

používání těchto léků pro následující skupiny pacientů: pacienti ve věku 65 let a více, pacienti se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních komplikací (např. srdeční infarkt nebo mozková příhoda), dlouhodobí aktivní nebo bývalí kuřáci a pacienti se zvýšeným rizikem vzniku onkologického onemocnění. Tito pacienti mohou být léčeni inhibitory JAK pouze v případě, kdy nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy.

Výbor rovněž doporučil zvýšenou opatrnost v používání inhibitorů JAK u pacientů s dalšími rizikovými faktory, a to faktory zvyšujícími riziko pro žilního tromboembolismus – VTE). U některých skupin pacientů, kteří mohou mít riziko VTE, nádorových onemocnění nebo závažných kardiovaskulárních příhod, je nově doporučeno snížení dávek inhibitoru JAK.

Stanovení sérových koncentrací vybraných antihypertenziv a statinů metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí

Uřinováská Romana¹, Šišťák Pavel^{1,2}, Brozmanová Hana^{1,2}, Kacířová Ivana^{1,2}

¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod: Hypertenze je celosvětový problémem, který postihuje více než 50 milionů lidí. Výrazně zvyšuje riziko onemocnění srdce, mozku, ledvin atd., proto je nutná její včasná léčba a dobrá spolupráce pacienta. Pro stanovení koncentrací antihypertenziv se využívají chromatografické metody ve spojení s hmotnostní detekcí kvůli své flexibilitě, rychlosti, citlivosti a selektivitě.

Cíl studie: Vývoj metody kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí pro stanovení koncentrací vybraných antihypertenziv (doxazosin, indapamid, amlodipin, lerkandipin, felodipin, moxonidin, urapidil, nitrendipin, metoprolol + hydroxymetoprolol, bisoprolol, betaxolol, nebivolol, karvedilol, acebutolol, losartan, valsartan, telmisartan, kandesartan, irbesartan, perindopril + perindoprilát, ramipril + ramiprilát, trandolapril + trandolaprilát) a dvou statinů (rosuvastatin, atorvastatin) v séru.

Metodika: Analýza byla provedena na přístroji Acquity UPLC H-class /Xevo TQ-S cronos (Waters, Milford Ma, USA). Separace látek probíhala na koloně YMC-Triart C18 při 40°C za použití gradientové eluce (voda:acetonitril:metanol:octan amonný) s dobou analýzy 6 minut. Úprava vzorku zahrnuje precipitaci proteinů.

Výsledky: Validace metody byla provedena dle pravidel EMA. Hodnoty variačních koeficientů pro opakovatelnost a mezilehlou preciznost se nacházely v rozmezí 0,8–15% a hodnoty výtěžnosti v rozmezí 80–112,5%.

Závěr: Pomocí této metody lze správně a přesně stanovit sérové koncentrace poměrně velké skupiny antihypertenziv ve velmi krátkém čase s jednoduchou úpravou vzorku. Metoda je úspěšně používána v rutinní praxi.

Význam farmakokinetiky monoklonálních protilátek v léčbě roztroušené sklerózy

Vojtová Vladimíra¹, Kmoníčková Eva¹

¹Ústav farmakologie 2. LF, Univerzita Karlova, Praha

Monoklonální protilátky (mAbs – monoclonal antibodies) se stále více používají v klinické praxi, nejčastěji v léčbě onkologických onemocnění, autoimunitních onemocnění a začínají se objevovat také v léčbě infekčních nemocí a celé řady dalších onemocnění.

Farmakokinetika (PK) malých molekul, která je jasně definována se významně liší od farmakokinetiky monoklonálních protilátek. Vliv PK parametrů na účinnost a bezpečnost léčby mAbs není jednoznačně popsán, a je předmětem současného výzkumu.

Monoklonální protilátky mají obecně nízkou biologickou dostupnost po perorálním podání, méně než 1–2%, proto se nejčastěji využívá aplikace intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární. Primární absorpce probíhá přes lymfatický systém, následuje pomalá distribuce do intersticiálního prostoru a tkání. Před eliminací jsou mAbs biodegradovány na menší peptidy a aminokyseliny.

Farmakokinetické parametry mAbs mohou být ovlivněny faktory účinné látky, jako jsou velikost molekuly, izoelektrický bod, molekulární cíl, glykosylace nebo antigenicita. Dále jsou to faktory souvisejícími s pacientem, zejména genetické predispozice, stupeň imunitní odpovědi, Body Mass Index.

V terapii roztroušené sklerózy (RS) byl první mAb natalizumab. Řadí se mezi tzv. HET DMDs (high efficacy therapy, diseases modifying drugs). Podstatou mechanismu účinku natalizumabu je zabránění přestupu aktivovaných T lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru do CNS vazbou na $\alpha 4 \beta 1$ integrin. Další monoklonální protilátky mají depleční mechanismus působení na různých úrovních imunitního systému. Jedná se o alemtuzumab, který se selektivně váže na povrchový glykoprotein CD52 B a T lymfocytů a skupina mAbs, které cílí na CD20 povrchový antigen B lymfocytů ocrelizumab a ofatumumab.

Většina mAbs se aplikuje intravenózní infúzí. Z důvodů úspory času potřebného k aplikaci, snížení nároku na prostory aplikačních místností v RS centrech a možnost samoaplikace, je snaha přejít na subkutánní formy podání. Současně je třeba studovat výše zmíněné faktory ovlivňující PK pro lepší účinnost a bezpečnost léčby u pacientů s RS.