

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

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

PharmDr. Alena Pilková

2024

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Farmakologie a toxikologie (P0916D350001)

Studijní obor: YFAT19 (0916VD350001)

Předseda oborové rady:

Prof. MUDr. Ondřej Slanař, PhD.

Školící pracoviště:

Farmakologický ústav 1.LF a VFN, Albertov 4, 128 00 Praha 2

Školitel:

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejností v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Obsah

Abstrakt	5
Klíčová slova	5
Abstract	6
Keywords	6
Seznam zkratk	7
1. Úvod	8
2. Hypotézy a cíle práce	8
3. Materiál a metodika	9
4. Výsledky	10
5. Diskuse	11
6. Závěry	14
7. Použitá literatura	15
8. Seznam publikací	17

Abstrakt

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

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

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

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

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

Klíčová slova: adherence, farmakokinetika, optimalizace dávkování, personalizovaná farmakoterapie, terapeutické monitorování léčiv

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

Seznam zkratk

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

1. Úvod

Dostupné údaje o farmakokinetice (PK) a jejích změnách 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. Ve své práci jsem se zabývala následujícími klinickými situacemi, v nichž předpokládáme nutnost individualizace terapie v důsledku změn PK:

1. stav po provedeném bariatrickém výkonu
2. glomerulární onemocnění a proteinurie
3. plazmaferéza

Ve své práci jsem se zabývala dále možnostmi využití PK vlastností při hodnocení adherence.

2. Hypotézy a cíle práce

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 (RTX) je ovlivněna řadou kovariát specifických pro určité typy pacientů. Expozice RTX 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 glomerulárního 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. Materiál a metodika

Použité metody jsou *in extenso* popsány v příložených publikacích.

Analytické metody:

Pro analýzu hladin psychofarmak a následnou individualizaci terapie v případě provedeního 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 (přílohy 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 nepřímo 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 jednokompartimentového 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.

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 rešeršními 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 1,4 násobek, 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 přihlédnout 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. 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. 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. 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.

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 spironolaktonu (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 adhezenci 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 Roux-en-Y gastrickém bypassu 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 přesčasné 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 kovariát 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 metaanalýzou 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 adherenci 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>
- 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>
- 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>
- Databáze léků SÚKL. Dostupné z www.sukl.cz.
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

8. Seznam publikací

souhrnný IF: 22.5

Publikace s IF

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

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

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 Medicinae* 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)