidence, an RTX level of > 10 mg/L was considered the breakpoint value for treatment success since this level is crucial for the induction of complement-dependent cytotoxicity [8,9] and the maintenance of B-cell depletion [16]. Therefore, the percentage of time that the RTX level is above 10 mg/L during the dosing interval (%T >10 mg/L) was considered the PK/PD target. The %T >10 mg/L required for treatment success was derived from AAV and MCD subgroup (standard-response diagnoses, SRDg) and applied to the MN, LN, FSGS and others subgroup (difficult-to-treat diagnoses, DTTDg). The dosing regimen was regarded as having been successful if 95% of the patients reached the PK/PD target.

3. Results

3.1. Study population

Of the total of 252 patients that were enrolled in the study, 67 were excluded because they did not have any RTX levels within the detection range of the kit. Therefore, 185 patients were subjected to further evaluation. A summary of the demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients is provided in the “whole population” column in Table 1. A total of 445 RTX serum concentrations were included in the PK analysis (1–7 per patient, 2.4 per patient on average). Only 5 levels were recorded less than 12 days following the administration of RTX; therefore, the distribution phase was largely omitted in the analysis and the model evaluated only the terminal elimination phase.

3.2. Pharmacokinetic analysis

The one-compartment model with linear elimination kinetics was found to best fit the RTX concentration-time data, whereas the proportional error model was determined as most accurate for the description of the residual and interpatient variability. The pharmacokinetic model

Table 1
Demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients.

Demographic parameter	Whole population (N = 185)	SRDg (N = 100)	DTTDg (N = 85)	P-value (comparison of SRDg and DTTDg)
Age (years)	55 (18–89)	57 (18–88)	53 (20–89)	0.9195
Body weight (kg)	81 (38–140)	80 (38–140)	84 (45–133)	0.4011
Height (cm)	173 (146–197)	172 (146–196)	175 (150–197)	0.2181
BMI (kg/m ²)	28.81 (16.89–45.18)	26.74 (16.89–45.18)	26.89 (17.47–42.45)	0.8265
BSA (m ²)	1.96 (1.27–2.63)	1.92 (1.27–2.63)	2.01 (1.44–2.47)	0.2886
Sex (M/F)	103/82	51/49	52/33	0.1650
Anti-RTX antibodies	25 (13.5%)	9 (9%)	16 (18.82%)	0.0514
leukocyte count (10 ⁹ /L)	8.3 (3.2–19.2)	8.5 (3.8–16.2)	8.2 (3.2–19.2)	0.0716
PCR (g/mmol)	0.05 (0–2.38)	0.01 (0–0.36)	0.2 (0–2.38)	<0.0001
IgG levels (g/L)	7.51 (2.46–19.85)	7.79 (2.85–19.85)	7.24 (2.46–69.50)	0.0898
Initial CD19+ relative count	9.10 (0.10–42.20)	9.10 (0.10–33.20)	9.10 (1.10–42.20)	0.8239
Duration of RTX therapy (days)	413 (4–3156)	488 (13–3156)	297 (4–1456)	0.0077
Prior therapy (finished more than a year before first dose of study course of treatment)	25 (13.5%)	17 (17%)	8 (9.4%)	0.1324
Diagnosis				
AAV	77 (41.6%)	77 (77.0%)	0	-
MCD	23 (12.4%)	23 (23.0%)	0	
MN	41 (22.2%)	0	41 (48.2%)	
FSGS	15 (8.1%)	0	15 (17.6%)	
LN	18 (9.7%)	0	18 (21.2%)	
others	11 (5.9%)	0	11 (12.9%)	

The data is expressed as the median (range) or the number (percentage). The Mann-Whitney and the Chi-square tests were applied for the comparison of the continuous and categorical parameters, respectively. SRDg – standard response diagnosis subgroup (AAV and MCD); DTTDg – difficult-to-treat diagnosis subgroup (MN, FSGS, LN and others); BMI – body mass index; BSA – body surface area; PCR – urinary protein/creatinine ratio;

was parametrized in terms of the Vd and CL. Based on the covariate model analysis of all the tested variables, the Vd positively correlated to the BW, while the CL positively correlated to the BW and PCR. The duration of RTX therapy was identified as being a covariate of the RTX CL; however, since a noticeable decrease in the CL was evident only between years 2 and 3 of therapy, and practically no further changes in the CL occurred within a therapy period of > 3 years, we decided to classify this covariate in terms of 2 categories only (below and above 2 years of therapy). The CL was observed to be enhanced in patients who developed anti-RTX antibodies and in those suffering from MN, LN, FSGS and the other considered diagnoses compared to patients treated for AAV and MCD. This clearly mirrors the clinical effectiveness of the treatment, i.e. it is generally very effective with concern to AAV and MCD and less effective for the other diagnoses [1]. Since the differences in the pharmacokinetics between AAV and MCD were not significant, we analyzed the data on the patients suffering from these glomerulopathies as a single group of standard response diagnoses (the SRDg subgroup). Similarly, no significant differences were determined between the diagnoses of the rest of the study patients; therefore, we analyzed the data from patients suffering from MN, FSGS, LN and other diseases as a single group of difficult-to-treat diagnoses (the DTTDg subgroup). These groups were largely similar with respect to the demographic and other considered parameters, with the exception of the PU level, which was observed to be significantly higher for the DTTDg subgroup, and the length of treatment, which was significantly shorter for the DTTDg subgroup (Table 1). The other tested covariates (the leukocyte count, initial CD19+ count, RTX medicinal product, sex and height) exerted no influence on the RTX pharmacokinetics. The final set of equations for the description of the relationships between the RTX pharmacokinetic parameters and their covariates were as follows:

$$\text{Log (Vd)} = \text{log (Vd}_{\text{pop}}) + \beta_{\text{Vd}} \text{BW} \times \text{BW} + \eta_{\text{Vd}};$$

$$\text{Log (CL)} = \text{log (CL}_{\text{pop}}) + \beta_{\text{CL}} \text{BW} \times \text{BW} + \beta_{\text{CL_PCR}} \text{PCR} + \beta_{\text{CL_DTTDg}} [\text{if DTTDg}] + \beta_{\text{CL_ADA}} [\text{if ADA}] + \beta_{\text{CL_DUR}} [\text{if DUR}] + \eta_{\text{CL/F}};$$

where *pop* represents the typical value of the parameter, β represents the effect of the covariate on the parameter, η represents the random effect

variable, *BW* is the body weight, *DUR* is the duration of rituximab therapy, *PCR* is the protein to creatinine ratio, *DTTDg* is difficult-to-treat diagnoses (MN, LN, FSGS and others) and *ADA* is the occurrence of anti-RTX antibodies.

Therefore, the RTX PK parameters can be estimated based on the patients' demographic and clinical features using the following equations:

$$\text{Vd} = \text{Vd}_{\text{pop}} \times e^{\beta_{\text{Vd}} \text{BW} \times \text{BW}}$$

$$\text{CL} = \text{CL}_{\text{pop}} \times e^{\beta_{\text{CL}} \text{BW} \times \text{BW}} \times e^{\beta_{\text{CL_PCR}} \text{PCR}} \times e^{\beta_{\text{CL_DTTDg}} [\text{if DTTDg}]} \times e^{\beta_{\text{CL_ADA}} [\text{if ADA}]} \times e^{\beta_{\text{CL_DUR}} [\text{if DUR} \geq 2 \text{years}]}$$

A summary of the population pharmacokinetic estimates and bootstrap results from the final model is provided in Table 2. The diagnostic GOF plots for the final covariate model did not indicate any major deviations (Supplementary figures 1 and 2). As shown in Table 2, the R.S.E. (maximum 20%) revealed that all the pharmacokinetic parameters in the model were estimated precisely. All the median parameter values from the bootstrap procedure were consistent (maximal difference of 13%) with the values obtained from the final model fit, thus indicating the reliability of the parameter and random-effect estimates. The VPC plot of the final model revealed that the predictions were consistent with the observations, thus confirming the validity of the pharmacokinetic model to the concentration-time data (Supplementary figure 3). The individual pharmacokinetic parameters and random effects versus the covariate plots confirmed the quality of the fit of the covariate model (Supplementary figure 4).

Table 3 provides a summary of the PK parameter values calculated according to the final model for the whole population and the subgroups of patients divided according to the diagnosis. The table clearly illustrates the similarity between AAV and MCD and MN, FSGS and LN. In contrast, the differences between the SRDg and DTTDg were significant as was determined via the evaluation of the model.

If we consider a patient with a BW of 80 kg and a PCR of 0.05 (the rounded median values for the BW and PCR for our research population), the typical Vd is 14 L and the typical CL 0.30 L/day and 0.42 L/

Table 2

Estimates of the final RTX population pharmacokinetic model and the bootstrap results based on 250 simulations.

Parameter	Final model		Bootstrap analysis
	Estimate	R.S.E. (%)	Median (95% CI)
Fixed effects			
Vd _{pop} (L)	7.22	14.8	7.65 (7.51–8.06)
β _{Vd} BW (kg)	0.0083	20.0	0.0076 (0.0070–0.0079)
CL _{pop} (L/day)	0.14	12.4	0.16 (0.15–0.16)
β _{CL} BW (kg)	0.0089	15.9	0.0083 (0.0080–0.0087)
β _{CL} DUR [if ≥2 years]	-0.17	2.06	-0.18 (-0.19–0.17)
β _{CL} DTTDg [if DTTDg]	0.35	16.6	0.34 (0.33–0.35)
β _{CL} PCR	0.74	17.8	0.78 (0.72–0.80)
β _{CL} ADA [if ADA]	0.14	1.43	0.13 (0.12–0.14)
Standard deviation of the random effects			
Ω _{Vd}	0.17	17.8	0.15 (0.14–0.15)
Ω _{CL}	0.27	8.41	0.27 (0.27–0.28)
Error model parameters			
Proportional	0.37	4.71	0.36 (0.357–0.363)

Vd – volume of distribution; CL – clearance; BW – body weight; DUR – duration of RTX therapy ≥2 years; DTTDg – difficult-to-treat diagnoses (membranous nephropathy, lupus nephritis, focal-segmental glomerulosclerosis and others); PCR – protein to creatinine ratio; ADA – occurrence of anti-rituximab antibodies; CI – confidence interval; RSE – relative standard error; pop – typical value of the parameter; β – covariate effect on the parameter; Ω – standard deviation of the random effects.

Table 3

Main pharmacokinetic parameters of the whole population and of the subgroups divided according to the diagnosis.

Diagnosis	Vd [L]	CL [L/day]	t _{1/2} [days]
ALL (N=185)	13.81 (12.80–15.49)	0.41 (0.31–0.54)	24.4 (18.6–31.1)
SRDg (N=100)	13.63 (12.32–15.52)	0.33 (0.27–0.39)	29.0 (25.1–35.7)
DTTDg (N=85)	14.21 (13.11–15.41)	0.54 (0.43–0.67)	18.6 (14.8–22.7)
AAV (N = 77)	13.75 (12.57–16.05)	0.33 (0.27–0.40)	28.3 (25.2–35.9)
MCD (N = 23)	12.74 (11.72–14.44)	0.30 (0.26–0.35)	30.6 (22.9–33.1)
MN (N=41)	14.49 (13.67–15.59)	0.62 (0.45–0.78)	18.5 (13.0–21.7)
FSGS (N=15)	14.13 (13.77–16.47)	0.54 (0.42–0.67)	18.6 (15.8–22.8)
LN (N=18)	12.92 (12.05–13.97)	0.47 (0.40–0.54)	18.8 (17.5–21.8)
Other (N=11)	14.59 (12.92–14.95)	0.45 (0.38–0.59)	20.6 (17.7–24.1)

The data is expressed as the median (IQR). SRDg – standard response diagnoses; DTTDg – difficult-to-treat diagnoses; AAV – ANCA associated vasculitis; MCD – minimal change disease; MN – membranous nephropathy; FSGS – focal-segmental glomerulosclerosis; LN – lupus nephritis

day for the SRDg and DTTDg, respectively, i.e. an almost 1.5-fold higher CL in patients with DTTDg than in patients with SRDg. If a patient develops anti-RTX antibodies during therapy, the total CL increases to 0.35 L/day and 0.48 L/day for the SRDg and DTTDg patients, respectively, thus representing a 15% increase for both subgroups. In contrast, if therapy continues for more than 2 years, the total CL decreases to 0.25 L/day and 0.35 L/day in the SRDg and DTTDg patients, respectively, thus representing a 16% reduction.

3.3. Monte Carlo simulations

Fig. 2 illustrates the theoretical distribution of the RTX serum concentration-time profiles following the administration of the dosing regimen approved for AAV according to the SmPC for the whole of the study population based on Monte Carlo simulations (250 replicates of the dataset, i.e. 46250 simulations). After splitting the simulation into the SRDg and DTTDg subgroups (Fig. 3), we determined that the decline in the RTX levels following dosing was significantly faster with respect to the DTTDg subgroup (which corresponded to a 1.4-fold higher CL for this subgroup). This factor may explain the poorer response to treatment on the part of patients with such diagnoses. Concerning the SRDg

subgroup, the percentage of time with RTX levels above the considered breakpoint value of 10 mg/L during the induction therapy and maintenance treatment phases was 71% and 17%, respectively, while for the DTTDg subgroup, the respective values were just 42% and 9%. Fig. 4 illustrates the theoretical distribution of the RTX serum concentration-time profiles (in semi-log scale form for better resolution purposes) during the maintenance treatment phase according to the SmPC for the population split according to the main determined covariates (diagnosis, PCR and BW). The simulation shows that the PCR comprised the dominant covariate in terms of the rate of decline in the RTX levels for the DTTDg subgroup. Therefore, the dosage for the DTTDg subgroup can be individualized according to the PCR. The percentage of time that the RTX level remained above 10 mg/L during the induction therapy phase was 55%, 50% and 32% for the DTTDg patients with PCR values of < 0.05, 0.05–0.3 and > 0.3, respectively, whereas during the maintenance treatment phase, the respective values for PK/PD target attainment in patients with PCR values of < 0.05, 0.05–0.3 and > 0.3 were 14%, 12% and 6%. Thus, in order to achieve the PK/PD target for the DTTDg subgroup, maintenance treatment should be initiated on day 103 (i.e. 15 weeks), on day 93 (i.e. 13 weeks) and on day 59 (i.e. 8 weeks) following induction therapy for patients with PCRs of < 0.05, 0.05–0.3 and > 0.3, respectively, and the dosing interval should be shortened during the maintenance treatment phase to 147 days (i.e. 5 months) for patients with PCR of < 0.05, to 129 days (i.e. 4 months) for patients with PCR of 0.05–0.3 and 65 days (i.e. 2 months) for patients with PCR of > 0.3. The suggested dosing schedules are listed in Table 4.

We decided not to include the duration of RTX therapy and the occurrence of anti-RTX antibodies in the treatment-individualization proposal since these covariates cannot be foreseen at the outset of treatment. The duration of therapy affects the total rituximab CL only slightly (a 16% reduction) and is, therefore, of clinically low significance. However, the influence of the formation of ADA on the RTX therapy is not necessarily limited only to pharmacokinetic alterations (a 15% increase in the RTX total CL), but may also hamper the RTX pharmacodynamic effect. Therefore, if the therapy fails to be effective and ADAs are formed, it is advisable to switch to an alternative therapy.

4. Discussion

We performed a prospective observational study of RTX pharmacokinetics with concern to 185 patients with various glomerular diseases. We constructed a population pharmacokinetic model based on RTX levels as measured during standard patient visits and detected 5 clinical covariates that influence RTX pharmacokinetics: the BW, diagnosis, PCR, therapy duration and anti-RTX ADA formation. This model served to reliably describe 83% of the inter-individual variability for Vd and 73% of the inter-individual variability for CL, which demonstrated that RTX pharmacokinetics are highly predictable, at least for the studied sample of patients.

The five diagnoses that were identified for substantial numbers of patients in the population were divided into 2 subgroups that evinced distinctly different treatment responses to RTX, i.e. the standard response diagnoses subgroup with AAV and MCD that reliably respond to treatment and the difficult-to-treat diagnoses subgroup with MN, FSGS and LN [1]. This classification was clearly reflected in the RTX pharmacokinetics, i.e. the SRDg subgroup evinced significantly lower CL and longer t_{1/2} than the DTTDg subgroup. It could be argued that this was caused primarily by the level and selectivity of PU since MN, which was diagnosed in roughly half of the patients in the DTTDg subgroup, is characterized by massive unselective PU while AAV, which was diagnosed in the majority of the SRDg group, is not usually accompanied by significant PU, and PU in MCD is largely limited to albuminuria and, therefore, does not lead to a loss of IgG, including RTX, into the urine. Moreover, RTX is usually administered to MCD patients at our hospital following pretreatment with corticosteroids, at which time the PU is already significantly reduced. Despite all these factors, however, we

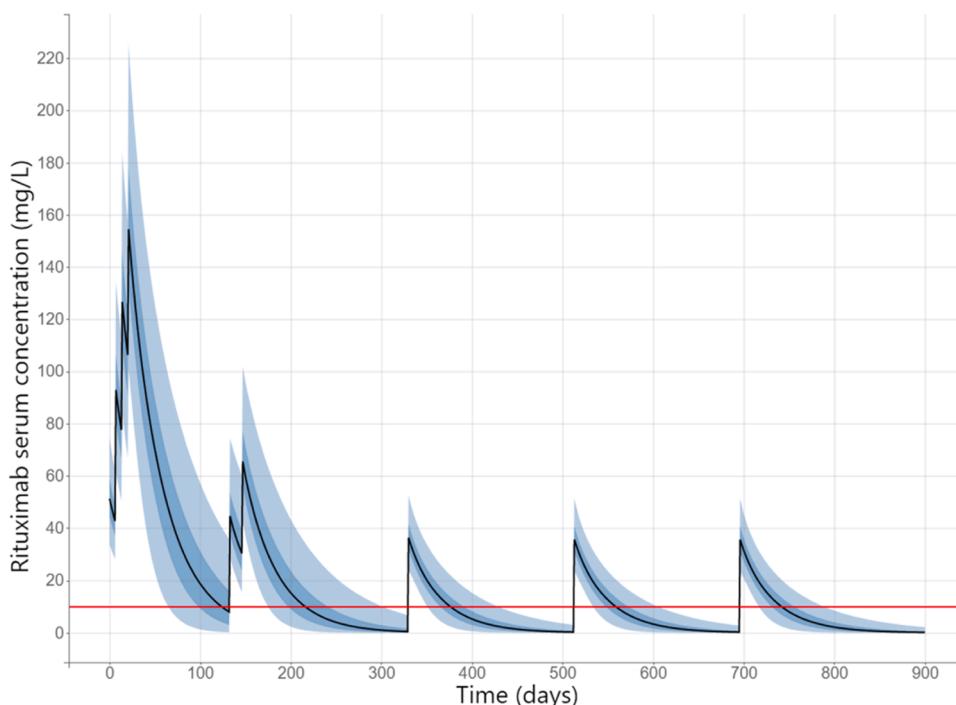


Fig. 2. The Monte Carlo simulation of the rituximab serum concentration-time profiles following the administration of the approved dosing regimen according to the Summary of Product Characteristics based on the whole of the study population (250 replicates, i.e. 46250 simulations). The blue line represents the median, and the four blue bands represent the percentiles (5–27.5%, 27.5–50%, 50–72.5% and 72.5–95%) of the 90% simulated concentration distribution. The red line represents the considered breakpoint value for the treatment success of 10 mg/L.

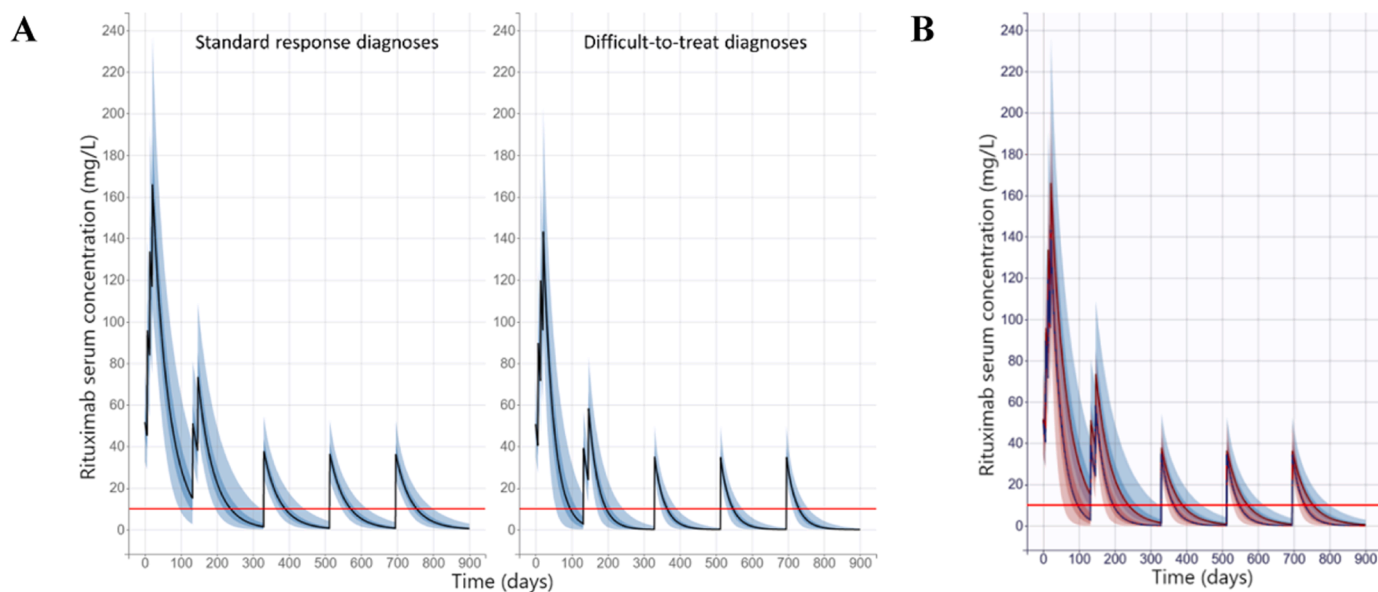


Fig. 3. The Monte Carlo simulation of the rituximab serum concentration-time profiles following the administration of the approved dosing regimen according to the Summary of Product Characteristics based on the study population as split into the standard response diagnosis (n=25000) and difficult-to-treat diagnosis (n=26250) subgroups. A) The blue line represents the median, and the four blue bands represent the percentiles (5–27.5%, 27.5–50%, 50–72.5% and 72.5–95%) of the 90% simulated concentration distribution. The red line represents the considered breakpoint value for the treatment success of 10 mg/L. B) Both groups depicted in a single graph for direct comparison purposes; the SRDg is depicted in red and the DTTDg is depicted in black.

determined the significant impact of the diagnosis on the clearance of RTX following the inclusion of the PCR in the model. Therefore, in addition to losses of RTX into urine, the diagnosis itself and, most likely, the differing characteristics of the autoimmune processes in various diagnoses influence the processing and clearance of RTX.

In addition to the PU and the diagnosis, the BW and the treatment

duration exerted significant but modest impacts on the RTX pharmacokinetics. The formation of ADA was observed to be the final significant covariate. RTX only rarely induced infusion reactions even when administered relatively rapidly [24]; however, it is still immunogenic, and we determined that as many as 13.5% of the patients were ADA positive. This is less than was described by Boyer-Sauvet et al. in their

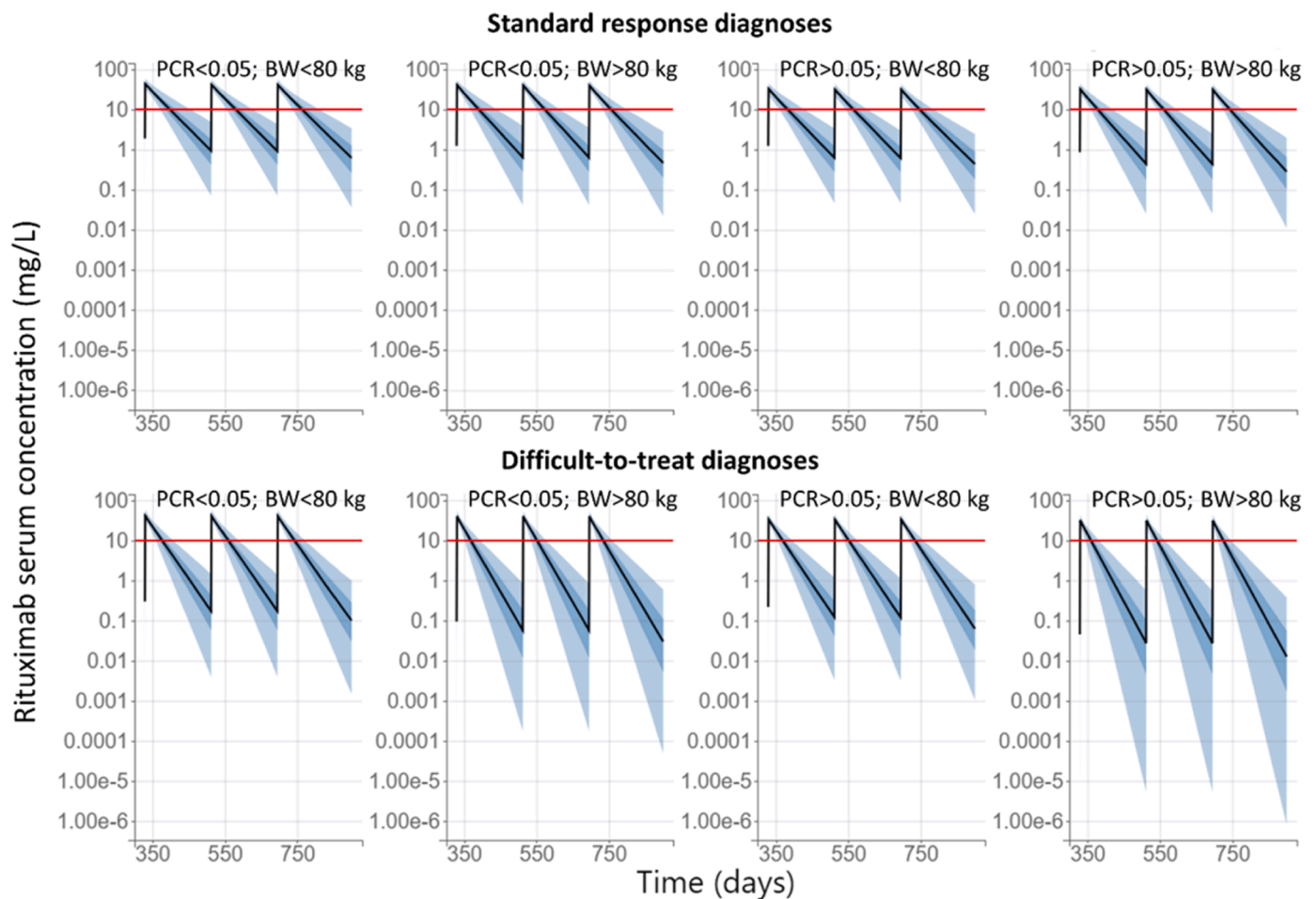


Fig. 4. The Monte Carlo simulation of the rituximab serum concentration-time profiles (semi-log scale) during the maintenance treatment phase with the administration of the approved dosing regimen according to the Summary of Product Characteristics based on the study population as split according to the determined covariates (diagnosis, PCR - urinary protein to creatinine ratio, BW - body weight). The blue line represents the median, and the four blue bands represent the percentiles (5–27.5%, 27.5–50%, 50–72.5% and 72.5–95%) of the 90% simulated concentration distribution. The red line represents the considered breakpoint value for the treatment success of 10 mg/L.

Table 4

The dosing of RTX for the SRDg – recommended dosing schedule according to the SmPC for AAV and the proposed individualization of the dosing schedules for the DTTDg according to the PCR.

	SRDg*	DTTDg with PCR < 0.05	DTTDg with PCR 0.05–0.3	DTTDg with PCR > 0.3
Induction treatment	375 mg/m ² BSA once weekly for 4 weeks	375 mg/m ² BSA once weekly for 4 weeks	375 mg/m ² BSA once weekly for 4 weeks	375 mg/m ² BSA once weekly for 4 weeks
Interval between induction and maintenance therapy	16 weeks	15 weeks	13 weeks	8 weeks
Maintenance therapy	500 mg once weekly for 2 weeks followed by a 500 mg every 6 months	500 mg once weekly for 2 weeks followed by a 500 mg every 5 months	500 mg once weekly for 2 weeks followed by a 500 mg every 4 months	500 mg once weekly for 2 weeks followed by a 500 mg every 2 months

SRDg – standard response diagnoses; DTTDg – difficult-to-treat diagnoses; PCR – urinary protein/creatinine ratio; BSA – body surface area

* dosing according to the SmPC for AAV

study on MN in which they observed that 23% of patients were ADA positive [25]. The difference may have been due to the fact that our study group comprised patients with various glomerulopathies that may have a differing propensity for the formation of ADA. We also observed a trend toward the enhanced, but not statistically significant, formation of ADA in the DTTDg subgroup (Table 1). This trend may have been caused by a combination of the characteristics of the various diseases and the fact that the detection of anti-RTX ADA is possible only following the near-complete elimination of RTX, which renders it more difficult to detect ADA in patients with slower RTX elimination rates, i.e. the SDDg group.

We found that the production of ADA significantly influenced the RTX pharmacokinetics and led to a 15% increase in the CL. Therefore, all the patients with faster than expected CLs and shorter than expected RTX half-lives may be suspected of being possibly affected by the formation of ADA. Since ADAs may influence the RTX pharmacokinetics even before they become detectable, these patients should be examined for ADA following the elimination of RTX. Since ADAs may possess a neutralizing capacity, which means that they bind to the variable domain of MAB, ADAs may act to prevent RTX from targeting antigen and thus hamper its efficacy [19]. Due to the unpredictable effect of ADA, patients who develop anti-RTX ADA should be carefully monitored and in the case of the treatment failure, a switch to an alternative treatment, including alternative anti-CD20 molecules, should be considered [25].

Based on the results of our model, we hypothesized that the unreliable response to treatment DTTDg group may have been due, at least in part, to the rapid rate of RTX clearance, which rendered standard RTX dosing insufficient. We developed novel dosing schedules for the DTTDg patients based on the level of the PCR (Table 4) that served to maintain the RTX concentration above the critical value of 10 mg/L so as to match the levels observed for the SRDg group. The threshold of 10 mg/L was chosen since it correlated with B-cell repopulation as reported in previous studies [16] and due to the fact that this concentration is required to trigger the complement-derived cytotoxic effect of RTX, which is considered to be its most important mode of action [6–9].

With concern to the analysis presented herein, the one-compartmental model sufficiently described the RTX pharmacokinetics. This is in contrast with a range of previous studies on RTX pharmacokinetics chose to employ two-compartmental models [10, 12–15]. The choice of the model corresponded to our sampling strategy. Since the RTX levels were in all cases drawn together with the samples for the evaluation of the treatment efficacy (CD19⁺ counts, disease specific auto-antibodies, etc.), only 5 levels were drawn before the 12th day following RTX administration, a factor that prevented us from describing the distribution phase. Nevertheless, we believe that this issue does not represent a major drawback of the study since the overall exposure and time to the decline to the critical RTX level is driven primarily by the pharmacokinetics during the terminal elimination phase rather than during the relatively short distribution phase. Therefore, potential alterations during the distribution phase are unlikely to be of any major clinical significance for the treatment efficacy. Nevertheless, the fact that we did not include the levels drawn during the distribution phase in our analysis probably resulted in us estimating significantly longer RTX half-lives than most previously reported clinical studies that included distribution phase levels in their analysis of the CL. This would also explain why our estimate of a median half-life of 29 days for the SRDg group is longer than the half-life described by other authors for AAV and NS in children [5,11] and why we calculated a half-life of 18.6 days for the DTTDg group while other authors measured a mere 11.5 days in MN patients [4,10].

We believe this is the first study to involve the direct comparison of the pharmacokinetic characteristics of RTX in various diseases via the application of a single analytical method for the RTX levels and the anti-RTX antibodies levels determination. Therefore, technical issues concerning the differences between the RTX and ADA detection methods, which remain an important source of the variability of other clinical studies published to date, did not hamper our analysis. Our study, however, does have a number of drawbacks. Firstly, it is a purely observational study and, as such, suggested dosing schedules should be considered as no more than proposals that require further clinical confirmation. Some of the diseases were represented by a relatively small number of patients (FSGS, LN), which may have led to inaccuracies in the characterization of minor differences in the PK. Nevertheless, we believe that these issues were not of major clinical significance. In addition, we were unable to examine the neutralization potential of ADA; thus, we were able to determine their influence on the pharmacokinetics but not on the pharmacodynamics of RTX.

5. Conclusion

Our study involved the creation of a robust population pharmacokinetics model for the description of the 5 covariates that are responsible for the major part of the inter-individual variability of RTX pharmacokinetics: BW, PCR, diagnosis, length of treatment and ADA formation. The model led to the assumption that patients who suffered from MN, LN and FSGS were relatively under-dosed compared to patients with AAV and MCD. Since this factor may have been the reason for the less favorable treatment responses, we suggest the shortening of the dosing intervals for patients with unreliably responding diseases so as to enhance the treatment efficacy. The details of the suggested dosing

schedule should be further refined via the conducting of prospective trials.

Funding

This study was supported by the research initiatives of the Ministry of Health of the Czech Republic (RVO-VFN 64165) and the Ministry of Education - Czech Republic grant COOPERATIO 207034 Internal Disciplines and Pharmaceutical sciences.

CRedit authorship contribution statement

Romana Ryšavá: Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Investigation. **Eva Jančová:** Supervision, Conceptualization. **Alena Pilková:** Formal analysis, Data curation. **Vojtěch Krátký:** Formal analysis, Data curation. **Vladimír Tesař:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Conceptualization. **Ondřej Slanař:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Investigation, Conceptualization. **Daniel Bobek:** Data curation. **Ivana Francová:** Validation, Methodology. **Jan Miroslav Hartinger:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Martin Šíma:** Writing – original draft, Visualization, Validation, Software, Investigation. **Zdenka Hrušková:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Jiří Douša:** Investigation, Software.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in the paper “Population pharmacokinetics of rituximab in patients with glomerular diseases” of authors Jan Miroslav Hartinger, Martin Šíma, Zdenka Hrušková, Alena Pilková, Vojtěch Krátký, Romana Ryšavá, Eva Jančová, Daniel Bobek, Ivana Francová, Vladimír Tesař and Ondřej Slanař.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.biopha.2024.116655](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116655).

References

- [1] J.M. Hartinger, et al., Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in various immune-mediated glomerulopathies and potential anti-CD20 therapy alternatives, *Front. Immunol.* 13 (2022).
- [2] L.M. Gomez Mendez, et al., Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 13 (10) (2018) 1502.
- [3] P.P. Sfikakis, et al., Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial, *Arthritis Rheum.* 52 (2) (2005) 501–513.
- [4] F.C. Fervenza, et al., Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5 (12) (2010) 2188.
- [5] A. Bensalem, et al., Non-linear rituximab pharmacokinetics and complex relationship between rituximab concentrations and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in ANCA-associated vasculitis: The RAVE trial revisited, *Clin. Pharm.* 59 (4) (2020) 519–530.
- [6] F. Breedveld, et al., Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response, *J. Clin. Pharm.* 47 (9) (2007) 1119–1128.
- [7] J. Golay, et al., Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics, *MAbs* 5 (6) (2013) 826–837.
- [8] A. Harjunpää, S. Junnikkala, S. Meri, Rituximab (anti-CD20) therapy of B-cell lymphomas: direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms, *Scand. J. Immunol.* 51 (6) (2000) 634–641.
- [9] B. Bellosillo, et al., Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent

- mechanism involving the generation of reactive oxygen species, *Blood* 98 (9) (2001) 2771–2777.
- [10] U. Fogueri, et al., Rituximab exhibits altered pharmacokinetics in patients with membranous nephropathy, *Ann. Pharm.* 53 (4) (2019) 357–363.
- [11] K. Iijima, et al., Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet* 384 (9950) (2014) 1273–1281.
- [12] J. Golay, et al., Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics, *mAbs* 5 (6) (2013) 826–837.
- [13] F. Puisset, et al., Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease, *Br. J. Clin. Pharm.* 76 (5) (2013) 734–740.
- [14] X. Wang, et al., The influence of different disease states on rituximab pharmacokinetics, *Curr. Drug Metab.* 21 (12) (2020) 938–946.
- [15] R. Sinha, et al., Use of rituximab in paediatric nephrology, *Arch. Dis. Child* 106 (11) (2021) 1058–1065.
- [16] F. Breedveld, et al., Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response, *J. Clin. Pharmacol.* 47 (9) (2007) 1119–1128.
- [17] R. Jacobs, et al., Detection and quantification of rituximab in the human urine, *J. Immunol. Methods* 451 (2017) 118–121.
- [18] S. Assouline, et al., Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 80 (5) (2015) 1001–1009.
- [19] N. Chirmule, V. Jawa, B. Meibohm, Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy, *AAPS J.* 14 (2) (2012) 296–302.
- [20] C. Müller, et al., The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL, *Blood* 119 (14) (2012) 3276–3284.
- [21] Y. Chen, et al., Population pharmacokinetics of rituximab in pediatric patients with frequent-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome, *Front Pharm.* 12 (2021) 725665.
- [22] J.T. Ryman, B. Meibohm, Pharmacokinetics of monoclonal antibodies, *CPT Pharmacomet. Syst. Pharm.* 6 (9) (2017) 576–588.
- [23] D. Cornec, et al., Pharmacokinetics of rituximab and clinical outcomes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis, *Rheumatol. (Oxf.)* 57 (4) (2018) 639–650.
- [24] J.M. Hartinger, et al., Tolerance and safety of rapid 2-hour infusion of rituximab in patients with kidney-affecting autoimmune diseases and glomerulonephritides: a single-centre experience, *Eur. J. Hosp. Pharm.* (2018).
- [25] S. Boyer-Suavet, et al., Neutralizing anti-rituximab antibodies and relapse in membranous nephropathy treated with rituximab, *Front. Immunol.* 10 (3069) (2020).

Příloha 3

Pilková A, Hartinger JM, Malíková I, Satrapová V, Šťastná D, Tesař V, Slanař O. Management of apixaban anticoagulation in a patient requiring therapeutic plasma exchange: a case report and a literature review. *Pharmazie* 79: 159-162 (2024). doi: 10.1691/ph.2024.4550.

Institute of Pharmacology¹, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics², Department of Nephrology³, Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience⁴, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Management of apixaban anticoagulation in a patient requiring therapeutic plasma exchange: a case report and a literature review

A. PILKOVÁ¹, J. M. HARTINGER^{1*}, I. MALÍKOVÁ², V. SATRAPOVÁ³, D. ŠŤASTNÁ⁴, V. TESAR³, O. SLANAR¹

Received May 5, 2024, accepted June 23, 2024

*Corresponding author: Jan Miroslav Hartinger, Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic
jan.hartinger@vfn.cz

Pharmazie 79: 159-162 (2024)

doi: 10.1691/ph.2024.4550

Pharmazie is a full open access journal following the CC BY 4.0 license model.

Therapeutic plasma exchange (TPE) is used as an effective treatment modality for a variety of autoimmune disorders. Apart from its desired effect of removing pathological blood components, it also can remove coagulation factors and drugs. Currently, there is an insufficient amount of information regarding the use of direct oral anticoagulants in this setting. In this article, we present a case report of a patient with myasthenia gravis and chronic anticoagulation with apixaban who underwent a series of TPE while continuing apixaban treatment. We observed that only 10 % of daily dose was removed by the procedure and plasma levels of apixaban corresponded with expected range. TPE was not associated with shortened drug plasma half-life. We did not observe any significant alteration of apixaban pharmacokinetics during the period of TPE therapy, as well as no thrombotic or bleeding events. This case report supports the use of apixaban in patients treated by TPE, nevertheless, to firmly establish apixaban efficacy and safety profile in this clinical setting further research is needed.

1. Introduction

Managing chronic anticoagulation in patients requiring therapeutic plasma exchange (TPE) might be challenging, due to the fact that both plasma concentrations of an anticoagulant agent and coagulation factors may be influenced. Alterations in laboratory coagulation parameters (anti-Xa, aPTT, INR, antithrombin) have been described, particularly when albumin is used as a replacement fluid (Shunkwiler et al. 2028; Hodulik et al. 2019; Michalícková et al. 2022). Predicting the combined effects of anticoagulation and TPE is complicated. Especially with direct oral anticoagulants (DOACs), data on the effect of the procedure on drug exposure is limited and can be estimated from their pharmacokinetic properties only (Table 1). So far, only two case reports describing attempts to remove apixaban by TPE have been published with limited information regarding drug pharmacokinetics that do not allow drawing any serious conclusions (Lam et al. 2015; Francisco et al 2021). We present a case of a patient undergoing plasma exchange treatment while continuing chronic therapy with apixaban with extensive

plasma concentration monitoring for safety/efficacy reasons. We also discuss our observation in the context of previously published case reports of DOAC treatment during TPE.

2. Case description

The 76-year-old patient (male, 171 cm, 76 kg) was admitted for newly developed dysphagia in a previously ocular form of myasthenia gravis. Due to the insufficient effect of corticotherapy (chronically 10 mg of prednisone per day, escalated gradually within nine days before admission to 30 mg per day), it was decided to perform TPE. In the past, the patient experienced two episodes of pulmonary embolism, for which he was chronically anticoagulated with apixaban at a dose of 5 mg twice daily. His concomitant medication consisted of pyridostigmine, prednisone, pantoprazole, ezetimibe and paracetamol (acetaminophen). Patient's medical history included mild hepatic steatosis and chronic nephropathy with cysts of the right kidney, but at the time

Table 1: Pharmacokinetics of DOACs (Micromedex)

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailability	3-7 %	50 %	63.1 %	100 % with food
Protein binding	35 %	87 %	55 %	92-95 %
T _{max}	2 h	3-4 h	1-2 h	2-4 h
Vd	50-70 L	21 L	107 L	50 L
Clearance renal/non-renal	80/20 %	27/73 %	50/50 %	35/65 %
Elimination half-life	12-17 h 15-34.1 h (RI)	12 h 15.8 h (low body weight) 8.8 h (obesity) 14.6-17.6 (RI)	11.5 h	5-11.7 h 11-13 h (elderly) 8.7-9.5 (RI)
Dialysability	in part, with rebound effect	no	no	no

Abbreviations: RI – renal impairment; T_{max} – time to peak drug concentration; Vd – volume of distribution

Table 2: Apixaban drug monitoring in the course of TPE therapy

Day	TPE number	Anti-Xa (IU/mL)	Apixaban (ng/mL)	Time from previous dose (h)	Calculated $T_{1/2}$ (h) ^Δ	Time from the end of previous TPE (h)
0	-		108	15		
1	1	1.41	138	3	13.2	right before
		0.98	109	7.5		2.5
2	-					
3	2					
4	-					
5	3					
6	-	2.25	274	3	6.3	25
		1.55	167	7.5		29.5
7	4	2.44 (discharge) 2.52 (blood)	288 [§] (discharge) 363 (blood)	3.5		right after
8	-	2.35	326	3		25
9	5					

^Δ half-life was calculated according to formula $T_{1/2} = \ln(2)/[(\ln(C1)-\ln(C2))/\Delta t]$

[§] further recalculated to 365 ng/mL (see the text)

$T_{1/2}$ - plasma half-life, TPE – therapeutic plasma exchange

of admission, laboratory findings were within normal range. Five consecutive centrifugal TPE sessions were provided on alternate days. Simultaneously, prednisone dose was increased to 40 mg per day and on day 5, azathioprine 25 mg per day was added to therapy with a plan to gradual increase the dose to a target dose of 50 mg twice daily. Apixaban was continued in the same dosing during the treatment with monitoring of plasma levels and coagulation parameters (incl. thrombin generation). Apixaban levels and timing of TPE sessions are listed in Table 2.

An apixaban level of 108 ng/mL was reported before admission to our hospital (day 0), approx. 15 hours after the last dose (the patient omitted one dose because of swallowing difficulty), the next two doses before the first TPE were administered via nasogastric tube (crushed). During the fourth TPE (day 7) apixaban level in the TPE discharge was measured to be 288 ng/mL (Table 2). As the discharge comprised not only from discharged plasma (2769 mL) but also from fluid used for flushing of the circuit, the final volume was 3508 mL and the calculated apixaban concentration in removed plasma before dilution was 365 ng/mL which is the same concentration as was in the plasma of the patient at the end of the TPE session. This makes the absolute amount of apixaban eliminated by TPE only approximately 1 mg, which is one tenth of daily dose and therefore is of minor clinical significance. The Figure depicts apixaban dosing during the hospitalization as well as timing of TPE sessions and apixaban plasma levels.

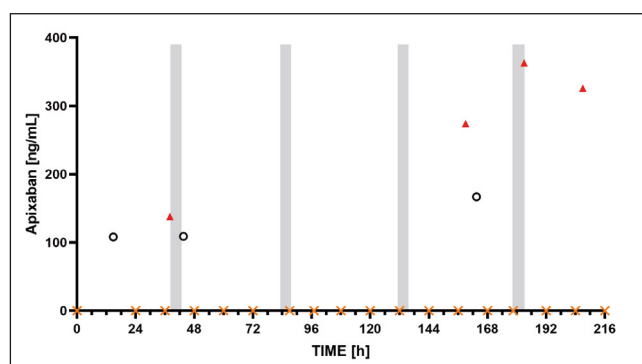


Fig.: Apixaban doses, levels and timing of TPE. Orange crosses – doses of apixaban (5 mg BID); grey bars – TPE; red triangles – plasma levels of apixaban 3-3.5 hours after administration; open circles – plasma levels drawn in different time

Thrombin generation (TG) was measured in plasma and TPE waste (Table 3). TG in patient's plasma was influenced by apixaban exposure; and delayed thrombin peak, lower peak values and thrombin AUC were observed using both RCL and RCH assays (see Methods for details). This corresponds with values expected in patients anticoagulated by apixaban 5 mg twice daily. Measurement of TPE waste showed no measurable thrombin levels, probably due to lack of proteins necessary for its generation (Marlu et al. 2021).

The patient was dismissed on day 11 completely free of dysphagia, but on day 14, myasthenia gravis symptoms worsened again, with dysphagia and neck extensor muscle weakness. He was readmitted to the hospital and therapy with IVIG was introduced. During TPE therapy and until day 14, no signs of bleeding or thrombosis appeared.

3. Methods

Upon admission to the hospital, the patient signed informed consent forms wherein he agreed, *inter alia*, that his anonymous data could be used for research purposes including the publication of the research results. An approval for publication was obtained by the local ethical committee under the number 200/23 S. TPE with centrifugation was performed (Spectra Optia version 11, Terumo BCT) with citrate anticoagulation, 5 % albumin was used as a replacement fluid. Details of each procedure are described in Table 4. To monitor the effect of apixaban, we used the chromogenic assay of anti-FXa test with BIOPHEN® Heparin LRT (Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, France) and anti-FXa calibrated assay using apixaban calibrator kit (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). Monitoring of thrombin generation (TG) is based on monitoring the thrombin formation with a fluorogenic substrate using the Ceveron® Alpha analyzer (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). TG in platelet-poor plasma was initiated using a recombinant human tissue factor (rhTF) in this assay. The maximum concentration of thrombin (peak thrombin in nM) generated and the endogenous thrombin potential (ETP; calculated from the area under the concentration – time curve (AUC)) were used for the analysis. TG analysis was performed using the assay kit for thrombophilia tendency testing Technothrombin® TGA RC Low (RCL) with a low concentration of phospholipid micelles containing approximately 5 pmol rhTF in Tris-Hepes-NaCl buffer and the anticoagulant activity assay kit Technothrombin® TGA RC High (RCH) with a high concentration of phospholipid micelles containing approximately 5 pmol rhTF in Tris-Hepes-NaCl buffer on an automated Ceveron® alpha analyzer with a TGA fluorometric module in accordance with the manufacturer's instructions.

Table 3: Fibrinogen and thrombin generation measurements

Day	TPE number	FBG (g/L)	FBG antigen (g/L)	TGA RCL tLag (min)	TGA RCL tPeak (min)	TGA RCL Peak (nM/L)	TGA RCL AUC (nM/L*min)	TGA RCH tLag (min)	TGA RCH tPeak (min)	TGA RCH Peak (nM/L)	TGA RCH AUC (nM/L*min)	time from previous apixaban dose (h)	time from the end of previous TPE (h)
6	-	1.33	1.14	3.7	17.5	38.4	925.5	4.5	12.8	68.5	986	3	25
		1.96	1.17	2.7	9.7	94.1	1436.7	3.7	8.9	139.6	1439.3	7.5	29.5
7	4	0.66*	0.77*	20.4*	23.8*	0*	0*	15.1*	26.9*	0*	0*	3.5	right after
		0.55	0.50	3.0	15.3	35.4	890.7	4.7	11.9	70.1	992		

* measurements in TPE discharge

AUC - thrombin area under the curve, FBG – fibrinogen, Ref. – reference range, TGA RCL - Technothrombin® TGA RC-low (RCL) (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) with a low concentration of phospholipid micelles assay kit, TGA RCH – Technothrombin® TGA RC-high (RCH) (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) with a high concentration of phospholipid micelles assay kit, tLag – thrombin generation time lag, tPeak – time to thrombin peak, TPE – therapeutic plasma exchange

Table 4: Characteristics of therapeutic plasma exchanges – details of individual procedures

TPE number/day of the treatment	1 / day 1	2 / day 3	3 / day 5	4 / day 7	5 / day 9
Weight (kg)	76.7	75.9	76.2	75.4	75.7
Exchange volume (ml)	2985	2990	3005	2769	2915
Duration of TPE (min)	135	136	133	165	121
Blood flow (ml/min)	40-60				

4. Discussion

This is the first case report focused on pharmacokinetics of repeated dosing of apixaban during TPE treatment. Due to the insufficient published data to guide apixaban therapy during TPE, several apixaban levels were measured in plasma as well as in the discharge. After the fourth TPE session, the concentration in the waste discharge fluid and plasma were similar and we quantified apixaban amount eliminated via TPE to be only 1 mg. This observed removal of apixaban represented 10% of the drug daily dose during TPE (that removes around 3 L of plasma) which is of minor clinical significance. The eliminated amount was consistent with the distribution characteristics of apixaban as it has a volume of distribution of ~ 21 L after an i. v. bolus (Byon et al. 2019). The decrease in apixaban concentrations during TPE did not exceed the decrease observed in the non-TPE period, as shown by the calculated $T_{1/2}$ values of 13.2 h vs. 6.3 h during the TPE procedure or outside it, respectively. When TPE was performed between dose administration and drug concentration measurement after 3 h, obtained plasma concentrations were not significantly different from concentration after non-TPE period. In the general population, median (5th to 95th percentile) C_{max} and C_{min} apixaban values obtained in clinical trials in patients with VTE are 132 (59-302) ng/ml and 63 (22-177) ng/ml, respectively (Byon et al. 2017, 2019). In our case, C_{3h} levels were slightly above the expected values for a 5 mg BID dose. The only seemingly decreased C_{3h} concentration (138 ng/mL) was noted on the first day, prior to the first TPE, which was likely due to a previously omitted dose and possibly also the administration of previous two doses via nasogastric tube, which might not deliver the full amount of crushed drug. Laboratory monitoring of anticoagulant activity also indicated that despite TPE, the patient was adequately anticoagulated throughout the observation period.

To our best knowledge, there are currently only two case reports describing the use of apixaban in patients undergoing TPE. In both cases, TPE was provided with an intent to accelerate elimination of apixaban in patients with bleeding. Lam et al. (2015) reported a case of an 82-year-old patient with hemorrhagic pericardial effusion during apixaban treatment whose anti-Xa levels decreased from 0.76 to 0.22 IU/mL after TPE (calibrated for UFH) or 0.84 to 0.35 (calibrated for LMWH). Time between measurements was 8 hours, a 2-hour TPE with 3 L of fresh frozen plasma was provided at the end of this interval. Unfortunately, no drug concentrations have been obtained and anti-Xa levels not calibrated to apixaban have been shown to be highly unreliable for apixaban pharmacodynamic effect. Francisco et al. (2021) described a case of a 63-year-old female treated with apixaban, who underwent an

emergent surgery for bowel obstruction, followed by bleeding. Two TPEs with plasma as replacement fluid were provided, during the first procedure, apixaban level dropped from 172 to 108 ng/mL, a day later after the second TPE, a level of 87 ng/mL was measured. However, such a decline in plasma concentrations could have been expected even without TPE and authors do not provide information about the apixaban level right before TPE nor the exact time interval between measurements which makes any reliable pharmacokinetic analysis impossible. Based on Lam's case report or purely on theoretical assumptions some reviews on drug removal by TPE are suggesting effective apixaban removal (Mahmoud et al. 2021; Cheng et al, 2017) which is contrary to our findings.

Information regarding other xabans and the impact of TPE on their pharmacokinetics is sparse. Kumar et al. (2018) described probable rivaroxaban removal by TPE, which was provided to minimize risk of bleeding and allowing faster kidney transplantation to a 65-year-old male with ESRD, treated for atrial fibrillation with 20 mg rivaroxaban per day with the last dose being administered 12 hours before admission. After 90-min. TPE with replacement of 3 L fresh frozen plasma, anti-Xa dropped from 0.4 to 0.21 IU/mL (calibrated for LMWH), no rivaroxaban levels were provided. To our knowledge, there are no described case reports regarding edoxaban treatment and pharmacokinetics during TPE.

Two case reports described effect of TPE on dabigatran: Kamboj et al. (2012) described a patient of an unspecified age and renal functions, chronically treated with dabigatran, aspirin and intermittent NSAIDs use, who developed acute esophageal bleeding. After TPE, hemoglobin and hematocrit were stabilized but since the procedure was preceded with prothrombin complex administration and platelet transfusion and no data for either replacement fluid, dabigatran levels or coagulation tests after TPE were provided, an impact of TPE on dabigatran pharmacokinetics is hard to assess. Pflug and Schellinger (2020) described a case of a 76-year-old man receiving TPE for Guillain-Barré-Strohl syndrome. Chronically used dabigatran was withdrawn before the series of TPE, but unmeasurably high dabigatran level (>460 ng/mL) with bleeding and need for idarucizumab administration was noted after the second procedure. 24 hours after idarucizumab administration the rebound phenomenon occurred after the third TPE session (142 ng/mL) with subsequent small increase in dabigatran level after another 12 hours (163 ng/mL) requiring another dose of the antidote. Even after the second administration of idarucizumab followed by unmeasurable dabigatran level, laboratory finding during next days still indicated partial rebound of the drug presence in blood (32, 47, 39 and 29 ng/mL). A possible

state of overdose in a non-specified renal impairment might have contributed to excessive dabigatran body tissue stores in the case described by Pflug and Schellinger. These stores might have been mobilized after TPE and also an effect of TPE on idarucizumab cannot be ruled out although time between antidote administration and TPE exceeded 24 hours. The small increase in the dabigatran levels after the first measured rebound concentration suggests slow fading out of the antidote effect.

As with other information regarding drug removal during TPE (Mahmoud et al. 2021; Cheng et al. 2017; Ibrahim et al. 2012), also all these previously published case reports describe a situation of an overdose, sometimes with the use of other supportive measures. It is therefore impossible to draw conclusions from these findings regarding the therapeutic use of DOACs during TPE for patients with appropriate drug levels and no impairment of elimination functions.

5. Conclusion

DOACs theoretically represent relatively superior anticoagulants for patients undergoing TPE in comparison with UFH or LMWH, because their mechanism of action is independent of antithrombin levels that may be altered after TPE sessions. They also possess relatively larger volumes of distribution than parenteral anticoagulants which suggests a possibly smaller impact of plasma exchange on their anticoagulant effect. This is in line with our observations as we observed no alteration of apixaban pharmacokinetics during TPE treatment. Our findings are in contrast to the previous published case reports with apixaban and TPE that obviously have several methodological drawbacks. Since we performed thorough pharmacokinetic analysis of our data and we obtained plasma levels repeatedly to confirm our assumptions, we believe that our results are reliable. The treatment was effective and without complications which suggests that patients chronically treated with apixaban may continue in therapy during TPE. Nevertheless, more studies are needed for firm proof on efficacy-safety profile of DOACs in this setting.

Funding: MH CZ- DRO-VFN00064165

Acknowledgements: This work was supported by the Charles University project COOPERATIO (research areas Internal Disciplines, Pharmaceutical Sciences and Neurosciences).

Conflict of interest statement: The authors have no conflict of interest to declare.

References

- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE (2019) Apixaban: A clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet* 58: 1265–1279.
- Byon W, Sweeney K, Frost C, Boyd RA (2017) Population pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory exposure-response analyses of apixaban in subjects treated for venous thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 6: 340–349.
- Cheng CW, Hendrickson JE, Tormey CA, Sidhu D (2017) Therapeutic plasma exchange and its impact on drug levels: An ACLPS critical review. *Am J Clin Pathol* 148: 190–198.
- Francisco MT, Arana Yi C, Padrnos L, Braga S, Adamski J (2021) Therapeutic plasma exchange for apixaban removal in the setting of delayed clearance and life-threatening bleeding. *Blood* 138 (Suppl 1): 4271.
- Hodulik KL, Root AG, Ledbetter LS, Onwuemene OA (2019) Effects of therapeutic plasma exchange on anticoagulants in patients receiving therapeutic anticoagulation: a systematic review. *Transfusion* 59: 1870–1879.
- Ibrahim RB, Balogun RA (2012). Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose. *Semin Dial* 25: 176–189.
- Kamboj J, Kottalgi M, Cirra VR, Shah N, Kamboj R (2012) Direct thrombin inhibitors: a case indicating benefit from ‘plasmapheresis’ in toxicity: a call for establishing “guidelines” in overdose and to find an “antidote”! *Am J Ther* 19: e182–185.
- Kumar V, Allencherril J, Bracey A, Chen AJ, Lam WW (2018) Therapeutic plasma exchange for urgent rivaroxaban reversal. *Tex Heart Inst J* 45: 96–98.
- Lam WW, Reyes MA, Seger JJ (2015) Plasma exchange for urgent apixaban reversal in a case of hemorrhagic tamponade after pacemaker implantation. *Tex Heart Inst J* 42: 377–380.
- Mahmoud SH, Buhler J, Chu E, Chen SA, Human T (2021) Drug dosing in patients undergoing therapeutic plasma exchange. *Neurocrit Care* 34: 301–311.
- Marlu R, Naciri Bennani H, Seyve L, Noble J, Chevallier E, Motte L, Imerzoukene F, Bugnaget M, Christophe M, Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L (2021) Comparison of three modalities of plasmapheresis on coagulation: Centrifugal, single-membrane filtration, and double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher* 36: 408–419.
- Michaličková D, Hartinger JM, Hladinová Z, Bednářová V, Szonowska B, Polakovič V, Matthios A, Tesáň V, Slanař O, Krekels E (2022) Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of fondaparinux in dialysis-dependent chronic kidney disease patients undergoing chronic renal replacement therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 78: 89–98.
- Pflug MA, Schellinger PD (2020) Recurrent and drastic increase in dabigatran levels may be induced by therapeutic plasma exchange. *J Stroke* 22: 266–267.

Příloha 4

Pilkova A, Sima M, Hartinger JM, Nikrynova Nguyen TMP, Maresova V, Kurcova I, Slanar O, Widimsky J. Novel approach to adherence assessment based on parent drug and metabolite pharmacokinetics: pilot study with spironolactone. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2024, 168(2):117-123. doi: 10.5507/bp.2022.048. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36472169.

Novel approach to adherence assessment based on parent drug and metabolite pharmacokinetics: pilot study with spironolactone

Alena Pilkova¹, Martin Sima¹, Jan Miroslav Hartinger¹, Thi Minh Phuong Nikrynova Nguyen², Vera Maresova³, Ivana Kurcova³, Ondrej Slanar¹, Jiri Widimsky²

Aim. The aim of this study was to evaluate adherence to spironolactone in a group of unselected patients with arterial hypertension by analysis of measured serum spironolactone and canrenone concentrations according to a proposed two-step decision scheme based on pharmacokinetic considerations.

Materials and Methods. Simulation of serum concentration-time profiles of spironolactone and canrenone based on population pharmacokinetic parameters described in literature and a body weight-normalized spironolactone dose / canrenone level nomogram derived from a group of adherent patients with conservatively treated primary hyperaldosteronism, were used to create a two-step decision scheme. 71 outpatients treated with spironolactone for resistant hypertension with spironolactone and canrenone serum concentrations measured between 2018 and 2021 were analyzed according to the proposed scheme. We compared our proposed methodology to the standard approach for adherence testing.

Results. With the most sensitive traditional approach to adherence assessment through detectable serum concentrations of spironolactone and/or canrenone, 9 (12.7%) non-adherent patients were identified. With our two-step assessment of adherence, we were able to identify 18 (25.4%) non-adherent patients.

Conclusion. Consideration of the pharmacokinetic properties of parental drug and its metabolite led to improved sensitivity in non-adherence detection in patients with arterial hypertension. This approach enables better interpretation of measured spironolactone and canrenone serum concentrations and should be used in clinical practice.

Key words: drug monitoring, pharmacokinetics, hypertension, laboratories, hospital

Received: October 4, 2022; Revised: November 6, 2022; Accepted: November 14, 2022; Available online: December 2, 2022

<https://doi.org/10.5507/bp.2022.048>

© 2024 The Authors; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

¹Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

²Third Internal Department of Endocrinology and Metabolism, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

³Institute of Forensic Medicine and Toxicology, Toxicology Laboratory, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

Corresponding author: Alena Pilkova, e-mail: alena.pilkova@vfn.cz

INTRODUCTION

Adherence to medication is the extent to which a person's behaviour taking medication corresponds with the agreed recommendations of a health care provider. Non-adherence, the opposite, can be described as failure to achieve this goal and can be caused by many factors on the patient's or health care provider's part. Non-adherence may be intentional (caused, for example, by insufficient trust in the necessity of a medication, by negative experience with side effects or associated with economic barriers) or unintentional (for example, as a result of forgetfulness, lack of clear communication and understanding or inability to follow complicated drug regimens) (ref.¹). A high prevalence of suboptimal adherence to antihypertensive treatment has been described in patients with essential hypertension (EH) (ref.²) and results in undesirable consequences: increased morbidity and mortality as well as healthcare costs³. For this reason, poor

adherence to treatment should be considered in patients who fulfil the criteria for resistant hypertension.

Several methods of measuring non-adherence have been developed, and of these, chemical analysis of urine and/or blood samples are currently considered the most accurate^{4,6}. A more precise method using therapeutic drug monitoring (TDM) and pharmacokinetic simulations has been proposed, to reduce the disadvantage of single drug concentration measurements⁷. However, this method is limited to drugs with a half-life long enough so that the steady-state concentrations are significantly higher than levels after single dose administration. If the parent drug does not meet this condition, it may be more accurate to use this approach for its metabolite (either active or inactive) with a longer half-life.

Spironolactone's bioavailability is estimated to be about 73% after an orally administered dose⁸ and is enhanced when co-administered with food⁹. The parent drug is subjected to extensive metabolism, of which canrenone

(non-sulfur-containing metabolite) is thought to be primarily responsible for spironolactone's therapeutic effects, although other sulphur-containing metabolites add to its mineralocorticoid activity^{8,10}. Spironolactone and its metabolites are more than 90% bound to plasma proteins and metabolites are excreted by the kidneys (47–57%) and in the faeces. Spironolactone's metabolites are subject to the enterohepatic circulation¹¹. In a multiple dose study of 13 healthy males taking 100 mg of spironolactone for 15 days, for spironolactone was measured c_{\max} 80 ± 20 ; t_{\max} 2.6 ± 1.5 and half-life 1.4 ± 0.5 (mean, SD), and for canrenone c_{\max} 181 ± 39 ; t_{\max} 4.3 ± 1.4 and half-life 16.5 ± 6.3 (mean, SD) (ref.^{10,12}). Other studies focused on canrenone determined its t_{\max} 2–3.2 h and half-life 17.8–22.6 h. The pharmacokinetics appear to be linear up to 200 mg dose of spironolactone⁸. In a group of patients with resistant hypertension, sex as well as age, BMI and eGFR had no significant influence on concentration of spironolactone or canrenone and canrenone concentration was less influenced by time period between drug intake and sampling¹³. Because of a very short elimination half-life of the parent drug, serum concentrations of canrenone might be better predictors of patients' adherence, especially in an outpatient setting, in situations where time of ingestion is only estimated as reported by a patient.

In this study, we aimed to develop of a method for spironolactone adherence evaluation based on measurement of both the parent drug and its metabolite canrenone serum concentrations, that would be easy to apply during adherence assessment in regular clinical practice.

METHODS

Study design

This is a retrospective observational study using serum concentrations of spironolactone and canrenone in adult patients with resistant arterial hypertension who were examined during a visit to an outpatient hypertension clinic between January 2018 and October 2021 for adherence testing. The study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague under the No. 227/21 S-IV and follows the principles of the latest Declaration of Helsinki. All subjects provided written informed consent during their visit. Patients with insufficient demographic and clinical data were excluded.

Patients were divided into two groups. Group 1 consisted of conservatively treated patients with a confirmed diagnosis of primary hyperaldosteronism, previously shown by means of spironolactone and canrenone serum concentrations as highly adherent to their therapy¹⁴. This group data served for assessment of the relationship between spironolactone dose and canrenone level. Unselected patients examined in relation to severe arterial hypertension not responding to previous treatment were included in Group 2. They were either diagnosed with EH during subsequent visits or arterial hypertension of undetermined aetiology due to a loss of follow up. This group was assessed for adherence to spironolactone therapy.

Bioanalytical assay

Blood samples were refrigerated until the time of analysis (within 24 h). The drug concentration analysis was performed in the Toxicology Laboratory of the Institute of Forensic Medicine and Toxicology by means of liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The chromatographic separation was performed on a 1200 RRLC (Agilent, Waldbronn, Germany), consisting of a degasser, binary pump, autosampler and column compartment with controlled temperature. The mass spectrometry analysis was performed using a 3200 Q-trap triple quadrupole/linear ion trap mass spectrometer with a TurboIonSpray source (MDS Sciex, Ontario, Canada). LC-MS/MS with electrospray ionisation method was used for the simultaneous determination of spironolactone and its active metabolite, canrenone in human serum. Serum samples were prepared by liquid-liquid extraction with tert-butyl methyl ether. Spironolactone, canrenone and internal standard (isotopic labelled canrenone-d6) were separated on a Phenomenex (Kinetex C18 (50 mm × 2.1mm ID 2.6μ 100 A) column, protected by a C18 security guard ULTRA cartridge (UHPLC 2 × 2.1 mm ID C18). A chromatographic run based on a gradient elution with 10 mM ammonium formate with 0.2% formic acid (A) and methanol (B) at a flow rate of 0.5 mL/min was performed 7 min. The quantification of spironolactone and canrenone was determined in a positive ion multiple reaction monitoring (MRM) mode using [M+H]⁺ ions m/z 417.1 → 341.1 for spironolactone, m/z 341.1 → 107.0 for canrenone and m/z 347.1 → 107.0 for the internal standard canrenone-d6. An extensive method validation was carried out in accordance with FDA guidelines. Calibration curves of spironolactone and canrenone were linear over the range 1–200 ng/mL ($R > 0.99$). QC samples were prepared at 30 and 100 ng/mL. The intra- and inter- accuracy and precision were within ± 15% acceptance limit across all concentrations. LOD=0.5 ng/mL, LOQ=1 ng/mL (ref.^{15–18}).

Development of a two-step approach for analysing spironolactone treatment adherence

Step 1. Serum concentration-time profiles of spironolactone and canrenone after per oral administration of spironolactone in dose of 50 mg every 24 h to a 70 kg man were simulated using Simulx software version 2021 (Lixoft SAS, Antony, France). For simulation, parent-metabolite model with one compartment for both parent drug and metabolite, first order absorption for parent drug, and first order elimination of both parent drug and metabolite, and unidirectional transformation from parent drug to metabolite was applied. Population PK parameters of both spironolactone and canrenone were set as follows: spironolactone bioavailability (F) = 70%, spironolactone absorption rate constant (K_a) = 0.294 h⁻¹, spironolactone volume of distribution (V_d) = 612 L (8.74 L/kg), spironolactone elimination rate constant (K_e) = 0.533 h⁻¹, spironolactone to canrenone conversion = 20%, parent-metabolite rate constant = 0.694 h⁻¹, canrenone V_d = 94 L (1.34 L/kg) and canrenone K_e = 0.042 h⁻¹. K_a and K_e val-

ues were calculated from elimination half-life ($t_{1/2}$) and time to maximal plasma concentration (t_{\max}) values using standard equations:

$$K_e = 0.693 / t_{1/2}$$

$$\ln(K_a / K_e) = t_{\max} \times (K_a / K_e).$$

Spironolactone to canrenone conversion, $t_{1/2}$ and t_{\max} values were adopted from the Summary of Product Characteristics (Verospiron) (ref.¹²). Canrenone Vd was calculated from pharmacokinetic data after intravenous injection of canrenoate as $Vd = \text{dose injected} / \text{plasma concentration extrapolated at } t=0$ (ref.¹⁹). Spironolactone Vd was calculated from pharmacokinetic data after per oral administration of spironolactone as $Vd = (\text{dose} \times F \times t_{1/2}) / (\text{AUC} \times 0.693)$ (ref.¹⁰). Careful attention was paid to the analytic methods used in published studies, because previously used fluorometric methods were shown to be unspecific and overestimated canrenone serum concentrations compared to the HPLC used today and cited in this text⁸. The PK model is depicted in Fig. 1 which clearly shows that in steady state, canrenone levels must always be higher than spironolactone levels.

Furthermore, Fig. 2 shows serum concentrations of spironolactone and canrenone after the 1st dose reveals that only during at the outset of the treatment after the 1st dose the spironolactone level can be higher than canrenone level. This allows us to consider the patients with higher spironolactone than canrenone concentrations as “white-coat adherent” (i. e. they used the drug only once shortly before the visit).

Step 2. Patients took spironolactone in the morning (between 7 and 8 a.m.) and samples were drawn between 1 and 2 p.m. Therefore, for PK analysis, time between ingestion of the drug and sampling was determined as 6 hours. Based on the concentrations of spironolactone and canrenone in group of highly adherent patients (Group 1), a body weight-normalised spironolactone dose / canrenone level nomogram was developed (Fig. 3). When the canrenone serum concentration was under 90% of expected level (lower dotted line in Fig. 3), the concentration was drawn during the cumulative phase rather than during steady state and the patient was regarded as non-adherent or “white-coat adherence”.

The scheme of the final proposed approach combined from Step 1 and Step 2 is depicted in Fig. 4.

Application of two-step approach to a group of unselected patients

We analysed spironolactone and canrenone serum concentrations of patients with EH or arterial hypertension of undetermined aetiology (Group 2) and determined their adherence to therapy using the two-step approach described above. Results were compared with a traditional approach, where patients are considered adherent to therapy when the concentration of either spironolactone or canrenone is at least at the lowest detectable level. Finally, we performed a subanalysis of patients with a diagnosis of EH followed up by periodical visits to our clinic with

patients that were assessed during a single visit and lost from follow up.

Statistics

Descriptive parameters mean, standard deviation, coefficient of variation, median, and interquartile range (IQR) were calculated using MS Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Wilcoxon matched-pair signed rank test was used for comparison of spironolactone and canrenone serum concentrations. Relationship between body weight-normalised spironolactone daily dose and canrenone serum concentration was explored using linear regression model. Fisher’s exact test was used to determine the difference in adherence between periodically monitored patients and patients without regular monitoring. GraphPad Prism 8.2.1 software (GraphPad Inc., La Jolla, USA) was used for all comparisons, and P -values < 0.05 were considered as statistically significant.

Table 1. Demographic and clinical data of Group 1 and 2.

	Group 1 n=21, males 12 (57%)	Group 2 n=71, males 37 (52%)
age (years)		
mean \pm SD	63 \pm 10	58 \pm 13
median (IQR)	65 (56–70)	58 (48–69)
min.–max.	40–81	28–81
weight (kg)		
mean \pm SD	100 \pm 19	99 \pm 22
median (IQR)	96 (89–107)	98 (87–116)
min.–max.	63–136	50–160
height (cm)		
mean \pm SD	174 \pm 9	171 \pm 11
median (IQR)	175 (168–179)	170 (164–181)
min.–max.	163–186	147–189
BMI (kg/m²)		
mean \pm SD	33.3 \pm 6.3	33.8 \pm 6.7
median (IQR)	31.8 (29.7–34.9)	33.0 (29.4–37.2)
min.–max.	23.1–48.9	20.9–51.2
BSA (m²)		
mean \pm SD	2.19 \pm 0.22	2.16 \pm 0.28
median (IQR)	2.15 (2.07–2.30)	2.20 (1.98–2.36)
min.–max.	1.73–2.59	1.52–2.80
serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)		
mean \pm SD	96 \pm 28	89 \pm 29
median (IQR)	87 (81–107)	86 (68–101)
min.–max.	63–183	41–187
eGFR (mL/min.)		
mean \pm SD	93 \pm 30	93 \pm 43
median (IQR)	98 (73–111)	91 (67–119)
min.–max.	41–161	42–174

BMI: body mass index; BSA: body surface area (Mosteller); eGFR: estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI_{creat} 2021); SD: standard deviation.

RESULTS

Demographics and clinical characteristics of patients are summarised in Table 1.

Twenty-one patients (12 males) were enrolled in Group 1. Their spironolactone daily dose ranged from 12.5 to 100 mg with a median of 50 mg and median (IQR) serum spironolactone and canrenone concentrations 6 hours after spironolactone administration 4.4 (2.3-9.0) ng/mL and 44.2 (31.6-65.5) ng/mL, respectively. Median (IQR) metabolite ratio (canrenone/spironolactone) was 10.6 (4.8-13.7). Canrenone serum levels measured 6 h after spironolactone administration were significantly higher than spironolactone levels ($P < 0.0001$). This is in line with the PK model that shows that if the patient is adherent, they must have a canrenone serum level higher than the spironolactone serum level at steady state, 6 hours after administration (Fig. 1).

As expected, we observed a strong relationship ($r^2 = 0.6742$) between spironolactone body weight-normalised daily dose administered before measurement and canrenone serum level (Fig. 3). Serum level of spironolactone was also associated with its normalised dose, but the relationship was weaker ($r^2 = 0.4552$) due to the fast elimination of spironolactone. The dotted lines in Fig. 3 define the 90% prediction interval. This means that if the measured level is lower than the bottom of the 90% prediction interval and therefore it can be said with 95% assurance that the patient is non-adherent. The line defining the lower limit of the 90% prediction interval has a following function:

$$\text{MPCL} = 102.4 \times \text{SD} - 35.86$$

MPCL (minimal predicted canrenone level (ng/mL)), SD (spironolactone normalised dose (mg/kg)).

Seventy one patients were enrolled in Group 2. In this group we identified 23 patients with undetectable levels of spironolactone and 13 patients with undetectable levels of canrenone. Of those, 9 patients (12.7%) had neither detectable spironolactone nor canrenone levels and would be recognised as non-adherent by traditional approaches.

Using the first step of our approach, these patients are still considered non-adherent and we detected 6 more patients with lower levels of canrenone than of spironolactone. This renders 15 (21.1%) of non-adherent (Fig. 4). Additional 3 patients whose canrenone level did not fall into expected levels as simulated in Fig. 3 were detected in the second step. Therefore, we identified 53 (74.6%) adherent, 9 (12.7%) completely non-adherent patients and 9 (12.7%) patients with masked non-adherence making together 25.4% non-adherent, which is twice as many as would be unmasked by the most sensitive traditional approach.

Moreover, 13 patients (18.3%) had undetectable levels of spironolactone most probably due to the low dose and rapid elimination but canrenone levels proved that they were adherent. Periodically monitored patients with a confirmed diagnosis of EH (n=37; 32 adherent) were

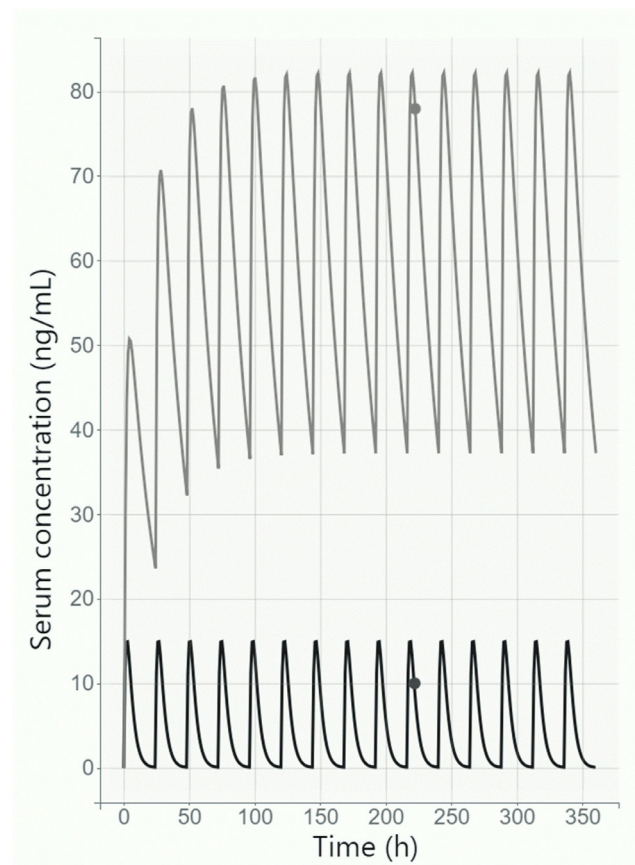


Fig. 1. Simulation of spironolactone (gray curve) and canrenone (black curve) serum concentration-time profiles after per oral administration of spironolactone in dose of 50 mg every 24 h based on population pharmacokinetic data^{10,12,19}.

Black dots are spironolactone (ng/mL) and canrenone (ng/mL) expected steady-state levels 6 h after spironolactone administration.

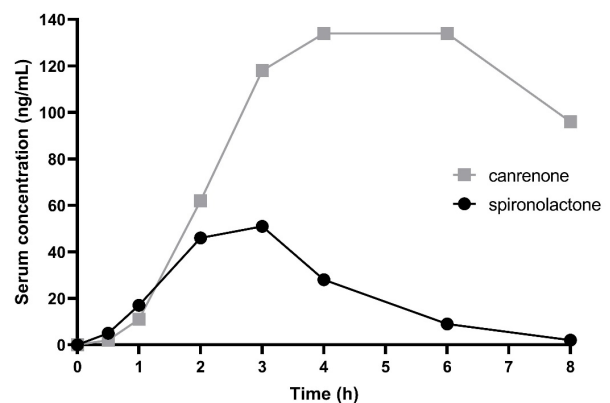


Fig. 2. Simulation of spironolactone (black curve) and canrenone (gray curve) serum concentration-time profiles in first 8 h after per oral single dose administration of spironolactone 100 mg (adapted from¹⁰).

significantly more adherent ($P < 0.0277$) than single-visit patients without regular follow up ($n = 34$, 21 adherent).

DISCUSSION

In the traditional approach to adherence assessment by chemical analysis of urine and/or blood samples, those with detectable drug concentrations are identified as adherent to therapy⁵. This assumption has its limits especially when it comes to masked non-adherence where a drug is ingested just once before a scheduled appointment and a sample drawn or generally when the drug is taken in an irregular pattern.

Our method shows that roughly one quarter of patients with resistant hypertension was not adherent to treatment. This is in line with recent systematic review and meta-analysis of studies investigating non-adherence to anti-hypertensive drugs. The authors found out prevalence of 27–40% depending on the method used²⁰. Assessment of drug adherence by drug detection in blood is currently considered as most accurate and objective method of adherence testing. Nevertheless, studies using biochemical assays revealed lower prevalence of non-adherence than other methods, which might be influenced by their use in high-income countries where better adherence is reported or a bias caused by irregular usage^{2,20}. Our study shows that simple detection of the drug or its metabolites in blood does not fully reveal white-coat adherence effect and that drug's pharmacokinetics should be considered when interpreting the measured concentration. As drug detection in blood samples belongs to more expensive methods, it is desirable to improve its sensitivity in non-adherence testing with more precise evaluation.

Our study is targeted at improvement of adherence control in patients treated for arterial hypertension with spironolactone by means of pharmacokinetic methods that are used for interpretation of parent drug and metabolite levels. For this purpose we built a PK model with PK data obtained from the SmPC and the literature^{10,12,19} which confirms that during repeated administration, canrenone may never exhibit lower absolute serum concentrations than its parent drug spironolactone due to its longer half-life (Fig. 1). This allows direct detection of patients who self-administered spironolactone only once not long before sampling and fail to metabolise most of the spironolactone to canrenone in this short time. We further analysed the concentrations of spironolactone and canrenone in a group of adherent patients (Group 1) and found high correlation of weight-normalised administered dose with canrenone concentration with low interpatient variability. This allows us to create a body weight-normalized spironolactone dose / canrenone level nomogram (Fig. 3) which can be used to further evaluate whether the measured canrenone concentration represents the real value obtainable in steady state during long-term treatment with given spironolactone dose or whether it represents cumulative PK phase after single or irregular drug self-administration.

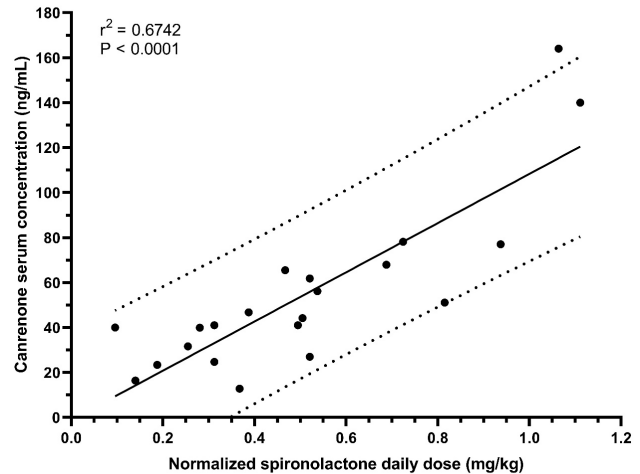


Fig. 3. Relationship between canrenone serum levels (blood collection 6 h after spironolactone administration) and body weight-normalized spironolactone daily dose administered before measurement. Dotted lines define the 90% prediction interval.

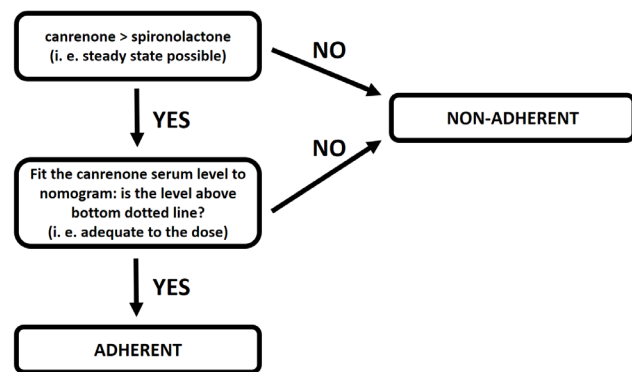


Fig. 4. A two-step approach to assessment of adherence to spironolactone therapy. Patient is considered non-adherent if canrenone level is lower than spironolactone (including both levels being non-measurable) or if canrenone levels do not match expected values according to normalized spironolactone dose.

We combined both approaches into a simple two-step approach by which we unveiled the non-adherence in twice as high a number of patients compared to traditional approach where undetectable level of drug and metabolite only was considered. We therefore confirmed that pharmacokinetic modelling may significantly improve the notice value of drug samples and that monitoring of drug metabolites may even further improve this method at least for drugs with short half-life. Moreover, we also confirmed the importance of measuring both spironolactone and canrenone concentrations – patients that had expected levels of canrenone even though their level of spironolactone was unmeasurable might have been falsely regarded as non-adherent without canrenone concentration measurement. Measuring only canrenone, on the other hand, would not reveal masked non-adherence in patients through comparison with parental drug level.

A similar approach may also be useful for many other drugs used in preventive medicine as they frequently have metabolites with long half-lives which may help during evaluation of a patient's adherence. This is true for example for atorvastatin and its lactone²¹, ezetimibe and its glucuronide²² etc. It can be simply said that the longer the half-life (of a drug or a metabolite), the more the difference between serum concentrations after single dose and multiple dose administration.

Our study has some limitations – step 2 of the adherence assessment (Fig. 3) may not reveal non-adherence with 95% assurance in individuals with a daily dose of spironolactone less than 0.35 mg/kg. Nevertheless, despite this theoretical expectation, all such patients from Group 2 had measurable canrenone concentrations.

Furthermore, the levels were drawn during a similar daily time and the spironolactone ingestion was not thoroughly controlled and may even in adherent patients, vary as only “morning” administration was recommended and medication was self-administered. This may bring some variability into the measured levels. Nevertheless, this possible small irregularity did not affect the levels of canrenone from having a high correlation with normalised administered spironolactone dose ($r^2 = 0.6742$) in Group 1 patients that served for development of nomogram for adherence assessment. This also shows that when a drug or a metabolite has a long half-life and consequently low plasma level fluctuations in steady state, the imprecision in sample draw time does not hamper its use for further analysis which again makes our approach of using metabolites with the longest possible half-lives even more practical for regular clinical use.

CONCLUSION

During our study we developed a robust and reliable method of evaluating spironolactone adherence. Our method was shown as more sensitive than standard approaches based on parent drug concentrations only without PK considerations. For further studies of drug adherence, not only concentrations of parent drugs but also their metabolites should be used as they may allow more precise determination of drug use behavior and thus reveal potential white-coat adherence in clinical practice.

Acknowledgement: This work was supported by the Charles University project COOPERATIO (research areas Metabolic Diseases, Cardiovascular Science and Pharmaceutical Sciences) and MH CZ project DRO – VFN00064165.

We would like to thank Ondrej Petrak, Tomas Zelinka, Branislav Strauch, Judita Klimova and Zuzana Kratka who enrolled the patients and performed clinical part of the study.

Author contributions: AP, JMH: formulated the method and prepared the manuscript for publication; MS: performed pharmacokinetic simulation and statistical analysis including nomogram; OS: provided pharmacological

advices; IK, VM: analyzed the samples; JW, TMPNN: designed the study and organized data collection.

Conflict of interest statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:675-82.
- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(4):e5641.
- Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res* 2019;124(7):1124-40.
- Osman H, Alghamdi R, Gupta, P. Review of the methods to measure non-adherence with a focus on chemical adherence testing. *Translational Metabolic Syndrome Res* 2022;5:1-9.
- Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Rosa J, Somlóová Z, Indra T, Chytil L, Marešová V, Kurcová I, Holaj R, Wichterle D, Widimský J Jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013;31(12):2455-61.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104.
- Šíma M, Vodička M, Marešová V, Šálek T, Čabala R, Slanař O. Adherence with perindopril therapy: a pilot study using therapeutic drug monitoring of perindoprilat and an evaluation of the clearance estimation. *Int J Clin Pharm* 2017;39(5):1095-100.
- Overdiek HW, Merkus FW. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man. *Rev Drug Metab Drug Interact* 1987;5(4):273-302.
- Overdiek HW, Merkus FW. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40(5):531-6.
- Gardiner P, Schrode K, Quinlan D, Martin BK, Boreham DR, Rogers MS, Stubbs K, Smith M, Karim A. Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol* 1989;29(4):342-7.
- Abshagen U, von Grodzicki U, Hirschberger U, Rennekamp H. Effect of enterohepatic circulation on the pharmacokinetics of spironolactone in man. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1977;300(3):281-7.
- Verospiron SmPC. Databáze léků [drug database on the Internet] [cited 2022 Nov 6]. Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- Peeters LEJ, Tjong LK, Rietdijk WJR, van Gelder T, Koch BCP, Versmissen J. Sex Differences in Spironolactone and the Active Metabolite Canrenone Concentrations and Adherence. *Biomedicines* 2022;10(1):137.
- Nikrýnová Nguyen TMP, Štrauch B, Petrak O, Krátká Z, Holaj R, Kurcová I, Marešová V, Pilková A, Hartinger J, Waldauf P, Zelinka T, Widimský J. Adherence and blood pressure control in patients with primary aldosteronism. *Blood Press* 2022;31(1):58-63.
- Dong H, Xu F, Zhang Z, Tian Y, Chen Y. Simultaneous determination of spironolactone and its active metabolite canrenone in human plasma by HPLC-APCI-MS. *J Mass Spectrom* 2006;41(4):477-86.
- Vlase L, Imre S, Muntean D, Achim M, Muntean D. Determination of Spironolactone and Canrenone in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometry Detection. *Croatia Chemica Acta* 2011;84:361-6.
- Sora DI, Udrescu S, Albu F, David V, Medvedovici A. Analytical issues in HPLC/MS/MS simultaneous assay of furosemide, spironolactone and canrenone in human plasma samples. *J Pharm Biomed Anal* 2010;52(5):734-40.
- Takkis K, Aro R, Körgvee LT, Varendi H, Lass J, Herodes K, Kipper K. Signal Enhancement in the HPLC-ESI-MS/MS analysis of spironolac-

- tone and its metabolites using HFIP and NH₄F as eluent additives. *Anal Bioanal Chem* 2017;409(12):3145-51.
19. Krause W, Karras J, Seifert W. Pharmacokinetics of canrenone after oral administration of spironolactone and intravenous injection of canrenoate-K in healthy man. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(4):449-53.
 20. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, Bo Y, Zhu MT, Yu CP, Ngai ACH, Wong MCS, Wong SYS. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients. *J Am Heart Assoc* 2022;11(17):e026582.
 21. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, Peeters PC, Dratwa M, Stolear JC, Lameire NH. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(5):967-76.
 22. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(5):467-94.