

Anotace habilitační přednášky:

Variabilita farmakokinetiky léčiv a její použití v optimalizaci farmakoterapie

PharmDr. Martin Šíma, Ph.D.

Farmakologický ústav, 1. LF UK a VFN v Praze

Farmakokinetika je oblast farmakologie, která popisuje osud léčiva v organismu od jeho podání až po jeho vyloučení. Farmakokinetické vlastnosti léčiva lze sledovat pomocí časového průběhu jeho koncentrací (případně koncentrací jeho metabolitů) v tělesných tekutinách (nejčastěji séru) nebo ve tkáních v kontextu podané dávky.

Většina léčiv je v současné době vyvíjena, schvalována a uváděna na trh na základě jejich účinku ve většině populace. Koncept jednotné dávky léčiva pro všechny pacienty se stejným onemocněním však nemusí vést ke kýženým výsledkům. V důsledku inter-individuální variability farmakokinetických parametrů se může profil koncentrací léčiva v čase po podání stejné dávky jednotlivým pacientům významně lišit. Zvláště u léčiv s úzkým terapeutickým indexem pak může stejná dávka vést u některých pacientů k projevům toxicity a u jiných může být neúčinná. Aby terapeutický potenciál léčiv mohl být co nejlépe využit, je třeba optimalizovat jejich dávkování.

Předmětem mé habilitační práce bylo studium variability ve farmakokinetice vybraných léčiv, hledání prediktorů farmakokinetických parametrů a možností jejich využití v optimalizaci farmakoterapie.

V rámci tohoto studia jsme prokázali význam podání nasycovací dávky u pacientů léčených vankomycinem jak v kontinuálním, tak intermitentním dávkovacím režimu, vyvinuli jsme nomogramy pro odhad optimálního intervalu mezi dávkami amikacinu a vankomycinu a pro odhad optimální udržovací denní dávky kontinuálně podávaného vankomycinu pomocí aktuálně doporučené CKD-EPI rovnice. Současně jsme prokázali superioritu této rovnice při optimalizaci dávkování renálně eliminovaných léčiv, ale také že klinické zkušenosti s dávkováním léčiv podle dříve používané rovnice dle Cockrofta-Gaulta mohou být extrapolovány na CKD-EPI rovnici. Dále jsme navrhli nomogram pro dávkování ciprofloxacinu na základě renálních funkcí pacienta a minimální inhibiční koncentrace.

Pro pediatrickou populaci jsme pak navrhli optimalizaci terapie vankomycinem a fenobarbitalem. Vyvinuli jsme dávkovací nomogramy pro odečet optimální nasycovací i denní udržovací dávky vankomycinu u novorozenců a kojenců podle jejich aktuální tělesné hmotnosti, která vykazovala v obou kohortách nejlepší predikční schopnost. Aktuální tělesná hmotnost se ukázala být nejsilnějším prediktorem farmakokinetických parametrů také v případě fenobarbitalu podávaného asfyktickým novorozencům. Na základě nalezených vztahů jsme doporučili optimální dávkování. U dětí na ECMO podpoře jsme pozorovali signifikantně vyšší clearance fenobarbitalu, čemuž odpovídá i vyšší navržená udržovací denní dávka. Naproti tomu jsme ale u asfyktických novorozenců nepozorovali žádný vliv běžně užívané komedikace na farmakokinetické parametry fenobarbitalu.

Jako první jsme v literatuře popsali farmakokinetiku levobupivakainu po subpleurálním podání u dospělých pacientů, změny farmakokinetiky sufentanylu u novorozence během ECMO podpory, či konkomitantní vliv hypotermie a tíže asfyxie na redukcí clearance fenobarbitalu u asfyktických novorozenců. Dále jsme navrhli inovativní přístup v hodnocení compliance pacientů k antihypertenzní medikaci, kdy změřené sérové koncentrace léku byly pomocí principů terapeutického monitorování léčiv zasazeny do kontextu užívaných dávek a demografické/klinické charakteristiky konkrétního pacienta.

Vybrané publikace k tématu habilitační přednášky:

1. Šíma M, Michaličková D, Ryšánek P, Cihlářová P, Kuchař M, Lžičařová D, Beroušek J, Hartinger JM, Vymazal T, Slanař O. No Time Dependence of Ciprofloxacin Pharmacokinetics in Critically Ill Adults: Comparison of Individual and Population Analyses. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8):1156. (*IF*₂₀₂₀ = 6,321; *Q1*)
2. Šíma M, Michaličková D, Slanař O. What Is the Best Predictor of Phenobarbital Pharmacokinetics to Use for Initial Dosing in Neonates? *Pharmaceutics*. 2021; 13(3):301. (*IF*₂₀₂₀ = 6,321; *Q1*)
3. 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):1095-1100. (*IF*₂₀₁₇ = 1,508; *Q4*)