

MUNI | RECETOX

P10/0290 specifické populace

Specifické podskupiny populace

Speciální populace, včetně žen (netěhotných a těhotných), dětí a starších osob vyžadují další zvažení s ohledem na klinický výzkum. Existují velmi specifické regulační zákony, které chrání tyto speciální populace, které je třeba pochopit a dodržovat, aby bylo možné provádět klinický výzkum. Tyto různé zvláštní skupiny, pokud jde o regulační záležitosti, jsou jasně definovány v Kodexu federálních předpisů. Definice „zvláštní populace“ existuje proto, aby poskytovala lepší povědomí o jejich zranitelnosti, a tím umožnila vytvoření regulačních pokynů zaměřených na snížení zranění nebo přímé újmy. V současné době dochází k pokroku ve větším začleňování zvláštních populací do klinických studií. To odráží měnící se postoje k informacím o lécích, přičemž tyto informace jsou reprezentativnější pro ty pacienty, kterým bude nakonec terapie předepsána nebo jí budou vystaveni. Veškerý výzkum prováděný v těchto populacích by však měl být prováděn způsobem, který zajistí, že bude dodržena veškerá ochrana každého účastníka.

Specifické populace

Tyto kriticky důležité populace jsou často vynechány z klinických studií před uvedením na trh v USA (1). Typická kritéria pro zařazení/vyloučení pro klinické studie fáze I nebo II primárně omezují účast na bělošské dospělé ve věku 18–65 let s indexem tělesné hmotnosti (BMI) nižším než 25 mg/m², přičemž vylučují těhotenství, jaterní dysfunkci a různé další typické stavy, se kterými se setkáváme v běžné populaci. Jak studie postupují do fáze III, kritéria se poněkud rozšiřují. Například studie v pozdějších stádiích pravděpodobněji zahrnou osoby starší 65 let, zvýšenou rozmanitost etnického původu, pacienty s mírnou jaterní dysfunkcí a pacienty s nadváhou. Přesto až do nedávné doby byly děti, těhotné ženy a osoby se závažnými komorbiditami velmi zřídka začleňovány do studií i v pozdních stádiích, a proto jsou informace pro tyto a další populace, které představují určitou složitost návrhu studie, omezené (2). To znamená, že pokyny pro dávkování pro tyto populace nejsou založeny na přísné studii a předepisující lékař musí extrapolovat z pokynů pro dávkování založených na populaci, která nemusí sdílet mnoho charakteristik, které mohou mít vliv na farmakokinetiku léku, čímž vzniká prostředí s vyšším rizikem pro suboptimální terapii. nebo naopak toxicita z předávkování.

Specifické populace

Nedostatek předklinických translačních modelů navíc přispívá k propasti ve znalostech, která existuje pro zvláštní populace. Zatímco většina by nepovažovala ženy za zvláštní populaci, tradiční výzkumné přístupy je vyloučily a zavedly vědeckou kulturu, ve které je přijatelná norma silně zaujatá směrem k mladým, zdravějším mužským účastníkům, což vyvrcholilo hlubokým nedostatkem znalostí o metabolismu a kinetice léků. pro zhruba polovinu populace. Nedávno byl odhalen významný příklad rozdílu ve znalostech a testování léků mezi muži a ženami, což vedlo k bezpečnostnímu upozornění FDA Med Watch Safety Alert v roce 2013 s prostředkem na podporu spánku zolpidem (Ambien[®], Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ). Zolpidem byl schválen FDA v roce 1992. V tomto případě, po milionech receptů, byla dávka podávána ženám, ekvivalentní mužům, téměř dvojnásobná, než by měla být. V roce 1993 vydala FDA pokyny doporučující posílit klinické studie k odhalování genderově specifických rozdílů a následně v letech 1998 a 2000 vydala nařízení s platností zákona týkajícího se tohoto tématu (4). Příběh zolpidemu posloužil ke zvýšení povědomí o tom, že genderové rozdíly jsou pravděpodobně mnohem významnějším faktorem v nakládání s drogami, než se dříve myslelo (5).

Pediatrická populace

Shirkey v roce 1968 označil dětské pacienty za „terapeutické sirotky“, protože kvůli inherentním rozdílům v metabolismu léků u dětí obvykle nejsou zahrnuti do vývoje léků. American College of Clinical Pharmacology v roce 2008 zveřejnila bílou knihu, která podrobně popisuje nedostatek studií léků prováděných u dětské populace. Historicky byly drogy zpočátku hodnoceny u dětí, které byly chudé, institucionalizované, duševně nemocné nebo tělesně postižené. Později byly léky po schválení u dospělých hodnoceny u dětí. Metabolický profil mezi dospělými a dětmi je pozoruhodný, se změnami ve zrání, jak vývoj postupuje od plodu přes kojence až po dospívajícího. Ginsberg a kol. vyhodnotili četné farmakokinetické studie v literatuře, aby charakterizovali rozdíly mezi dospělými a dětmi v metabolismu léčiv. Například uvedli, že u některých léků došlo ke snížení clearance u novorozenců a kojenců do 2 měsíců věku, po kterém následovalo zvýšení metabolické kapacity, která by mohla překročit kapacitu dospělého ve věku ~ 6 měsíců až 2 roky. Kromě toho také popsali obecný jev, kdy mnoho léků, které jsou primárně vylučovány ledvinami, je u dětí ve věku 2–12 let odstraňováno rychleji než dospělí. Relativní velikost a perfuze orgánů (např. jater) se také u dětí a dospělých liší, což ovlivňuje farmakokinetický profil mnoha léků.

Pediatrická populace

Zdraví dětí je do značné míry funkcí jejich prostředí. Infekční agens zůstávají hlavní příčinou úmrtí a invalidity ve světě. Naproti tomu mnoho nových nemocí – astma, poruchy intelektu, problémy s chováním a rakovina – je spojeno s průmyslovými znečišťujícími látkami nebo jinými environmentálními vlivy. Naše chápání rizikových faktorů mnoha nemocí je neúplné, ale všeobecně se uznává, že invalidita a smrt jsou z velké části výsledkem interakcí environmentálních faktorů, široce definovaných, a náchylnosti hostitele.

Environmentální zdraví dětí

Environmentální zdraví dětí – studium a prevence nemocí a nemocí u dětí v důsledku neúmyslného vystavení fyzikálním, biologickým a chemickým činitelům – se objevuje jako nová oblast výzkumu, politiky a klinické praxe. Historicky se vědci a lékaři spoléhali o nepřímých metodách měření vlivů prostředí na děti, jako jsou dotazníky, monitorování vody a ovzduší na úrovni komunity nebo stav bydlení.

Specifika použití biomarkerů v pediatrii

Nedostatek výzkumu v pediatrické farmakologii je částečně způsoben etickými problémy souvisejícími s prováděním těchto studií a nedostatkem finančních pobídek pro průmysl. **Existuje obrovská potřeba pediatrických klinických studií.** K adekvátnímu návrhu pediatrické klinické studie je však zapotřebí mnoho času a odborných znalostí. Historicky vedly argumenty z etického, praktického a ekonomického hlediska k tomu, že údaje z klinických studií u dospělých byly extrapolovány na děti. Současné pokyny podporují použití extrapolace účinnosti, pokud je vhodné použít údaje získané od dospělých k dětem nebo od starších k mladším dětem. Kromě toho by měla být zvážena aplikace extrapolace, modelování a simulace, jakmile budou zodpovězeny specifické pediatrické potřeby a otázky týkající se studie. Omezení extrapolace se obecně týkají studií zaměřených na zjištění dávky/PK a studií bezpečnosti, kde tyto aspekty nejsou přenosné mezi dospělými a dětmi.

Environmentální zdraví dětí II

Podobně jsme se při posuzování genetické náchylnosti dítěte ke konkrétnímu stavu nebo nemoci spoléhali na rodinnou anamnézu dítěte. Jedním z klíčových inovativních nástrojů této nově vznikající oblasti je použití biologických markerů nebo biomarkerů k přímému měření expozice dětí environmentálním faktorům, účinků expozice a individuální náchylnosti, včetně genetiky, k environmentálním činitelům.

Biomarkery v pediatrii

Biomarkery nejsou pro pediatry žádnou novinkou. Pediatři dobře znají používání některých biomarkerů, jako je virová sérologie, k diagnostice nebo léčbě infekcí. Na rozdíl od toho jsme méně obeznámeni s používáním biomarkerů k identifikaci nebo kvantifikaci vystavení dětí vlivům životního prostředí nebo průmyslovým znečišťujícími látkám. Biomarkery pro environmentální toxické látky se stále více používají v pediatrickém výzkumu a praxi. Navzdory obrovskému příslibu je však zapotřebí značného úsilí, aby byly biomarkery environmentálních toxických látek užitečné v klinickém prostředí. I když jsou biomarkery zásadní pro kvantifikaci rizika onemocnění a invalidity v populačních studiích, nemusí být užitečné pro jednotlivé pacienty.

Biomarkery expozice

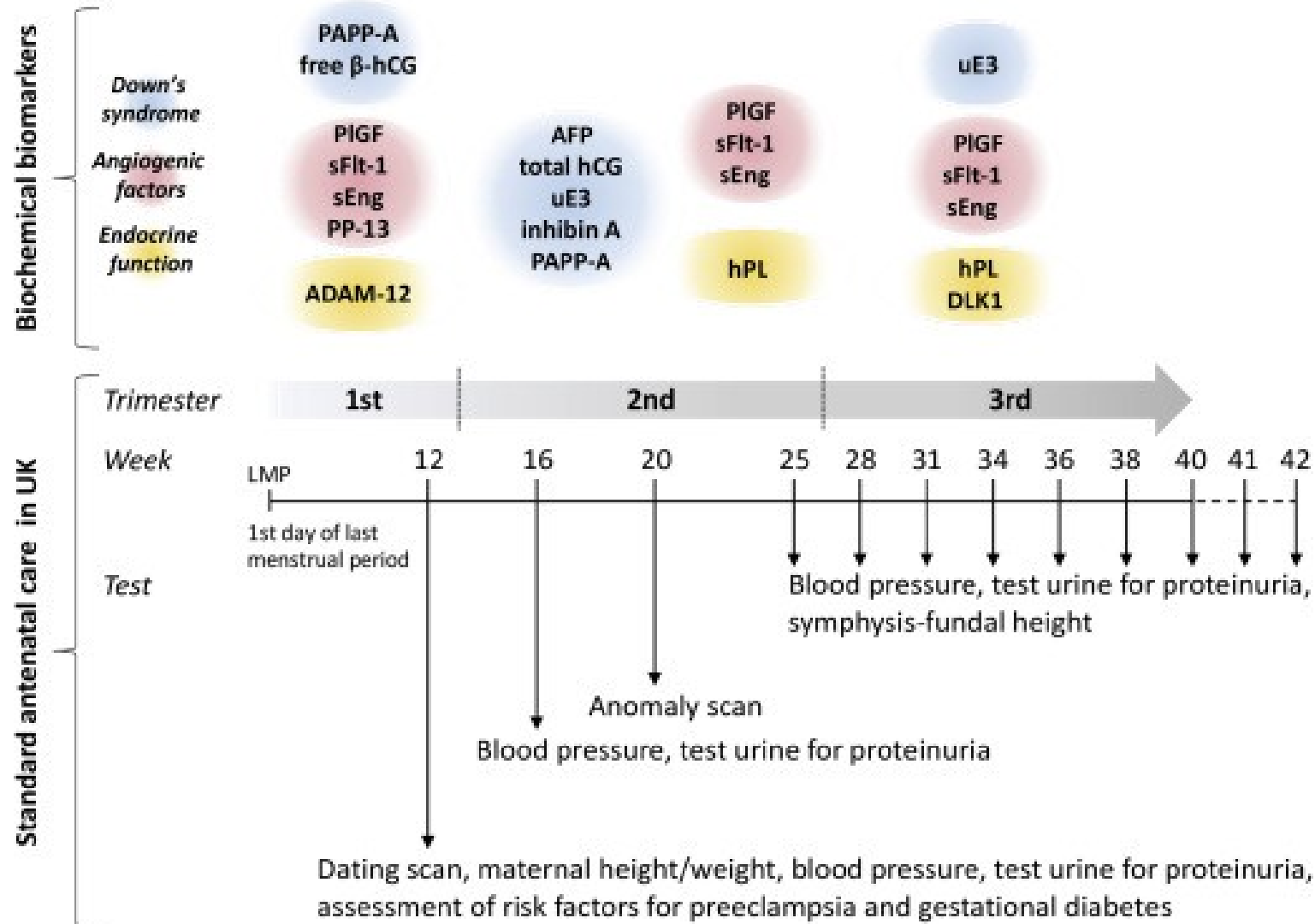
Existují tři hlavní typy biomarkerů: biomarkery pro kvantifikaci expozice a vnitřní dávky; biomarkery účinku; a biomarkery citlivosti. Biomarker expozice exogenní chemické látky je tato chemická látka, její metabolit(y) nebo produkt interakce mezi touto chemickou látkou nebo metabolitem a cílovou molekulou nebo buňkou. Biomarker expozice může být toxická látka (například olovo nebo PCB), metabolit toxické látky (například kotinin, metabolit nikotinu) nebo časná reakce na toxickou látku (například indukce enzymů P450 a sérové anti-IgE protilátky proti kočičímu alergenu).

Biomarkery účinku

Biomarker účinku je měřitelná změna endogenního faktoru, která je prokazatelně spojena s poruchou nebo onemocněním, jako je zvýšení sérových jaterních enzymů po expozici tetrachlormethanu. Biomarker citlivosti (nebo rezistence) může být indikátorem vrozené nebo získané vlastnosti, která mění reakci na expozici endogennímu agens. Například jedinci, kterým chybí glutathion transferázy, enzymy, které se podílejí na detoxikaci tabáku, jsou náchylnější k rakovině plic.⁶

Technologický pokrok v biomarkerech pro infekční agens vedl k rychlému pokroku v diagnostice a kontrole infekčních chorob. Podobně biomarkery v konečném důsledku změní naše chápání environmentálních příčin mnoha dětských stavů a nemocí. Zbývající část tohoto přehledu zdůrazňuje některá zjištění výzkumu, která využívala biomarkery ke zlepšení našeho chápání a kontroly onemocnění a zdravotního postižení u dětí způsobených životním prostředím.

Biomarkery gestačního věku



Expozice plodu a dětí chemickým látkám

Toxické látky mohou procházet placentou a pronikat do plodu. V minulosti se věřilo, že placenta působí jako ochranná bariéra proti toxickým látkám. Ale globální epidemie fokomelie (tulení končetiny) způsobená lékem thalidomidem byla hrozným varováním, že mnoho léků a toxických látek prochází placentou. Nenarozené dítě je skutečně příjemcem olova, karcinogenů, tabáku, rtuti, perzistentních pesticidů, a dalších toxických látek od jejich matky. V některých případech, jako je expozice rtuti, je dávka, která se dostane do plodu, vyšší než dávka matky. Plod může být také zranitelnější vůči účinkům toxických látek, jako jsou neurotoxické účinky methylrtuti a karcinogenní účinky expozice tabákovému kouři.

Reprodukční toxicita

Aktivní kouření během těhotenství je uznávaným rizikovým faktorem pro nižší porodní hmotnost a nedonošenost. Některé ženy a jejich děti jsou však vystaveny vyššímu riziku expozice tabáku. Wang a spolupracovníci například ukázali, že mezi těhotnými ženami, které aktivně užívaly tabák, byly pouze děti, které byly vystaveny aktivnímu užívání tabáku a které měly GSTT1null (biomarker citlivosti), vystaveny zvýšenému riziku nižší porodní hmotnosti a předčasného porodu. Ve skutečnosti byly předchozí odhady rizika zprůměrovány pro vnímavé i rezistentní populace.

Kotinin

Naše schopnost identifikovat vnímavé jedince nám umožňuje přesněji kvantifikovat riziko expozice tabáku a dalších toxických látek pro těhotné ženy a děti . Přestože informace od rodičů o expozici tabákovému kouři v životním prostředí (ETS) byly široce používána k prokázání toho, že expozice tabáku je nebezpečná, některé studie naznačují, že kotinin je lepším prediktorem poklesu porodní hmotnosti. Použití kotininu v moči, Anglie a její spolupracovníci zjistili, že k největšímu poklesu porodní hmotnosti došlo při nižších úrovních expozice, ekvivalentní <5 cigaret denně. Jakkola a jeho spolupracovníci nakonec pomocí vlasového nikotinu zjistili, že expozice ETS byla rizikovým faktorem pro nedonošené děti. Těhotné ženy s >4 $\mu\text{g/g}$ nikotinu ve vlasech měly šestinásobně zvýšené riziko předčasného porodu ve srovnání se ženami v referenční skupině.

Reprodukční toxicita

Existují také důkazy, že olovo a další toxické látky jsou toxické pro reprodukci. Olovo bylo spojováno se spontánním potratem při hladinách olova v krvi výrazně pod 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$, což je hladina považovaná za přijatelnou pro dospělou ženu. Ve srovnání s těhotnými ženami, jejichž koncentrace olova v krvi byla $< 5 \mu\text{g}/\text{dl}$, měly ženy, které měly hladiny olova v krvi mezi 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ a 14 $\mu\text{g}/\text{dl}$, pětinasobně zvýšené riziko spontánního potratu.³⁰ V inovativní studii s použitím odebraného mateřského séra před více než 30 lety Longnecker a jeho kolegové zjistili, že p'p-DDE (metabolit DDT) je spojen s předčasným porodem způsobem závislým na dávce.³¹ Žádná z těchto studií by nebyla proveditelná, kdyby nebyla vyvinuta technologie biomarkerů.

Vývojová toxicita - olovo

Používání biomarkerů je stále důležitější pro zkoumání nízkých úrovní expozice toxickým látkám v životním prostředí. Objevují se důkazy, že intelektuální deficit související s olovem se vyskytuje při hladinách krevních pod 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, což je akční hladina stanovená Světovou zdravotnickou organizací.³⁵ Předchozí studie odhadovaly, že došlo ke snížení IQ o 2,5–3 bodu spojenému se zvýšením hladiny olova v krvi. z 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ na 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$.³⁶ Nedávno bylo při použití olova v plné krvi u dětí zvýšení průměrné hladiny olova v krvi z <1 na 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ spojeno s deficitem IQ o 7,4 bodu.³⁷ Snížení IQ spojené s olovem bylo větší pro danou expozici při hladinách olova v krvi pod 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Tyto studie se nejen spoléhaly na krevní olovo jako biomarker, ale vyžadovaly vysoký stupeň analytické přesnosti při nízkých úrovních expozice.

Metylrtuť

Methyl (organická) rtuť je při požití téměř úplně absorbována; snadno prochází placentou a je uchováván plodem. Při vysokých dávkách může expozice plodu vést k rozsáhlému vývojovému poškození, jako je mentální retardace, spastická paralýza a smrt. Při nižších dávkách je expozice spojena s deficitem neuromotorické výkonnosti, kognice, paměti a jazyka v některých, ale ne v jiných studiích. Jedním z navrhovaných důvodů pro tyto rozdíly je, že některé studie používaly vlasy jako biologickou matrici, zatímco jiné používaly pupečnickovou krev.

Polychlorované bifenyly

Extrémně vysoká expozice PCB během vývoje plodu způsobuje nízkou porodní hmotnost, tmavou pigmentaci kůže, předčasné prořezávání zubů, akneformní vyrážku a smrt. Nízká expozice plodu PCB je spojována se slabými reflexy, horší pamětí vizuálního rozpoznávání, opožděnou motorikou vývoj, špatné fungování paměti a snížené schopnosti zpracovávat informace. Pomocí pupečnickové krve nebo mateřského mléka výzkumníci zjistili, že prenatální expozice PCB byla spojena s deficitem inteligence, paměti a pozornosti.

Alkohol

Ethanol, alkohol v alkoholických nápojích, snadno prochází placentou a způsobuje poškození plodu. Při vysokých dávkách způsobuje konzumace alkoholu fetální alkoholový syndrom. Stále více jsou však rozpoznávány účinky nízkých dávek, kdy 1 % odhaduje se, že všichni novorozenci vykazují určité prenatální poškození alkoholem. Je však obtížné kvantifikovat příjem alkoholu během těhotenství. V budoucnu mohou biomarkery prenatální expozice etanolu, ethylestery mastných kyselin v mekoniu a vlasech zlepšit kvantifikaci pití matek a jakékoli účinky na nižších úrovních.

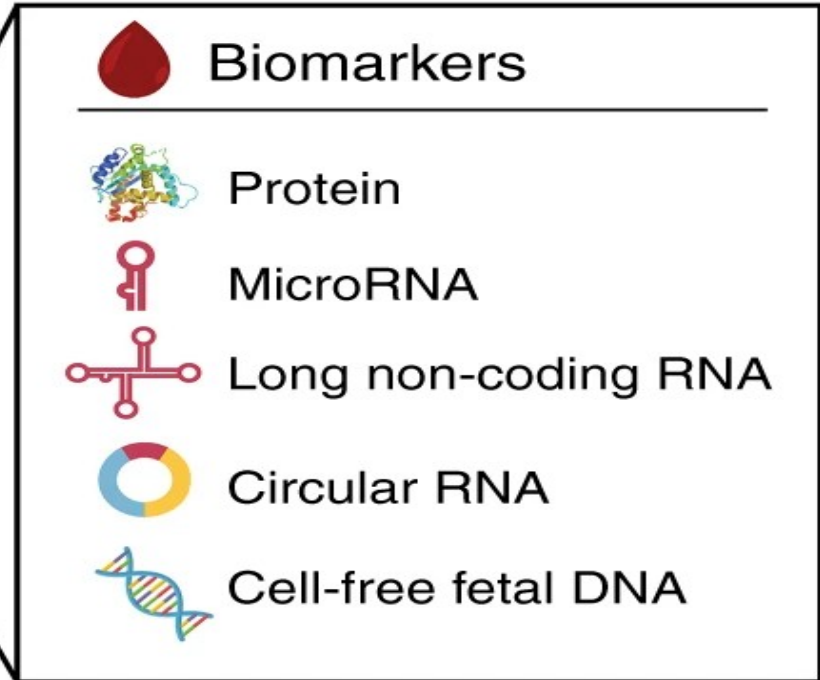
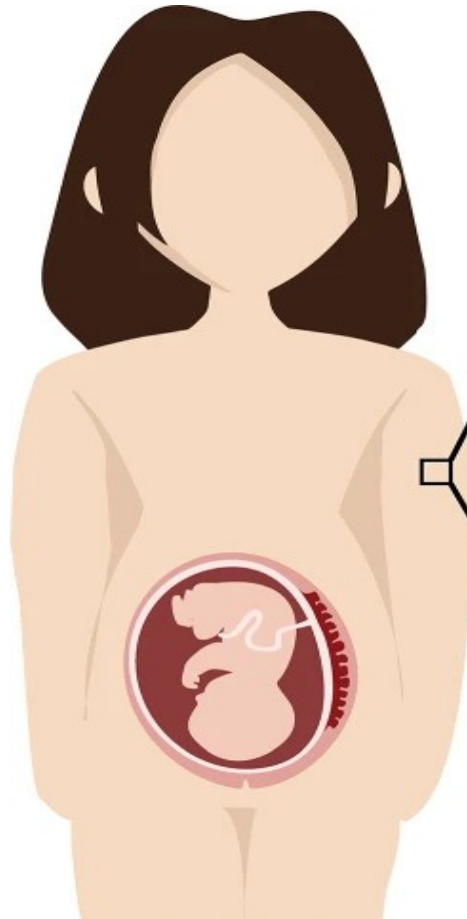
Ženy

Variabilita v odpovědi na léky a progresi onemocnění mezi muži a ženami byla dobře zdokumentována. Například se zdá, že ženy jsou citlivější na prodloužení QT intervalu po podání antiarytmika. Progrese onemocnění se také může projevovat odlišně mezi muži a ženami. Tento fenomén je prokázán u roztroušené sklerózy, neurodegenerativní autoimunitní poruchy, která má vyšší prevalenci u žen, ale vykazuje progresivnější průběh onemocnění u mužů. Myší modely prokázaly genetickou vazbu, která může vysvětlit tento rozdíl prostřednictvím genu Toll-like receptor 7, který má zvýšenou expresi u samců myší.

Hladiny estrogenu mohou hrát roli ve změněné farmakokinetice léků u žen ovlivněním vyprazdňování žaludku. Tento účinek může změnit dobu průchodu drogou mezi zdravými netěhotnými ženami, během těhotenství a v menopauze. U lidí bylo provedeno velmi málo studií, které by prokázaly změny farmakokinetiky a farmakodynamiky, ke kterým dochází během menstruačního cyklu, ale ty, které byly provedeny, naznačují změněnou motilitu a absorpci během různých fází menstruačního cyklu. Kromě vlivu pohlavních hormonů ovlivňují vstřebávání a distribuci léčiv také rozdíly ve složení těla. Ženy mívají nižší tělesnou hmotnost, vyšší procento tělesného tuku a nižší objem plazmy než muži.

Těhotné ženy

Nemoci matky
Nemoci plodu



Těhotné ženy

Rychlost vstřebávání léku může být výrazně ovlivněna mnoha faktory vyskytujícími se v těhotenství, včetně pacientek, které pociťují nevolnost a zvracení, změny objemu žaludku a pH, změny exprese enzymu metabolizujícího lék nebo transportéru nebo změněné gastrointestinální motility. Mezi další faktory, které mohou změnit farmakokinetiku a farmakodynamiku během těhotenství, patří změny hmotnosti a tělesného složení, vícečetná těhotenství (např. dvojčata, trojčata), zvýšený objem krve a náhlé změny v chování, jako je užívání alkoholu a tabáku.

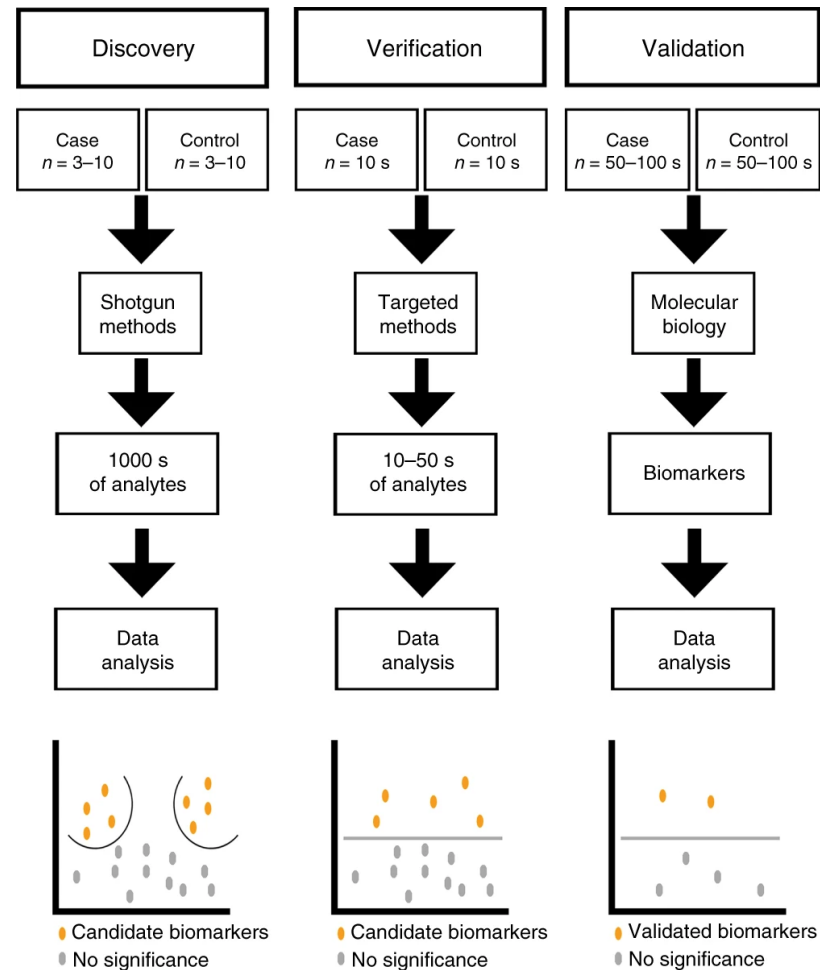
V těhotenství jsou postiženy i ledviny a játra. Zvýšený intravaskulární objem může vést k 50% zvýšení glomerulární filtrace a zvýšené renální clearance v důsledku vyšší clearance kreatininu. Tyto změny se mohou v průběhu těhotenství měnit a přetrvávají až do poporodního období. Existují protichůdné důkazy o změnách jaterního metabolismu, které se mohou zvýšit, snížit nebo zůstat stejné.

Těhotné ženy

Zranitelnost plodu vůči farmakodynamice a toxicitě léků je znepokojivá pro mnoho klinických výzkumníků pracujících s těhotnými ženami a je třeba věnovat zvláštní pozornost rozdílům, ke kterým dochází během každého trimestru. Například expozice thalidomidu plodu během prvního trimestru může způsobit vážné poškození vývoje končetiny (tj. fokomélie); Užívání NSAID během prvního trimestru zvyšuje riziko potratu a malformací (např. gastroschíza), zatímco užívání po 30. týdnu (3. trimestru) gestace zvyšuje riziko předčasného uzavření ductus arteriosus. Při určování vhodného dávkování je třeba vzít v úvahu interakci mezi lékem a vývojem během každého trimestru.

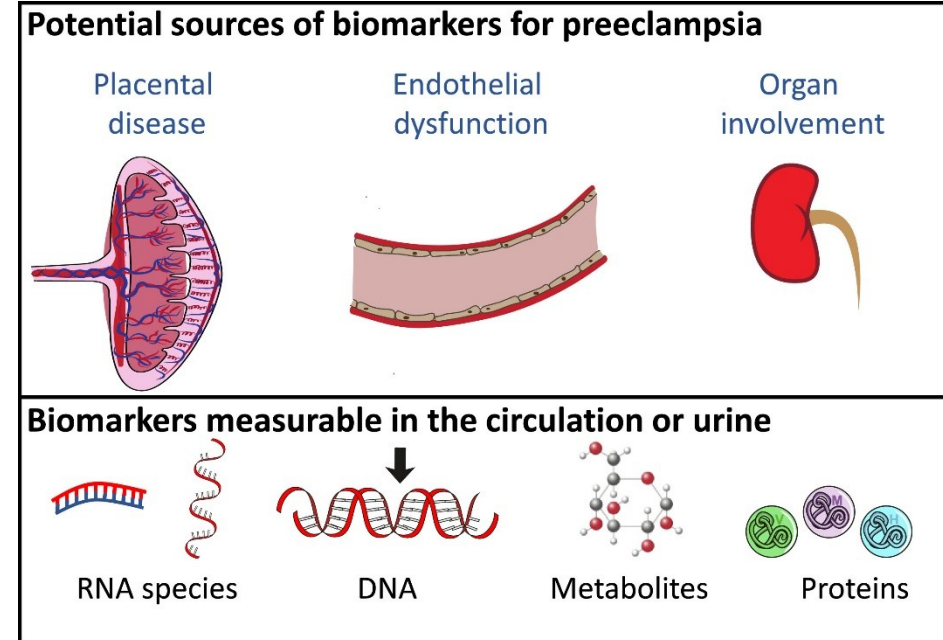
Kromě fyziologických změn, ke kterým dochází u matky, je pro klinické výzkumníky důležité zvážit zřetelné genetické rozdíly matky a plodu, které mohou mít farmakologický dopad na jednoho nebo oba. Například kodein je metabolizován izoformou 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Tento enzym je indukován během těhotenství a může účinně posunout fenotyp matky na ultrarychlého metabolizátora kodeinu.

Typické metody identifikace



Preeklampsie

Preeklampsie je specifická pro těhotenství a významně přispívá k mateřské a perinatální morbiditě a mortalitě na celém světě. Účinný prediktivní test na preeklampsii by usnadnil včasnou diagnózu, cílené sledování a včasné porody; v současnosti však existují omezené možnosti. Algoritmus screeningu v prvním trimestru byl vyvinut a ověřen k predikci časně preeklampsie, se špatnou použitelností pro pozdní formu onemocnění, kde leží největší zátěž.



Preeklampsie

Biomarkery, jako je sFlt-1 a placentární růstový faktor, se nyní také klinicky používají k detekci časně formy preeklampsie; jejich vysoká negativní prediktivní hodnota umožňuje téměř jisté vyloučení onemocnění u žen s normálními výsledky, ale citlivost je mírná. Bylo vyvinuto soustředěné úsilí k identifikaci potenciálních nových biomarkerů, které by mohly zlepšit předpověď. Tyto z velké části pocházejí z orgánů zapojených do patogeneze preeklampsie, včetně placentárních, kardiovaskulárních a močových biomarkerů.

sFlt-1 a PlGF

Rozpustná fms-like tyrosinkináza 1 (sFlt-1) a PlGF jsou anti- a proangiogenní faktory (v tomto pořadí) významně narušené u preeklampsie. Studie PROGNOSIS ukázala, že poměr sFlt-1:PlGF ≤ 38 nebo nižší může přesně vyloučit pravděpodobnost rozvoje preeklampsie během příštího týdne s 99,3% negativní prediktivní hodnotou u žen mladších 37 týdnů, které test absolvovaly. pro podezření na preeklampsii.

Tento test má potenciál snížit počet hospitalizací pro monitorování krevního tlaku, protože může s jistotou vyloučit pravděpodobnost onemocnění. Jako takový byl v některých centrech převeden do klinické praxe. Naopak poměr sFlt-1:PlGF > 38 je pouze mírně přesný v predikci, u koho se rozvine preeklampsie, s pozitivní prediktivní hodnotou 36,7 % pro preeklampsii do čtyř týdnů a senzitivitou 66,2 %.

PIGF

Samotný PIGF (bez jeho vyjádření v poměru s sFlt-1) lze také použít v rámci triage péče u žen s podezřením na časnou preeklampsii. Kromě velmi vysoké negativní prediktivní hodnoty se také ukázalo, že předpovídá preeklampsii vyžadující porod do dvou týdnů s větší přesností než jiné běžně používané klinické testy (krevní tlak, uráty, alanintransamináza (test jaterních funkcí) a proteinurie). Konkrétně PIGF <100 pg/ml u žen s podezřením na preeklampsii v <35. týdnu gestace, provedené s 96% senzitivitou a 98% negativní prediktivní hodnotou při předpovědi, zda se preeklampsie objeví v průběhu příštích dvou týdnů.

PIGF

Ačkoli nedávné údaje ukazují, že PIGF se mění s gestačním věkem, a proto plošná definice pozitivního screeningu s PIGF < 100 pg/ml může vyvolat četné falešně pozitivní výsledky. Generování referenčních rozsahů specifických pro gestaci pro různé populace jako takové může dále zvýšit klinickou užitečnost PIGF. Přidání PIGF do práce pacientů s podezřením na preeklampsii ve srovnání s obvyklou péčí zkrátilo dobu do diagnózy a snížilo závažné nepříznivé důsledky pro matku u žen se středně nízkým PIGF 12-100 pg/ml – potenciálně jinak hodnocené jako nižší riziko. Při srovnání poměr sFlt-1:PIGF a samotný PIGF fungovaly podobně při predikci porodu do dvou týdnů v případech podezření na předčasnou preeklampsii. Vysoká negativní prediktivní hodnota umožňuje jisté vyloučení onemocnění u žen s normálními výsledky.

Gestační diabetes

Prediktivní a diagnostické biomarkery pro GDM těhotenství. GDM se obvykle vyvíjí od 2. trimestru těhotenství v korelaci se zvýšeným zánětem, inzulinovou rezistencí, dysregulací placenty a/nebo disrupcí β -buněk a může být detekován ve 24.–28. týdnu hodnocením glukózové homeostázy. Některé specifické proteiny (modré čáry), miR (černé čáry) a metabolity (červené čáry) se však uvolňují do krve a/nebo moči z raných fází (komplikovaného) těhotenství a mohly by sloužit jako biomarkery pro GDM.

Gestační diabetes

Zejména RBP4, SHBG, afamin, FABP4, hs-PCR, adiponektin a několik miR (miR-16-5p, -17-5p, -20a-5p) by mohly být testovány na začátku těhotenství, zejména u žen s rizikem faktory (obezita, pokročilý věk, předchozí GDM). Kromě toho mohou být visfatin, fetuin-A, omentin, leptin, ficolin-3 a specifické metabolity (tj. AHBA, L-Tryp) užitečné pro střední fázi gestace a FGF-21, PAI-1, fetuin- B a follistatin a další metabolity [Ceramid (d18:0/23:0), aspartam] by mohly pomoci screeningu GDM ve 3. trimestru. Včasné intervence týkající se metabolických a kardiovaskulárních abnormalit by pak mohly zmírnit související poporodní (perinatální, neonatální a chronické) poruchy u žen a potomků.

Geriatrická populace

Starší lidé s více chorobnými procesy vyžadujícími léčbu více léky zvyšují riziko lékových interakcí, které mohou způsobit zvýšenou nebo sníženou biologickou dostupnost léku. Léky jako fenytoin a estrogeny, které jsou metabolizovány cestou cytochromu P450, vyžadují při současném použití vyšší dávky k dosažení požadovaného účinku, protože jejich metabolismus je zvýšený. V některých případech může pouze jeden lék podléhat rychlému metabolismu, zatímco druhý nikoli. Geriatrickí pacienti budou mít často sníženou žaludeční kyselinu, snížený průtok krve střevem a pomalejší dobu vyprazdňování žaludku. Tyto změny mají tendenci narušovat rychlost absorpce léčiva, ale ne množství léčiva, které je absorbováno. Proto může dojít ke zpoždění nástupu účinku a maximálního účinku léků. Některé příklady léků ovlivněných změnami v gastrointestinálním traktu zahrnují antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), indomethacin, prazosin a digoxin.

Geriatrická populace

Snížený průtok krve játry a hmotnost může vést ke snížení metabolismu léčiv, což přispívá ke zvýšeným koncentracím cirkulujícího léčiva a případně interakcím léčivo-lék u geriatrických pacientů.

Farmakokinetický profil léků mohou ovlivnit patofyziologické faktory, jako je onemocnění štítné žlázy, rakovina, městnavé srdeční selhání nebo kouření. S věkem také typicky dochází k poklesu hladiny exprese enzymů fáze I a II, zejména u pacientů starších 60 let.

Renální funkce má také tendenci klesat s věkem se snížením průtoku krve ledvinami a následným snížením rychlosti filtrace. Stejně jako u sníženého průtoku krve játry může snížení průtoku krve ledvinami vést k akumulaci některých léků, jako jsou kardiální látky, jako je digoxin a antibiotika. Se změněným gastrointestinálním, jaterním a renálním metabolismem a eliminační kapacitou existuje několik kategorií léků, které by měly být u starších pacientů používány s opatrností.

Geriatrická populace II

Starší pacienti se sníženou orgánovou funkcí jsou často vyloučeni z klinických studií, takže pro klinické lékaře je obtížné určit bezpečné dávky. Zahrnutí starších pacientů s komorbiditami do studií je však obtížný problém, protože tato populace je z definice vysoce heterogenní a vyžadovala by zařazení mnohem více subjektů, aby bylo možné určit bezpečnost a účinnost léku. Zkušenosti navíc ukázaly, že u starších pacientů s komorbidními stavy je méně pravděpodobné, že dokončí studii kvůli sníženému sledování, zhoršené kognici a vyšší úmrtnosti. Proto „recruitment bias“ vede k tomu, že zdravější jedinci s vyšší kognitivní funkcí představují „starší populaci“ v procesu vývoje léků.

Shrnutí

Ve speciálních populacích se často vyskytují významné deficity v kvalitě a účinnosti studií používaných ke stanovení PK, PD, vhodného dávkování, aplikace v různých věkových obdobích a mnoho otázek týkajících se odvození dávek pro novorozence a děti ze studií pro dospělé. Většina údajů týkajících se bezpečnosti intervencí a léčivých přípravků podávaných novorozencům nebo dětem pochází ze studií u dospělých. Běžným předpokladem je, že bezpečnost a účinnost bude pro děti stejná jako u dospělých, což je obvykle akceptováno. Tento předpoklad je však založen na málo důkazech, pokud vůbec nějakých, a to znamená, že děti, zejména děti ve skupině novorozenců, jsou neustále účastníky nekontrolovaných N-of-1 studií. Za okolností, kdy jsou údaje omezené, může použití konkrétního léku pro danou indikaci/stav vystavit děti zvýšenému riziku. Existují dva protichůdné etické požadavky, které je třeba vyvážit s ohledem na děti zapojené do výzkumu; je potřeba získat důkazy o účinnosti a bezpečnosti léku (léků) a je potřeba respektovat a chránit dítě ve výzkumném prostředí.

Děkuji za pozornost