

# CO VŠECHNO BY SE MĚLO ZVAŽOVAT PŘI INDIVIDUALIZOVANĚ CÍLENÉ FARMAKOTERAPII



(Na otázky a komentáře PharmDr. Lucie Kotlářové odpovídal prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, Dr.Sc., FCMA, ÚEBF AV ČR, Hradec Králové.)

**Na úvod nemohu neuvést, že jste - pane profesore - nemálo otálel, než jste vyslovil souhlas s diskuzí o složitostech, spojených s farmakoterapeutickými postupy „šitými na míru“.**

Tušil jsem, a vy jste to přiznala, že náměť navrženého rozhovoru vyšel z jedné mé učebnicové kapitoly, ve které jsem se svého času pokoušel o didaktické schéma, které by shrnovalo všemožné faktory, které je třeba brát v úvahu při stanovování konkrétního lékového režimu pro konkrétního nemocného. Nebyl jsem si proto jist, zda se z původního knižního textu o desítkách stran podaří vypíchnout to podstatné a navíc zvolit natolik koncizní formulace, aby se vešly do rozsahu, který by byl ušlechtilý pro stat v odborném periodiku.

**Redakčním záměrem rozhovoru byl výběr těch údajů, které by mohly být určitým návodem pro farmakoterapeutické uvažování především v „prvé léčebné linii“.**

I když se takto zúžené mantinely pokusím respektovat, přesto se neubráním alespoň heslovitě zmíním o těch podstatách, které se na volbě konkrétní farmakoterapie zákonitě spolupodílejí, jejichž posouzení by však ve zmíněné části zdravotnického terénu měly mít na starosti především klinicky erudovaní farmaceuti. Mám tím na mysli například předvídání toho, co se s léčivem v organizmu děje na základě proměnných vlivů fyzikálně-chemických charakteristik nejen jednotlivých lékových individuí, ale i jejich lékových forem. V tomto smyslu jsou „na bílé dni“ dobře predikovatelné vztahy mezi lipofilitou a hydrofilitou látek na jedné straně a transportními a vazebnými – tedy bio-distribučními – mechanismy na straně druhé. Podobně v případě, že jsme postaveni před volbu mezi léčivy s podobnou účinností,

avšak s modifikovanou chemickou strukturou, by mělo být užitečné (ne-li nezbytné) předjímání důsledků na farmakon-receptorové úrovni. V této souvislosti snad stojí za aktuální připomenutí, že konkrétně u léčiv s chirální strukturou nám v současnosti nestačí pouhý údaj o struktuře, ale že se neobejdeme bez rozlišení údajů o biodistribuci a o efektivitě mezi jednotlivými enantioméry.

**Díky za toto stručné intermezzo! Byla bych však ráda, kdybychom se v dalším vymezili především na odlišnosti, které mají vztah k farmakologické odpovědi „lékového příjemce“. Ty jste rozdělili, jak jsem z vašich výukových textů vyčetla, na faktory inter-individuální a intra-individuální.**

Volba třídícího systému není samozřejmě podstatná. V nejširším po-



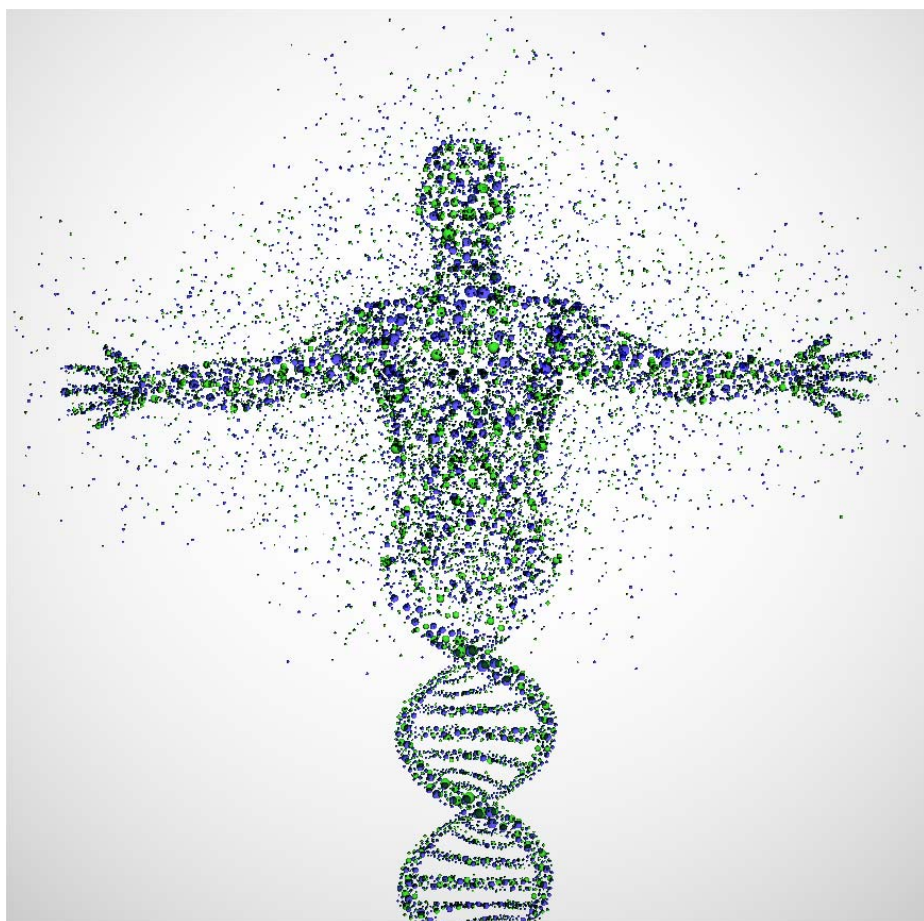
jetí jde o problematiku téměř bezdennou, jestliže vyjdeme z otřepaného „bonmotu“, že každý jedinec je neopakovatelné „species sui generis“. Proto jsem se snažil komplex těchto variabilit nějak didakticky „učesat“.

**Okruh inter-individuálních farmakoterapeutických zvláštností**

**se týká těch, které jsou dány je-dinci od jeho vzniku.**

Z nich - ať už jsme je zdědili geneticky anebo fylogeneticky - mají co do poznání nepochybně nejdouhodobější tradici lékové alergie. Jejich podstata je samozřejmě shodná s alergiemi „nelékovými“, od vytvoření antigenu během prvního kontaktu organismu se senzibilizujícím alergenem přes kaskádu imunitních reakcí až po vyplavení endogenních histaminových, serotoninových, ... působků. Odlišnost u alergií vyvolaných léčivy spočívá v tom, že většina lékových entit má nižší molekulovou hmotnost, než aby sama o osobě mohla fungovat jako cizorodý vysokomolekulární spouštěč tvorby protilátek. Takže obvyklým předstupněm je navázání léčiva na bílkoviny těla vlastní, buď v biologických membránách nebo na ty, které cirkulují. Specifická takto vytvářených hapténů je jednou z předpokládaných příčin proč k vyvolání konkrétní alergické lékové precitlivlosti u někoho dochází, u někoho nikoliv. Přes pokroky v diagnostice a ve znalostech o antigenních mezistupních má stále primární predikční význam osobní léková anamnéza. A to osobní anamnéza co nejpečlivější, protože vazba v alergizujícím komplexu nemusí být ohraničena jen na konkrétní specifickou molekulu, ale i na látku strukturálně příbuzné.

Ve srovnání s lékovými alergiemi došlo k nastartování poznatků o mechanismech „lékových idiosynkrií“ - jako další z inter-individuálních reakčních zvláštností - významně recentněji. Z nich jsou dosud nejprostudovanější genetické polymorfismy spojené s intenzitou metabolických přeměn léčiv v metabolismu. Příčinou rychlejší či pomalejší biotransformace konkrétní cizorodé látky je vrozená rozdílnost v existenci dvou či více alel pro jeden a týž biotransformující enzym. Současná úroveň poznání dovoluje



specifikovat rizika těchto typů polymorfismů u některých procesů v obou tak zvaných biotransformačních fázích. Z té první především u některých procesů oxidačních a hydrolytických. Například u enzymů svázaných s cytochromem P-450 je popisováno více než dvacet isoenzymových sub-tříd. Z nich má v naší kavkazské populaci častý podíl na průměrných léčiv iso-enzym 3A4, u kterého se našťástí ukazuje, že není frekventně polymorfní. Naproti tomu jsou v této naší střeoevropské populaci významně polymorfní isoenzymy 2C6 (metabolizující například benzodiazepiny, barbituráty, fenytoinová antiepileptika, imipramin, citalopram, losartan, omeprazol, tolbutamid), 2D6 (biotransformující například nikotin, kodein, haloperidol, amitriptylin, fluoxetin, verapamil, metoprolol, propafenon, risperidon, vinblastin), nebo 2D9 (metabolizující warfarin). Podobně relativně velmi časté jsou vrozené odchylky v aktivitě zmíněných pseudocholinesteráz, metabolizujících svou celotělovou všudypřítomností spoustu léčiv s esterovou koncovkou ve strutuře (některá lokální anestetika, antidysrytmika, myorelaxancia suxynylcholinové skupiny). Z procesů druhé biotransformační fáze je z historického hlediska nejklaštější polymorfismus v intenzitě konjugčních procesů s kyselinou

octovou (byl objeven při terapii antituberkulotikem isoniazidem). Ten rozděluje konkrétně naši populaci na přibližně dvě stejně velké skupiny, jednak pomalých a jednak rychlých acetylátorů. Pokud jde o aktivitu nejčastější lékové konjugční přeměny, o vazbu s kyselinou glukuronovou, u ní jsou konstatovány individuální rozdíly poněkud méně frekventně (ve srovnání s acetyl-konjugací).

Cestou pro individualizované nastavení farmakoterapie u léčiv, u kterých je možno biotransformační polymorfismus v dané populační skupině očekávat, je klinicko-farmakologický servis „farmakokinetického drug monitoringu“. Jeho principem je ověření plazmatických – nebo sérových – hladin daného léčiva po jednorázovém podání a podle výsledné farmakokinetické křivky úprava následného dlouhodobějšího dávkového režimu.

**Někteří pamětníci vzpomínají, jak jste svého času předvídal, že perspektivně budeme mít ve svých zdravotnických kartách osobní údaje o isoenzymové vybavenosti, podobně jako v nich máme údaj o své krevní skupině.**

Byly to někdejší (asi ze sedmdesátých let minulého století) ukvapené prognostické představy. Za to mi nezbyvá, než se kát, být

s některými takovými údaji se začínáme setkávat (konkrétně u warfarinového biotransformačního polymorfismu). Širší perspektiva těchto nadějí vzala za své, když se postupně odhalovaly další a další isoenzymové varianty (včetně třídění na super-rychlé, rychlé, pomalé a super-pomalé metabolizátory) a když se začaly objevovat genetické polymorfismy i v dalších farmakokinetických parametrech, konkrétně v individuální vybavenosti aktivními transmembránovými „carrier“. Zde se prozatím rýsuje třídící systematika spojená například s P-glykoproteinovým transportérem, nebo s „proton-dependentními transportními peptidy“, anebo s „proton-amino-acids transportéry“. V současnosti jsme tak daleko, že se postupně otevírá i cesta k poznávání genetických variabilit na úrovni farmakon-receptorových míst a to jak co do vazebných vztahů tak co do následného řetězového spouštění endogenních mediátorů. Jedním z příkladů jsou průkazy o geneticky podmíněné variabilní reaktivitě cévní stěny na renin-angiotensin-aldosteronovou osu.

**Další z interindividuálních farmakologických rozdílů se týká rozdílů mezi pohlavími. Větší část publikací a návodů s touto tematikou je cílena na ženskou populaci. Udává se, že u žen bývají u některých léčiv dva až třikrát častější vedlejší účinky.**

Přes slíbenou úspornost vybraných údajů se tady neobejdu bez širšího záběru. Primární samozřejmostí, která se týká jak ženské tak mužské populace, je posuzování možností jakéhokoliv lékového vlivu na endokrinní transmise a to nejen pokud jde o skupiny látek, které mají hormonální působení ve svém „pracovním“ popisu, ale i o léčiva, která zasahují do těchto regulací zprostředkovaně (od zpětných vazeb hypofyzárně-hypotalamických, přes limbické, až po neurovegetativní: psychotropika, neurotropika, ...).

U mužů není zanedbatelné zvažování těch lékových indikací, které mohou mít nežádoucí dopady (většinou přechodné) na „potentia coeundi“ nebo „potentia generandi“. V tomto smyslu lze obecněji varovat, že jde například o léčiva, která tím, že zvyšují hladinu prolaktinu, zasahují negativně do syntézy testosteronu (neuroleptika fenotiazionové řady, některá antidepressiva imipraminové řady, psychostimulancia s anorektickou účinností, antihypertenziva ze skupiny metyl-DOPA, neselektivní  $\beta$ -lytika, gastrická antiulcerosa ze skupiny  $H_2$ -inhibitorů).

Dalším z možných farmakoterapeutických zevšeobecnění, týkajících se mezipohlav-

ních rozdílností, je vliv testosteronu na biotransformační aktivity. Výsledky především z animálních pokusů naznačují, že testosteron může fungovat jako induktor některých enzymů, například CYP 1A, 3A, 2D, 2E, a že tedy samci mohou detoxikovat některá léčiva rychleji. Jde o jednu z interpretačních možností toho, o čem jste se zmínila, že u žen bývá vůči některým léčivům (včetně dalších xenobiotik, například etylalkoholu) relativně častější nesnášenlivost. Kromě této pravděpodobně pomalejší metabolizace některých exogenních látek byla v ženské po-

kových indikací během hormonálních periodicit. Například v průběhu menstruace je vhodné neuvažovat pouze o respektování hormonálních nárazových vln, ale i o přechodných mediátorových „dysbalancích“ v celém komplexu nervových regulací. Takže v tomto období bývá na místě šetřit s jakýmkoliv stimulováním ať už na úrovni centrálních anebo periferních ganglií. Nejedná se jen o populární kofein a nikotin, ale i o léčiva, která mají ve svém spektru jednostranné ovlivnění buď sympatické anebo parasympatické mediace. Totéž platí o látkách, které zvyšují prokrvení pánevních orgánů a tím navozují zvýšenou krvácivost, tedy o vasodilanciích, včetně opět kofeinu a zvláště jeho dimethyl-derivátu teofylinu a i o mimocévních spasmolyticích, u nichž určitý vasodilatační efekt je pravidlem.

Podobné opatrnosti se logicky týkají lékových indikací v období klimakteria. Rozkolísanosti od zpětných vazeb hormonálních přes neurovegetativní až po metabolické dopadají nejen na psychiku a na emoce, ale návalovitě například i na funkci oběhové. Na místě je tedy vyvarování se čehokoliv, co má převahu dráždivého působení na kteroukoliv fyziologickou podjednotku.

Máte ovšem pravdu, že nejněsnadnější jsou úvahy, která léčiva je možno a která není možno indikovat během gravidity. Návody v tomto směru jsou o to složitější, že nejde jen o možné komplikace při ovlivňování kondice matky, ale i o možné nežádoucí dopady na vývoj plodu. Z aspektu organismu matky je jednoznačnou tendencí nezatěžovat ho čímkoliv, co není zcela nezbytné, například působky, které by zvyšovaly přetíženost oběhu anebo stupňovaly nároky na metabolismus (léčiva s vysokým biotransformačním first pass efektem!). Z aspektu plodu jsou to především obavy o možné navození embryotoxicity, teratogenity, karcinogenity či pozdějších následků ve fertilitě. Při koncipování obecných a i konkrétních doporučení jsme odkázáni především na exploatace odhadů podle ani-

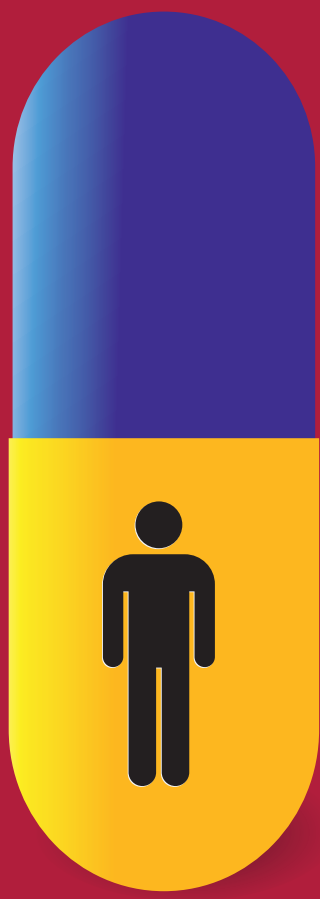
málních výzkumů. Přestože existují mezidruhové rozdíly v morfologii placenty, přesto jsou tyto studie nenahraditelné v předvídání odhadů co a jak moc se z xenobiotik dostane do intrauterině se vyvíjejícího jedince. Dokladem jsou například výsledky s efluxním P-glykoproteinovým přenašečem, který je jedním z významných placentárních principů, podílejícím se na snížení průniku látek do umbilikálního oběhu. Díky tomuto „placentárnímu zdržení“ se xenobiotika dostávají do oběhu plodu s určitým zpožděním („residence time“) a ve snížené koncentraci pro mezitím probíhající metabolickou detoxikaci v matčině organismu. Od „thalidomidové malformační tragédie“ v šedesátých letech minulého století se až geometricky zvýšily a permanentně se zvyšují požadavky na ověřování vlivu nově vyvíjených léčivých látek na plod. Přes složitost (od buněčných kultur až po předklinické pokusy „in vivo“), zdouhavost a nákladnost těchto testů mají aplikační vypovídací hodnotu nemálo omezenou. Jako příklad mohu uvést, že i u citovaného thalidomidu jako průkazného lidského teratogenu se podařilo tento efekt prokázat v datečných animálních pokusech pouze u jednoho druhu králíka. Důvodem je, že mutagenitu nenavozuje sám thalidomid, ale jeho biotransformací vzniklý metabolit. A jsou to právě biotransformační mechanismy, které jsou mezi různými živočišnými druhy, včetně člověka, až kvalitativně rozdílné.

Pro období gravidity a podobně pro období kojení jsme tak odkázáni na různě zpracovávané tabelární přehledy, dostupné a soustavně upravované v počítačových programech. Jejich podstatou je kategorizace lékových rizik do vágně definovaných stupňů jako teratogeny, mutageny, ... jisté, suspektní, potenciálně a naopak kategorizace na léčiva pro období těhotenství relativně bezpečná. Logickou součástí těchto doporučení jsou orientační prenatální vývojové hranice. Od období blastogeneze, kdy během prvních dvou týdnů dochází k segmen-

pulaci popsána (a pouze spekulativně interpretována) zvýšená citlivost například vůči klasickým kardioglykosidům, nebo zvýšené hemoragie po heparinu, anebo poruchy krvetvorby během terapie některými anti-flogistiky.

**U žen ovšem navíc existují léková omezení během těhotenství.**

Nejde jen o graviditu, ale i o omezení - nebo lépe: vymezování - lé-



taci oplodněného vajíčka, a kdy se toxické vlivy xenobiotik projeví buď jeho zánikem anebo se poškozené segmenty nahradí a další vývoj zárodku se normalizuje. Přes období organogeneze, kdy se během následných cca tří měsíců diferencuje základní stavba jednotlivých orgánových struktur, a kdy vzniklé abnormality se projeví na různých morfolo- gických jednotkách podle toho období jejich vývoje, ve kterém teratogen matka užívala. Až po zbývajícím období do porodu, kdy se dokončují mediátorové a metabolické nuance, takže škodlivé následky se mohou projevit „post partum“ v různých funkčních odchyl-kách, včetně kognitivních.

**Abych respektovala vámi zvolený třídící systém: druhá skupina rozdílností v reakcích na podávaná léčiva se týká proměnností, ke kterým dochází během života jedince.**

Z nich toho víme relativně dost o těch funkčních změnách a tím i o farmakoterapeutických variabilitách, které jsou spojeny se stárnutím organismu. Je obecnou zvyklostí, že farmakologické a toxikologické údaje o jednotlivých léčivech anebo o skupinách léčiv vycházejí většinou ze zprůměrovaných hodnot, které byly zjištěny v dospělé populaci. Otevřenou otázkou tedy je, jak upravovat výběr léčiv a jejich dávkování pro jedince dospívajícího na jedné straně a pro nemocného v pokročilejším věku na straně druhé. V obou případech může jít jen o doporučující schématické trendy. Už proto, že rozdíly i uvnitř těchto věkových kategorií jsou nemalé.

Konkrétně v dětském věku je samozřejmě zcela jiná fyziologie a tím i reaktivita u novorozence než reaktivita desetiletého anebo sexuálně dospívajícího adolescenta. V celém průběhu rané ontogeneze je základním zvažovaným kritériem, jestli lékový zásah nemůže ovlivnit vyvíjející se systémy endokrinní, enzymové, imunitní, ... A obráceně, jestli nevyzrálá funkční vybavenost neovlivní biologický osud daného léčiva. Z farmakokinetických parametrů jde konkrétně o postupné postnatální dotváření hematoencefalické bariéry jako jeden z důvodů, proč nelze předškolním dětem indikovat léčiva zadržovaná (nebo zdržovaná) touto bariérou (morfinová analgetika pro útlum center v oblongátě, nebo například streptomycin pro zvýšené riziko navození tinitu). Totéž platí o některých enzymových biotransformacích, konkrétně až postnatální dozrávání glukuračního konjugáčního systému, který dokončuje přeměnu řady

léčiv v metabolity rozpustné ve vodě a tedy vyloučitelné ledvinami. Historickým vykřičníkem je empiricky zjištěný „grey syndrom“, navozený nedetoxikovaným a tedy v nedozrálém organismu nahromaděným chloramfenikolem. Jiným příkladem je výskyt „dětské“ methemoglobinemie po oxidujících typech nitrilů nebo sulfonamidů pro nedostatečnou schopnost redukovat methemoglobin na hemoglobin. Velmi známý intoxikační mechanismus, bohužel rovněž poznán až na základě terapeutických zkušeností, je deponování tetracyklinových antibiotik během osifikace v rostoucí kostní tkáni. Těchto pár příkladů „lékových zákazů“ v nejranějším dětském období patří do kategorie odlišností „až kvalitativních“. Plejáda těch kvantitativních se samozřejmě týká především respektování rozdílu v tělesné hmotnosti, ve vodním hospodářství (relativně větší extracelulární prostor v ranějších vývojových etapách), v „čipernějším“ krevním oběhu a v intenzitě energetického metabolismu. V tomto smyslu je prvotním z obecně doporučovaných schémat přepočítávání dávek léčiv podle povrchu těla. Tento parametr lépe obráží kvantitativní rozdíly během rané ontogeneze než pouhý parametr váhy těla.

U geriatrických nemocných není při zvažování farmakoterapeutické strategie zcela jistě rozhodující kalendářní věk, ale pacientova kondice. Rozptyl funkční opotřebovanosti se mezi jednotlivými seniory pohybuje až v dimenzích dvou desetiletí. Poznatky z cílených předklinických výzkumů a i z farmako-epidemiologických studií dovolují některá rámcová zobecnění. Například významné snížení sekrece v parietálních žaludečních buňkách má za následek poněkud nižší schopnost vstřebávat léčiva charakteru slabých kyselin (většinu nesteroidních antiflogistik, ale i dvojmočné železo při hypochromní anémii). Změny v krevní cirkulaci (na obě strany) mění biodistribuci a bioeliminaci léčiv podle jejich fyzikálně-chemických charakteristik. Relativně nižší obsah plazmatického albuminu (až o 25%) vede u řady léčiv (především charakteru slabých kyselin) ke zvýšené koncentraci jejich volné frakce (zvláště nebezpečným příkladem je antikoagulační warfarin). Biotransformační kapacita hepatocytů – a to i přes značnou jaterní funkční rezervu – se postupně snižuje až o 30%, k podobnému snížení dochází ve vylučovací kapacitě ledvin. U prokazatelně geriatrických jedinců je tak jasnou podmínkou velmi opatrná titrace lékového dávkování, a to podle farmakokinetických parametrů daného léčiva. Snižování dávek o 25 až 30% a prodlu-



žování mezidávkových intervalů konkrétně u látek, které mají velký „biotransformační first pass“ anebo vysokou ledvinou clearance.

U starších nemocných je farmakoterapeutický „interakční guláš“ (ve zdravotnickém terénu bohužel dost častý) o to složitější, že změny způsobené stárnutím se kombinují s komplikacemi způsobenými patofyziologií, mnohdy polymorbiditou.

**Po korekcích, které jsme si, pane profesore, vyměnili během našeho postupného rozmlouvání, mám pocit o neopodstatněnosti vaší skepse, že by se nepodařilo stručně uspořádat to podstatné, co by se mělo při volbě lékových režimů zohledňovat. Takže upřímně děkuji.**

Za své permanentní pochybování se nestydím, jde o sebekritický vědecký naturel jako o jednu z profesionálních deformací. Určitý nevyrovnaný pocit mám i po všech našich vzájemných textových úpravách. Například ani v bodech jsme se nedotkli takových individuálních rozdílností, jakými jsou biotypové charakteristiky, nebo periodicity v psychických, emočních a somatických kondicích. Podobně existují změny v reaktivitě na léčiva, které lze pozorovat u různých jedinců v závislosti na funkčních dynamických stereotypických, na dietních zvyklostech, na biologických hodinách (na diurnálních nebo na dlouhodobějších biologických rytmech). Takže snad někdy příště ...