



TRITON
Praha / Kroměříž

František Perlík, Ondřej Slanař

INDIVIDUALIZACE FARMAKOTERAPIE

KATALOGIZACE V KNIZE - NÁRODNÍ KNIHOVNA ČR

Perlík, František

Individualizace farmakoterapie / František Perlík,
Ondřej Slanař. -- Vydání 1.. -- Praha : Stanislav
Juhaňák - Triton, 2016

Anglické resumé

ISBN 978-80-7387-636-4

616-08:615.2/.3 * 615.01/.09:575.113 * 615.065 *
61:575.111

- farmakoterapie
- farmakogenetika
- vedlejší účinky léků
- personalizovaná medicína
- kolektivní monografie

615 - Farmacie. Farmakologie [14]

František Perlík, Ondřej Slanař

Individualizace farmakoterapie

Stanislav Juhaňák - TRITON

František Perlík, Ondřej Slanař
Individualizace farmakoterapie

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování, indikacích a kontraindikacích uvedených výrobci v příbalových informacích příslušného léčivého přípravku.

Autoři:

František Perlík, Ondřej Slanař
Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty UK, Praha

Recenzoval:

prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D.
Ústav farmakologie, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

© František Perlík, Ondřej Slanař, 2016

© Stanislav Juhaňák – TRITON, 2016

Cover © Renata Brtnická, 2016

Vydal Stanislav Juhaňák – TRITON,
Vykáňská 5, 100 00 Praha 10,
www.tridistri.cz

ISBN 978-80-7387-636-4

Obsah

1 Úvod	11
2 Variabilita lékové odpovědi	14
2.1 Faktory variability	14
2.2 Vliv onemocnění	17
2.2.1 Chronické srdeční selhání	17
2.2.2 Snížená funkce ledvin	18
2.2.3 Snížená funkce jater	27
2.3 Lékové interakce v průběhu biotransformace	35
2.3.1 Metabolické interakce CYP3A	36
3 Klinické využití určování koncentrace léčiv	39
3.1 Základní farmakokinetické parametry	39
3.2 Terapeutické monitorování léčiv	47
3.3 Indikace určování koncentrace léčiv	52
3.3.1 Antiepileptika	54
3.3.1.1 Fenytoin	55
3.3.1.2 Karbamazepin	58
3.3.1.3 Kyselina valproová	60
3.3.1.4 Lamotrigin	62
3.3.2 Digoxin	65
3.3.3 Lithium	67
3.3.4 Imunosupresiva	69
3.3.4.1 Cyklosporin A	69

3.3.4.2	Takrolimus	72
3.3.4.3	Sirolimus	73
3.3.5	Teofylin	74
3.3.6	Antibiotika	76
3.3.6.1	Amikacin a gentamicin	76
3.3.6.2	Vankomycin	78
3.3.7	Amiodaron	79
3.3.8	Klinická interpretace monitorování koncentrace léčiv	81
3.3.9	Příklady zjednodušených výpočtů při terapeutickém monitorování	83
4	Farmakogenetika	86
4.1	První fáze metabolismu	91
4.1.1	CYP2D6	92
4.1.2	CYP2C9	95
4.1.3	CYP2C19	97
4.1.4	CYP2A6	101
4.1.5	CYP2B6	101
4.1.6	CYP2C8	102
4.1.7	CYP3A4/5	103
4.2	Druhá fáze metabolismu	104
4.2.1	N-acetyltransferáza	104
4.2.2	Uridindifosfát glukuronosyltransferáza	105
4.2.3	Glukózo-6-fosfát dehydrogenáza	106
4.2.4	Glutathion S-transferázy	107
4.2.5	Sulfonyltransferázy	107
4.3	Polymorfismus thiopurin S-methyltransferázy	107

5	Farmakogenetika a toxicita léčiv	111
6	Klinické využití farmakogenetiky	117
6.1	Statiny	118
6.2	Warfarin	120
6.3	Klopidogrel	122
6.4	Léky a riziko prodloužení QT intervalu	124
7	Farmakogenomické biomarkery protinádorových léčiv	128
8	Etnické rozdíly v působení léčiv	134
8.1	CYP2D6	135
8.2	CYP2C9	136
8.3	CYP2C19	137
9	Etické souvislosti farmakogenomiky	140
9.1	Klinické hodnocení léčiv	140
9.2	Farmakogenetický screening v klinické praxi	142
9.3	Specifické etické aspekty	144
10	Realizace v praxi	148
	Literatura	150
	Zkratky	154
	Summary	156
	Rejstřík	158

1

Úvod

Farmakologický výzkum objevuje nová léčiva a rozšiřuje současné léčebné možnosti. Tento vývoj zároveň znesnadňuje orientaci ve velkém množství léčiv, v jejich farmakologickém působení a ve výskytu nežádoucích účinků a lékových interakcí. Při racionálním výběru léčiva se snažíme o zvyšování efektivity léčby s dosažením maxima účinku a minimalizací toxicity. Opíráme se při tom o závěry klinických studií, které jsou podkladem pro medicínu založenou na důkazech. Působení každého léčiva je dáno souhrou jeho jedinečných farmakokinetických a farmakodynamických vlastností v závislosti na charakteristice nemocného a aktuálním patologickém procesu. To vytváří pro každého nemocného jedinečný soubor faktorů, které pak mohou modifikovat očekávaný efekt podaného léčiva. Optimalizace léčebného účinku tak může být narušena odlišnou individuální reakcí nemocného. Variabilita se projevuje nejenom proměnlivostí účinku mezi nemocnými, ale i rozdílným výskytem nežádoucích účinků.

Všeobecným trendem v oblasti farmakoterapie je proto snaha o individualizaci, tj. přizpůsobení léčby na míru určitému pacientovi. Postup vychází ze základních

charakteristik nemocného i z aktuálního stavu onemocnění. Snahou moderní farmakologie je proto poznat jak jednotlivé vlastnosti léčiv, tak i faktory, které mohou působení léčiva měnit do té míry, že buď vznikají nežádoucí účinky, nebo naopak léčba selhává.

Zvolený rozsah textu neumožňuje podrobně probrat všechna témata variability působení léčiv a možnosti jejího ovlivnění. Cílem předkládané práce je ukázat na základní faktory variability osudu i působení léčiv v organismu a možnosti využití těchto poznatků ke správné volbě léčiva a optimalizaci dávkování. Kromě klinických zkušeností se naše rozhodování stále více opírá o rozvoj laboratorních metod. Text shrnuje základní principy farmakokinetiky a jejich využití při úpravě dávkování u onemocnění eliminačních orgánů. Soustřeďuje se zejména na monitorování vybraných léčiv s prokázanou korelací mezi intenzitou farmakologického působení a jejich plazmatickou koncentrací, na problematiku tzv. terapeutického monitorování léčiv. V posledních desetiletích se zkoumají též vlivy farmakogenetiky, která ovlivňuje nejenom farmakokinetiku, tj. absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci látek, ale též jejich působení v místě cílových struktur. V této části uvádíme zejména příklady genetického vyšetření DNA, které odhaluje polymorfismy předvídací změny rychlosti metabolismu vybraných léků u konkrétního pacienta. Soustřeďujeme se na polymorfismy s defektem v molekule příslušného metabolizujícího enzymu, který mění koncentrace léčiva. Používání těchto metod může ve

vybraných případech sloužit jako orientace při výběru léčiva a individualizaci dávkování, zejména v oblasti jejich bezpečného používání.

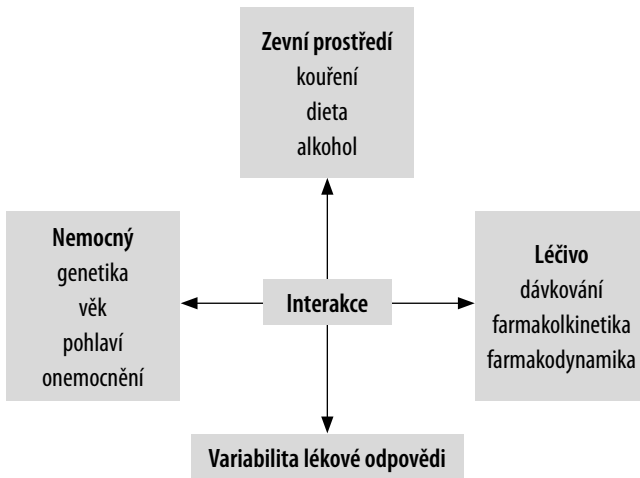
2

Variabilita lékové odpovědi

Rozhodnutí o výběru vhodného léčiva se řídí charakteristikou léčiva a předpokladem spolehlivého a reprodukovatelného klinického účinku. V klinické praxi je podávání léčiv často ovlivněno variabilitou lékové odpovědi. Některé lékové skupiny jsou účinné pouze u 25 až 60 % pacientů. Relativně vysoká terapeutická odpověď se udává u nesteroidních antirevmatik a naopak s nedostatečnou odpovědí se lze setkat u některých nádorových onemocnění. Jinou závažnou problematikou je léková toxicita, která představuje značný zdravotní, ekonomický a sociální problém (Kolek a spol., 2006). Nedostatečná účinnost a projevy lékové toxicity nás nutí individuálně upravovat dávkování a někdy i změnit léčebný plán.

2.1 Faktory variability

Faktory ovlivňující variabilitu odpovědi na lék se mohou uplatnit jak v různých fázích farmakokinetiky, tj. během vstřebávání, distribuce, metabolismu a vylučování, tak při farmakodynamickém působení léčiva. Příčiny této variability můžeme rozdělit na faktory zevní a vnitřní (**obr. 1**).



Obr. 1 Faktory ovlivňující variabilitu lékové odpovědi

K zevním faktorům patří zejména fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva, ale též vlivy dietní a ostatní chemické faktory zevního prostředí. Nemalý význam mají lékové interakce. Na vnitřních faktorech se podílí především věk, pohlaví, tělesná hmotnost, hormonální a nutriční stav, těhotenství, genetické vlivy a chorobný stav. Zvláštní problém představuje compliance, která se týká vztahu nemocného k terapeutickému plánu. V přehledu se soustředíme pouze na nejdůležitější faktory ovlivňující variabilitu lékové odpovědi.

Věk. Při studiu vlivu věku se obvykle věnuje pozornost oběma extrémům, tj. zvláštnostem podávání dětem, zejména

v nejmladší věkové kategorii, a změnám ve stáří. Je známo, že fyziologické faktory vyvíjejícího se organismu modifikují osud léčiva kvalitativně i kvantitativně. U novorozenců, ale zvláště u nedonošených, je interindividuální variabilita ve srovnání s dospělými zvláště významná. Lze to vysvětlit nižší biotransformační aktivitou a nestejně rychlým vývojem enzymových systémů. U dětí s nízkým postnatálním věkem se výrazně uplatňuje také kombinovaný vliv většího objemu extracelulární tekutiny s nezralostí funkce ledvin. Ve stáří je důležité odlišit zdravého a aktivního starého člověka od osoby nemocné se subjektivní i objektivní potřebou léčení. Změny ve farmakokinetických parametrech odrážejí zvláště nepohyblivost nemocných, charakter onemocnění a nutnost současného užívání více léků. Důležité jsou i změny ve složení tkání, pokles plazmatických albuminů a snížení srdečního výkonu. Klinicky nejvýznamněji se uplatňuje snižující se funkce tělesných orgánů důležitých pro eliminaci léčiv, zvláště pak nižší krevní průtok játry a snížená funkce ledvin. Při monitorování léčby se ve stáří setkáváme s řadou problémů, které souvisí s užíváním léků (compliance). Vzhledem k polyterapii vzrůstá též význam lékových interakcí a nebezpečí nežádoucích účinků.

Tělesná hmotnost. Celková tělesná hmotnost, ale též podíl tukové tkáně z celkové tělesné hmotnosti, se v závislosti na fyzikálně-chemických vlastnostech jednotlivých léčiv může podílet především na změnách distribučního objemu. Protichůdné změny lze předpokládat u obézních nebo naopak u kachektických osob.

Potrava. Příjem složek potravy může ovlivnit vstřebání, distribuci i eliminaci léčiv. Pro vstřebání je významné jak složení potravy a její pufrovací schopnost vzhledem k pH tekutin trávicího ústrojí, tak časový faktor přijímání potravy ve vztahu k dávkování léků. Většina interakcí na této úrovni snižuje rychlost nebo rozsah vstřebání léčiva. Pouze výjimečně se setkáváme s tím, že při požití léčiva po jídle může být vstřebání dokonce zvýšeno (např. lithium, griseofulvin). Pozornost se věnuje také faktorům, které ovlivňují mikrozomální monooxygenázový systém. Je známo např. indukční ovlivnění biotransformace při častějším požívání masa připravovaného na rožni, nebo po užívání rostlinných extraktů třezalky. Inhibiční působení má naopak grapefruitová šťáva.

2.2 Vliv onemocnění

Pohyb léčiv v organismu komplexně ovlivňují faktory onemocnění, které působí na vstřebání léčiv, jejich distribuci, metabolismus a eliminaci. V těchto procesech se nejvýrazněji uplatňují změny hemodynamiky a funkce eliminačních orgánů.

2.2.1 Chronické srdeční selhání

Těžké formy chronického srdečního selhání ovlivňují farmakokinetiku léčiv na různých úrovních, v závislosti na

cestě přívodu léčiva. Je to způsobeno tím, že dochází k redistribuci krevního proudu ve prospěch životně důležitých orgánů. Vzestup žilního tlaku a zvýšený tonus sympatiku vyvolává kongesci střevní sliznice a pokles střevní motility. Zmenšuje se též distribuční objem některých léčiv. Relativně dobře prokrvené orgány jsou pak vystaveny neúměrně vysokým koncentracím léčiva. Tkáňová hypoxie způsobuje též pokles jaterní a ledvinové clearance. U nemocných s akutní srdeční dekompenzací i při těžkém chronickém srdečním selhání se po nitrožilním podání snižuje systémová clearance některých léčiv, např. molsidominu, milrinonu, cyklosporinu, asi o polovinu. Po perorálním podání se u těchto stavů zvyšuje systémová dostupnost asi o polovinu. Tato změna, projevující se zvýšením AUC, byla popsána např. u kaptoprilu, enalaprilu, perindoprilu, karvedilolu, furosemidu, molsidominu a milrinonu. Hypoxie snižuje také eliminační schopnost ledvin, což se může projevit poklesem ledvinové clearance digoxinu.

2.2.2 Snížená funkce ledvin

Při chronickém onemocnění ledvin nebo při involučních a degeneračních změnách ve stáří se ovlivňuje osud léčiv i jejich působení na různých místech v organismu. Projevuje se nejenom sníženým vylučováním léčiv a jejich metabolitů, ale mohou být postiženy i další děje, jako je absorpce, distribuce, metabolismus nebo renální hemodynamika (Perlík, 2015). Hypalbuminémie může zvýšit nevázaný

podíl léčiv a tím i měnit jejich distribuční objem. Na změně distribučního objemu se dále podílejí retence tekutin, odchylky tkáňové distribuce a zvýšení cirkulujícího objemu. Pokud se neupraví dávkování, léčiva a metabolity se hromadí v organismu a vzniká nebezpečí toxicity. Známa je např. retence metabolitů allopurinolu, nitroprusidu, morfinu, pethidinu a nitrofurantoinu. Působení některých léčiv může být při poškození ledvin sníženo. Klesá např. tvorba metabolicky aktivních forem vitamínu D3. U nemocných s poklesem renálních funkcí je proto nutná zvýšená opatrnost při používání léčiv.

Některé problémy lze odstranit snížením dávkování nebo použitím alternativního léčebného postupu.

Postupné snižování počtu fungujících nefronů je provázáno nedostatečnou schopností ledvin eliminovat léčiva. Míra ovlivnění závisí nejen na stupni snížení funkce ledvin, ale také na podílu léčiva, které se vylučuje ledvinami (**tab. 1**). Pro léčiva, která se alespoň částečně eliminují ledvinami v nezměněné formě, platí následující vztah:

$$CL_R(I)/CL_R(N) = CL_{KR}(I)/CL_{KR}(N),$$

ve kterém se poměr renální clearance při nedostatečné funkci ledvin $CL_R(I)$ k renální clearance téhož léčiva v normě $CL_R(N)$ rovná poměru clearance endogenního kreatininu při nedostatečné funkci ledvin $CL_{KR}(I)$ ke clearance endogenního kreatininu v normě $CL_{KR}(N)$. Při úpravě dávkování vycházíme z předpokladu konstantního

poměru mezi renální clearance léčiva a clearance endogenního kreatininu. Je známo, že clearance kreatininu nemusí být přesným indikátorem glomerulární filtrace (GF), protože endogenní kreatinin je z 10 %, ale u někoho i podstatně více, vylučován v proximálním tubulu činností OCT1/MATE1 transportérů. GF na základě tohoto parametru může být hodnocena nepřesně. Proto se považuje za přesnější výpočet odhadu eGF z hodnot sérového kreatininu. Zkoumají se i nové bioindikátory, např. sérové koncentrace cystatinu C.

Vyšetření sérové koncentrace kreatininu je proto základním vyšetřením, které umožňuje posoudit funkci ledvin. Je však nutné mít na zřeteli, že samotná hodnota sérového kreatininu poskytuje pouze nepřesnou predikci funkce ledvin. Je výrazně ovlivněna nejenom funkcí ledvin, ale též množstvím svalové hmoty a příjmem proteinů a bílkovin. Stupeň snížení GF slouží jako klasifikační biomarker stupně závažnosti poškození ledvin. Metody měření GF založené na sběru moče jsou pro tuto potřebu náročné a jsou zatíženy nepřesností neúplného sběru a měření objemu moče. Již více než 30 let se v údajích o léčivech používá výpočet dle Cockcrofta a Gaulta:

$$GF = F \times (140 - \text{věk}) \times \text{hmotnost} / (49 \times \text{Skr}),$$

kde GF je uváděna v ml/s, věk je v rocích, Skr je v μmol -lech, hmotnost v kg, faktor F pro muže je 1,0 a pro ženy 0,8. Hlavní nevýhodou tohoto výpočtu je nadhodnocení

filtrace u obézních osob a u nemocných s retencí tekutin. Nověji se doporučuje eGF, vypočtený z hodnot kreatininu a dalších demografických či laboratorních údajů (Zima a spol., 2013). Používá se rovnice odvozená v rámci studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) a jejích variant. Při výpočtu se vychází z hodnot sérové koncentrace kreatininu, močoviny, albuminu a základních demografických údajů. Rovnice byla definována pro populaci pacientů s chronickým selháním ledvin, a není validována pro mírný pokles GF. Výpočet je usnadněn použitím různých elektronických zdrojů.

Je důležité si uvědomit, že eGF z hodnoty sérového kreatininu a dalších údajů má omezení u řady nemocných. Základním předpokladem přesnosti odhadu eGF je stabilní renální funkce. Pokud se hodnoty sérového kreatininu rychle mění, poskytuje odhad glomerulární filtrace nepřesné výsledky. Nestabilní koncentrace kreatininu mají např. těhotné ženy, pacienti s vážným souběžně probíhajícím onemocněním a hospitalizovaní pacienti, zejména nemocní s akutním selháním ledvin. Nepřesnost odhadu glomerulární filtrace se dále zvyšuje u osob s extrémní svalové hmotností a příjmu potravy. Příkladem jsou nemocní po amputaci končetin, paraplegici, kulturisté, pacienti s obezitou, nemocní s podvýživou, osoby používající potravinové doplňky, vegetariáni a nemocní s neuromuskulárním postižením.

Významnou problematikou je odhad glomerulární filtrace u seniorů. Měření renální funkce pomocí CL_{kr} je ovlivněno množstvím svalové hmoty, příjmem proteinů

a také hydratací organismu, související s kardiální insuficiencí. Přestože výpočtové rovnice MDRD nebyly validovány pro běžnou populaci nad 70 let věku, výpočet provedený tímto způsobem se blíží skutečné hodnotě GF.

Výhody a přesnost nového postupu odhadu GF při úpravách dávkování snižuje značná interindividuální variabilita extrarenální clearance léčiv. Tato okolnost není zohledněna u většiny farmakokinetických studií. Uvedené postupy nelze použít při rychlých změnách renální funkce ani u velmi výrazného omezení renálních funkcí. Odhad CL_{kr} má omezené použití také u osob vyšších věkových skupin, kdy pokles renálních funkcí je často provázen souběžným snížením tvorby kreatininu, takže koncentrace sérového kreatininu není úměrná poklesu GF.

Při praktickém řešení dávkování farmak při snížení renální funkce se snažíme o takovou úpravu dávkování, která zajistí, aby se koncentrace léčiv pohybovaly v žádoucím terapeutickém rozmezí. Lze toho dosáhnout snížením udržovací dávky, prodloužením dávkovacího intervalu nebo kombinací obou postupů. Pro výpočet úpravy dávkování při snížení renálních funkcí lze použít různé tabulky, nomogramy a výpočetní systémy. Faktor korekce dávkování (r) lze vypočítat dle vzorce:

$$r = \frac{1}{f \cdot \left(\frac{CL_{kr}^I}{CL_{kr}^N} - 1 \right) + 1},$$

kde f je podíl léku vyloučený do moči v nezměněné formě, $CL_{kr}^I : CL_{kr}^N$ je poměr snížené renální funkce vyjádřený poměrem snížené individuální hodnoty clearance endogenního kreatininu (CL_{kr}^I) k jeho „normální“ clearanci 2 ml/s (CL_{kr}^N).

Faktor korekce dávkování lze určit též z tabulky 1. Tímto faktorem se při snižování dávky udržovací dávka (D) dělí, při prodlužování intervalu normální dávkový interval (T) násobí a při úpravě dávkovacího poměru (D/T) normální dávkový poměr dělí.

Tab. 1 Faktor korekce dávkování

F	CL_{kr} (ml/s)				
	0,17	0,33	0,67	1,00	1,33
0,10	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0
0,20	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1
0,30	1,3	1,3	1,2	1,2	1,1
0,40	1,6	1,5	1,4	1,3	1,1
0,50	1,8	1,7	1,5	1,3	1,2
0,60	2,2	2,0	1,7	1,4	1,3
0,70	2,8	2,3	1,9	1,5	1,3
0,80	3,7	3,0	2,1	1,7	1,4
0,90	5,7	4,0	2,5	1,8	1,4

F – podíl vyloučený močí v nezměněné formě; CL_{kr} – clearance kreatininu

Tabulka 2 uvádí renální eliminace vybraných léčiv a jejich eliminační poločas.

Tab. 2 Renální eliminace vybraných léčiv, upraveno podle Thummel et al. (2006)

Skupina/systém	Název	Renální exkrece (%)	Poločas (h)	Poznámka
Analgetika	kodein	0	2,9	metabolity
	hydromorfon	6	2,4	
	morfin	4	14 (M ¹)	
	tramadol	0	6; 22 (M ¹)	metabolity
Antiepileptika	gabapentin	64	6,5	dialýza
	levetiracetam	66	7	dialýza
	pregabalín	98	6,3	dialýza
Urologika	sildenafil	0	2,4	metabolity
	tropium	90	5–18	
	tolterodin	2	2–9	polymorfismy
Psychofarmaka	amisulprid	90	12	
	bupropion	1	11	
	lithium	95	22	
	midazolam	1	1,9	
	zolpidem	0	2,4	metabolity