

Modelování a optimalizovaná farmakoterapie

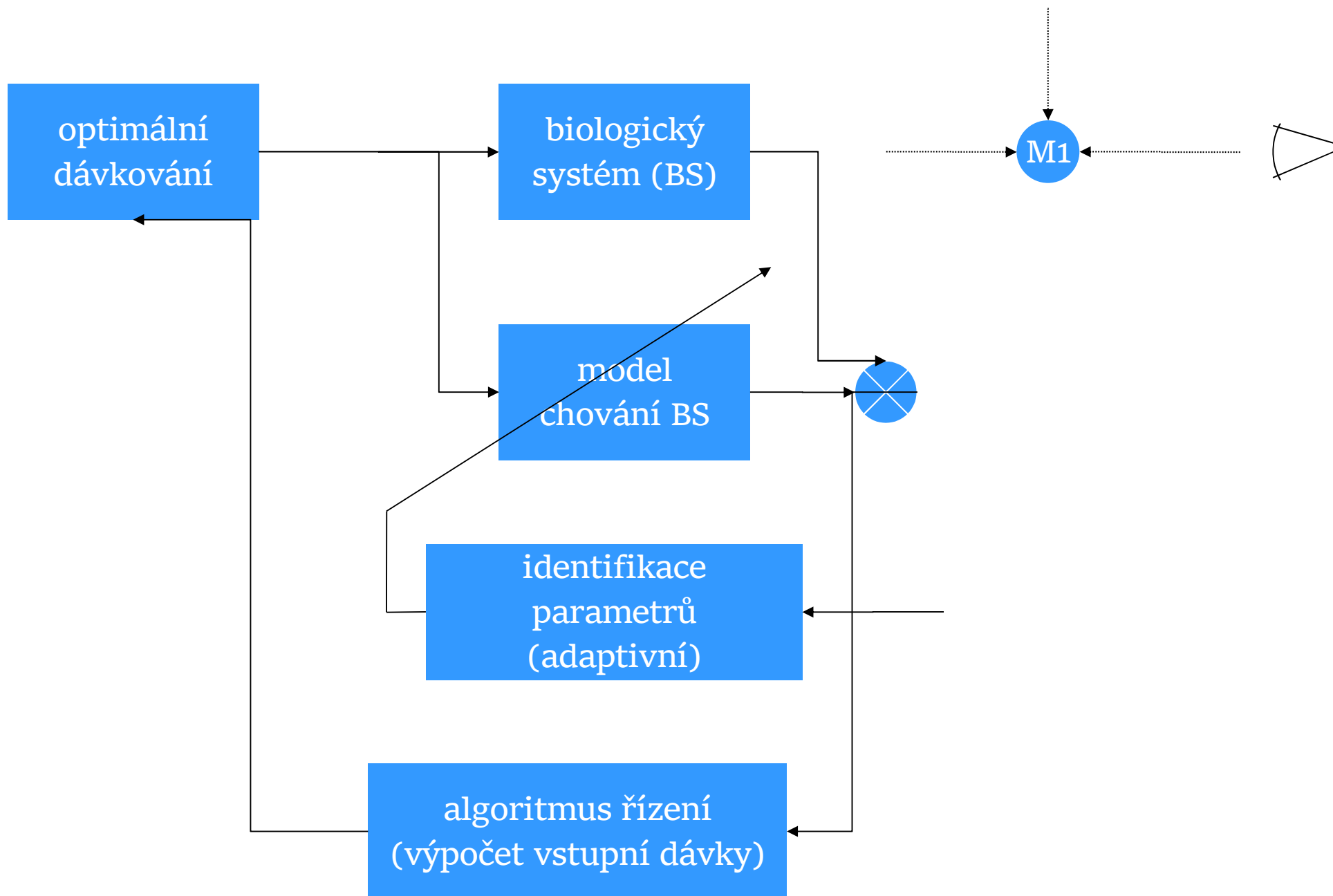
Ing. Jiří Potůček, CSc. (Mediware a.s.)

Historie v ČR

- 80. léta: IKEM – transplantační program – imunosupresiva
- prof. Weiser: produkty vláknitých hub jako insekticidy
- V. Mařha: **cyklosporin A** (produkt *Tolypocladium inflatum*)
- A. Jegorov: potvrzení shodné chemické struktury CsA
- Galena (dnes Teva Pharmaceutical Industries Ltd.): výroba 1. **generického CsA**

- CsA: bez nežádoucích účinků na krevtvorbu, třeba **optimální dávkování** kvůli renální a hepatální toxicitě

Optimální farmakoterapie z hlediska teorie řízení



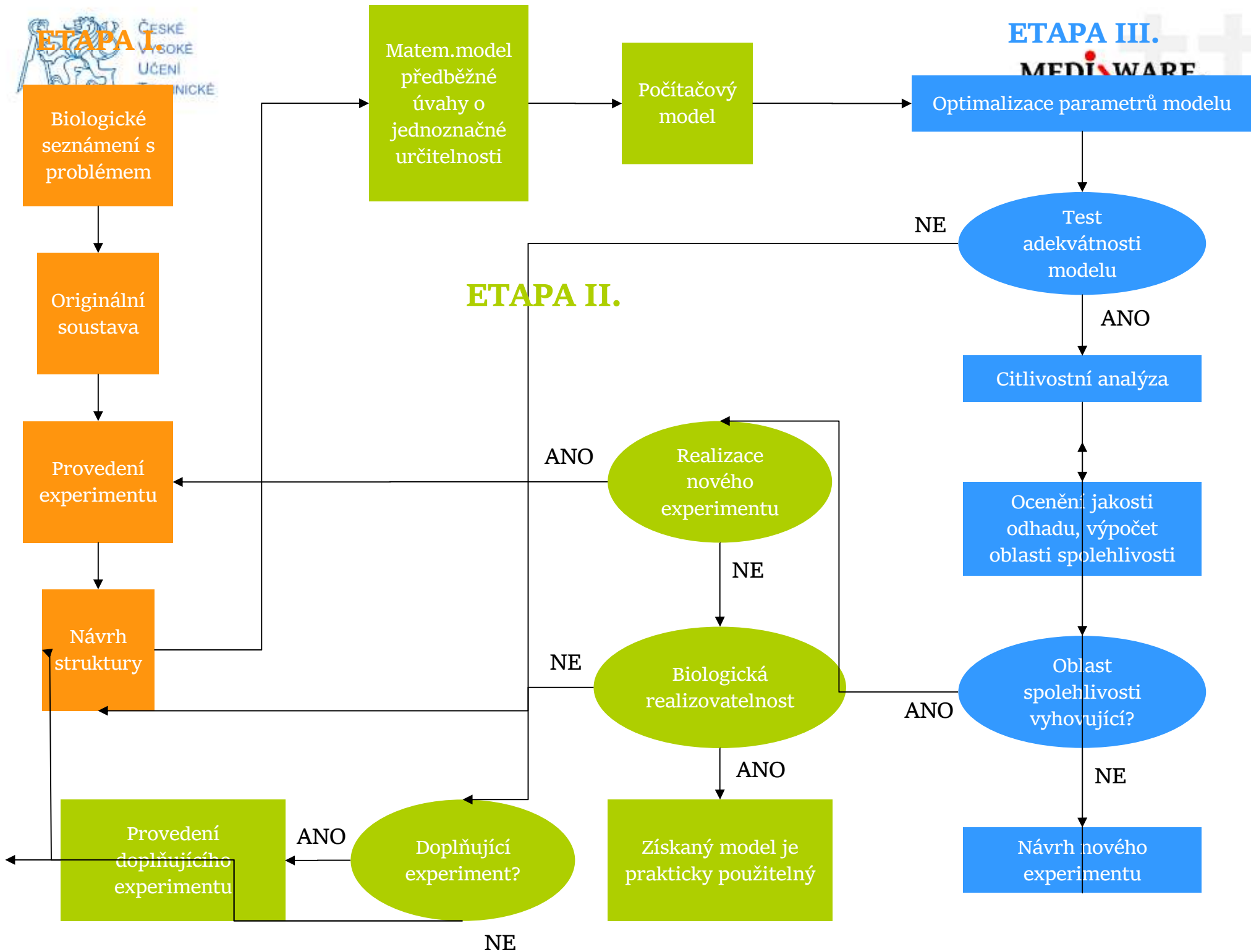
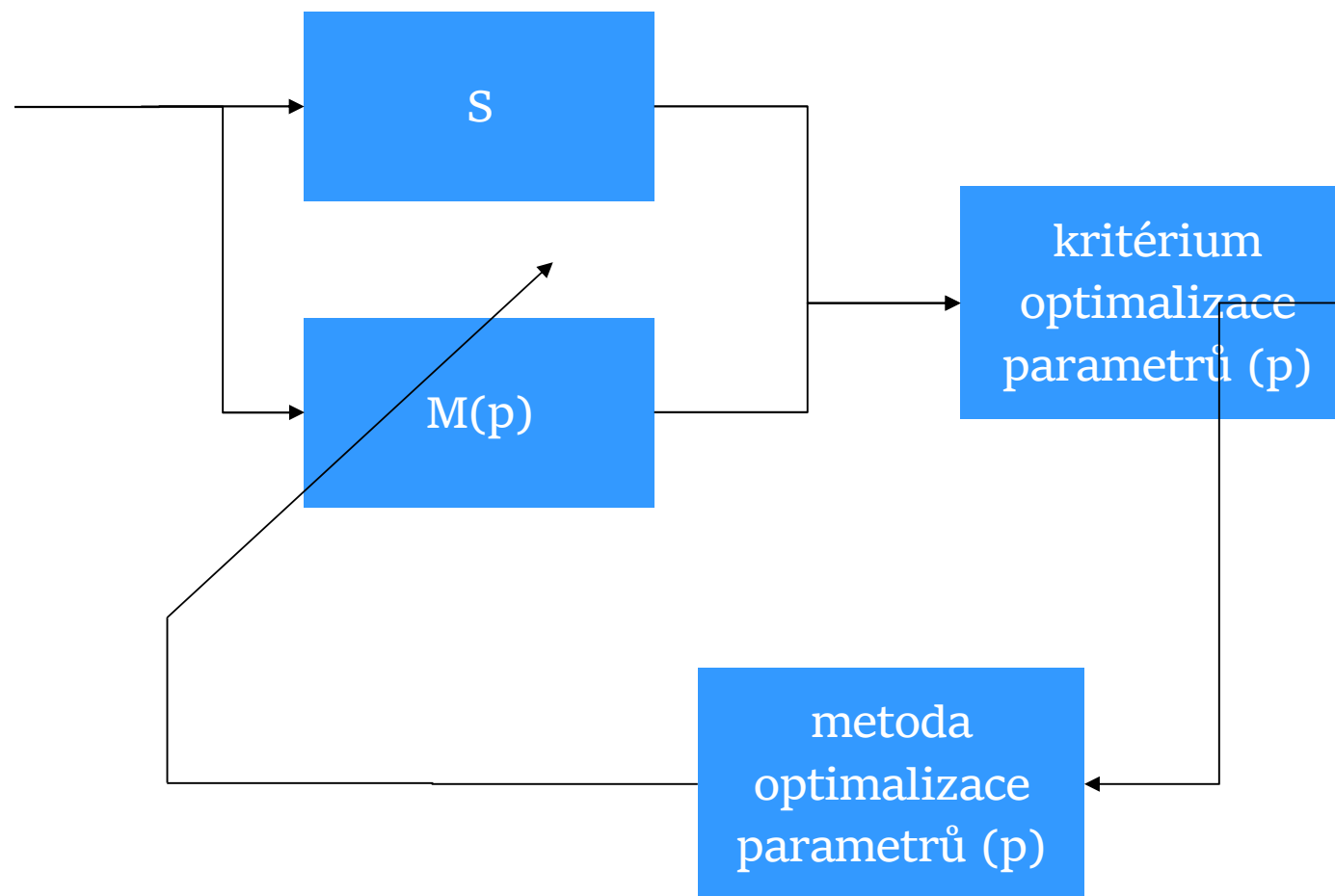
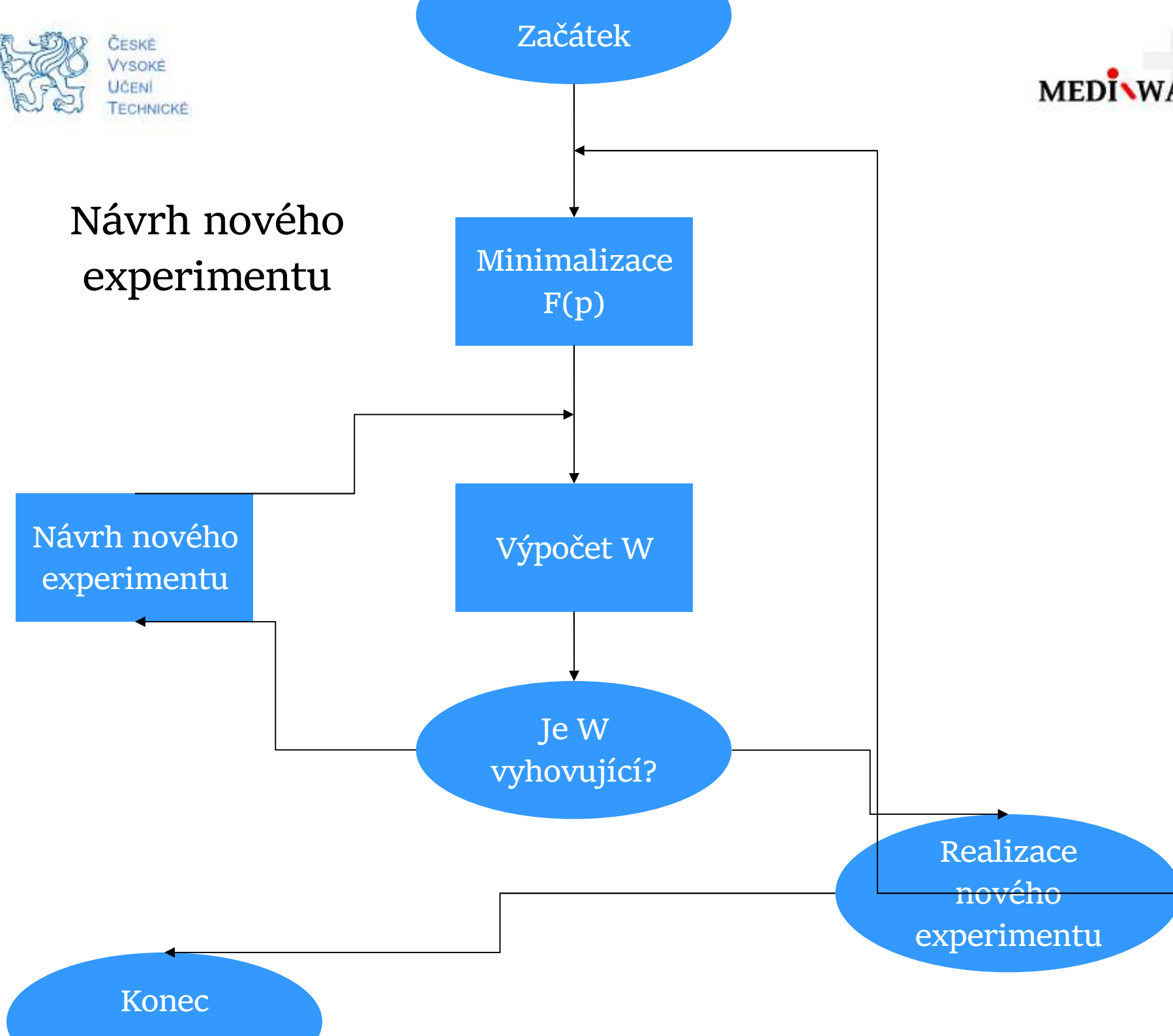


Schéma optimalizace parametrů modelu



Návrh nového experimentu



Konec

Realizace
nového
experimentu

Návrh nového
experimentu

Výpočet W

Minimalizace
F(p)

Začátek

Farmakokinetika

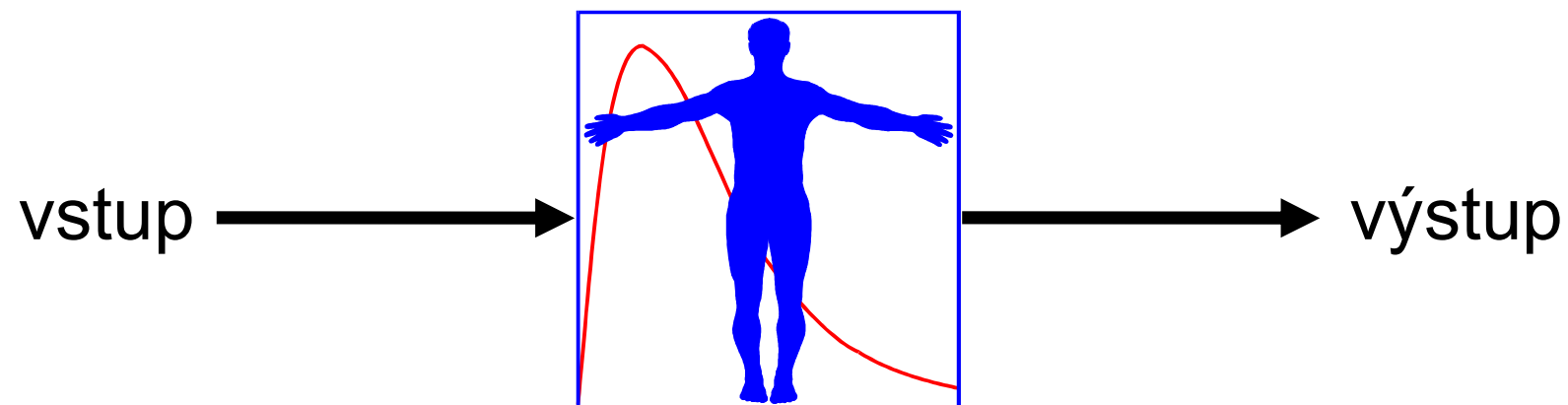
Farmakokinetika je odvětví farmakologie, které se věnuje studiu časových průběhů koncentrací látek a jejich vztahu k organismu nebo jinému systému. V praxi se tato disciplína zabývá kinetikou léků a jejich směsí a sloučenin v organismu (živiny, metabolity, endogenní hormony, toxiny apod.).

Farmakodynamika vyjadřuje, jak lék na organismus působí a *farmakokinetika* řeší, jak organismus s lékem nakládá.

Základní koncept 1



Základní koncept 2



Farmakokinetické procesy

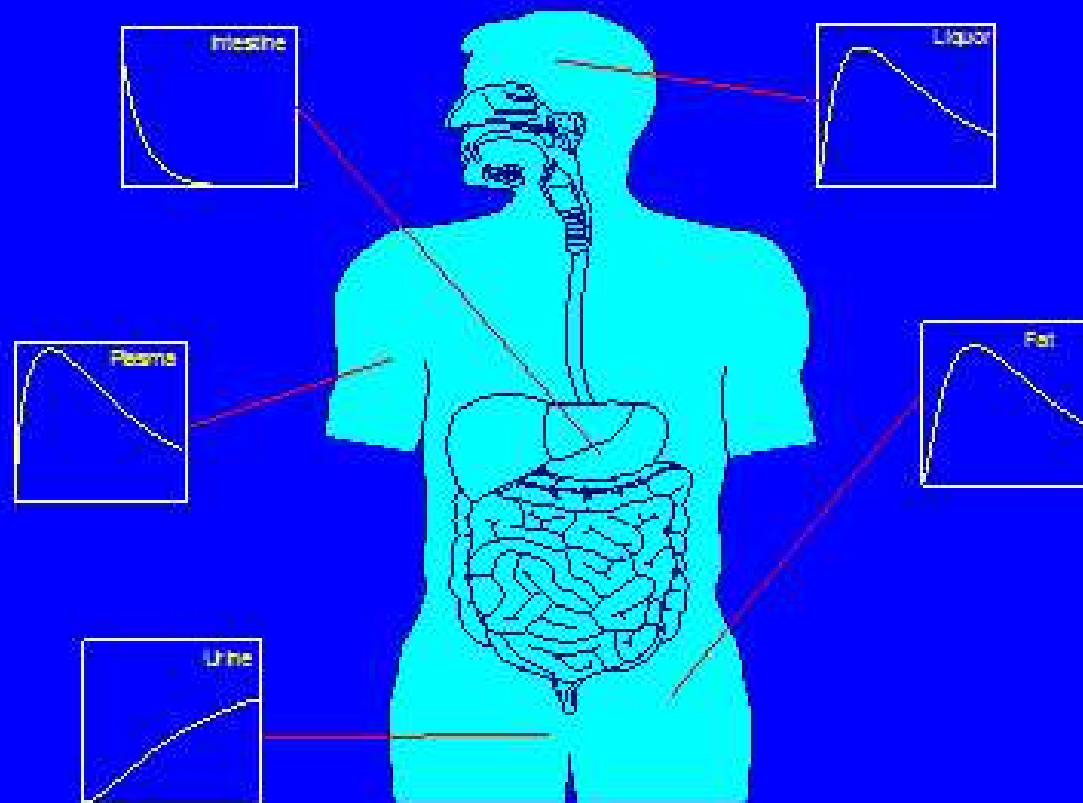
- Vstup (podání léku)
 - injekce
 - infuze
 - absorpce

- Distribuce (mix)

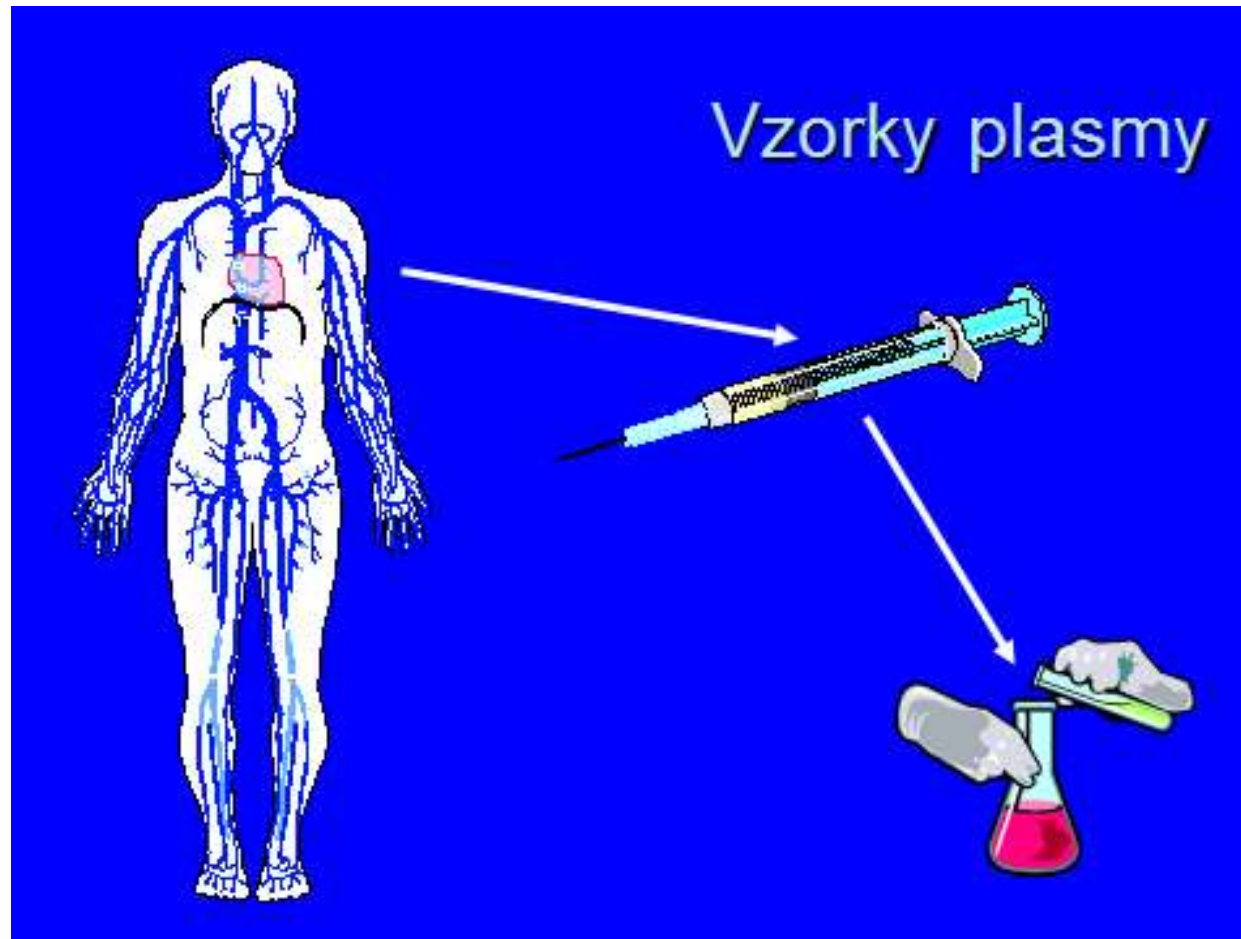
- Výstup (eliminace)
 - vylučování
 - metabolismus
 - dialýza

Farmakokinetické procesy

Farmakokinetické procesy



Vzorky plasmy



Typické plasmatické tvary

Injekce

Infuse

Absorpce

Eliminace – vylučování

Vícenásobný vstup

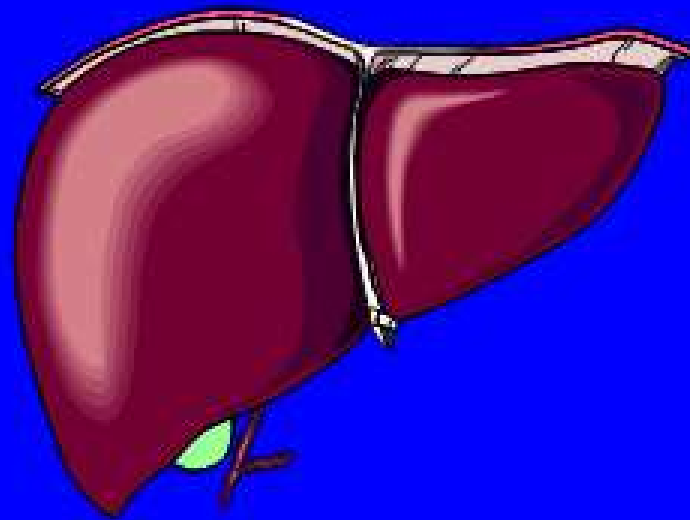
Distribuce

Ustálený stav (Steady State) – Vstup = Výstup

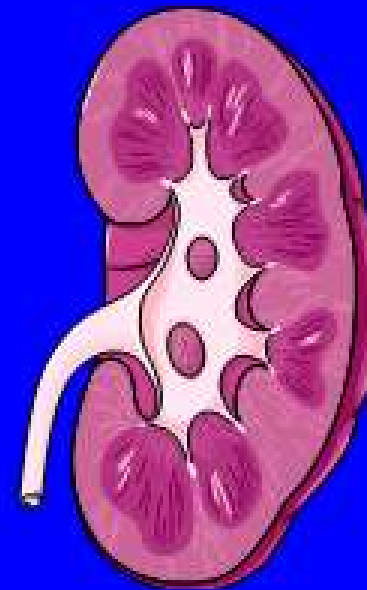
Infuse (krátká, střední, dlouhá)

Fyziologický model vylučování

Fyziologický model vylučování



Játra (metabolismus)



Ledviny (vylučování)

Organ clearance (očištění organismu)

Clearance, CL (L/h) léku je definována jako objem plasmy, které je kompletně vyčištěno organismem za jednotku času. CL je virtuální objem.

Clearance, CL (L/h) léku reprezentuje objem plasmy, který může být (hypoteticky) vrácen do cirkulace kompletně očištěn od léku (za jednotku času).

$$CL = k \cdot V$$

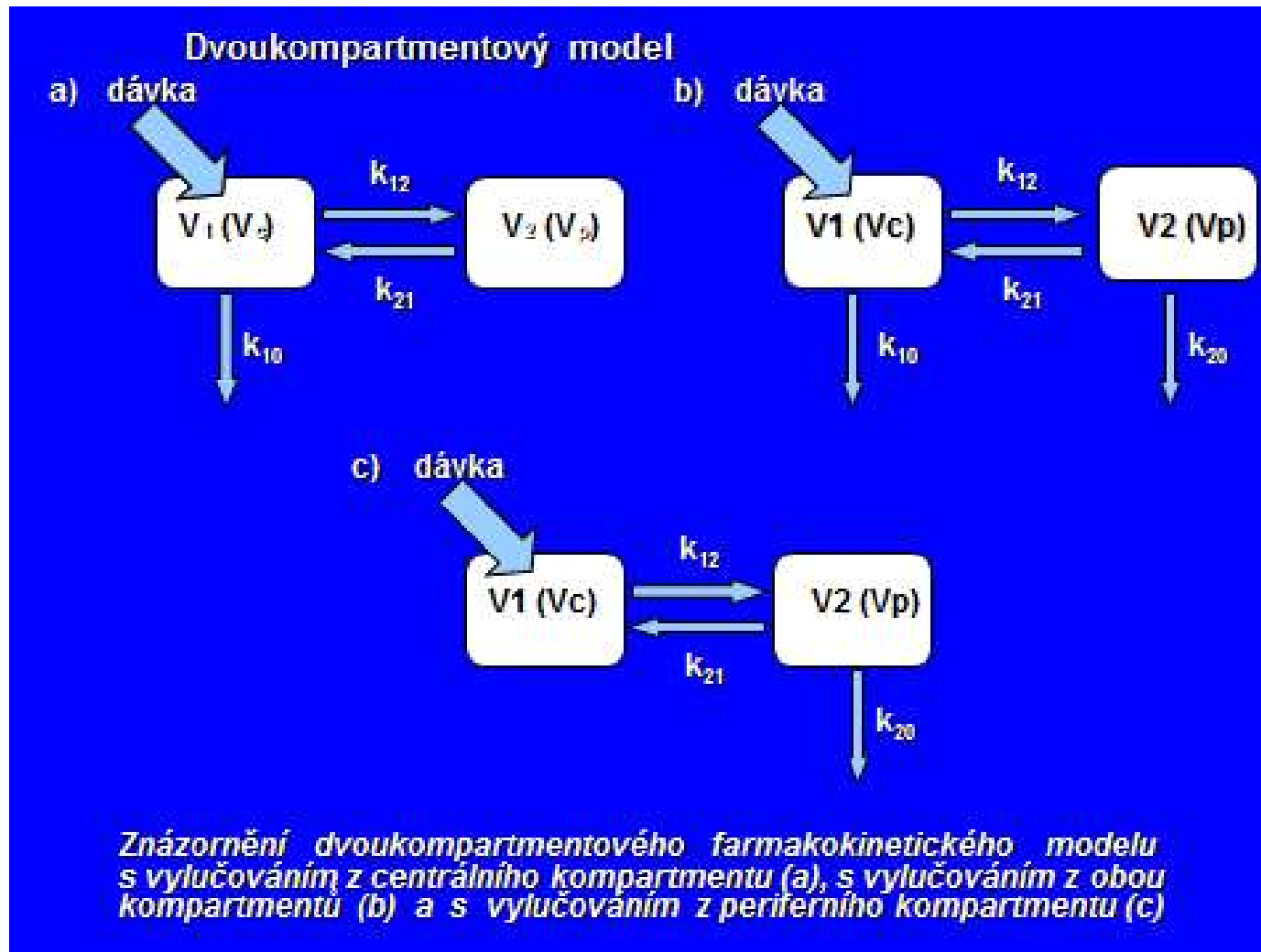
Jednokompartmentový model

Jednokompartmentový model



Znázornění jednokompartmentového farmakokinetického modelu po intravenózním podání (a) a po extravaskulárním podání, s fází absorpce léčiva do centrálního kompartmentu (b)

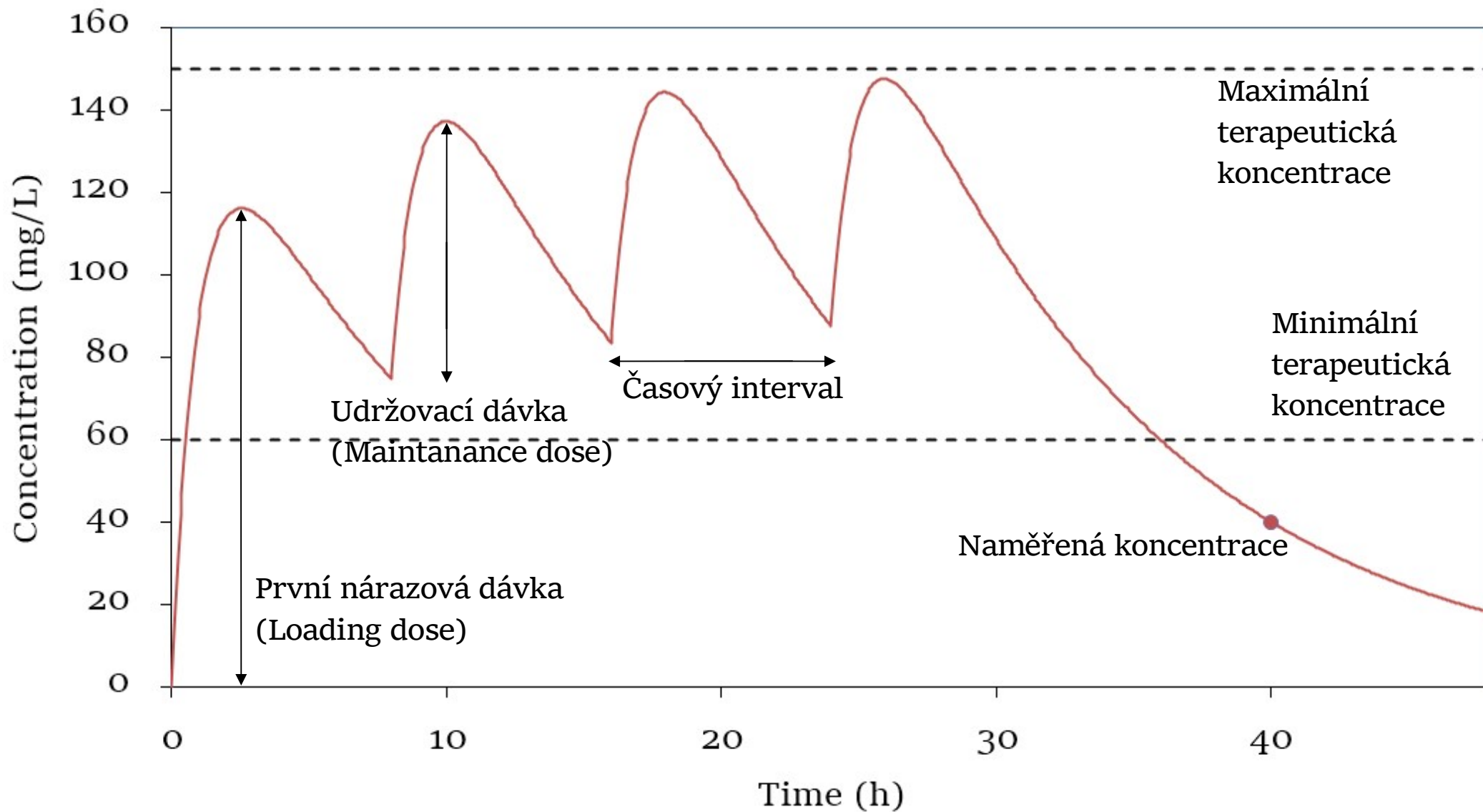
Dvoukompartmentový model



Vývoj optimální farmakoterapie

1982 – 1983 Organon (nyní součást Merck & Co., Inc.)

- experimentální metoda a počítačový program pro kompartmentové modely
 - snížení počtu nutných měření k určení parametrů modelu
 - využito pro vývoj nových kontraceptiv (Lyndavel, Marvelon, Mercilon) a antidepresiv (Tolvon, Remeron, Remeron SolTab)
- úspory 2 – 3 mil. € za vývoj 20 nových léčiv v 80. letech



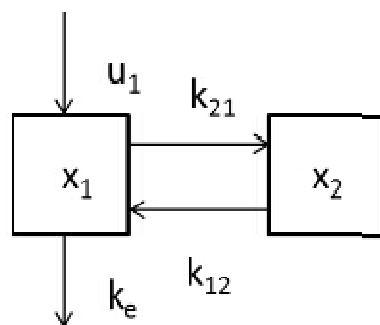
MwPharm

- klinický program pro TDM a optimální farmakoterapii
- obsahuje databázi ~ 300 léčiv s jejich PK parametry
- cílem je:
 - předcházet intoxikaci / poddávkování léčivy
 - redukce měření plasmatických hladin léčiva
 - zkrácení doby hospitalizace

zlepšování kvality a redukce nákladů na zdravotní péči

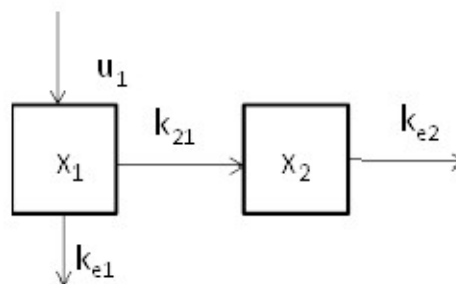
Úprava dávky léčivé látky podle rychlosti metabolismu

A,

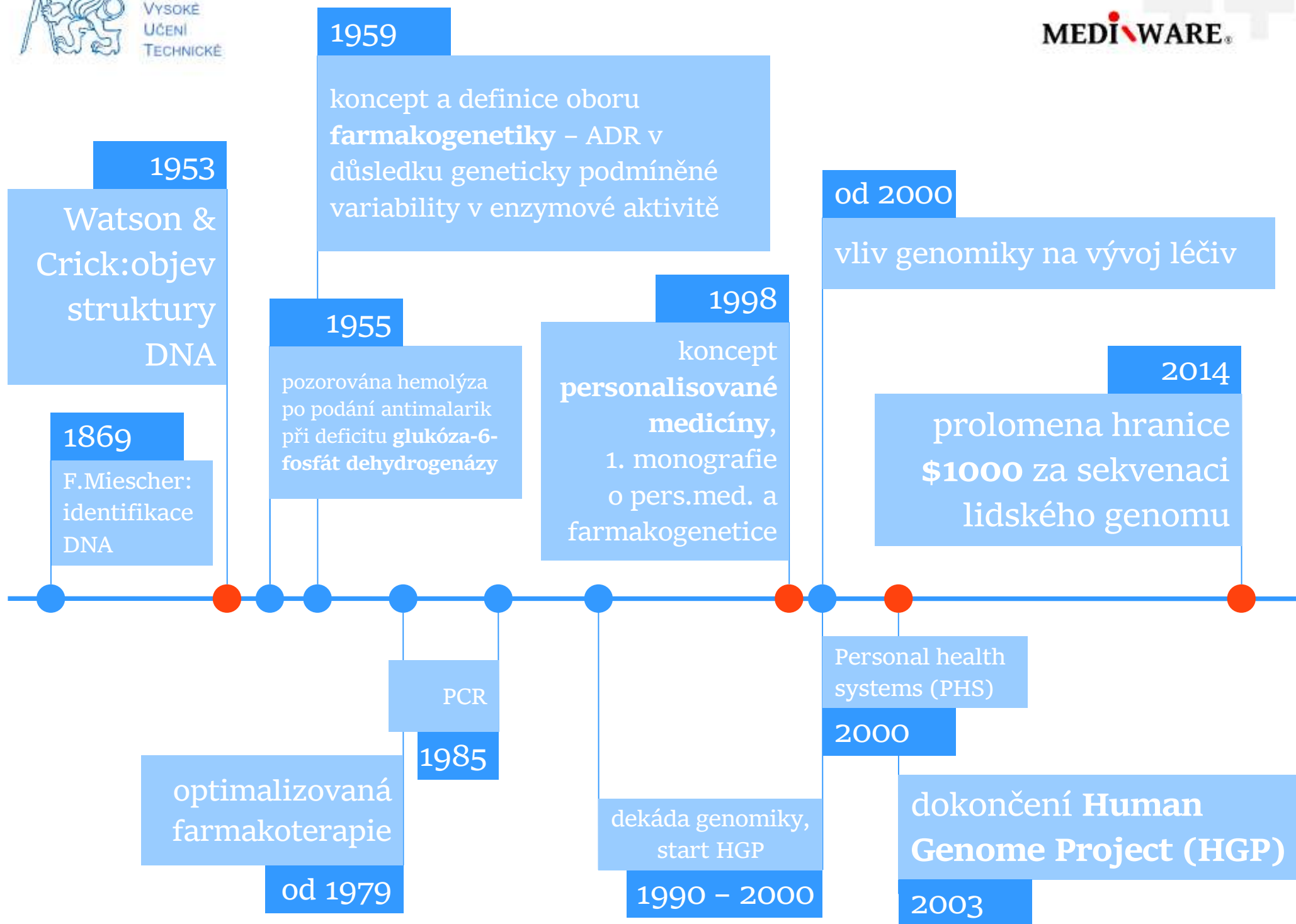


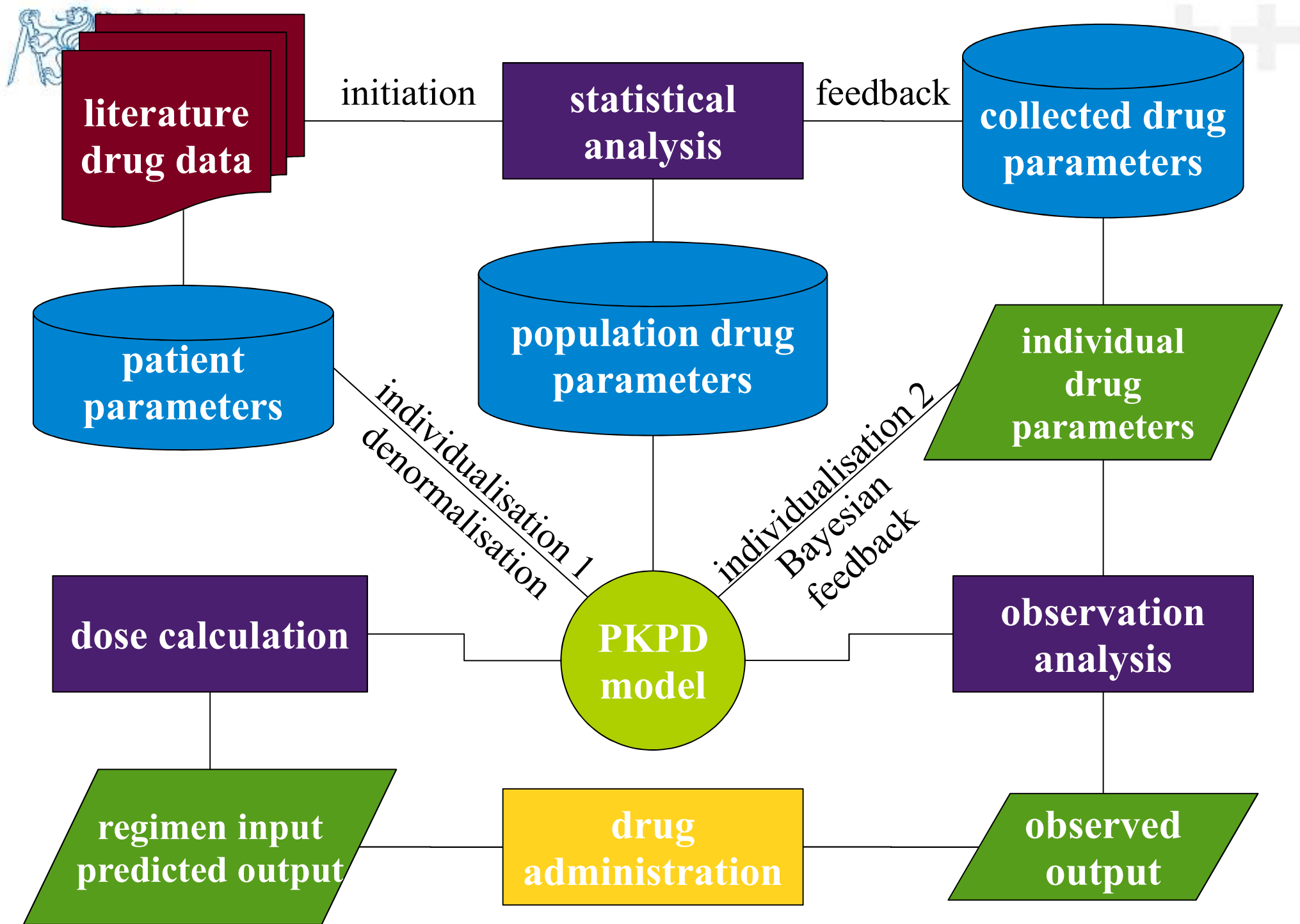
Obr. 34: Vylučování metabolitů do plasmy.

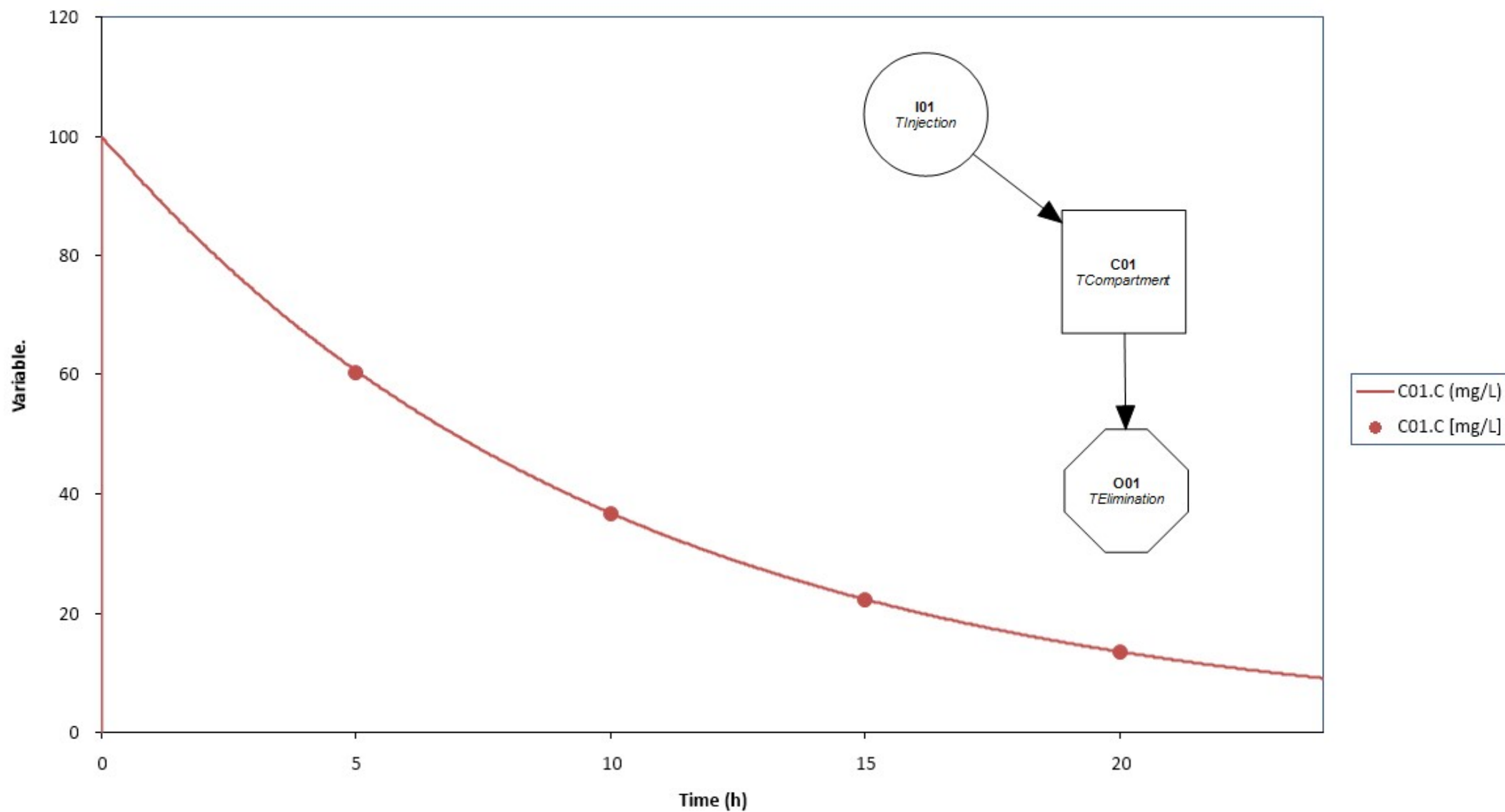
B,

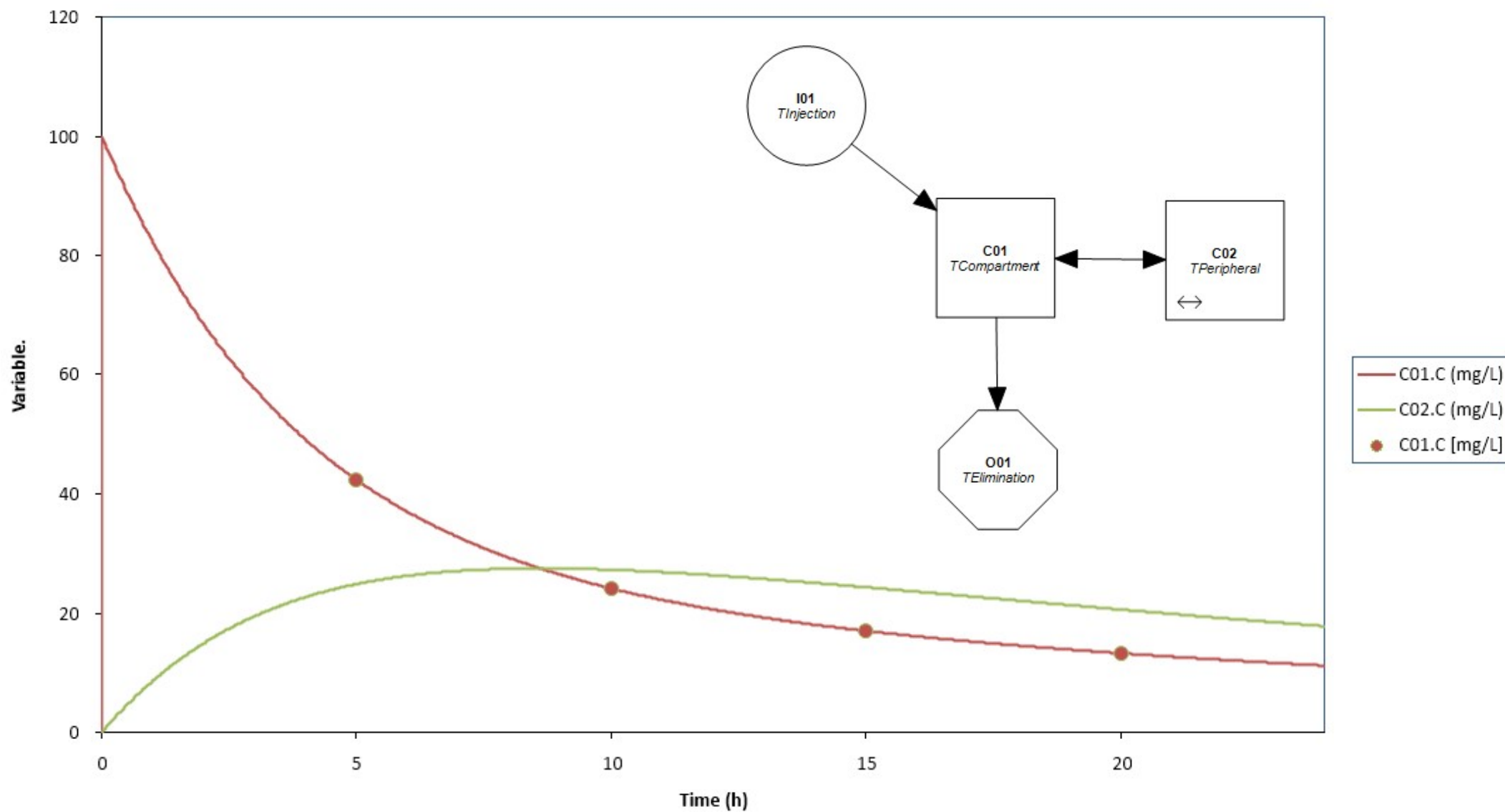


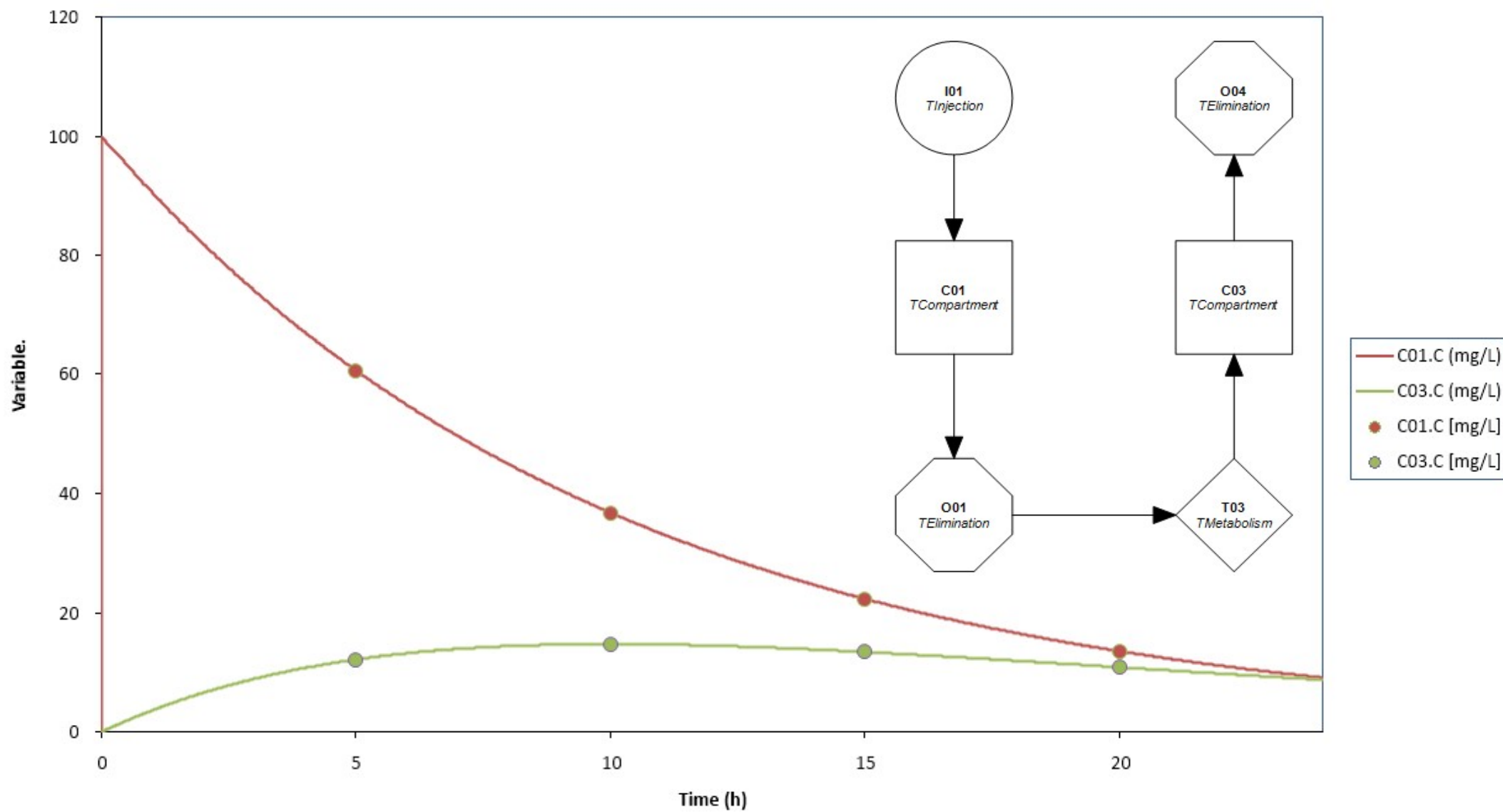
Obr. 35: Vylučování metabolitů žlučí, stolicí.

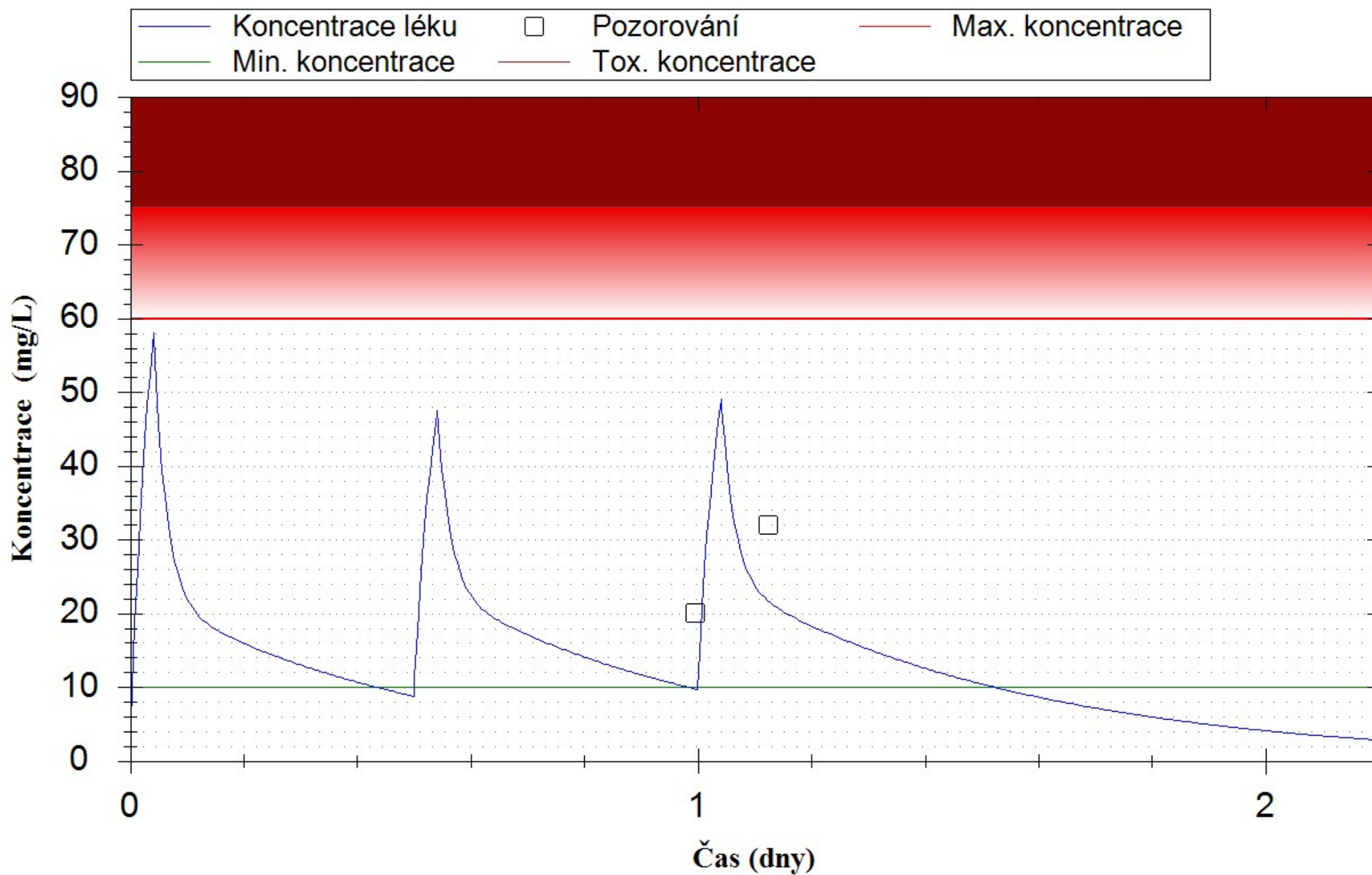


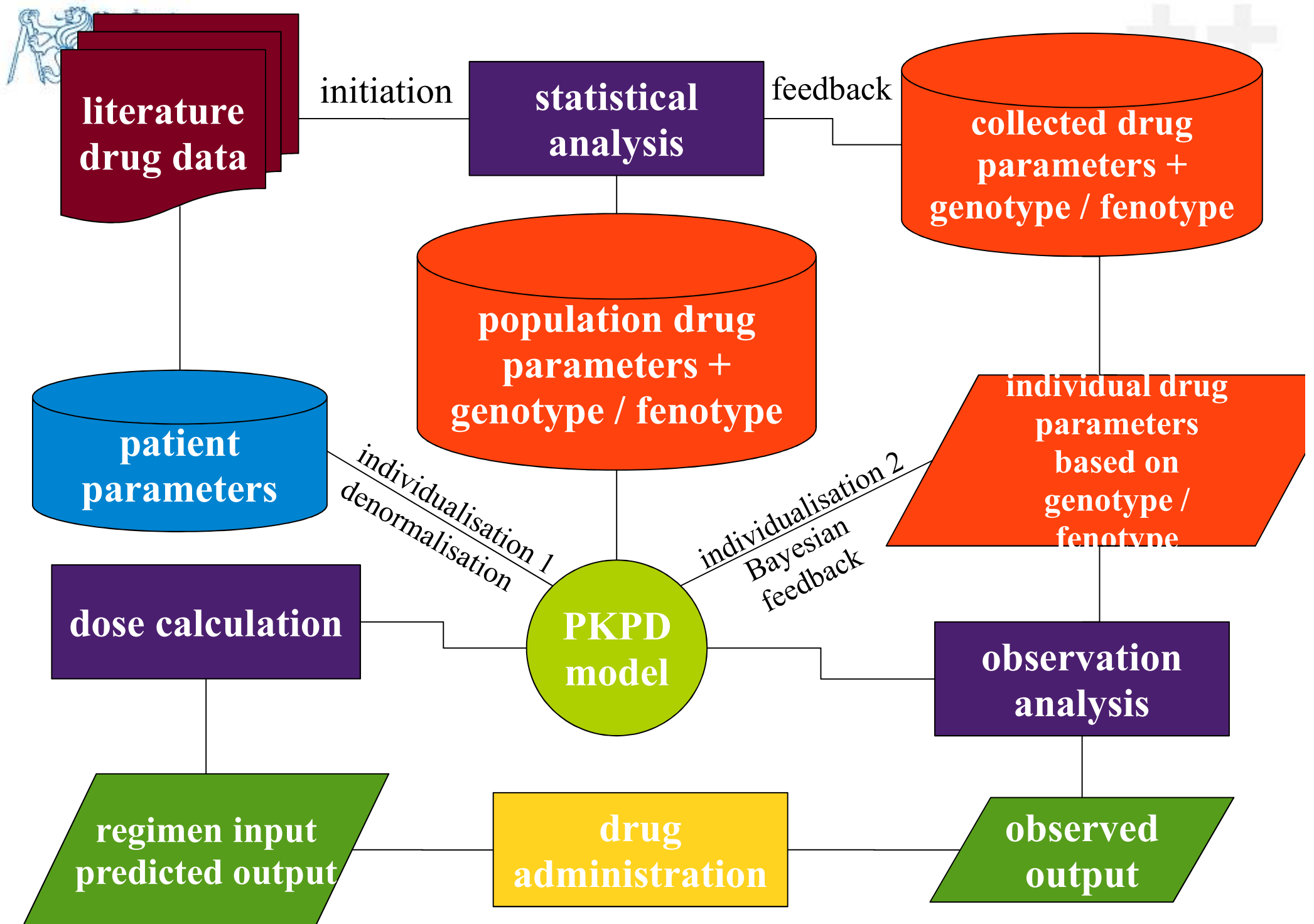


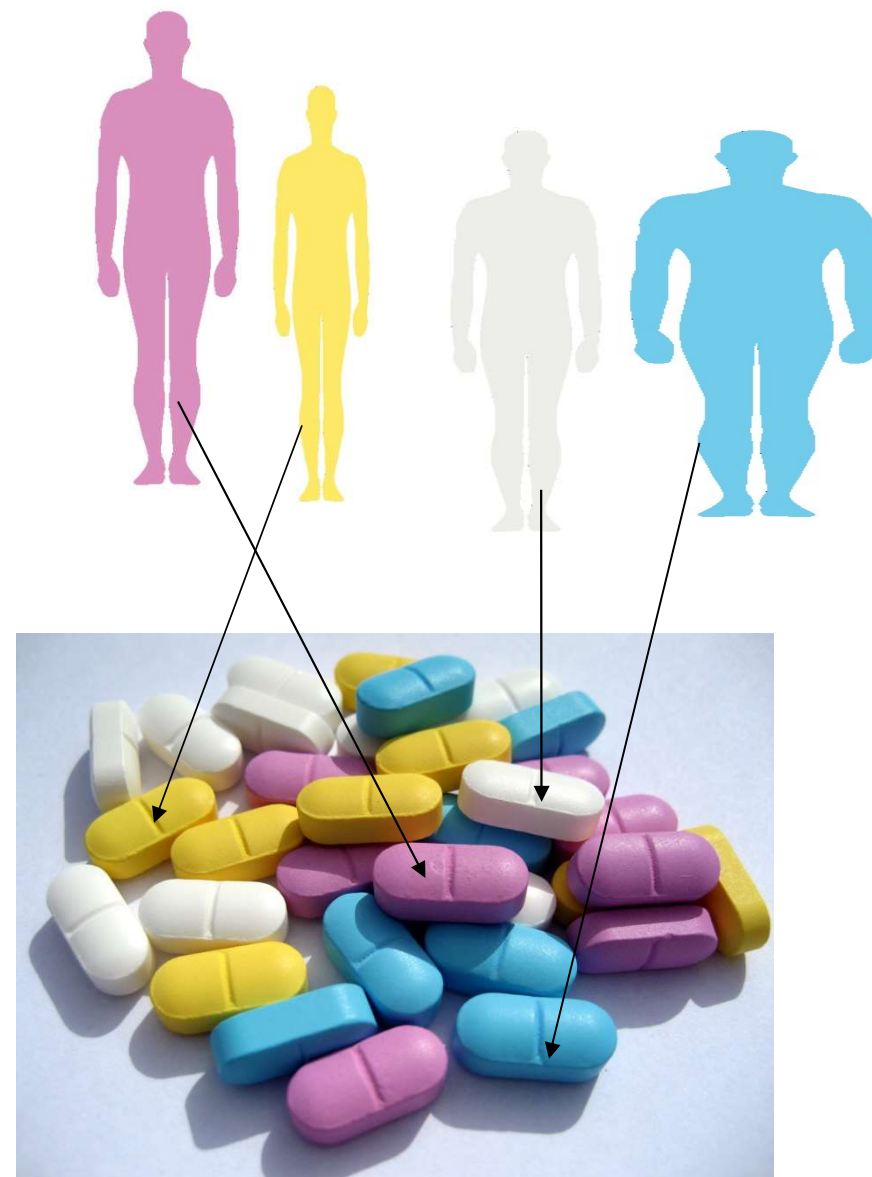












One Size Does Not Fit All

PERCENTAGE OF THE PATIENT POPULATION FOR WHICH A PARTICULAR DRUG IS INEFFECTIVE, ON AVERAGE

ANTI-DEPRESSANTS
(SSRIs)

38%



ASTHMA DRUGS

40%



DIABETES DRUGS

43%



ARTHRITIS DRUGS

50%



ALZHEIMER'S DRUGS

70%



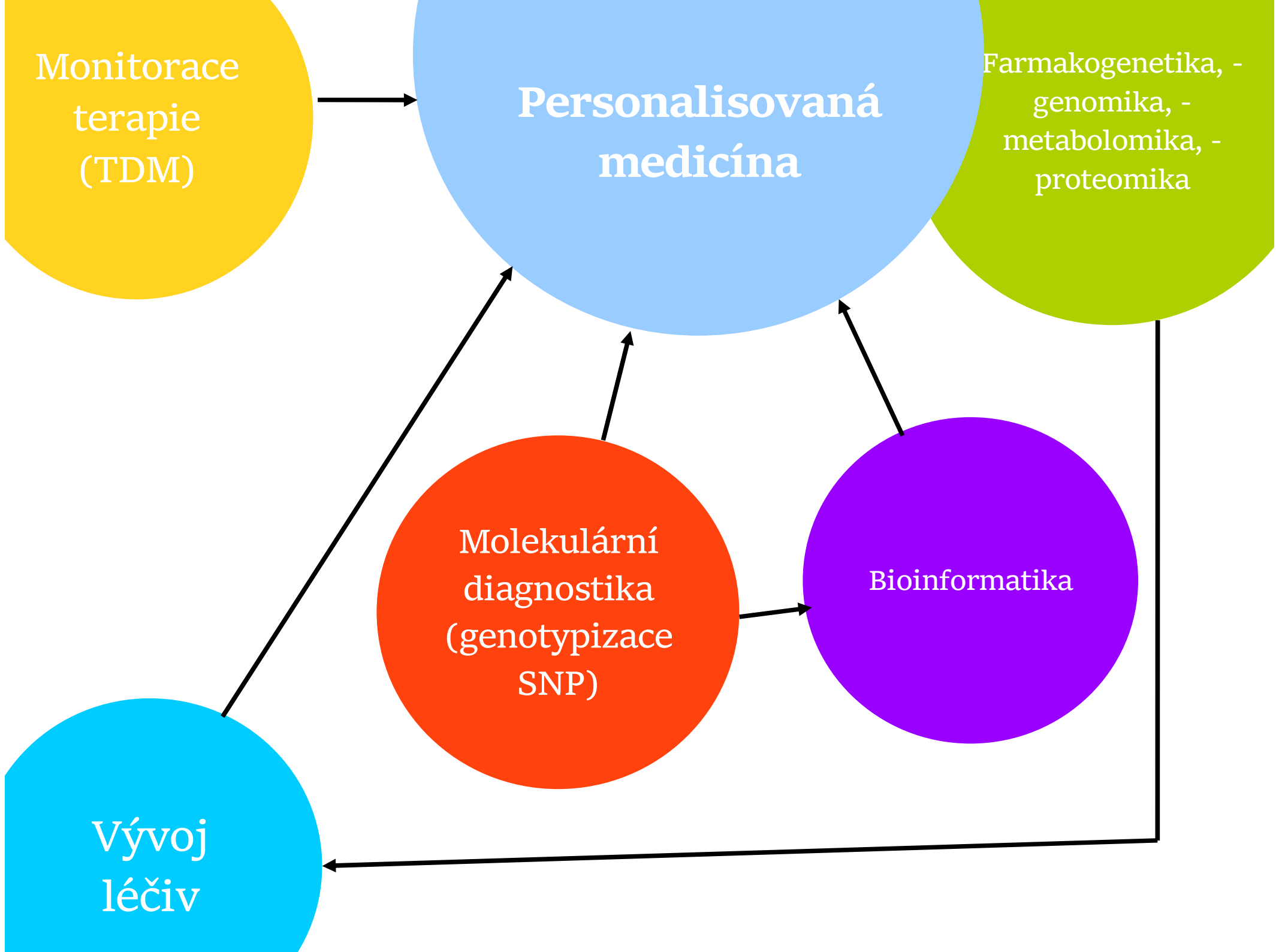
CANCER DRUGS

75%



Personalisovaná medicína

- aplikace genomických dat pacienta s cílem lepší zdravotní péče
- nejvhodnější specifická léčba (návrh léčby) pro pacienta na základě jeho genotypu/fenotypu
- cíle PM:
 - správné: léčivo, dávkování, pacient
 - vývoj efektivnějších léčiv s méně ADRs
 - účinnější a bezpečnější využití stávajících léčiv



Monitorace
terapie
(TDM)

Personalisovaná
medicína

Farmakogenetika, -
genomika, -
metabolomika, -
proteomika

Molekulární
diagnostika
(genotypizace
SNP)

Bioinformatika

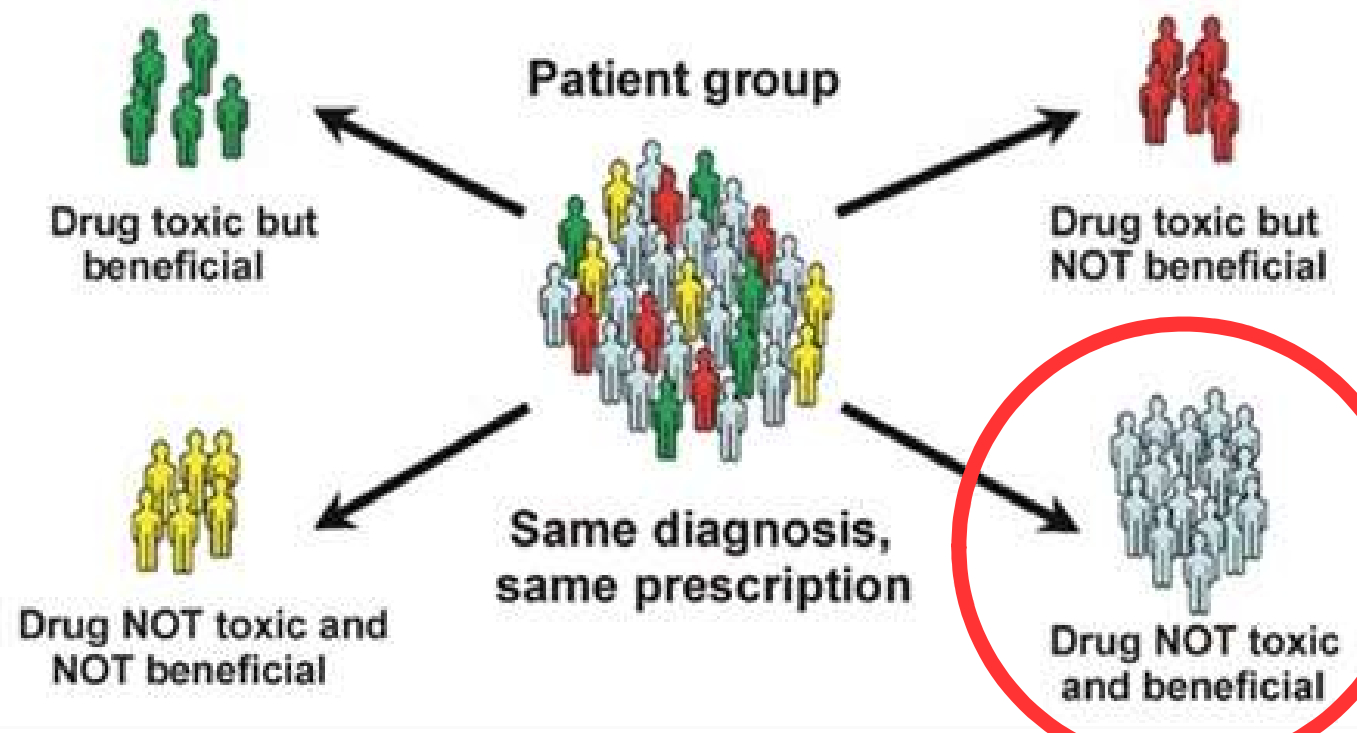
Vývoj
léčiv

Farmakogenetika

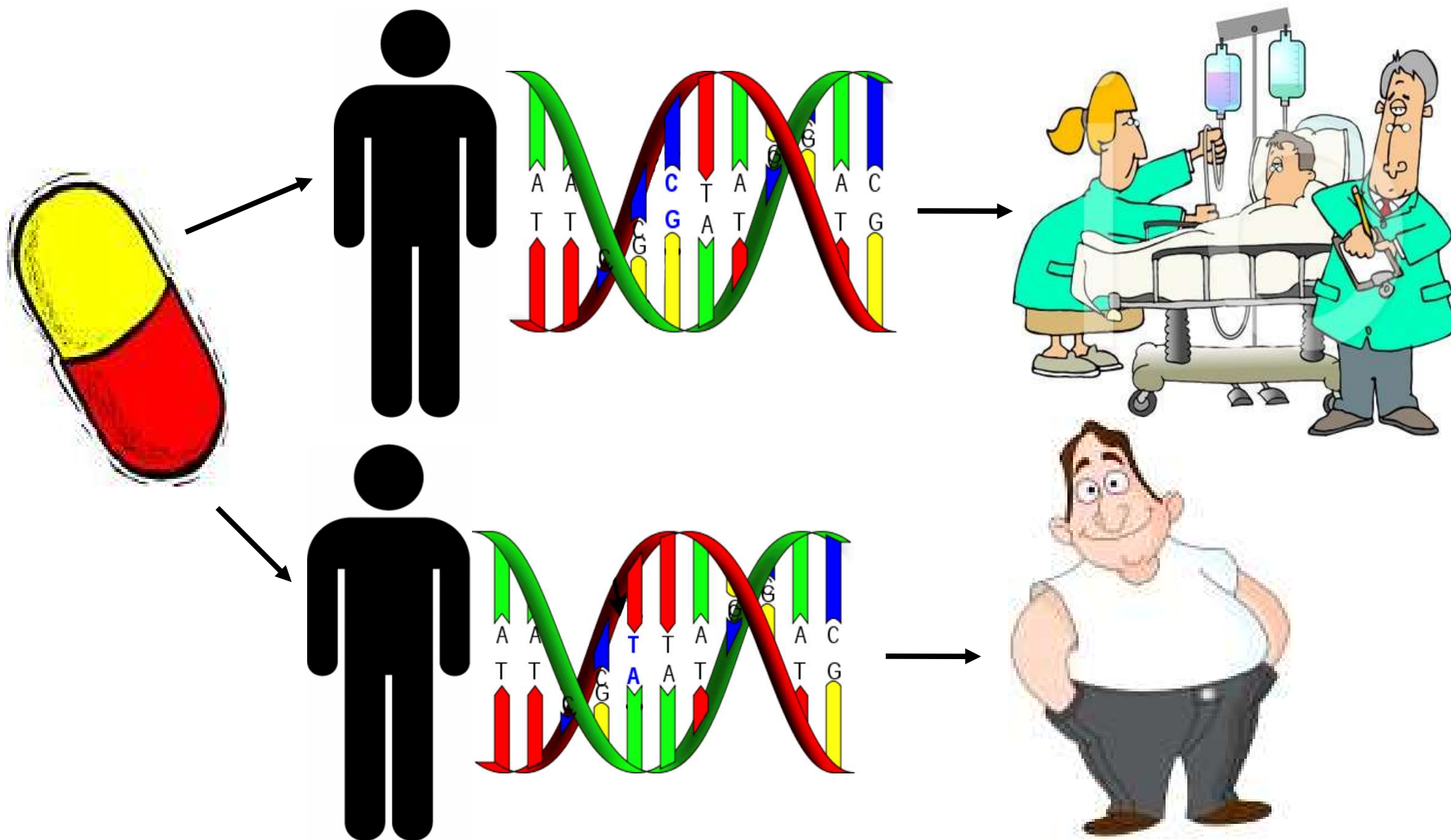
- rozdílné reakce na léčiva na základě genetických variací mezi jednotlivci:
 - genotyp jednovlivce ↔ schopnost metabolizovat exogenní látky
- genetika: 20 – 95 % variability v efektech léčiv
- enzymy, transportéry, receptory, iontové kanály

Farmakogenomika

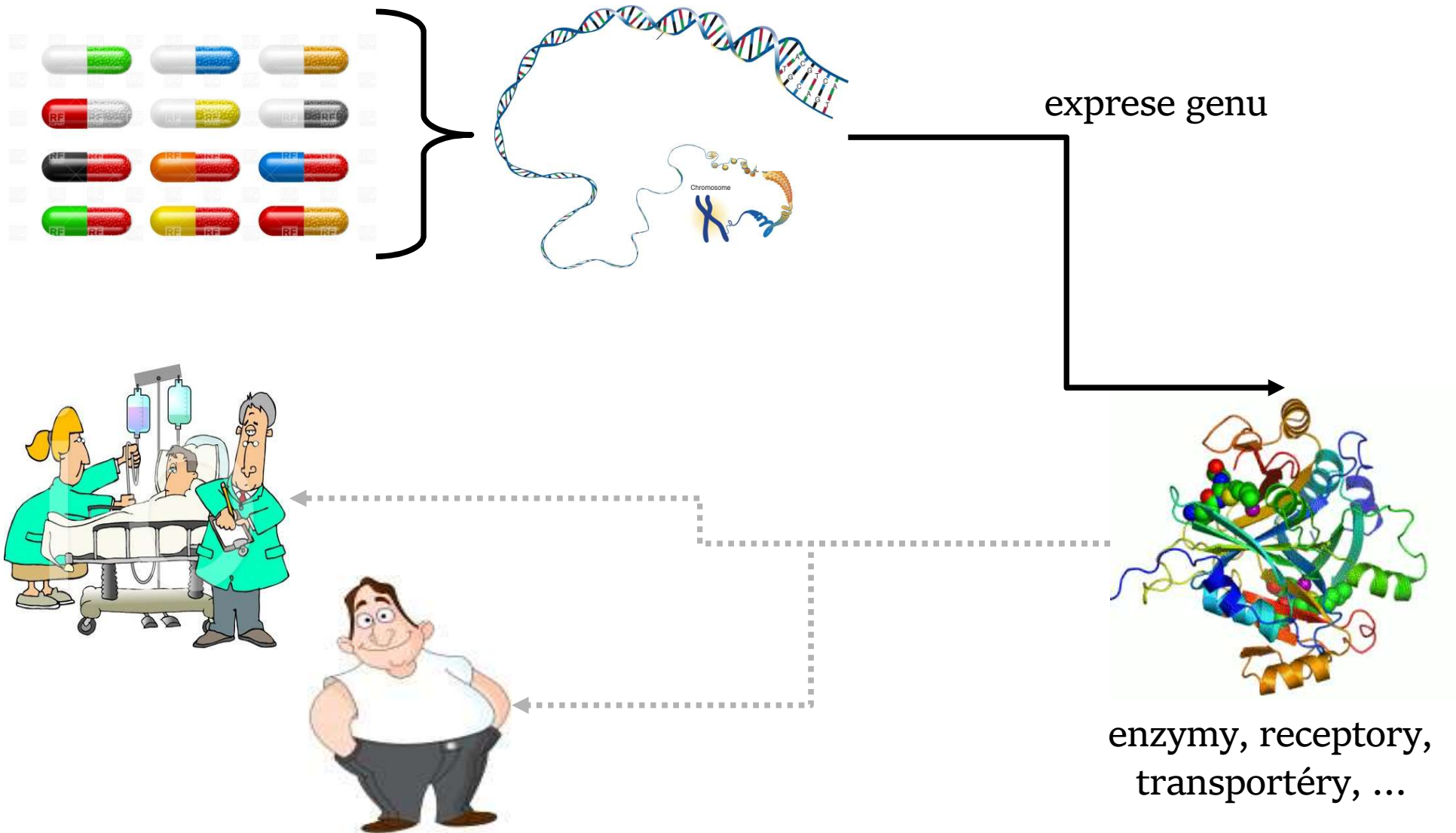
- aplikace genomiky na všechny fáze vývoje léčiv
 - bezpečnější a efektivnější léčiva
 - snaha odstranit „odhadování“ správného léčiva a dávky



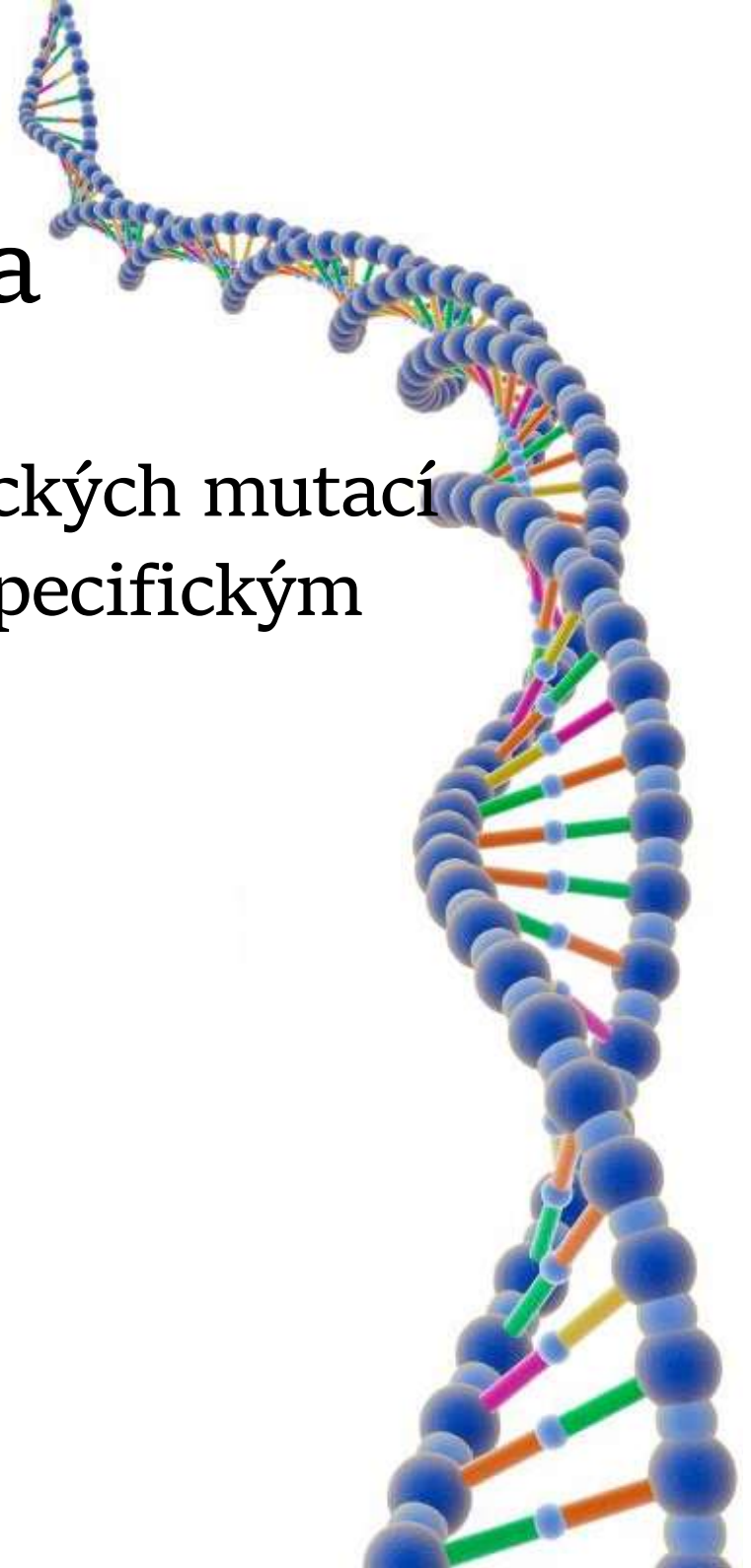
Farmakogenetika x farmakogenomika



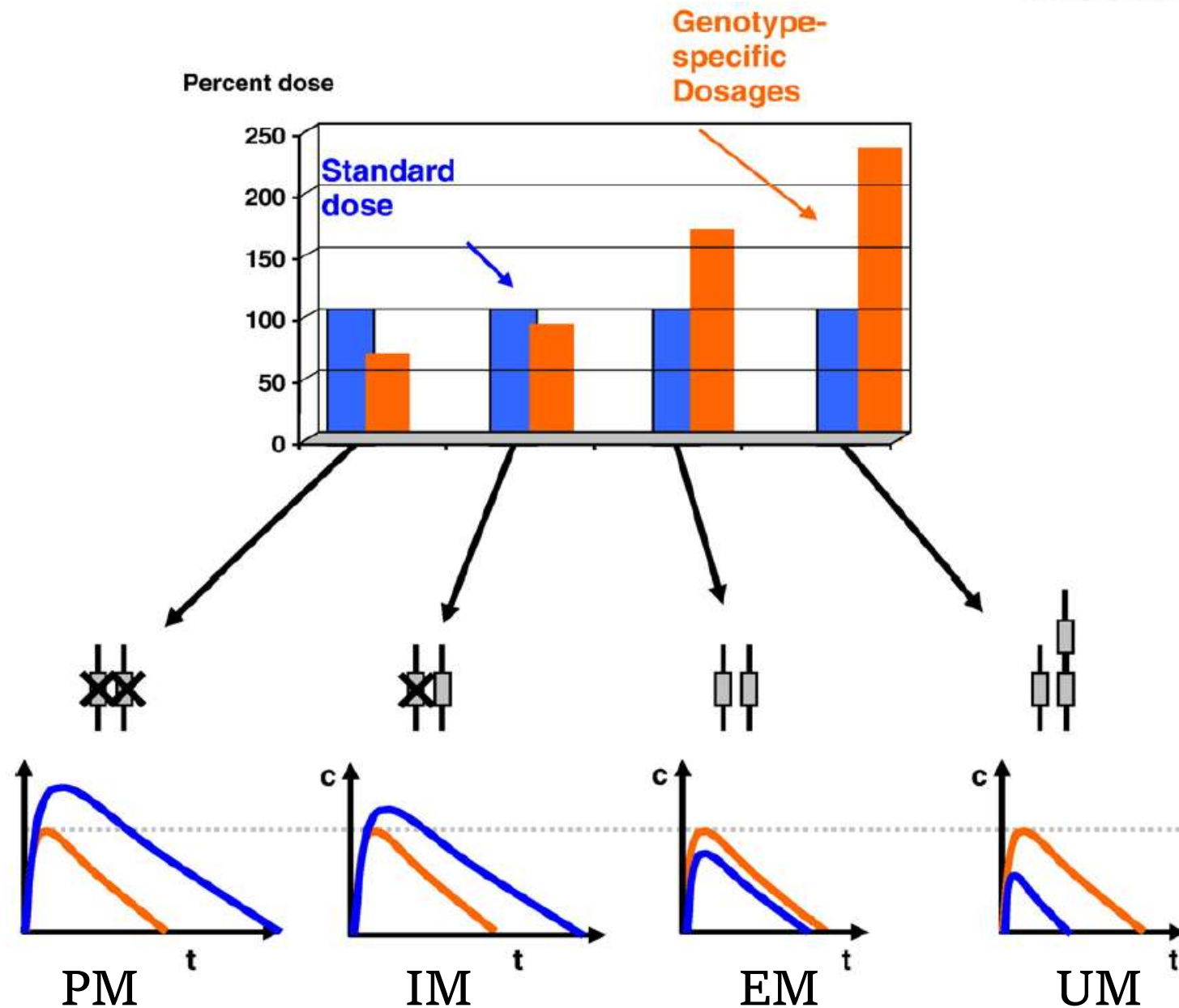
Farmakogenetika x farmakogenomika



Farmakogenetika



- **genotypizace** – identifikace genetických mutací podmiňujících vznik fenotypu se specifickým metabolismem
- 4 hlavní fenotypy
 - **EM** (extensive metabolizer)
 - **IM** (intermediate metabolizer)
 - **PM** (poor metabolizer)
 - **UM** (ultrarapid metabolizer)



Personalisovaná medicína v ČR

- TPMT – azathioprin
- CYP2C9 a VKORC1 – warfarin
- EGFR a KRAS – cetuximab, panitumumab
- CYP2D6 – tamoxifen
- HER-2 – trastuzumab
- CYP2C19 – klopidogrel

140

tolik léčiv má v SPC
farmakogenomické
informace
(FDA, 16.6.2014)

Současná databáze MwPharm

tramadol

- EM (CYP2D6*1/*1)
- IM (CYP2D6*1/*4)
- PM (CYP2D6*4/*4)

warfarin

- EM (CYP2C9*1/*1)
- IM (CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*3)
- PM (CYP2C9*2/*2, CYP2C9*3/*3)

hydralazine

- fast acetylator
- slow acetylator

isoniazid

- fast acetylator
- slow acetylator



Info	Pacient	Léčiva	Kinetika	Režim	Historie	Report	Nastavení	Editace léčiv
------	---------	--------	----------	-------	----------	--------	-----------	---------------

Filter :

pyridostigmine

pyrimethamine

tocainide

tolbutamide

tolmetin

tramadol

tramadol[extensive metabolizer, genotype: CYP2D6*1/*1]

tramadol[intermediate metabolizer, genotype: CYP2D6*1/*4]

tramadol[poor metabolizer, genotype: CYP2D6*4/*4]

triamterene

trimethoprim

tubocurarine

valproic acid

vancomycin

vancomycin (adult)

vancomycin (capd)

vancomycin (dialysis)

vancomycin (neonate)

vecuronium

verapamil

warfarin

warfarin[extensive metabolizer, genotype: CYP2C9*1/*1]

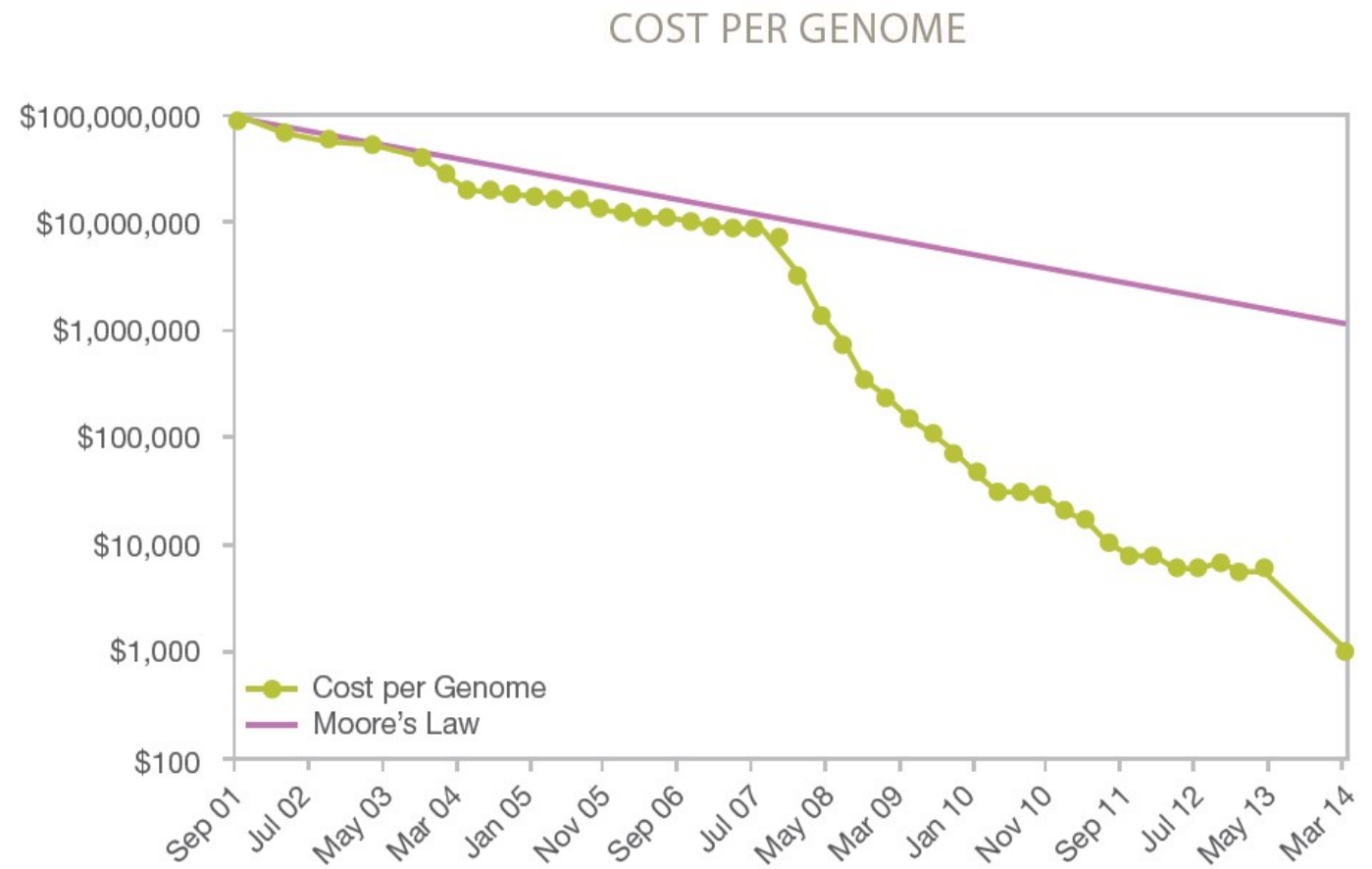
warfarin[intermediate metabolizer, genotype: CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*3]

warfarin[poor metabolizer, genotype: CYP2C9*2/*2, CYP2C9*3/*3]

zidovudine

Ekonomika PM

- snaha redukovat náklady za sekvenaci celého lidského genomu pod \$10000



Illumina HiSeqX Ten

- sekvenace celého lidského genomu za méně než \$1000
- ~ 600 GB dat denně z jednoho sekvenátoru
- sada 10 sekvenátorů za \$10,000,000



Ekonomika PM

**\$ 800
milionů**

vývoj, klinické
testování a uvedení
nového léčiva na trh

→ aplikace farmakogenomických
dat: bezpečnější a cílenější testy
léčiv, méně pacientů, kratší
doba

→ redukce nákladů na vývoj
nových léčiv

2 miliony

ADR ročně v USA

\$ 25 miliard

na léčbu ADR

genotypizace
pomocí
AmpliChip
CYP450:

redukce
nákladů na
léčbu ve
44%
případů

snížení
incidence
ADR o
10-15%

potenciál
zlepšit
efektivitu
10-20%
farmakoterapií



Ekonomika PM – příklad:

redukce nákladů po genotypizaci CYP2C9 při terapii warfarinem

prevence
1 závažného
krvácení ve
screeningu každých
44 pacientů (\$135 /
vyšetření)

náklady na
screening \$6,000 ~
náklady na 1
závažné krvácení

→ **neutrální
ekonomický
výsledek, nicméně
signifikantní
zlepšení výsledků
pacientů**



17.000

tolika mozkovým mrtvicím by
šlo každý rok předejít, pokud
by genetické testy používali ke
stanovení správné dávky
warfarinu

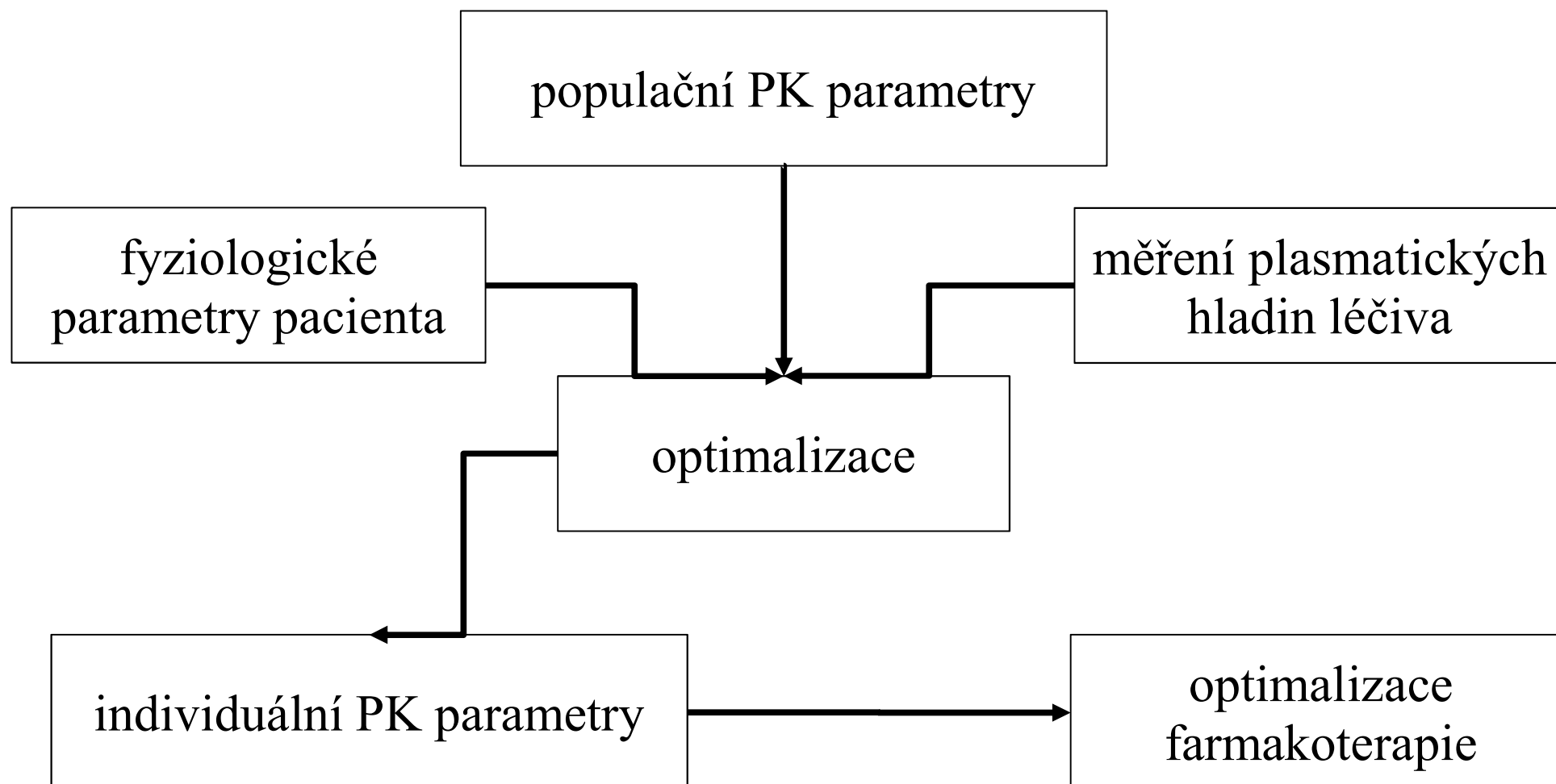
Uplatnění informatiky ve farmakogenomice

- obrovské množství dat z biotechnologií
 - je třeba informační systém pro uchování, analýzu a zpracování dat
- elektronická karta pacienta s genetickými informacemi pro optimální farmakoterapii
 - genotyp / fenotyp pacienta
 - popř. i celá sekvence DNA
- data mining nad rozsáhlými soubory farmakogenomických dat
 - clusterová analýza, optimalizace, ...

Farmakogenetika x farmakogenomika

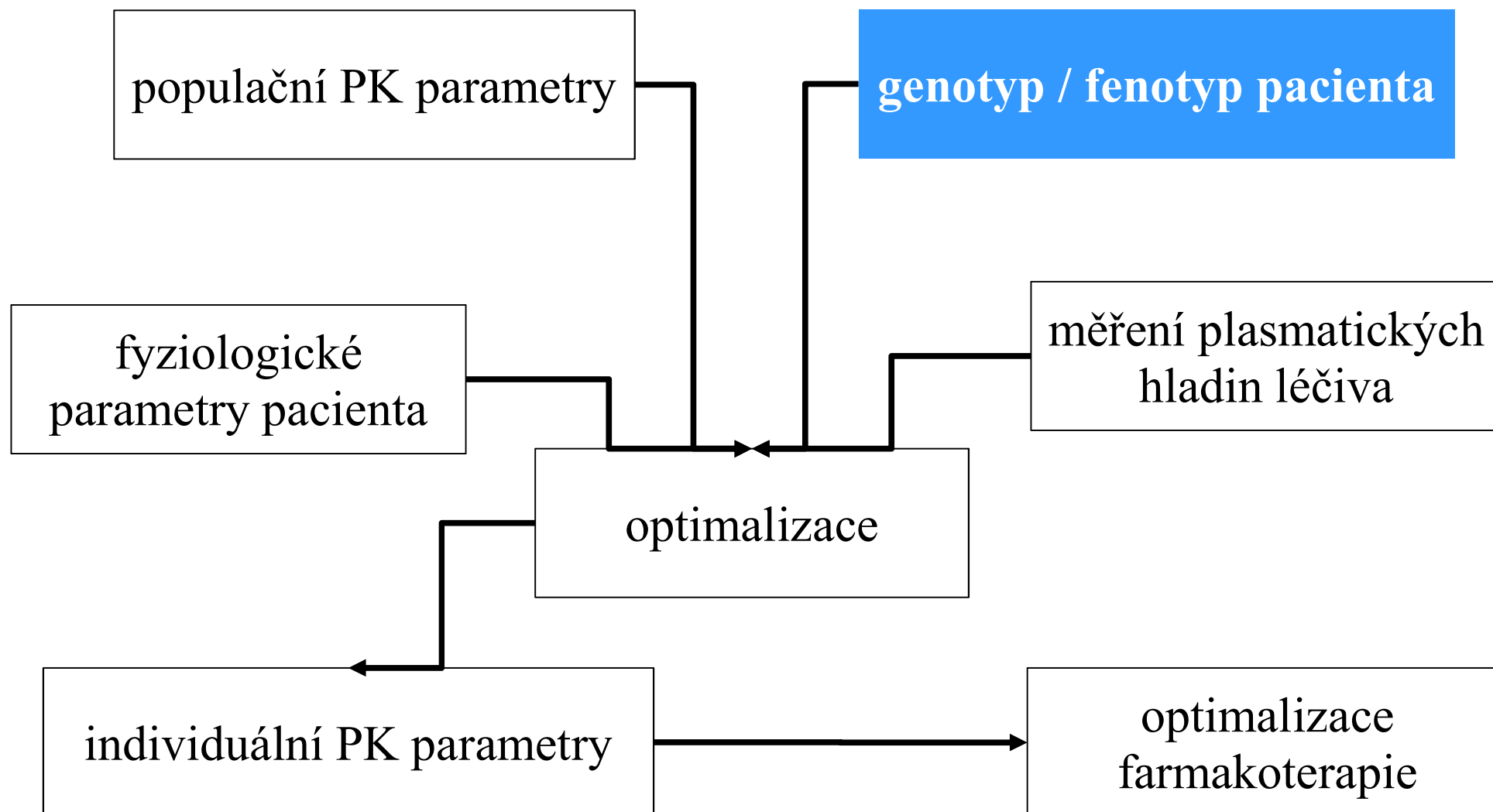
	Farmakogenetika	Farmakogenomika
Zaměření	Variabilita u pacientů	Variabilita účinku léčiva
Rozsah	Variace sekvencí v genu ovlivňující reakci na léčiva	Celý genom
Metody	SNP, profilování genové exprese, biochemie	Profilování genové exprese
Vztah k léčivům	Jedno léčivo – mnoho genomů	Mnoho léčiv – jeden genom
Studium efektů léčiv	Jedno léčivo <i>in vivo</i> u různých pacientů s genovými variantami	Efekt léčiva na expresi genu <i>in vivo</i> nebo <i>in vitro</i>
Predikce efektivity léčiva	Nízká	Vysoká
Predikce toxicity léčiva	Vysoká	Nízká

Optimální farmakoterapie – software MwPharm – současný stav



Nově – farmakotypizace

(lékařem individualizovaný výběr a dávkování léčiva na základě vyhodnocení pacientova genotypu, současně s PK a PD léčiva)



Lékové interakce

Substrát

enzymu/transportéru:

léčivo je tímto
enzymem/transportérem
metabolizováno/
transportováno

Inhibitor

snižuje aktivitu
příslušného enzymu:

↓ CL léčiva

↑ C_{max} léčiva

Induktor

zvyšuje aktivitu
příslušného enzymu:

↑ CL léčiva

↓ C_{max} léčiva



	substrát	inhibitor slabý	inhibitor střední	inhibitor silný	induktor
CYP1A2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP3A4	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP3A5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP2B6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP2C19	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP2C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP2C9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP2D6	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CYP2E1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UGT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P-glykoprotein	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OATP1A2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OATP1B1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OATP1B3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OATP2B1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OCT1	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OCT2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OCT3	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

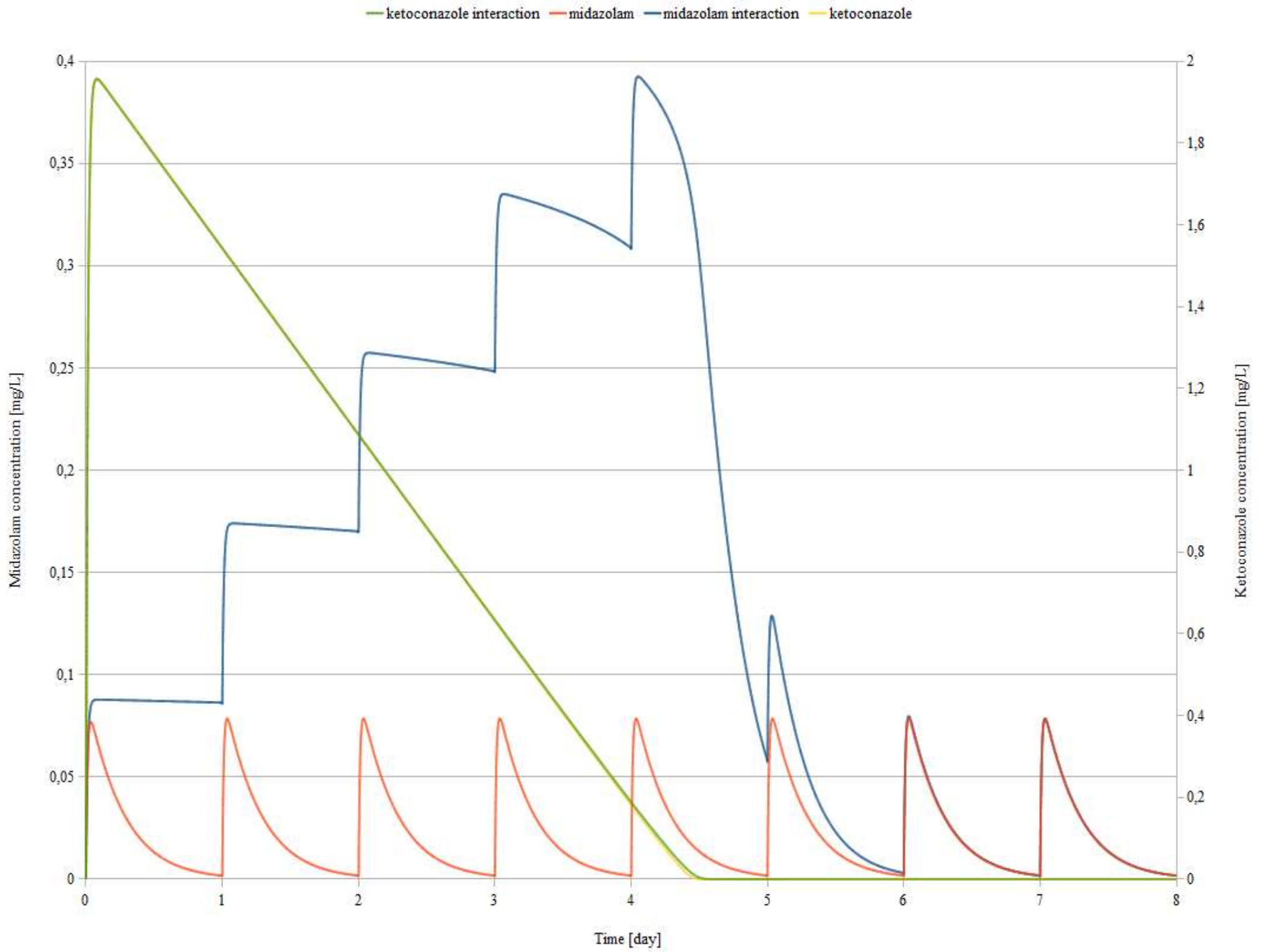
Literatura:

1. Chung WG et al: Oxidation of ranitidine by isoenzymes of flavin-containing monoxygenase and cytochrome P450. Jpn J Pharmacol 2000; 84: 213-220
2. Bourdet DL, Thakker DR: Saturable absorptive transport of the hydrophylic organic cation ranitidine in Caco-2 cell: role of Ph-dependent organic cation uptake systém and P-glycoprotein. Pharm Res 2006; 23: 1165-1177
3. Bourdet DL et al: Differential substrate and inhibitory activities of ranitidine and famotidine toward human organic cation transporter 1 (hOCT1; SLC22A1), hOCT2 (SLC22A2), and hOCT3 (SLC22A3). J Pharmacol Exp Ther 2005; 315: 1288-1297

za správnost:

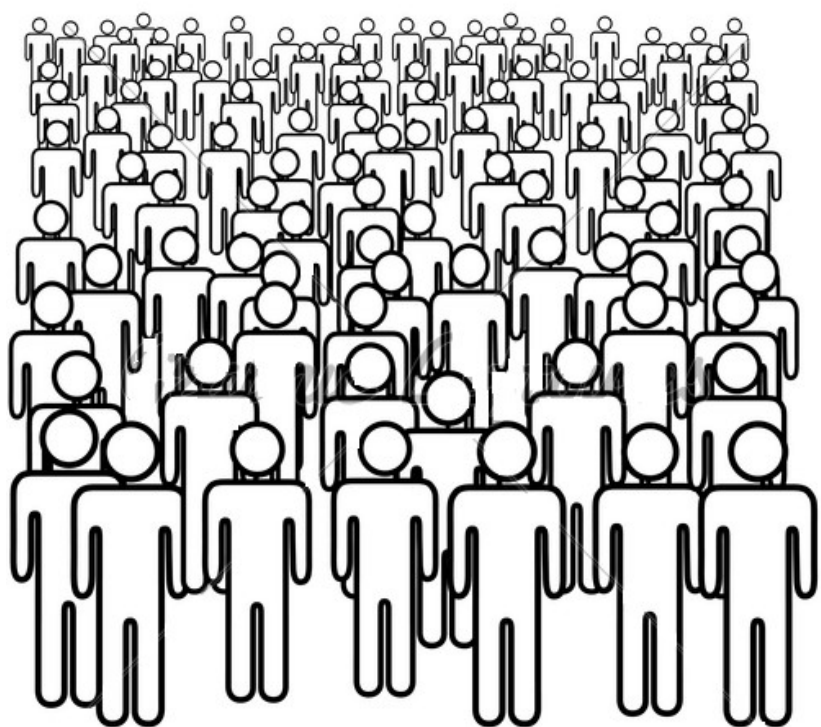
PharmDr. Josef Suchopár
Infopharm, a.s. (31.1.2014)





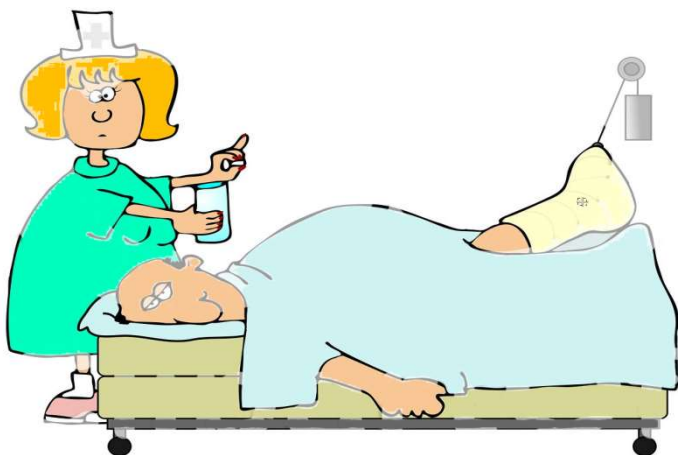
Personal health systems (PHS)

- moderní medicína využívá statistické metody

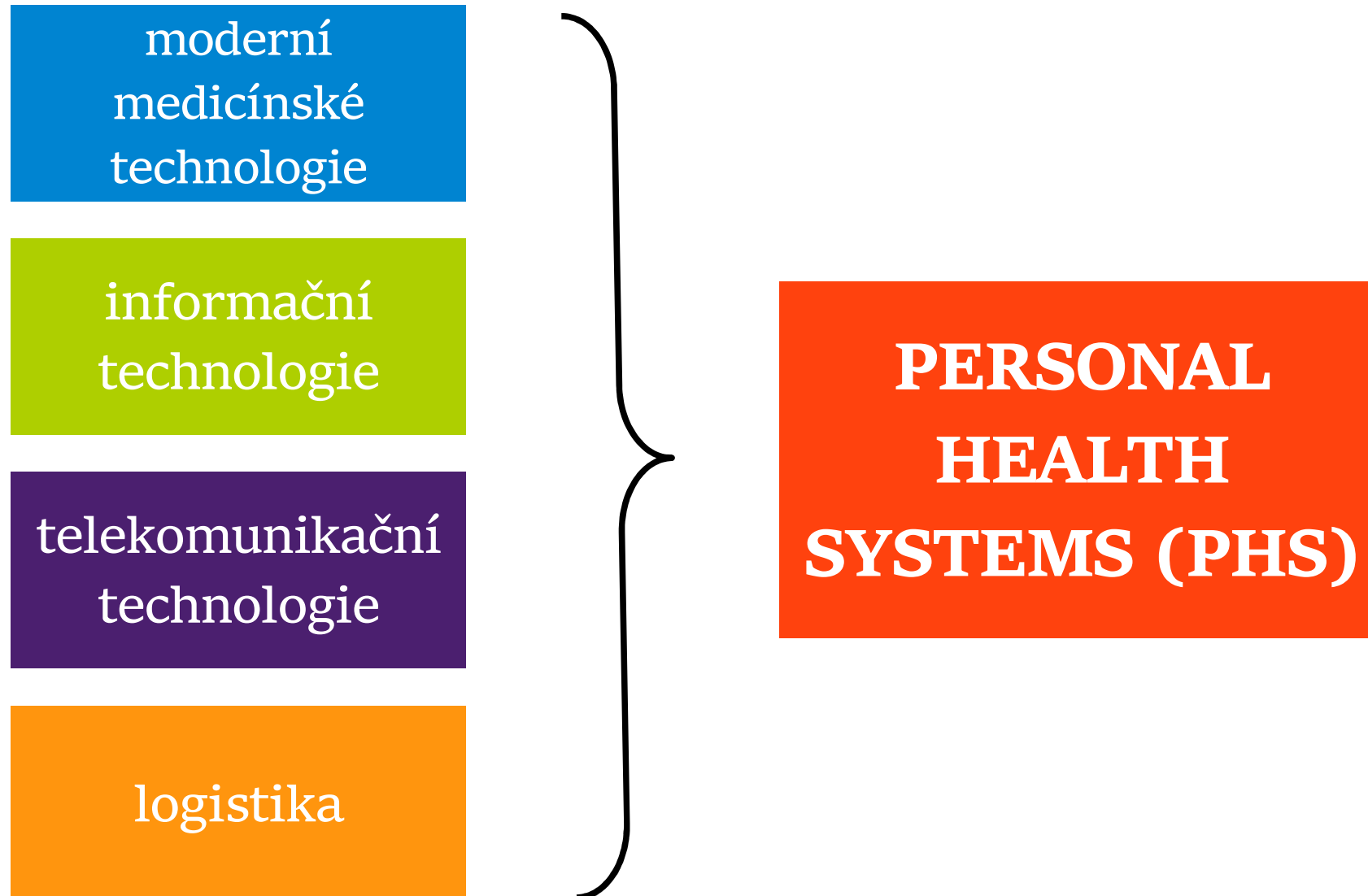


Personal health systems (PHS)

- časová a organizační náročnost diagnostických a terapeutických zákroků
- omezení vyplývající z hospitalizace
- ...



Personal health systems (PHS)

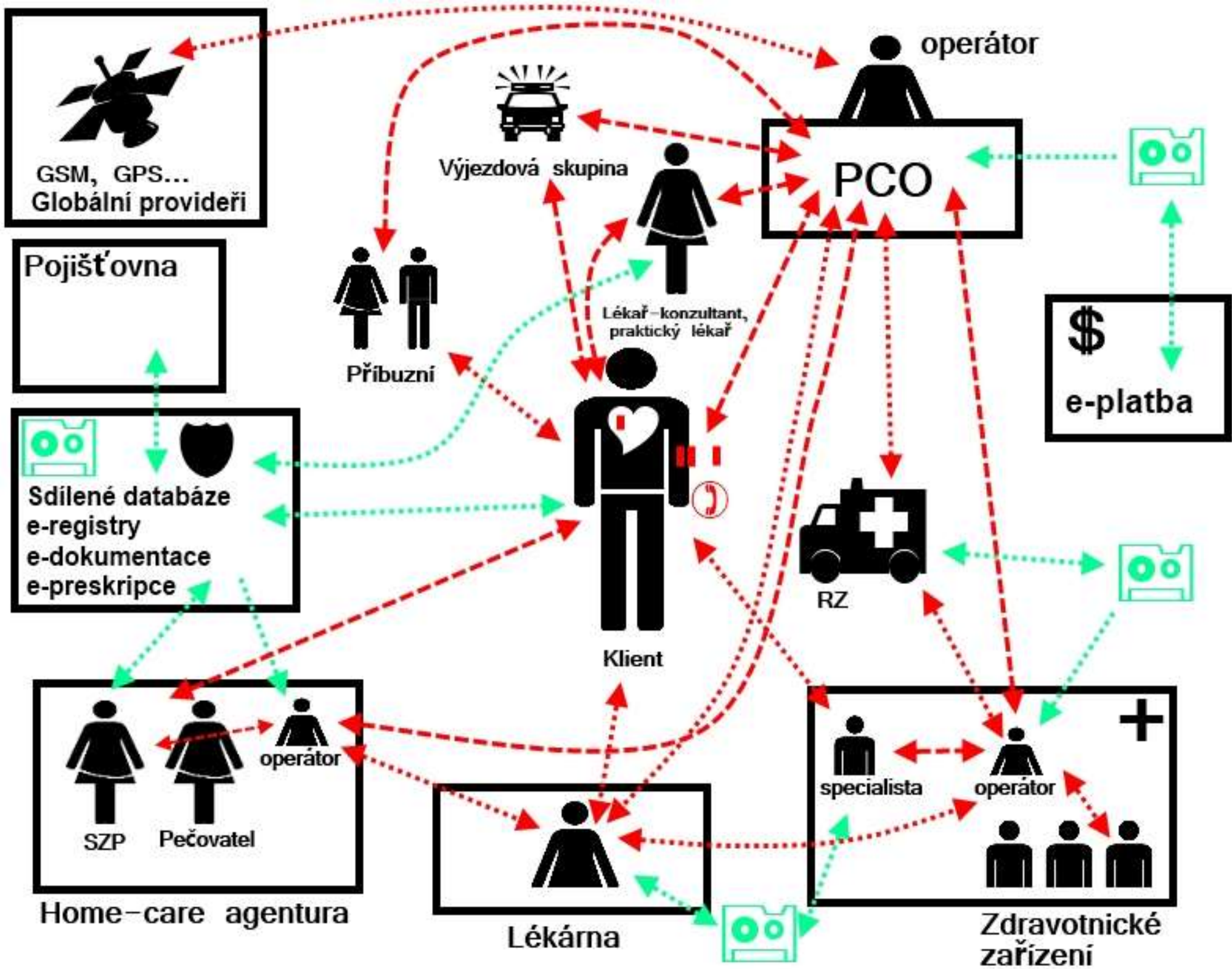


Personal health systems (PHS)

- funkční celky s vysokou úrovní technické i organizační vyspělosti a vzájemné provázanosti
- implementace preventivních, diagnostických, dohledových a terapeutických aktivit do běžného života pacienta

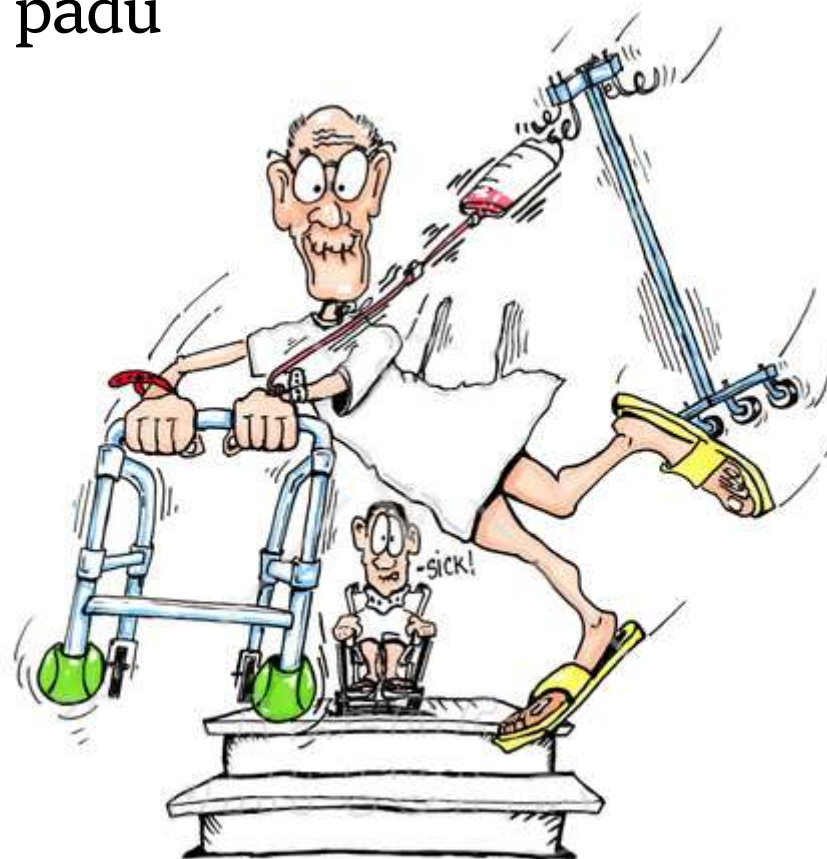
Personal health systems (PHS)

- minimální přímý kontakt pacienta se zdravotnickým zařízením při zachování kvality zdravotní péče
 - detekce a interpretace stavu pacienta kdekoliv a kdykoliv + adekvátní reakce
- zvýšení kvality a dostupnosti zdravotní péče



Personal health systems (PHS)

- detekce signálů charakterizujících fyziologické děje
- detekce pohybu / nehybnosti a pádů
- lokalizace pacienta
- přenos info k / od pacienta



Personal health systems (PHS)

- implantované senzory v magnetickém poli
- přítomnost komunikačního zařízení v neustálém dosahu pacienta
- zbytnost / nezbytnost obsluhy ze strany pacienta

InspectLife

- komplexní systém
- monitorace:
 - pohybové aktivity
 - aktuální lokalizace
 - zvolených fyziologických parametrů
- zvýšení komfortu a bezpečí klienta

InspectLife
dohled

InspectLife
diabetes

InspectLife
EKG

InspectLife
krevní tlak



InspectLife

InspectLife
dohled

InspectLife
diabetes

InspectLife
EKG

InspectLife
krevní tlak

