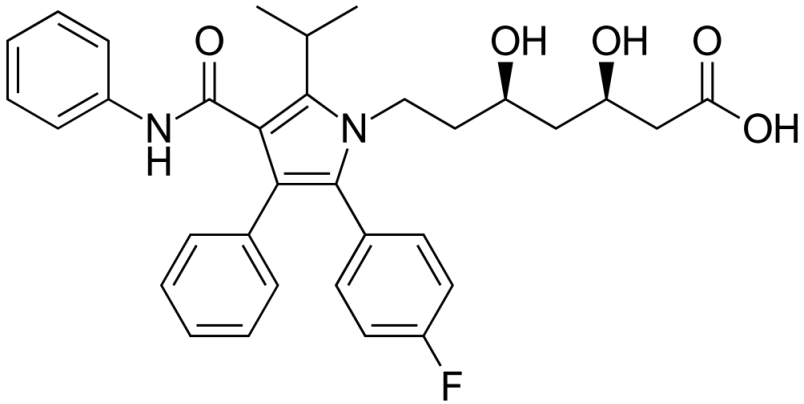
Sztatinok klinikai farmakokinetikai céllal történő LC-MS/MS vizsgálata

Karvaly Gellért Balázs

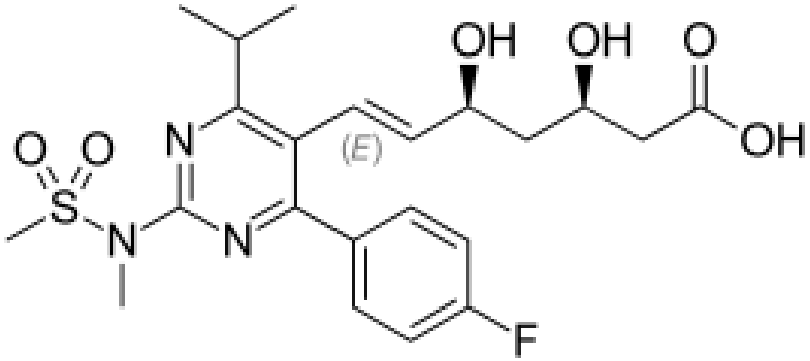
SE Laboratóriumi Medicina Intézet

Tömegspektrometriai és Elválasztástechnikai Laboratórium

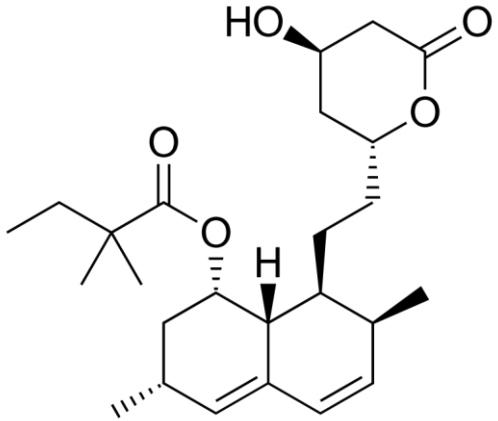
A Magyarországon jelenleg forgalomban lévő sztatinok



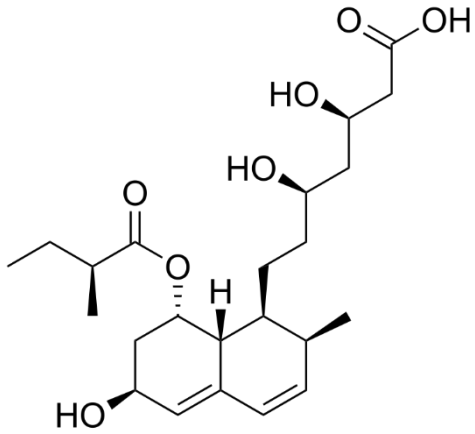
atorvastatin (95)



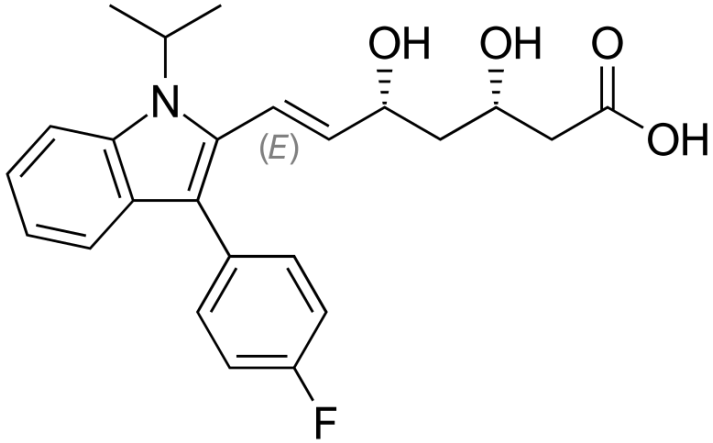
rosuvavastatin (105)



simvastatin (30)

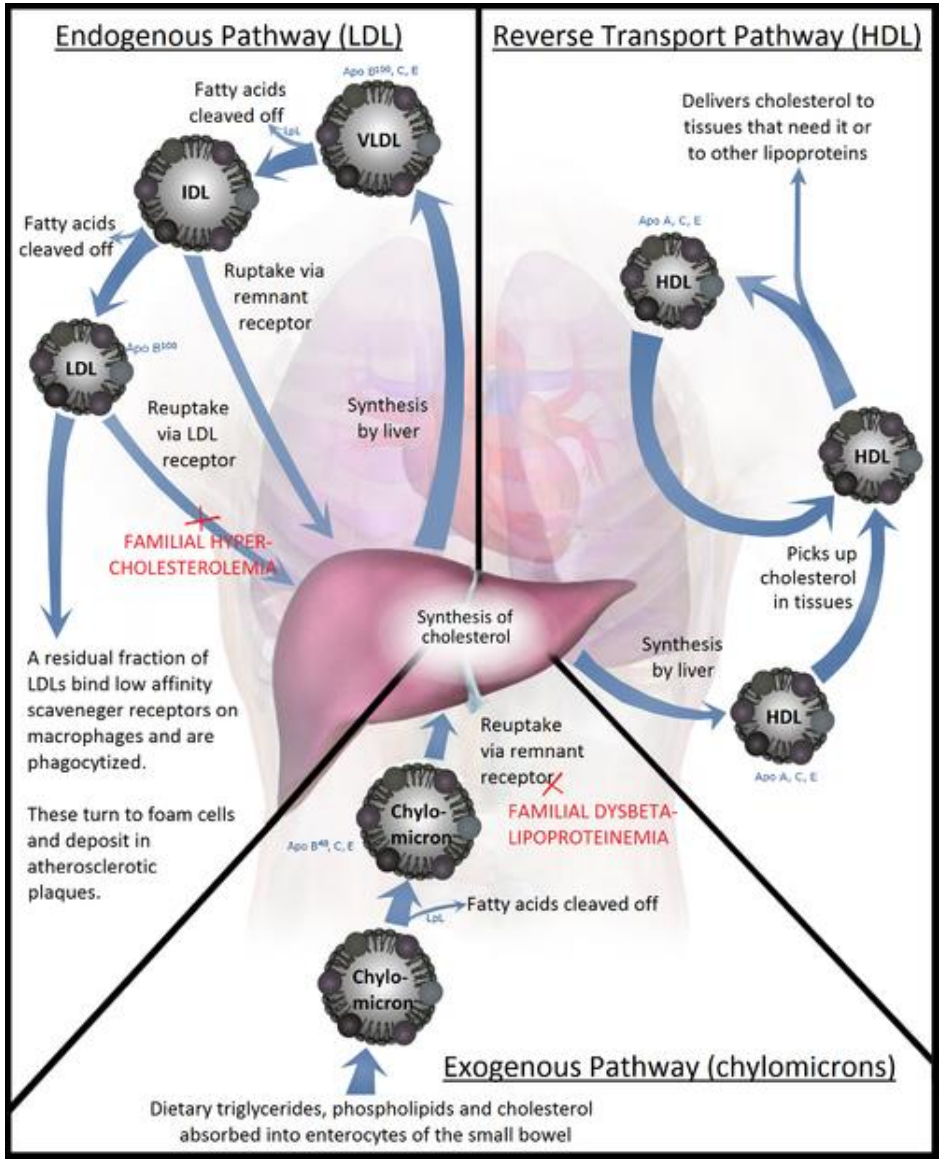


pravastatin (4)

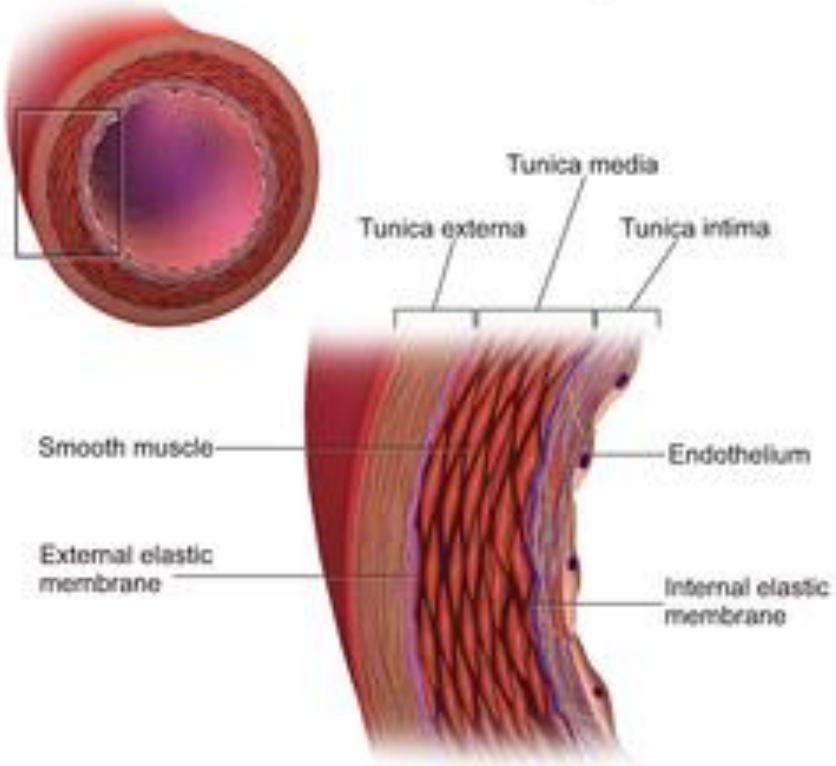


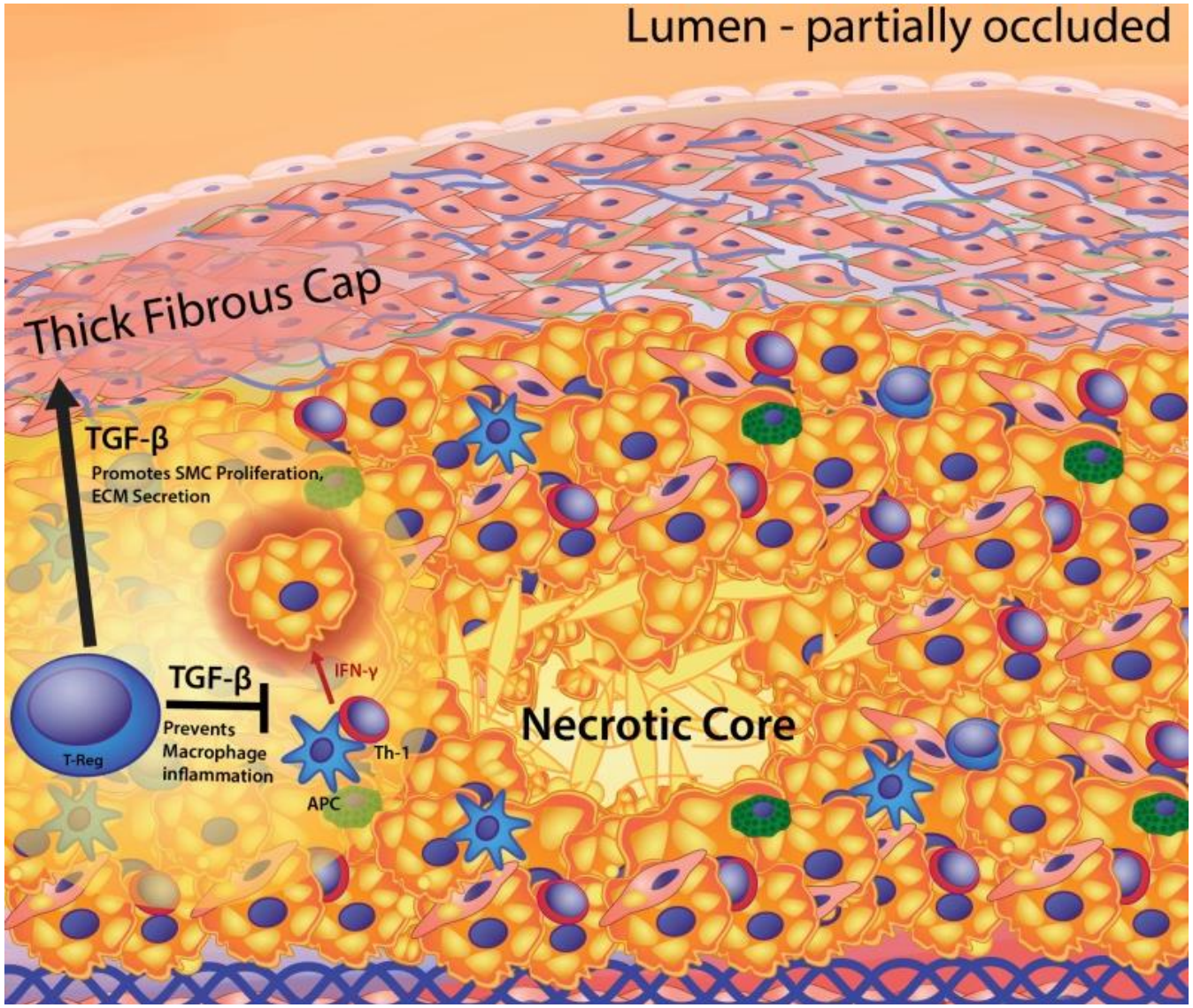
fluvastatin (2)

A koleszterint szállító lipoproteinek szintézise a májban történik



Az atheroclerosis kialakulásában a az apolipoprotein B tartalmú lipoproteinek (LDL, VLDL stb.) kulcsszerepet játszanak





MF Linton, Yancey PG, Davies S et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. www.endotext.org

European Heart Journal (2011) **32**, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

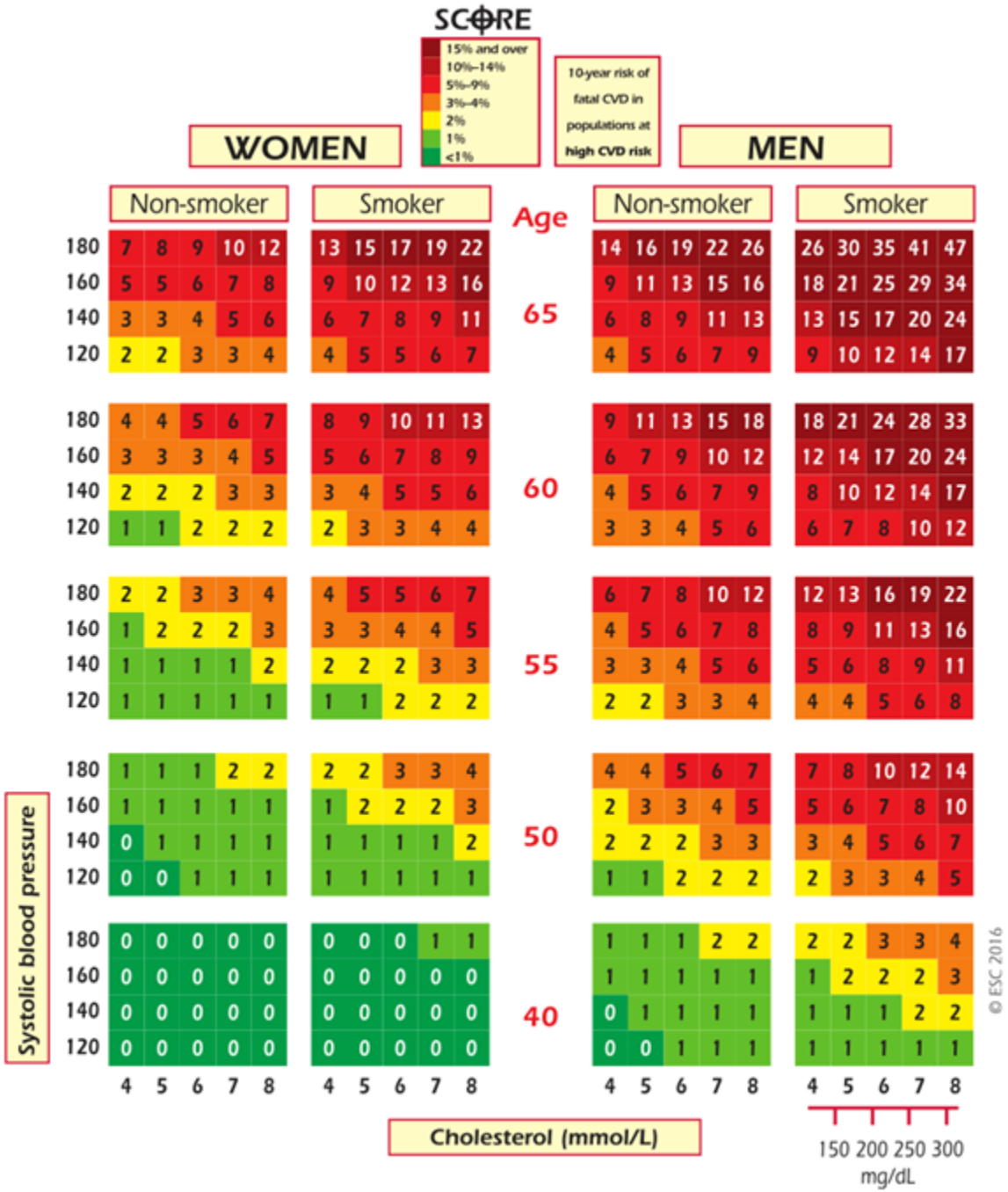
ESC/EAS GUIDELINES

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

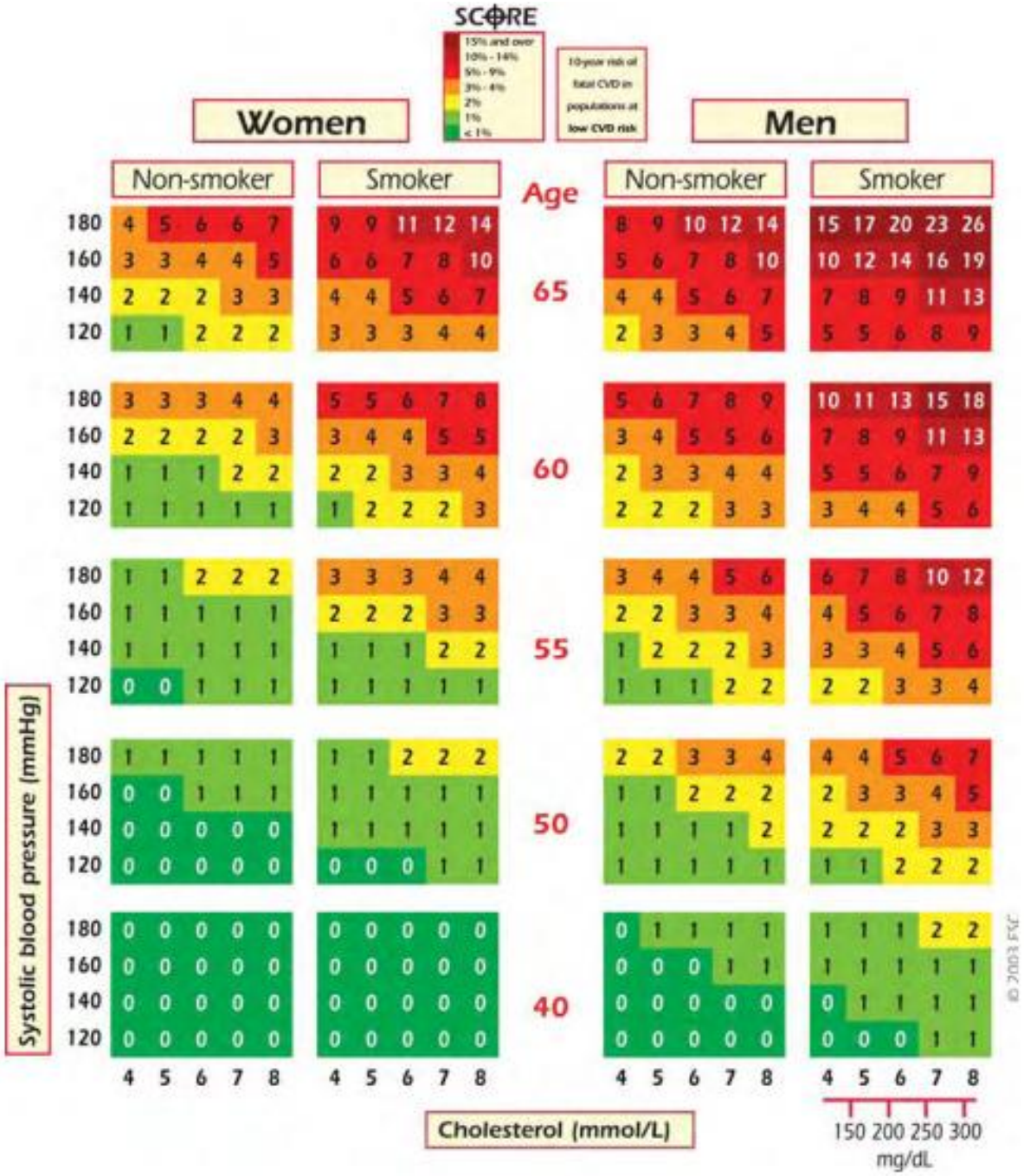
The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation†

Authors/Task Force Members: Željko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia) Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).



magas rizikófaktorú személyek



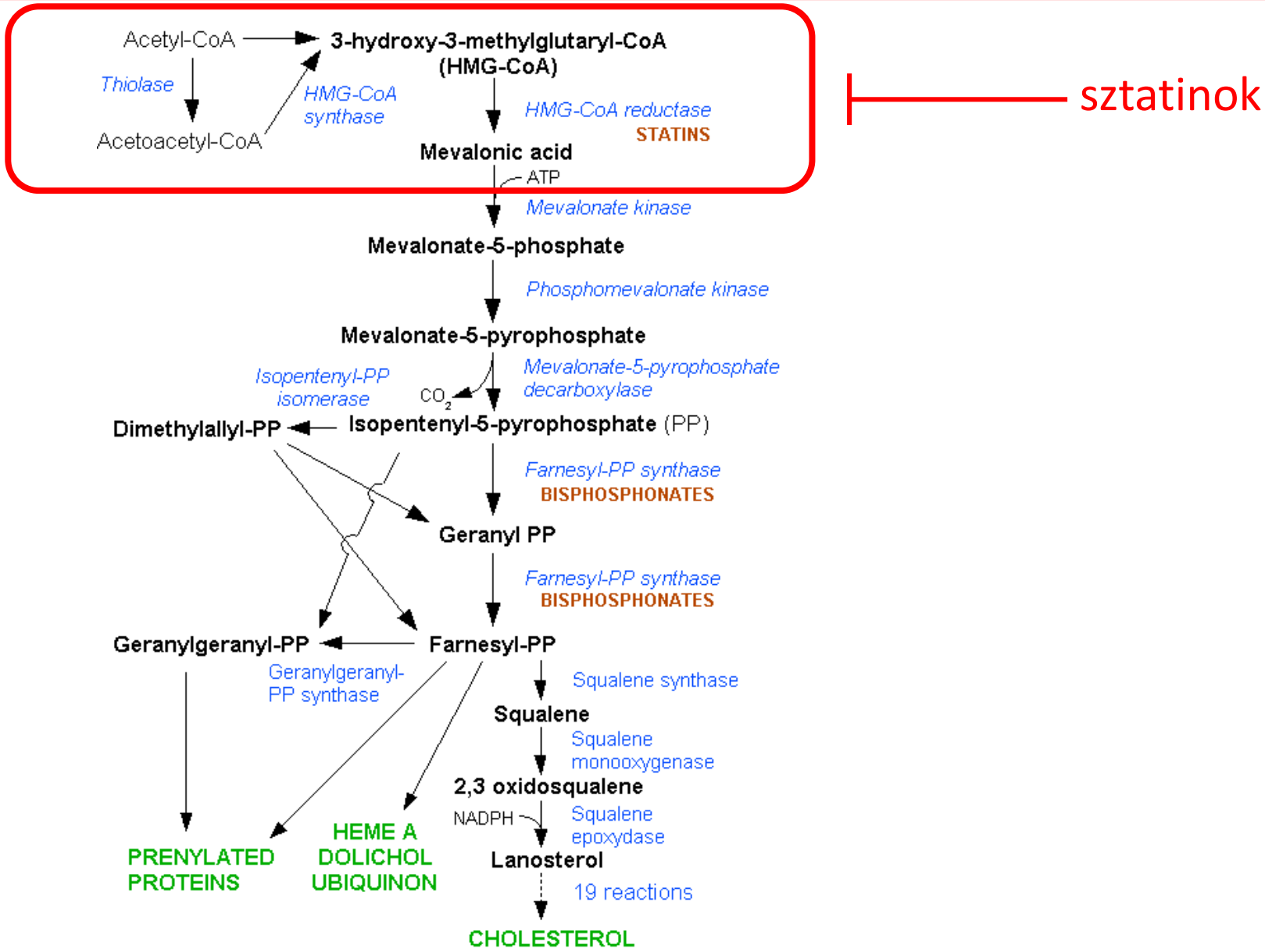
alacsony rizikófaktorú személyek

Kockázat	LDL-koleszterin (mmol/l)				
	<1,8	1,8-2.59	2,6-2.99	3,0-4.89	≥4.9
Alacsony					
Mérsékelt					
Magas					
Igen magas					

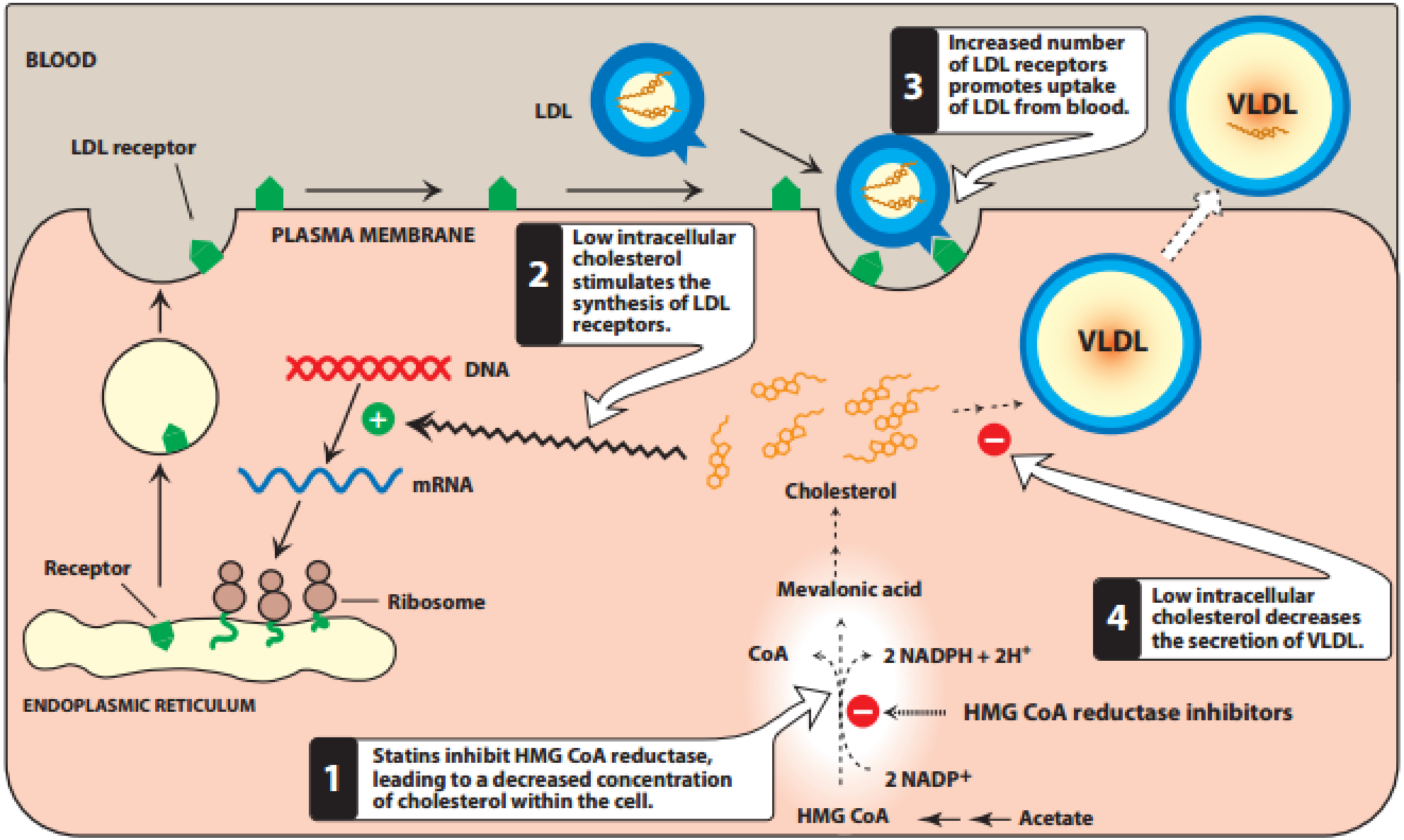
	Életmódkezelés
	Életmódkezelés, ha nem elegendő, koleszterincsökkentő gyógyszer megfontolandó
	Életmódkezelés és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer

Bajnok L. Cardiol Hung 2018;48:136-40

A *hidroximetiglutaril-koenzim A* szerepe az endogén koleszterin szintézisben



A sztatinok a májban fejtik ki elsődleges hatásaikat



A sztatinok fő mellékhatásai a vázizmokat érintik

Table 1. Risk factors associated with statin-associated muscle symptoms

Female gender[53]
Advanced age (>75 years). Statins are generally well tolerated in the elderly. In RCTs there were no differences in muscle symptoms among patients treated with statin or placebo and also in study drug discontinuation; however, there are different factors and conditions that can increase adverse events in the elderly (decrease in lean body mass, reduction in albumin levels, decreased glomerular filtration rate, etc[54].
Abdominal obesity and metabolic syndrome[55, 56]
Frailty
Vitamin D deficiency: Low vitamin D levels are associated with myalgia in patients receiving statin therapy; however, there is no evidence of benefit from Vitamin D supplementation, even in patients with insufficient levels to prevent SAMS[27, 57].
Alcohol consumption: There is risk over 30 g/d in men and 20 g/d in women[55]
Excessive physical activity[35]
Not controlled hypothyroidism[58]
Chronic Kidney Disease: Although a meta-analysis showed little or no risks of myalgia (RR0.99, CI 0.94-1.04) and elevated CK levels (RR 1.11, CI 0.80-1.04), precaution is necessary when statins are used in this condition[59].
Liver disease
Metabolic muscle disorders
Family history of statin intolerance and personal history of intolerance to other statins and lipid-lowering therapies
Drugs affecting statin metabolism increasing their plasma levels[60] (inhibitors of CYP3A4: Macrolides, Fluoxetine, Verapamil, Protease inhibitors, grape fruit, etc.), lovastatin; inhibitors CYP2C9: ketoconazole, Fluconazole, Fluoxetine, Amiodarone, etc.; inhibitors of organic anion transporting peptide 1B1: gemfibrozil)

Alonso R et al. J Atheroscler Thromb 2019;26:207.

Am J Cardiovasc Drugs (2018) 18:157–173
https://doi.org/10.1007/s40256-017-0259-7

REVIEW ARTICLE

Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers

Peter P. Toth[1,2] · Angelo Maria Patti[3] · Rosaria Vincenza Giglio[3] · Dragana Nikolic[3] · Giuseppa Castellino[3] · Manfredi Rizzo[3] · Maciej Banach[4,5,6]

2.2 Epidemiology and Definition of Statin Intolerance

Although statins are the mainstay of lipid-lowering treatment, as many as 20% of individuals with a clinical indication for statin therapy are unable to take a daily statin because of some degree of intolerance [19], and 40–75% of patients discontinue their statin therapy within 1–2 years after initiation [18].

3 Conclusions

Statins are generally safe and very efficacious agents for reducing the burden of atherogenic lipoproteins in serum and the risk for acute CV events, including MI, stroke, death, and need for revascularization. The most common statin-related side effect associated with therapy non-adherence and discontinuation is myalgia. Statin discontinuation out of exaggerated toxicity-related concerns is a significant problem worldwide and appears to be growing. Negative press reporting about statin therapy is highly correlated with statin discontinuation and significantly increased risk for CV morbidity and mortality [128]. A step-by-step approach, including careful examination of all other possible factors that may increase the risk of statin intolerance, might help patients continue statin therapy when experiencing statin-associated side effects. Complete statin intolerance is rela-

A sztatinellenesség [szerkesztés]

A sztatinokkal szembeni tudományon kívüli ellenállás világszerte erős, melyeket olyan elemzések [17][18]és vélemények táplálnak, melyek a főáramú tudomány megállapításaihoz képest az előnyöket jelentősen alábecsülik, a mellékhatásokat pedig túlértékelik [19]. Ennek következtében az Egyesült Királyságban egy fél éves időszakban mintegy 200 000 ember hagyhatta abba a sztatinhasználatot,

"He was unhappy to learn that I had prescribed a placebo but when I told him it was an extra-strength placebo, he was pleased."

https://hu.wikipedia.org/wiki/Sztatin

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed | statin intolerance | Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Format: Summary **Sort by**: Most Recent **Per page**: 20

Send to

Best matches for statin intolerance:

Statin intolerance - a question of definition.
Algharably EA et al. Expert Opin Drug Saf. (2017)

[**Statin intolerance**].
Tonstad S et al. Tidsskr Nor Laegeforen. (2017)

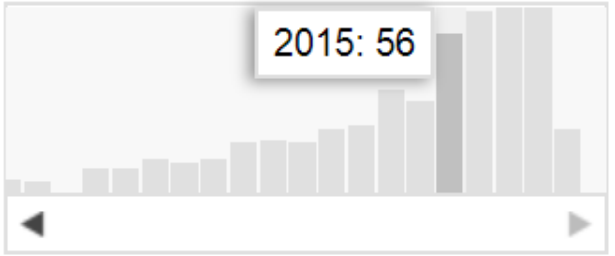
Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction.
Serban MC et al. J Am Coll Cardiol. (2017)

Switch to our new best match sort order

Filters: Manage Filters

Sort by:
Best match
Most recent

Results by year

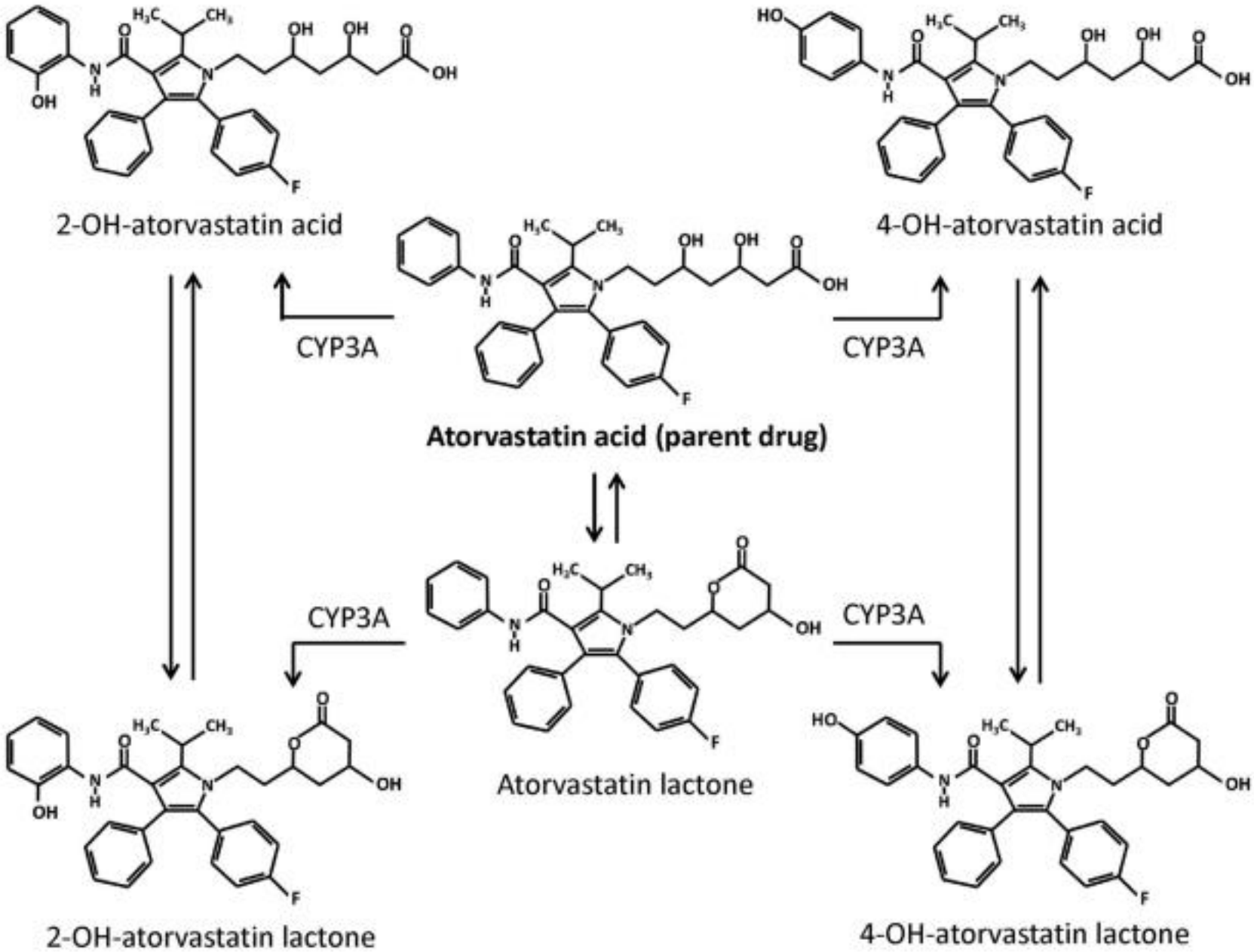


Download CSV

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=statin+intolerance#

Gyógyszerészeti szempontból alapvető különbségek vannak az atorvastatin és a rosuvastatin között

	Atorvastatin	Rosuvastatin
log p	5,3-5,4	1,9-2,0
metabolizmus	a metabolitok felelnek a hatás 70%-áért	nincs
vese elimináció	<2%	25-30%



Vethe NT, Munkhaugen J, Andersen AM et al. *Ther Drug Monit* 2018;41:19-28.

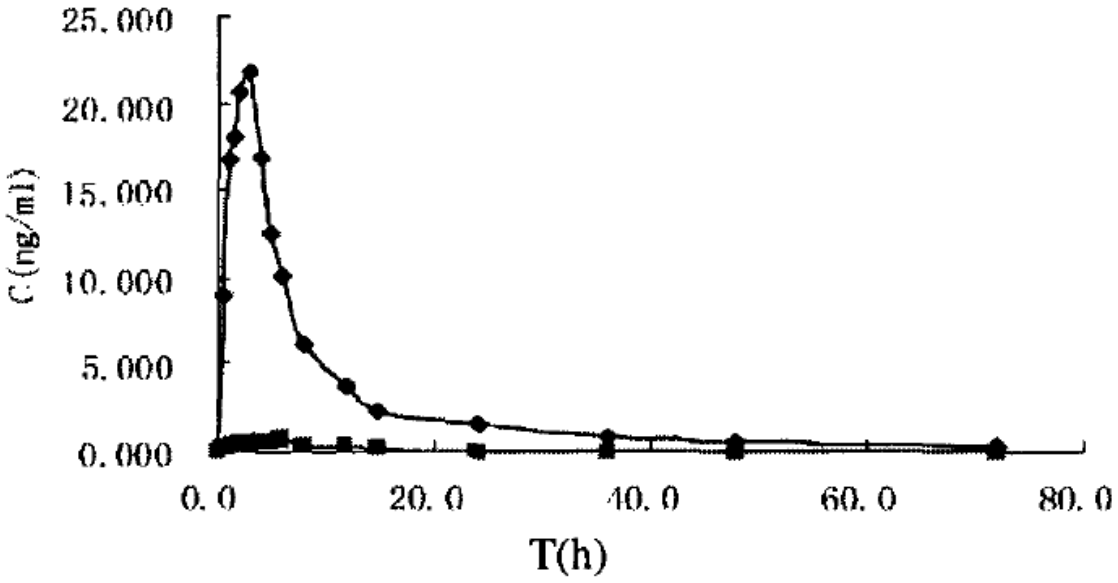
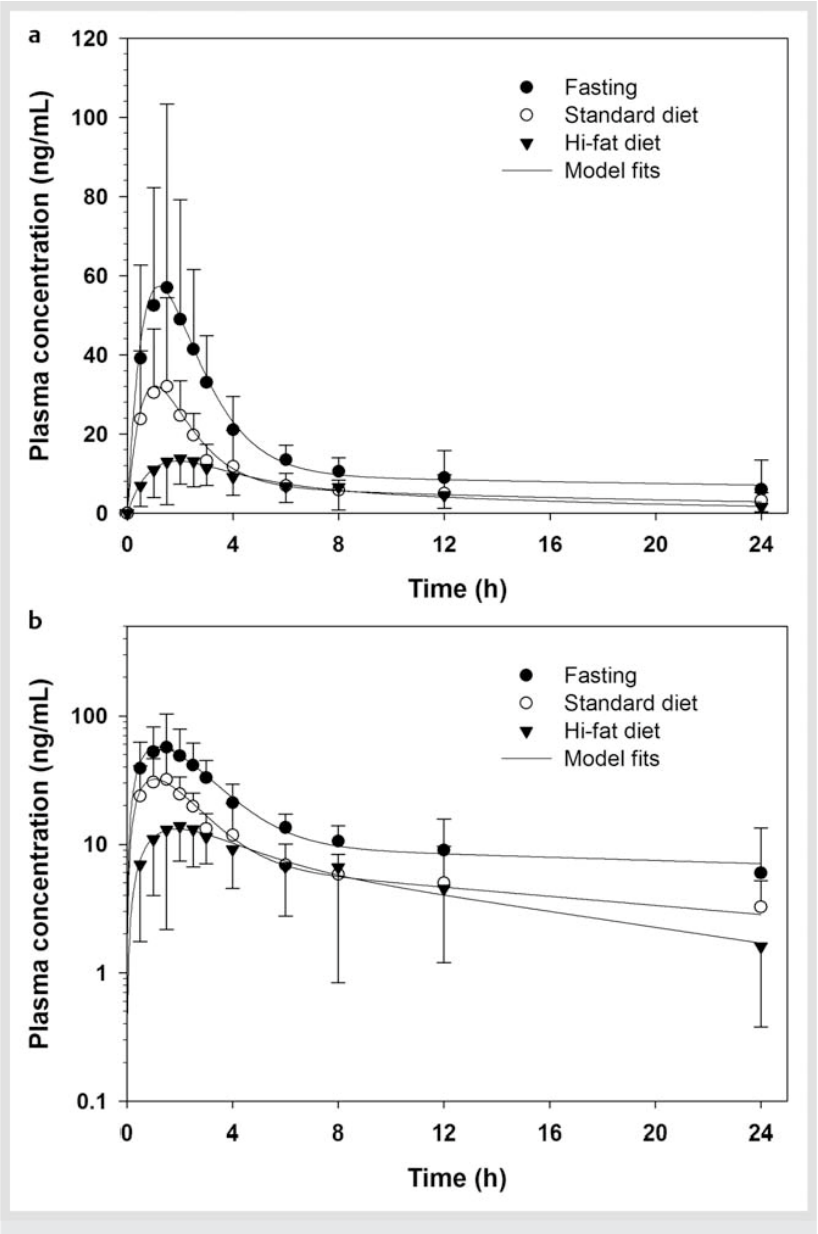


Fig. 2. Plasma concentration-time profiles of rosuvastatin (10 mg) after administration in the fed and fasting state.
-■-: fed, -♦-: fasting

Li Y, Jiang X, Lang K, Jiang Q.
Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2009;34:221.



Baek I-h, Kwon K-i, Kim MS.
Drug Res (Stuttg.) 2013;63:145.

A klinikai gyógyszerszint mérések lehetséges céljai

Klinikai gyógyszerszint ellenőrzés

- klinikai toxikológiai értékelés
- nem optimalizált dózis beállítás (dózis korrekció)
- adherencia vizsgálata

Terápiás gyógyszerszint monitorozás

- klinikai farmakokinetikai értékelés

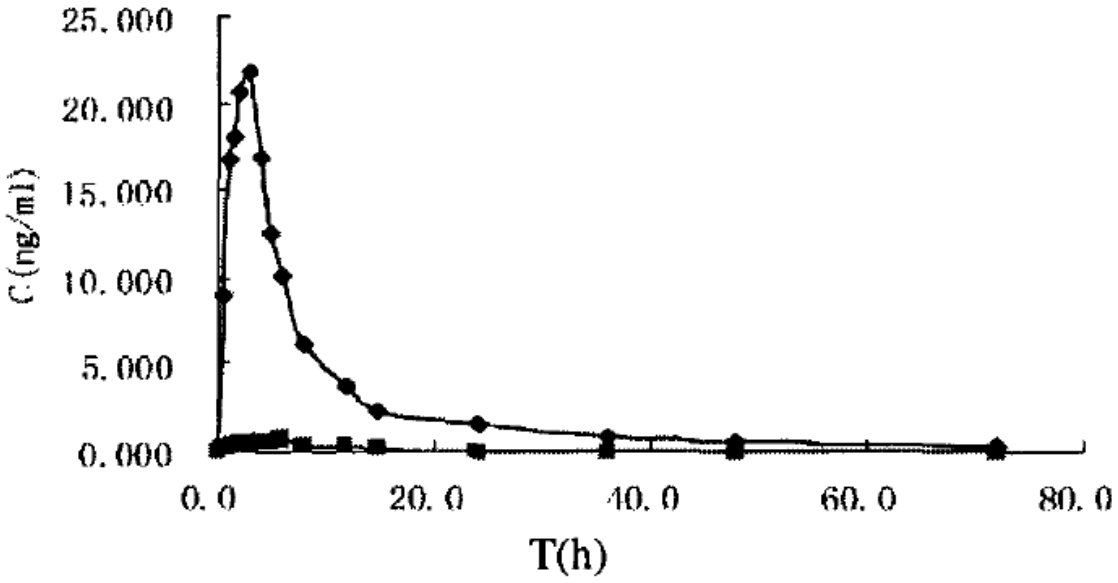
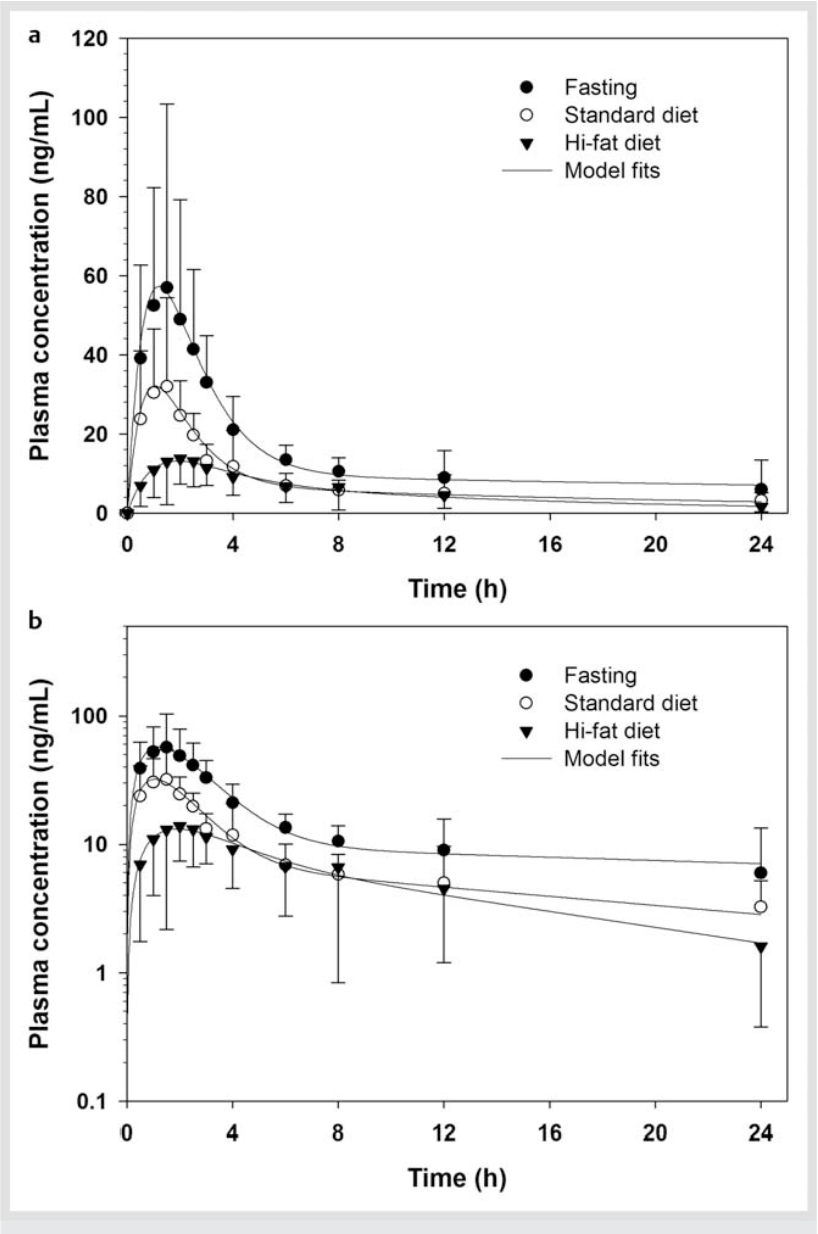
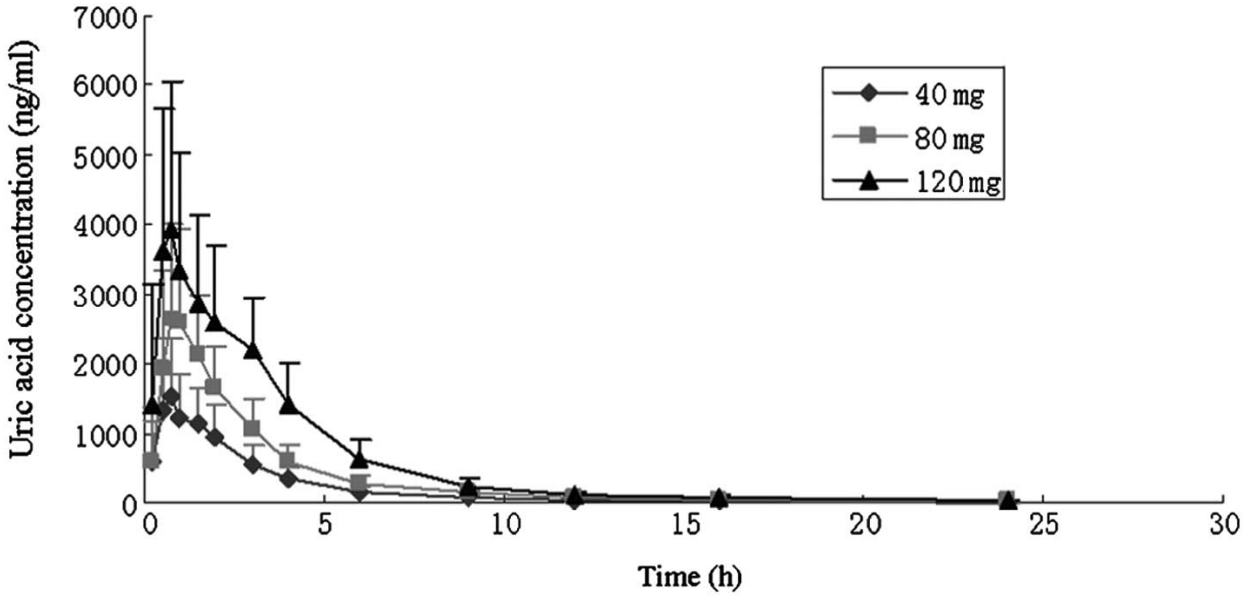


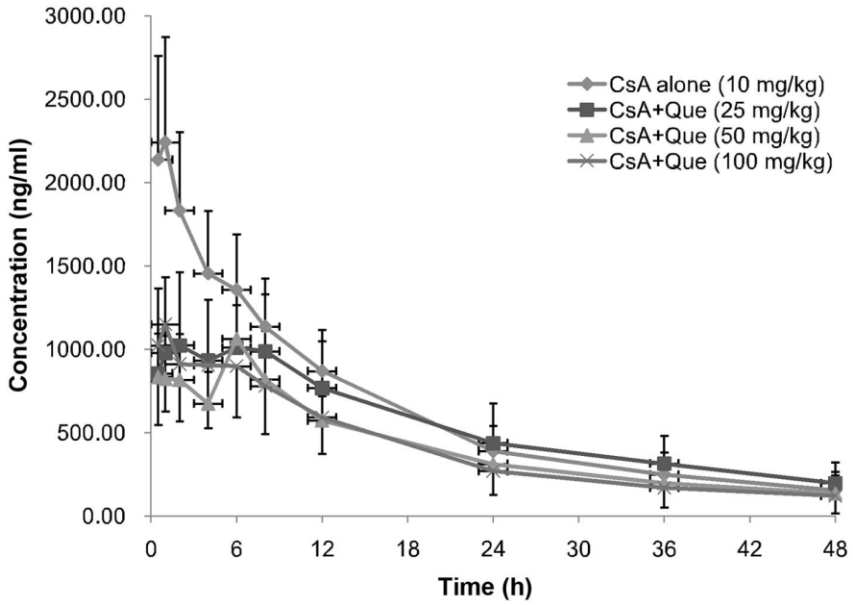
Fig. 2. Plasma concentration-time profiles of rosuvastatin (10 mg) after administration in the fed and fasting state.
-■-: fed, -♦-: fasting

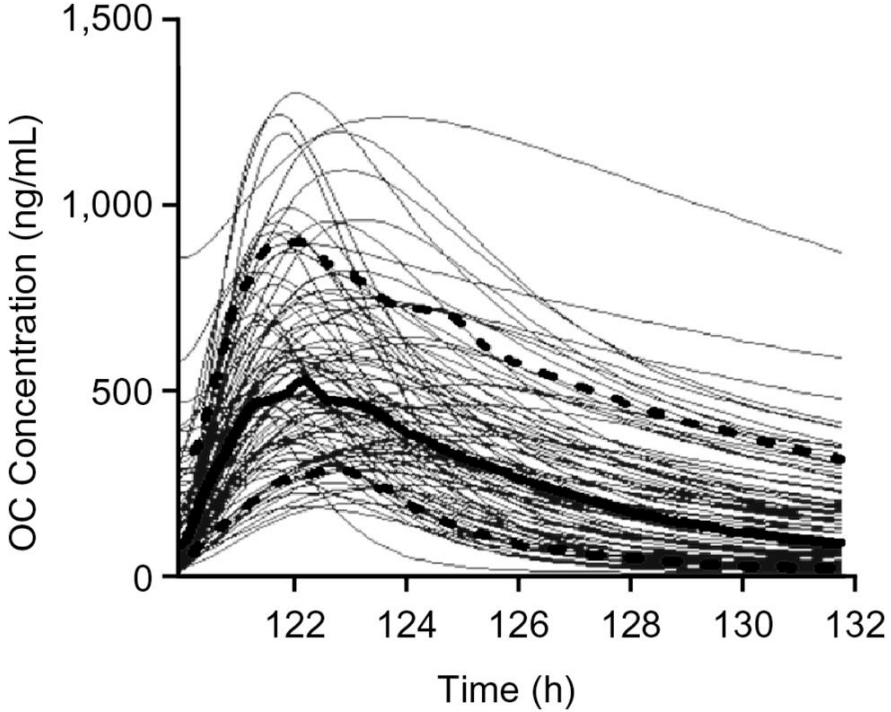
Li Y, Jiang X, Lang K, Jiang Q.
Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2009;34:221.



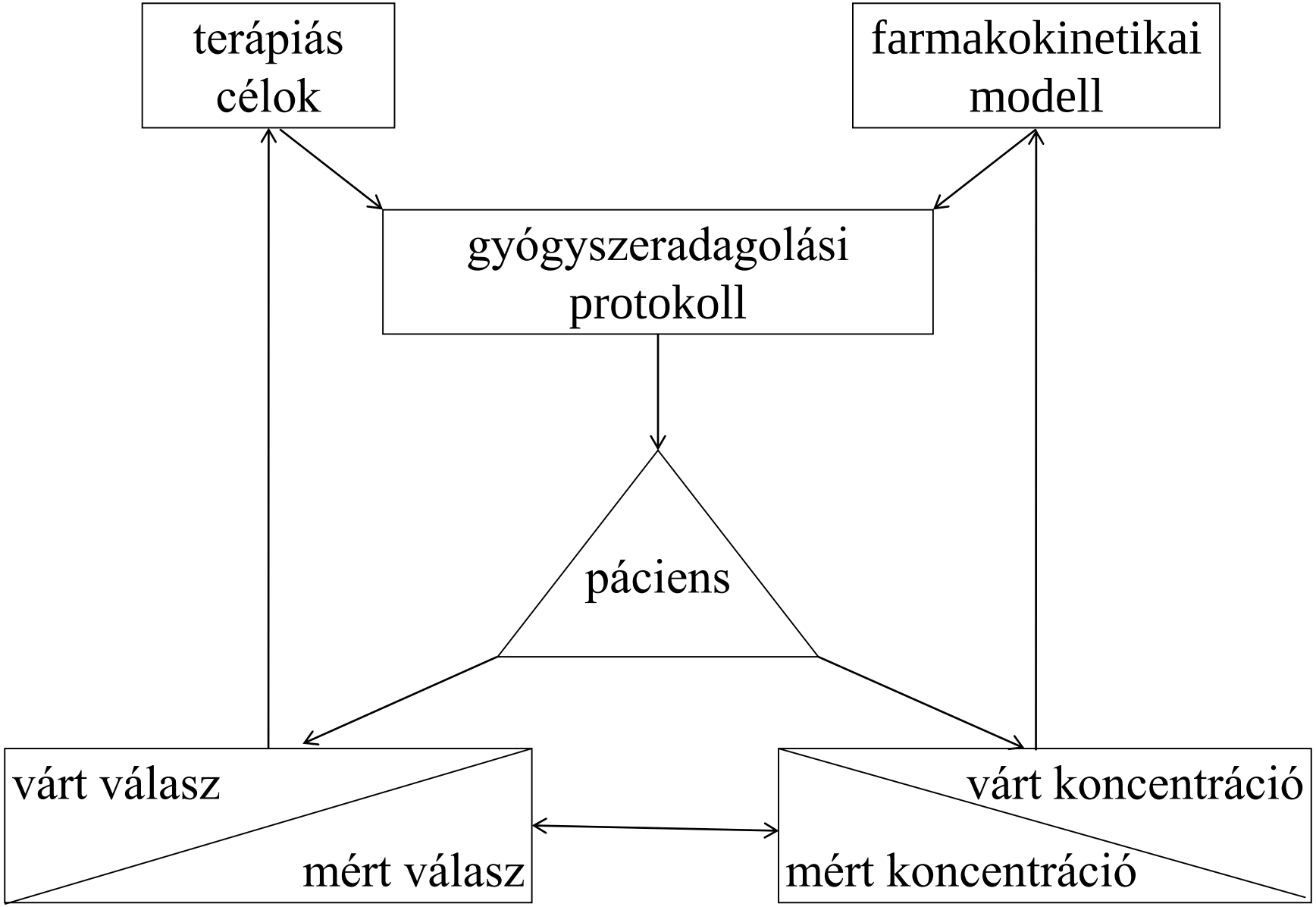
Baek I-h, Kwon K-i, Kim MS.
Drug Res (Stuttg.) 2013;63:145.


Uric acid concentration (ng/ml)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
30
Time (h)
40 mg
80 mg
120 mg


Concentration (ng/ml)
3000.00
2500.00
2000.00
1500.00
1000.00
500.00
0.00
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Time (h)
CsA alone (10 mg/kg)
CsA+Que (25 mg/kg)
CsA+Que (50 mg/kg)
CsA+Que (100 mg/kg)


OC Concentration (ng/mL)
1,500
1,000
500
0
122
124
126
128
130
132
Time (h)

Az adaptív vezérlésű terápia modell



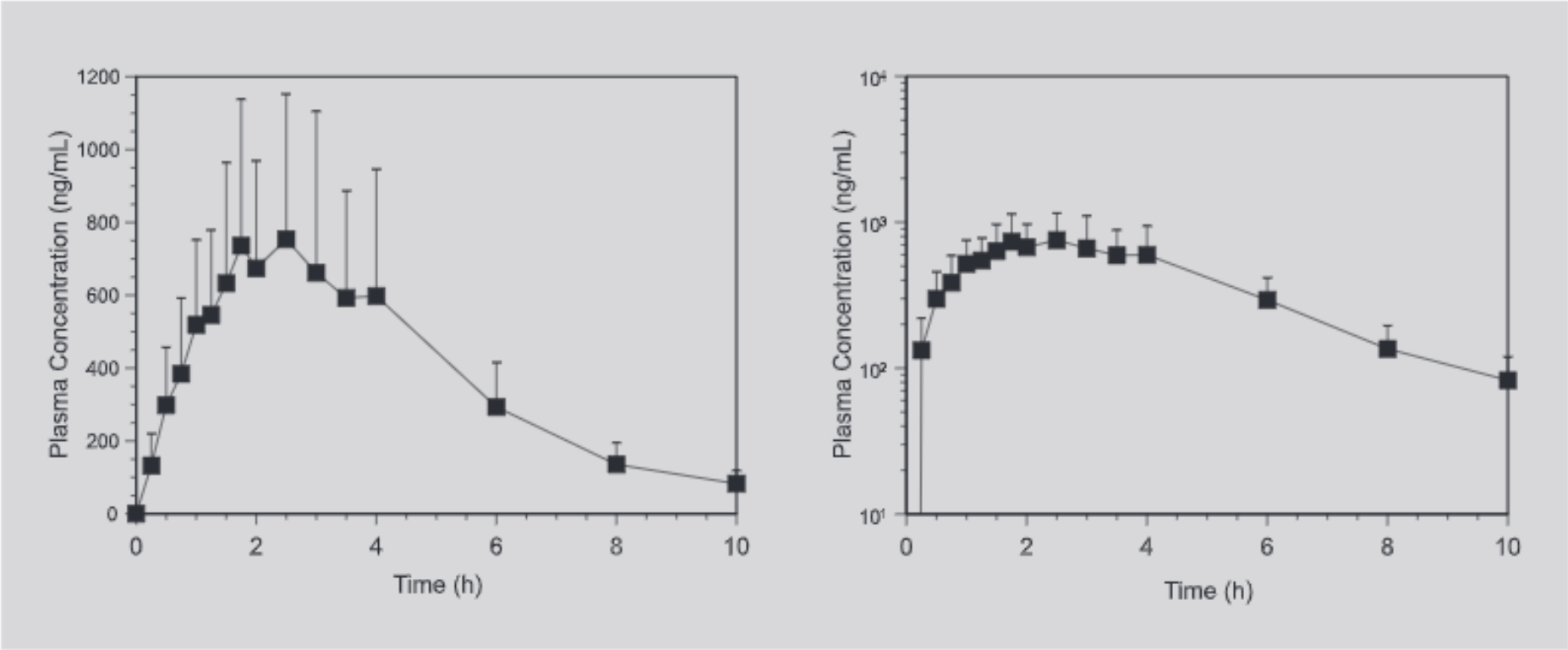
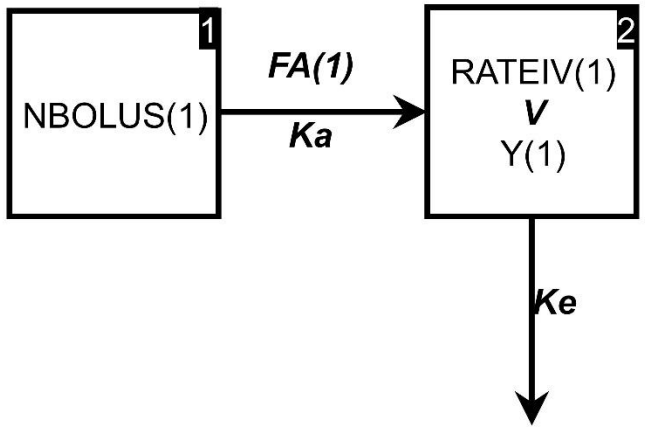
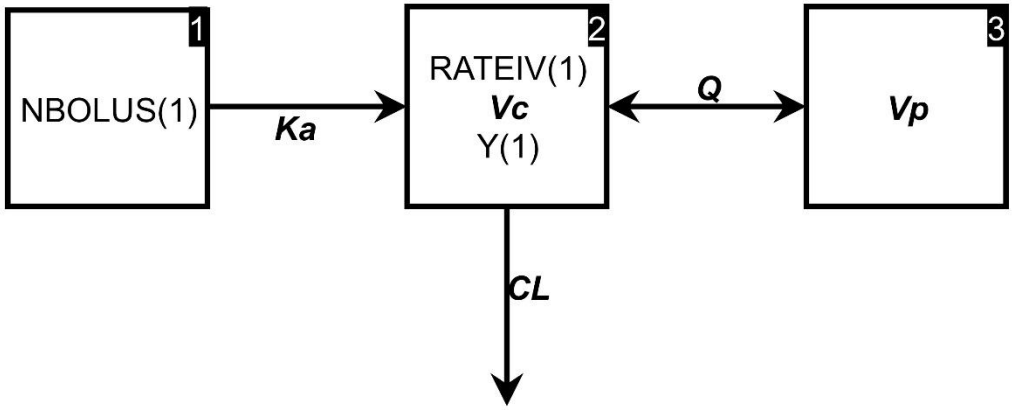


FIGURE 2 - Mean ranitidine plasma concentration *versus* time (left panel) and log mean plasma concentration *versus* time (right panel) profiles obtained after the administration of a single 300 mg oral dose of ranitidine to 10 healthy volunteers. Error bars indicate SD.

Schuck VJA et al. Braz J Pharm Sci 2002;38:183.

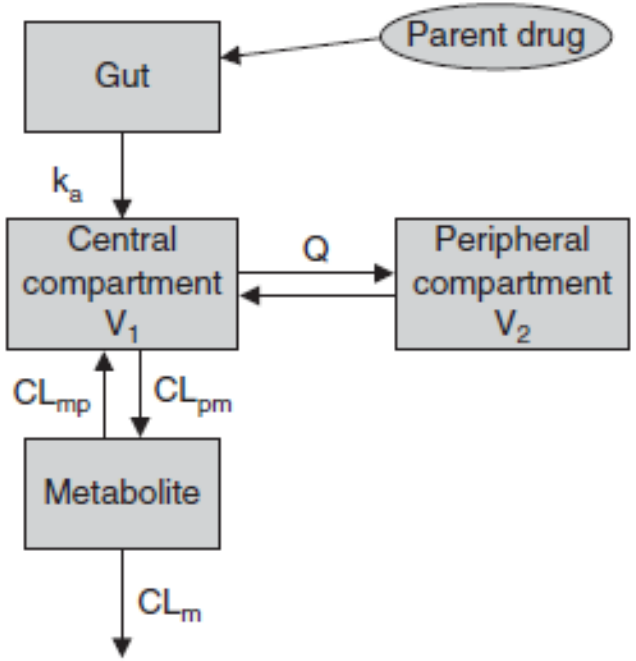
Gyógyszerkinetikai rekeszmodellek





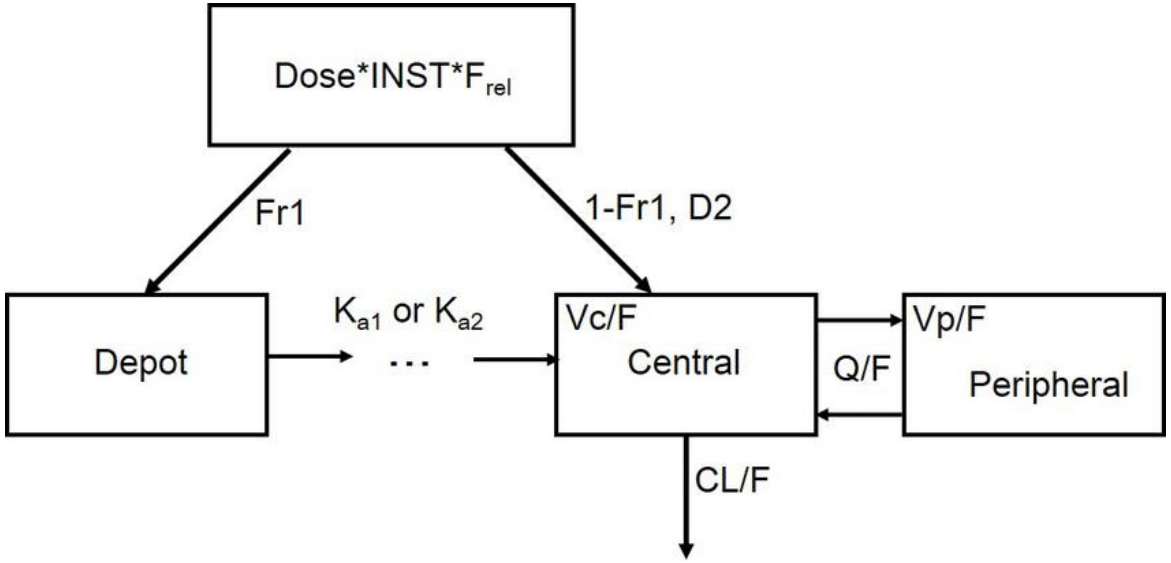
Az atorvastatin és a rosuvastatin rekeszes gyógyszerkinetikai modellje

atorvastatin



Narwal R, Akhlaghi F, Asberg A, et al. Clin Pharmacokinet 2010;49:693.

rosuvastatin



Park W, Jang D, Han S, Yim DS. Trans Clin Pharmacol 2016;24:55.

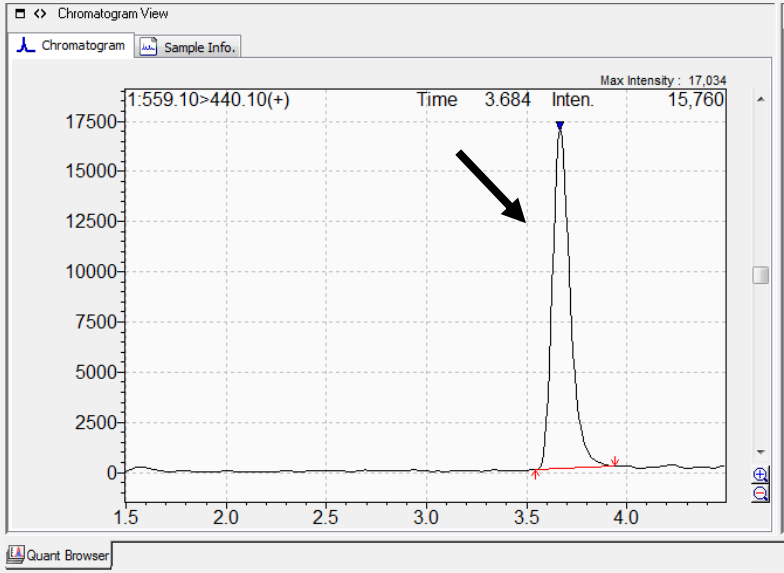
A nemparaméteres gyógyszerkinetikai modellezésen alapuló terápia individualizálás folyamata

Klinikai laboratórium	vizsgálati képesség kialakítása vizsgálati hibapolinom meghatározása
Klinikai osztály + Klinikai laboratórium + Klinikai gyógyszerészi szolgálat	populációs farmakokinetikai modell megalkotása egyéni terápia tervezés, monitorozás és modulálás az egyéni farmakokinetikai paraméterek és kovariánsok meghatározásával, többszörös modellezésen alapuló dózistervezéssel

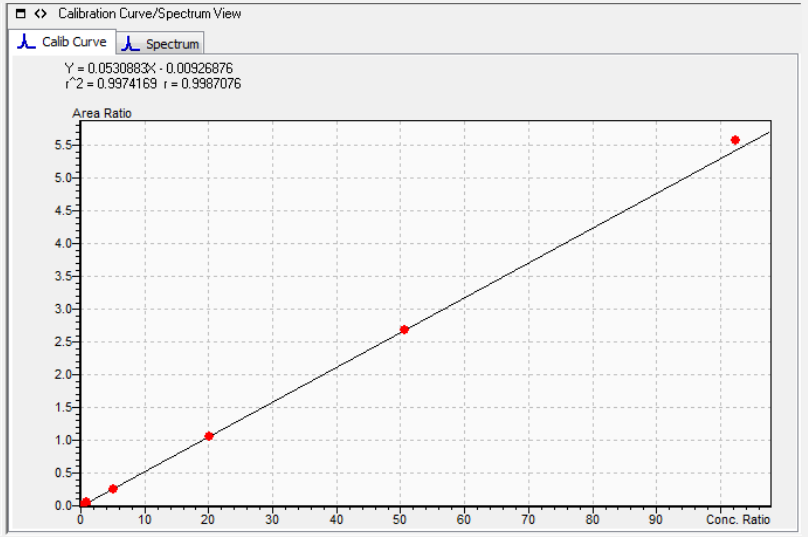
Az analitikai módszer bemutatása

- az atorvastatin és a rosuvastatin szérum szinteket folyadékkromatográffal kapcsolt tandem tömegspektrométerrel (LC-MS/MS) határozzuk meg
- gyári kit, kalibrátor, kontroll nem elérhető
- kalibráció: atorvastatinnal, rosuvastatinnal adalékolt szérum minták
- belső standard (IS): $^{2}H_{5}$-atorvastatin, $^{13}C,^{2}H_{4}$-rosuvastatin
- preanalitika:
  - minta: 1 cső natív szérum
  - tárolás: -75 °C
  - deproteinizáció: 50 µl minta+100 µl IS oldat (acetonitril), kicsapás után a felülúszóban végezzük a mérést
- mérési tartomány: 0,5-100 ng/ml

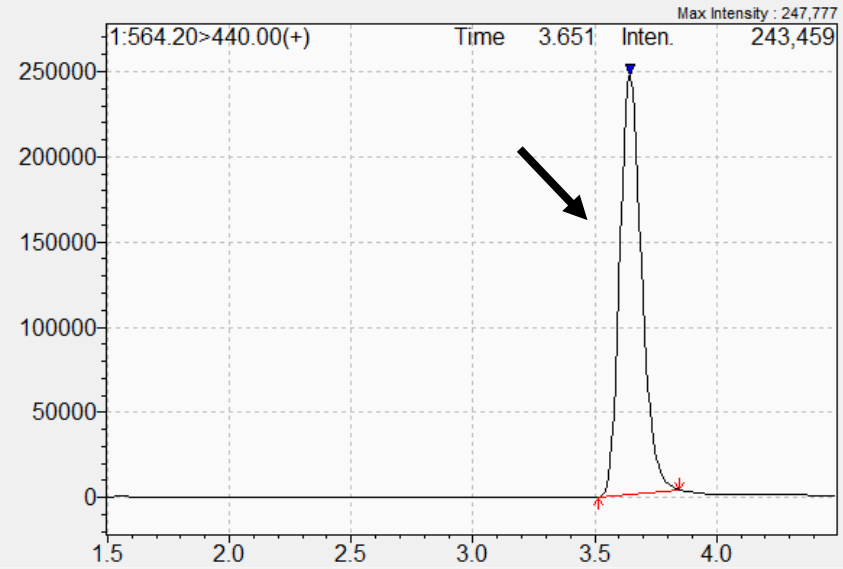
SHIMADZU
LCMS-8060



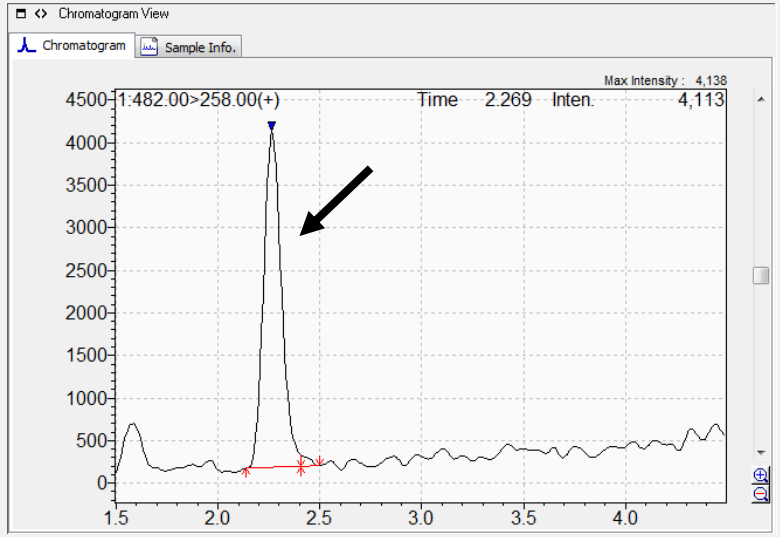
1 ng/ml atorvastatin (szérum)



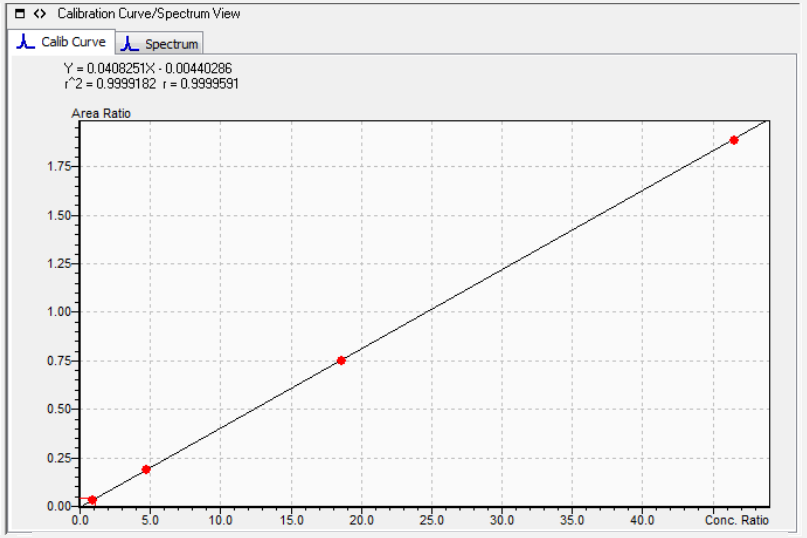
atorvastatin kalibrációs egyenes



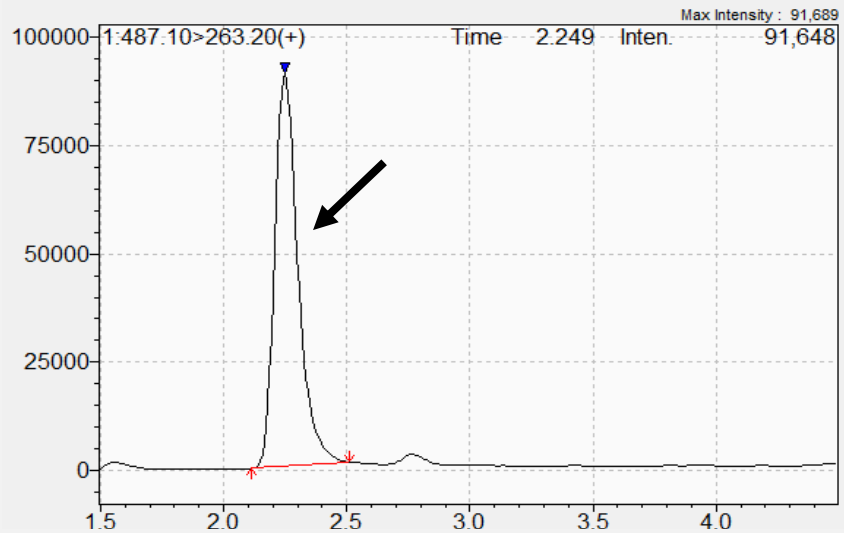
10 ng/ml $^{2}H_{5}$-atorvastatin (szérum)



1 ng/ml rosuvastatin (szérum)



rosuvastatin kalibrációs egyenes

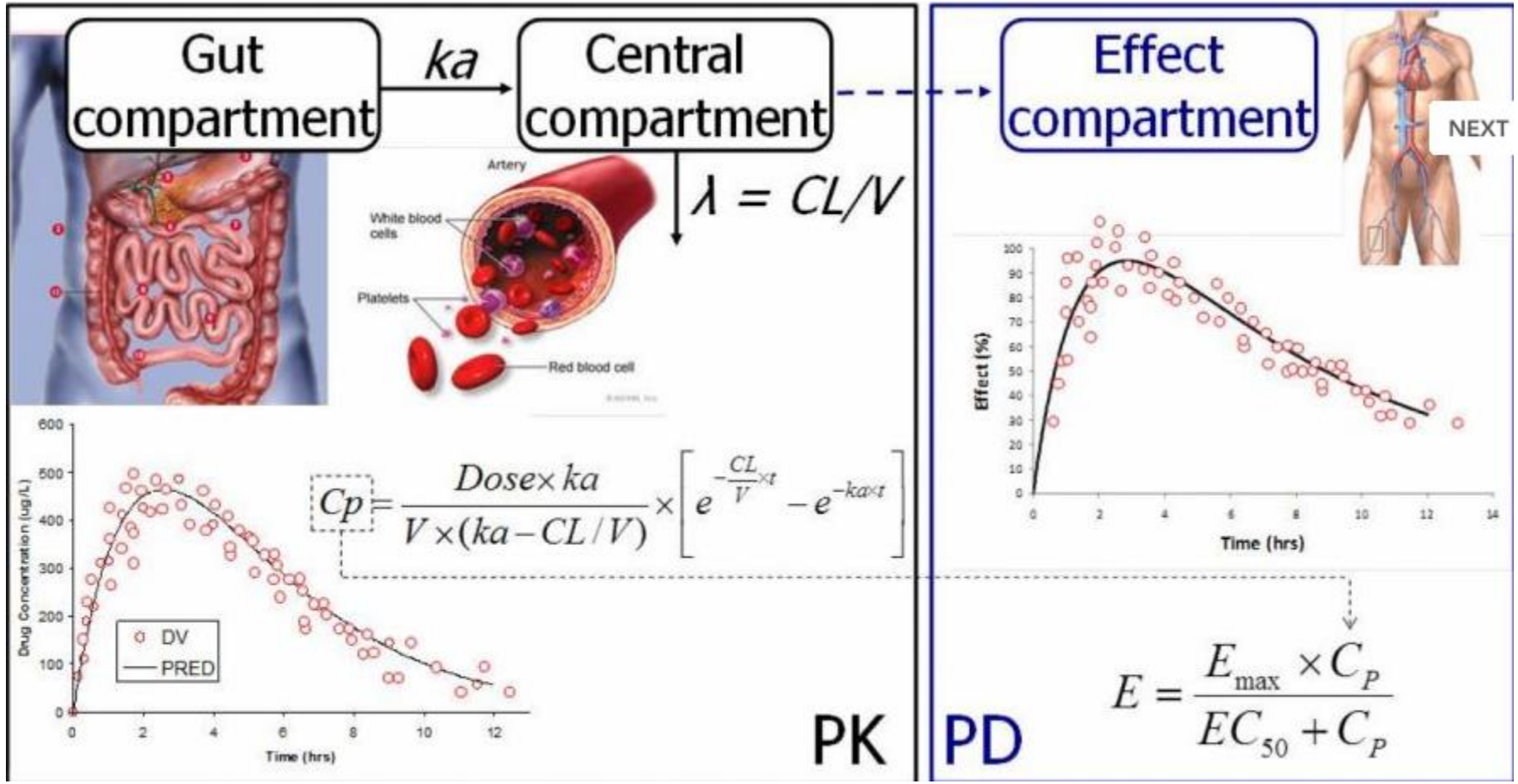


10 ng/ml $^{13}C,^{2}H_{4}$-rosuvastatin (szérum)

A nemparaméteres gyógyszerkinetikai modellezésen alapuló terápia individualizálás folyamata

Klinikai laboratórium	vizsgálati képesség kialakítása mérési hibaegyenlet meghatározása
Klinikai osztály + Klinikai laboratórium + Klinikai gyógyszerészi szolgálat	populációs farmakokinetikai modell megalkotása egyéni terápia tervezés, monitorozás és modulálás az egyéni farmakokinetikai paraméterek és kovariánsok meghatározásával, többszörös modellezésen alapuló dózistervezéssel

A mérési hibaegyenlet meghatározása – miért van rá szükség?



A mérési hibaegyenlet meghatározása – miért van rá szükség?

- A legkisebb négyzetek módszerével történő regresszióval akkor kapjuk a legjobb illesztést, ha súlyként a betegmintákban mért koncentrációk szórásnégyzetének reciprokát használjuk (Fisher-információ).

- A szórás függ a koncentrációtól (azaz a mérés heteroszcedasztikus)

analytical chemistry

Article

pubs.acs.org/ac

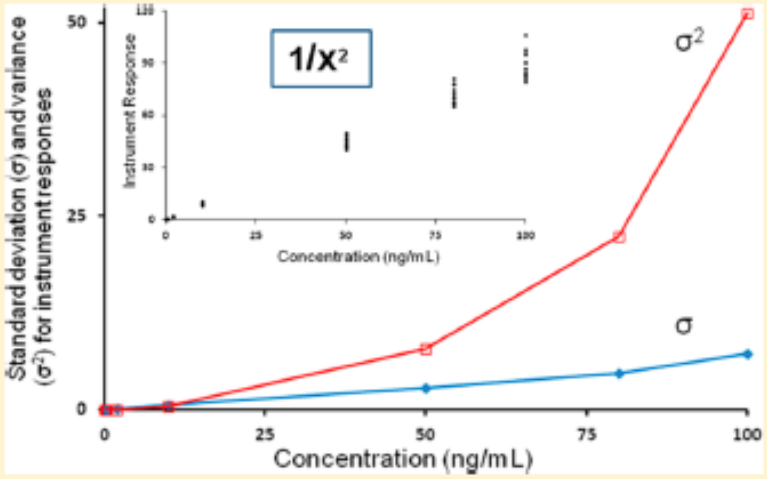
Selecting the Correct Weighting Factors for Linear and Quadratic Calibration Curves with Least-Squares Regression Algorithm in Bioanalytical LC-MS/MS Assays and Impacts of Using Incorrect Weighting Factors on Curve Stability, Data Quality, and Assay Performance

Huidong Gu,* Guowen Liu, Jian Wang, Anne-Françoise Aubry, and Mark E. Arnold

Bioanalytical Sciences, Research & Development, Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States

Supporting Information

ABSTRACT: A simple procedure for selecting the correct weighting factors for linear and quadratic calibration curves with least-squares regression algorithm in bioanalytical LC-MS/MS assays is reported. The correct weighting factor is determined by the relationship between the standard deviation of instrument responses (σ) and the concentrations (x). The weighting factor of 1, $1/x$, or $1/x^2$ should be selected if, over the entire concentration range, σ is a constant, σ^2 is proportional to x, or σ is proportional to x, respectively. For the first time, we demonstrated with detailed scientific reasoning, solid historical data, and convincing justification that $1/x^2$ should always be used as the weighting factor for all bioanalytical LC-MS/MS assays. The impacts of using incorrect weighting factors on curve stability, data quality, and assay



A mérési hibaegyenlet meghatározása – miért van rá szükség?

- A gyógyszerkinetikai modellezés **kevert hatású modellek** használatán alapul:
  - **véletlen (random) hatások:** a koncentrációk alapján kalkulált farmakokinetikai paraméterek
  - **rögzített hatások:** hibamodell (mekkora a becsléshez használt adatok szórása?)

$$\boldsymbol{HIBAMODELL = ANALITIKAI\ HIBA + KLINIKAI\ HIBA}$$

  - csak az analitikai hiba mérhető, a klinikai hiba mint szórásnövelő tényező csak becsülhető
  - ezért a laboratóriumi vizsgálat során megjelenő hiba meghatározása a kiindulópont

A mérési hibaegyenlet meghatározása – miért van rá szükség?

- A laboratóriumi hiba legjobb megközelítése az, ha valódi szérum mintákat adalékolunk – szintenként sokat, sok szintet, több független kísérletben.

$$\textit{ANALITIKAI HIBA} = \boldsymbol{A_0 + A_1 c + A_2 c^2 + A_3 c^3}$$

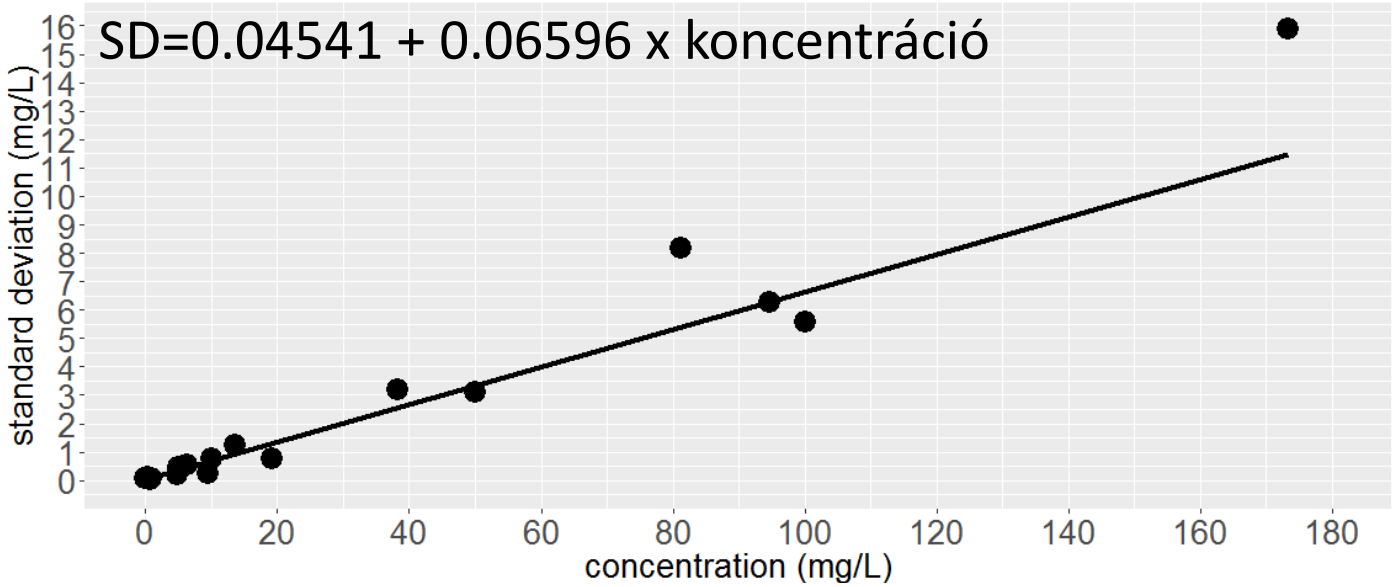
- A laborhiba a Fisher-információ alapjául szolgál:

$$\boldsymbol{Fisher\ inform\acute{a}ci\acute{o}} = \frac{\mathbf{1}}{(\boldsymbol{analitikai\ hiba + konstans})^{\mathbf{2}}}$$

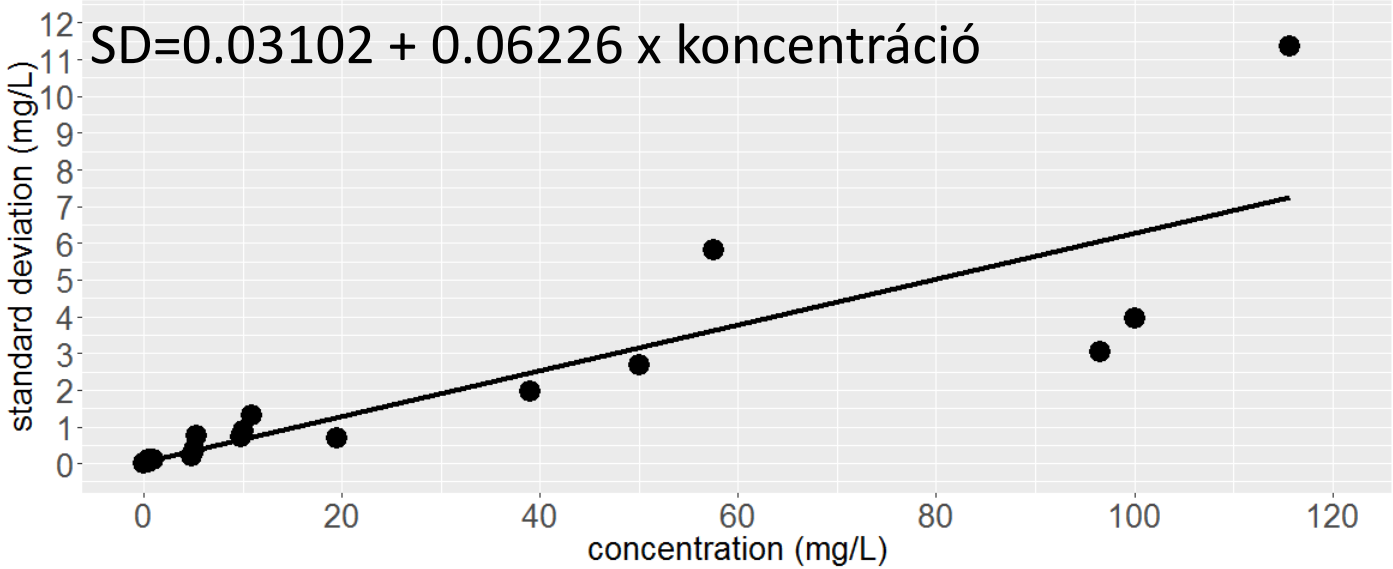
$$\boldsymbol{Fisher\ inform\acute{a}ci\acute{o}} = \frac{\mathbf{1}}{(\boldsymbol{analitikai\ hiba \times konstans})^{\mathbf{2}}}$$

A vizsgált sztatinok mérési hibaegyenletei

Atorvastatin:



Rosuvastatin:



A nemparaméteres gyógyszerkinetikai modellezésen alapuló terápia individualizálás folyamata

Klinikai laboratórium	vizsgálati képesség kialakítása ——— vizsgálati hibapolinom meghatározása
Klinikai osztály + Klinikai laboratórium + Klinikai gyógyszerészi szolgálat	populációs farmakokinetikai modell megalkotása ——— egyéni terápia tervezés, monitorozás és modulálás az egyéni farmakokinetikai paraméterek és kovariánsok meghatározásával, többszörös modellezésen alapuló dózistervezéssel

FÁJL KEZDŐLAP BESZÚRÁS LAPELRENDEZÉS KÉPLETEK ADATOK VÉLEMÉNYEZÉS NÉZET

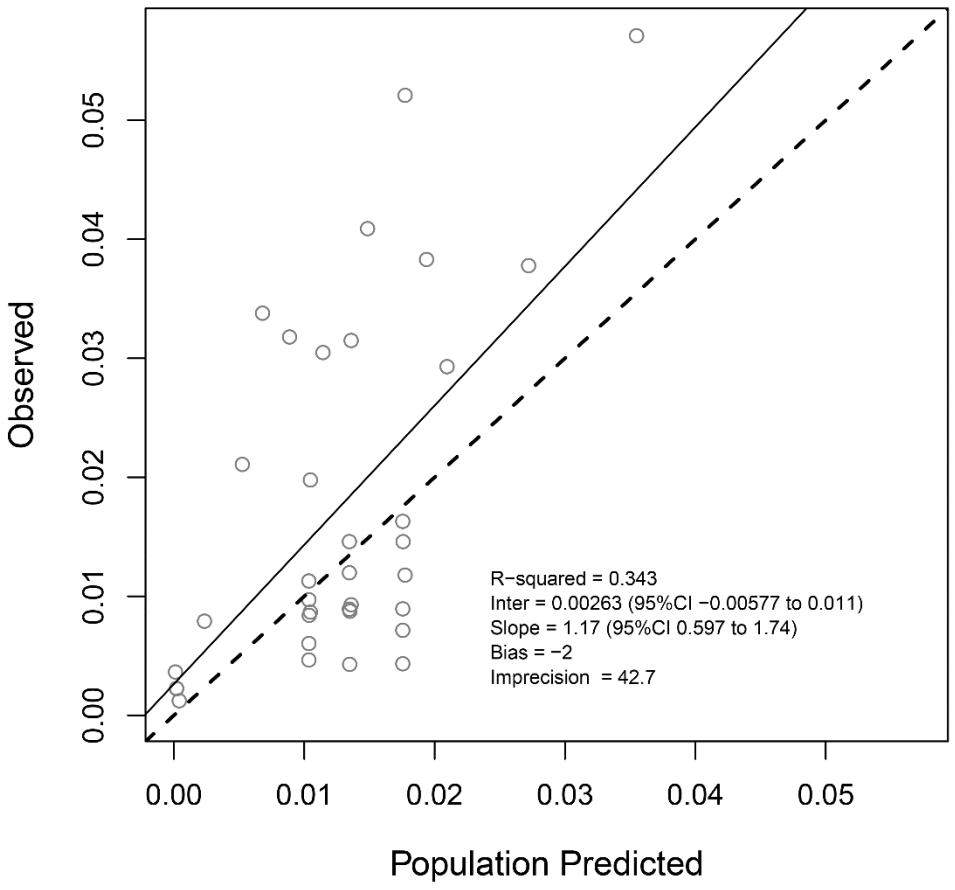
Gellért Karvaly

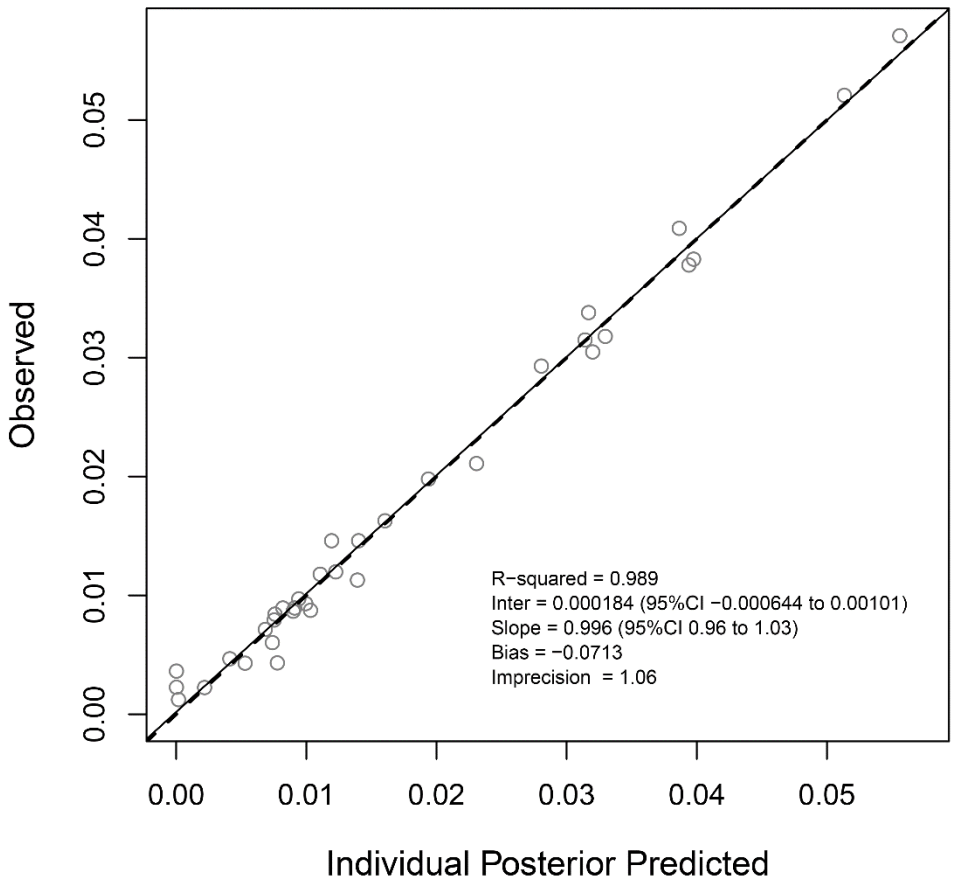
Beillesztés | Vágólap | Arial 10 | Betűtípus | Sortöréssel több sorba | Cellaegyesítés | Igazítás | Általános | Szám | Feltételes formázás | Formázás táblázatként | Cellastílusok | Stílusok | Beszúrás | Törlés | Formátum | Cellák | AutoSzum | Kitöltés | Törlés | Rendezés és szűrés | Keresés és kijelölés | Szerkesztés

D2 | A0164PM

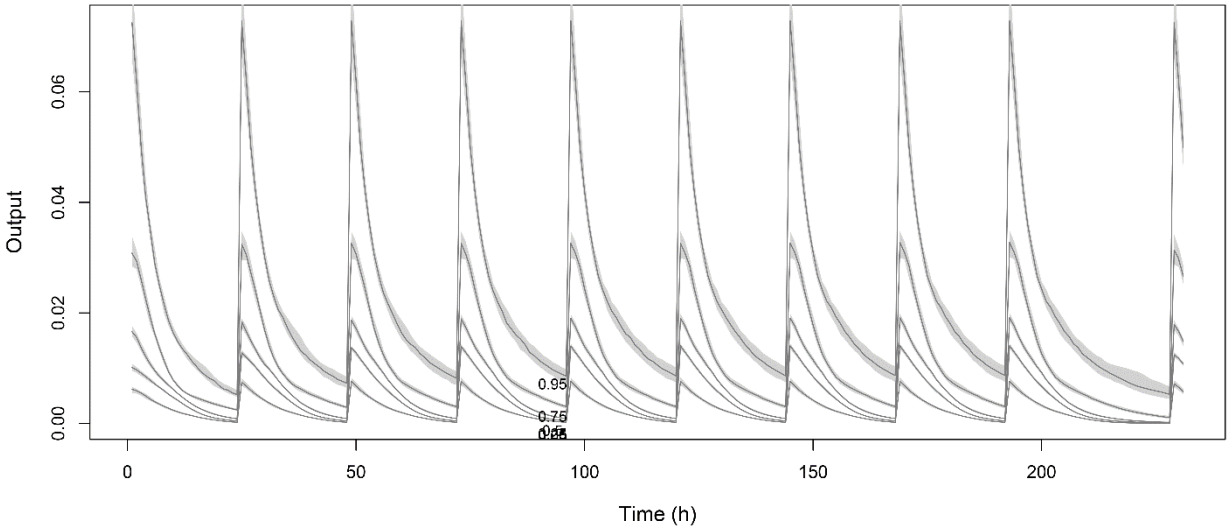
	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
2	name of patient:		A0164PM													
3			clinical data: dosage regimens and drug assay results					differential equations (model file)		employed assay error polynomials					covariates included in PK model	
4	reset counter	time	duration of dosing (h)	dose (mg)	drug assay result (µg/l)	number of additional doses	interdose interval (h)	# input compartment	# output equation	equation number	C0	C1	C2	C3	covariate ID	value
5		2/19/19 8:00 AM		40				1		1	0.0811	0.0684	-0.0003	0	age	88
6		2/19/19 8:30 AM			0.00799				1	2	0	0	0	0	secr	88
7		2/19/19 10:00 AM			0.0493				1	3	0	0	0	0	gender	1
8		2/19/19 12:01 PM			0.0404				1	4	0	0	0	0	0	
9		2/19/19 2:00 PM			0.0315				1	5	0	0	0	0	0	
10										6	0	0	0	0	0	
11										7	0	0	0	0	0	
12										8	0	0	0	0	0	
13										9	0	0	0	0	0	
14										10	0	0	0	0	0	
15										11	0	0	0	0	0	
16										12	0	0	0	0	0	
17										13	0	0	0	0	0	
18										14	0	0	0	0	0	
19										15	0	0	0	0	0	
20										16	0	0	0	0	0	
21										17	0	0	0	0	0	
22										18	0	0	0	0	0	
23										19	0	0	0	0	0	
24										20	0	0	0	0	0	

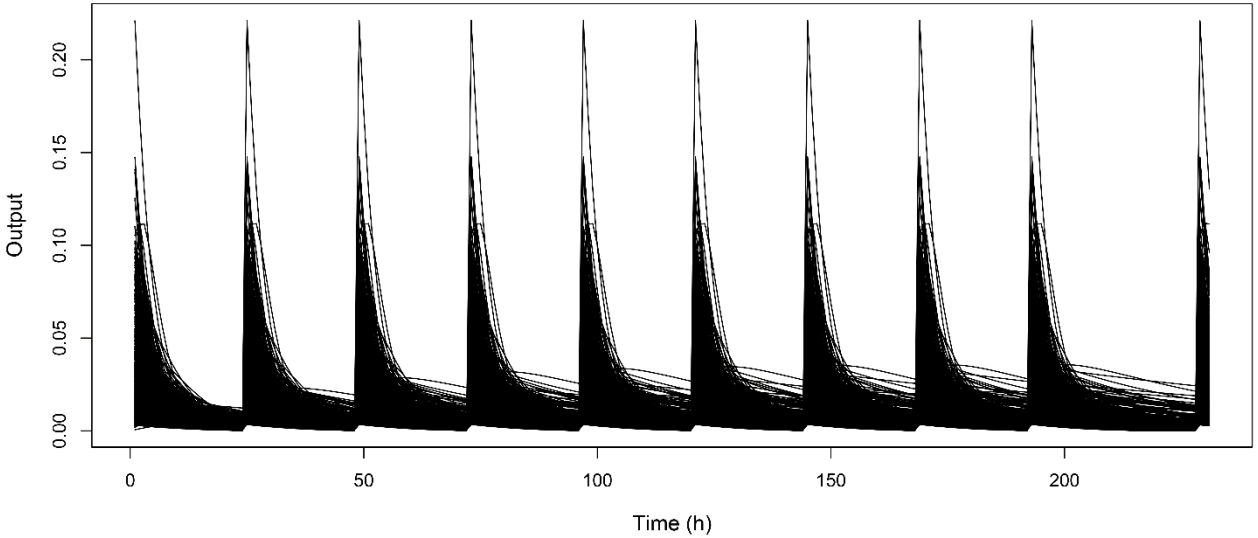
Populációs gyógyszerkinetikai modellek: atorvastatin



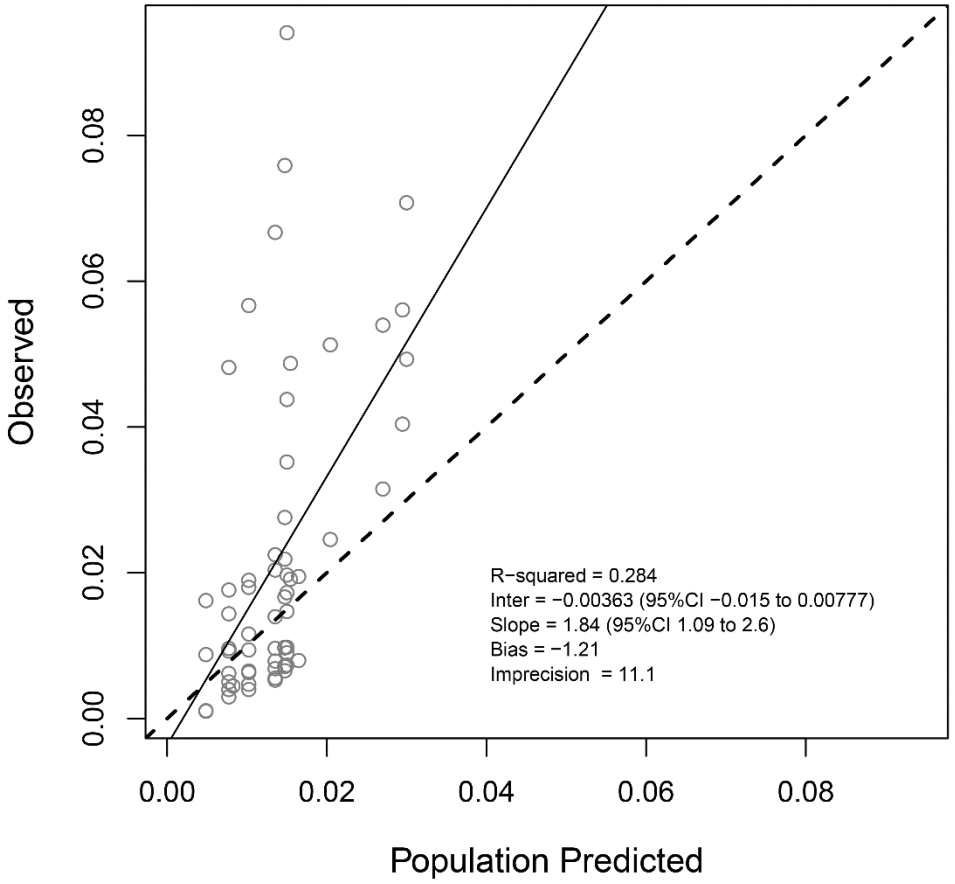


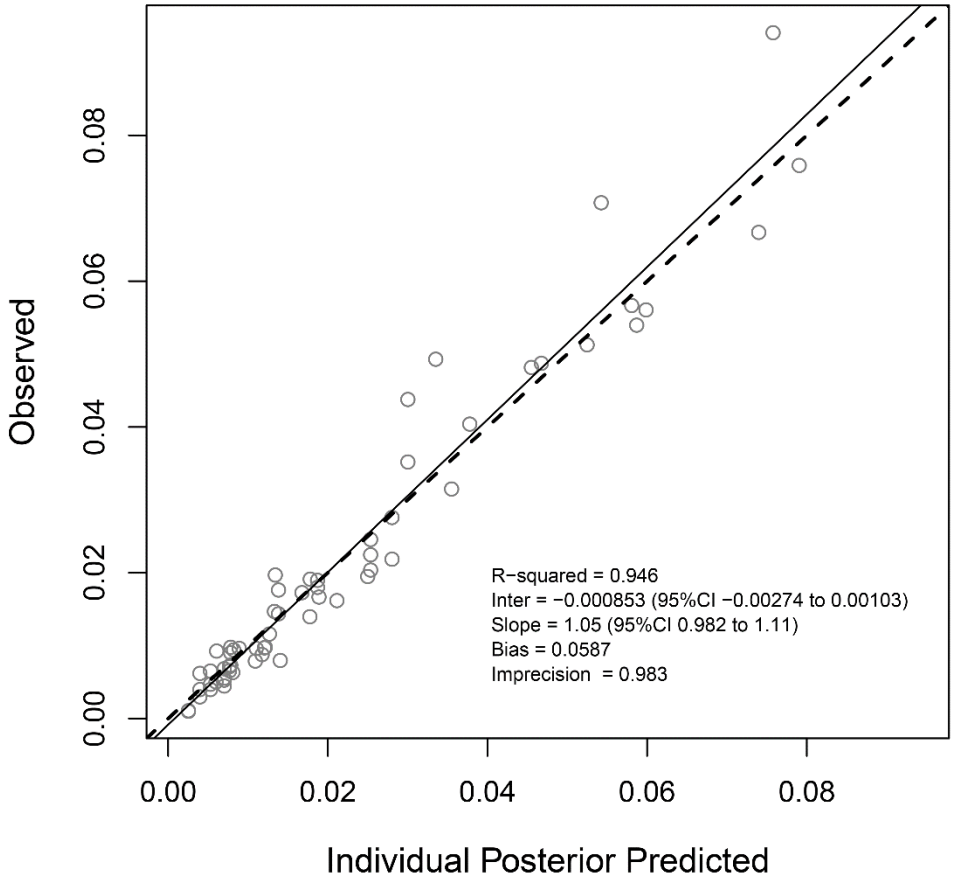
Kiugró értékeket mutató betegek azonosítása Monte-Carlo szimulációval: atorvastatin koncentrációinak alakulása a terápia megkezdésétől eltelt 10 nap során (20 mg/die, napi 1x bevétel, 1000 szimuláció)



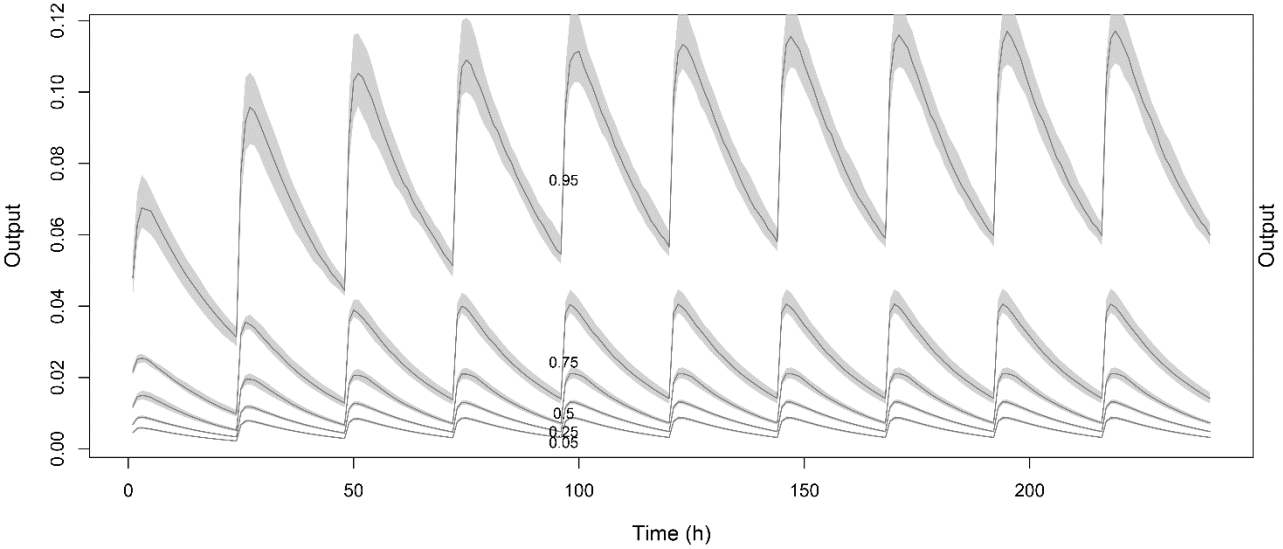


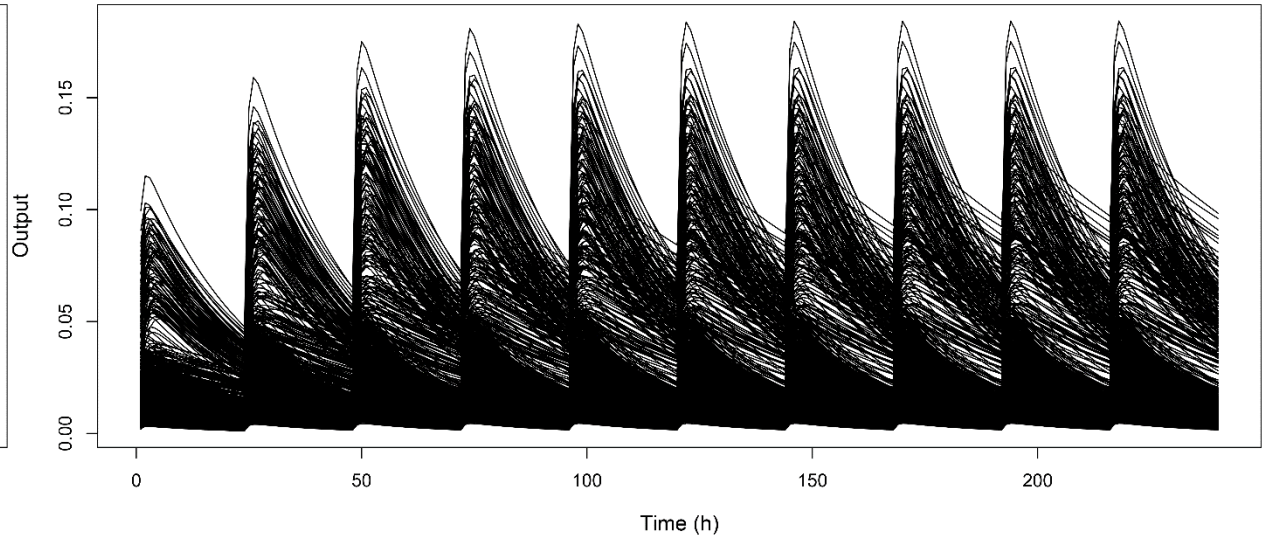
Populációs gyógyszerkinetikai modellek: rosuvastatin





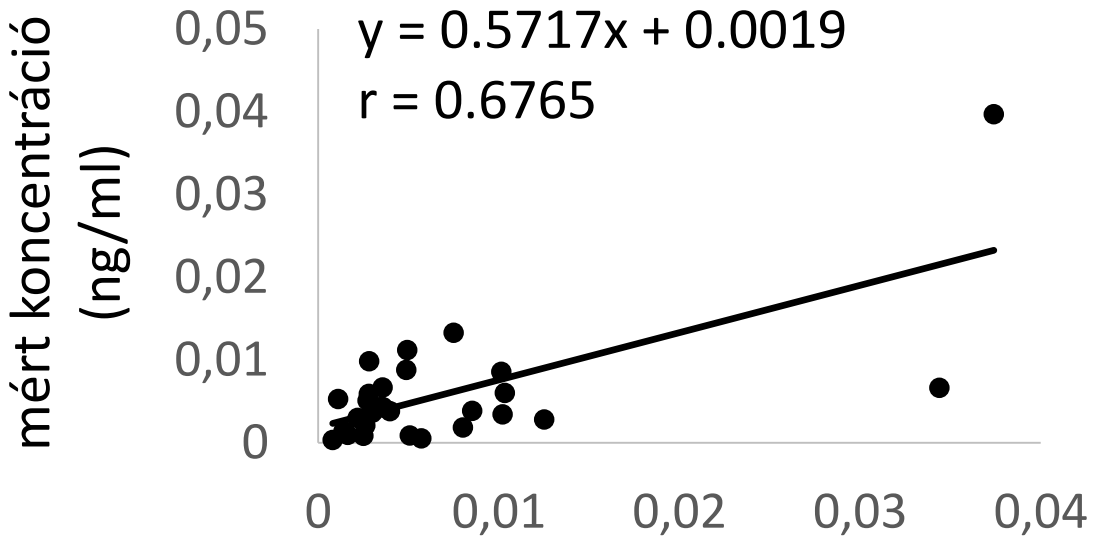
Kiugró értékeket mutató betegek azonosítása Monte-Carlo szimulációval: rosuvastatin koncentrációinak alakulása a terápia megkezdésétől eltelt 10 nap során (20 mg/die, napi 1x bevétel, 1000 szimuláció)



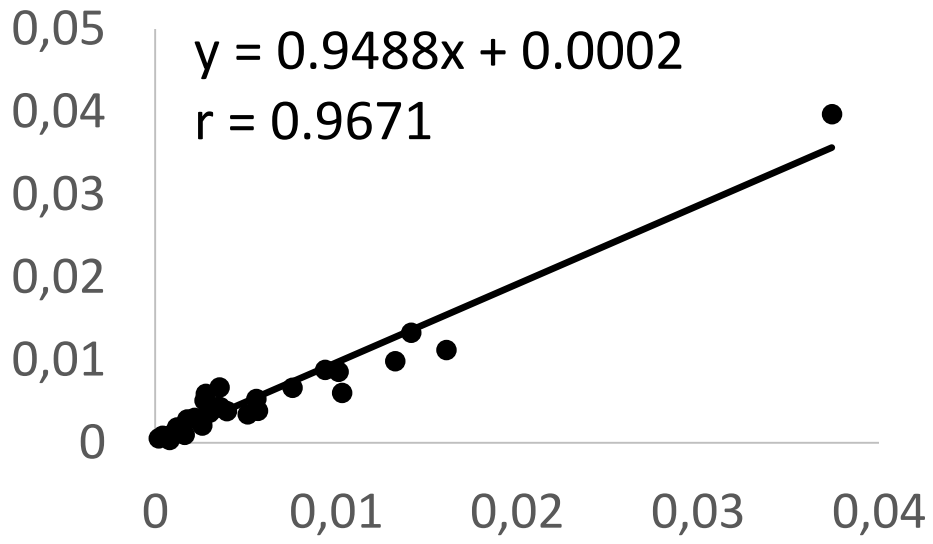


Élettani eltérésekre vagy terápiás adherenciával kapcsolatos problémákra utaló adatok az atorvastatint szedő betegek körében (10-80 mg, n=30)

A **<u>közölt</u>** gyógyszerszedési adatok alapján talált egyezés a mért és a szimulált koncentrációk között

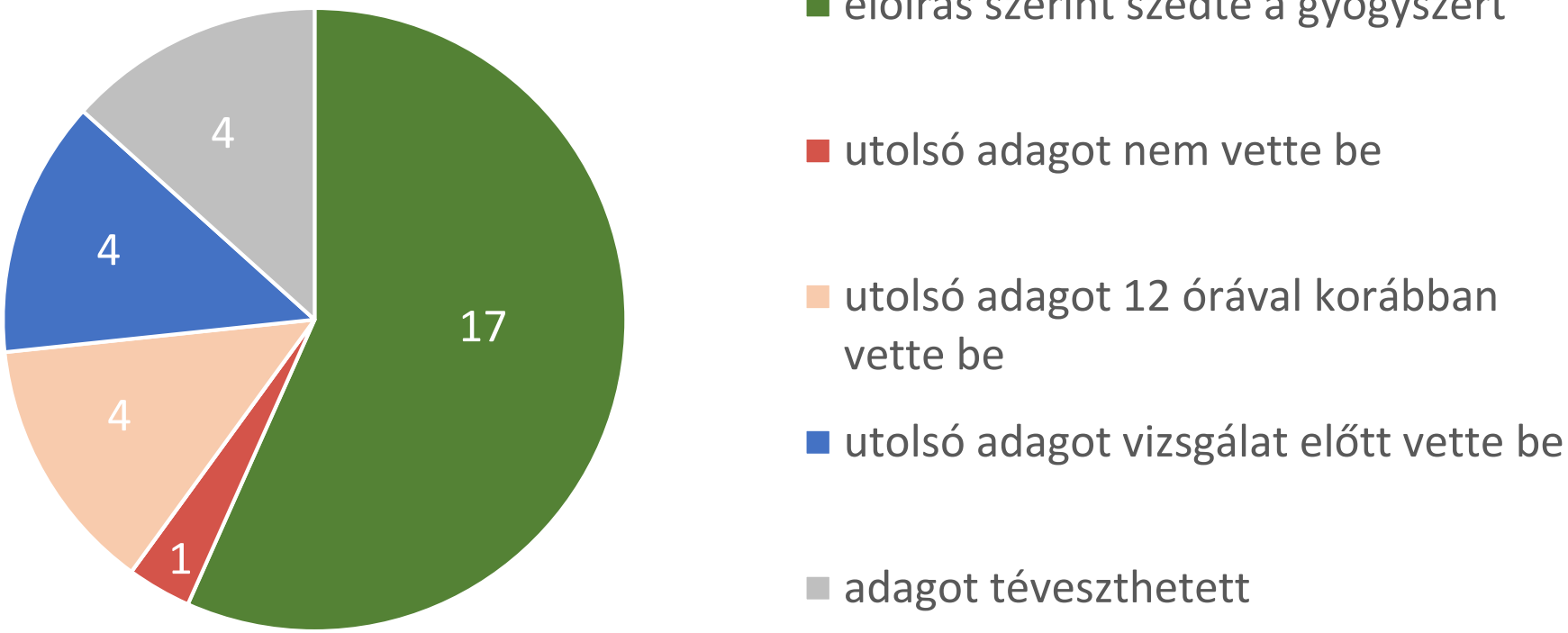


A **<u>becsült</u>** gyógyszerszedési adatok alapján talált egyezés a mért és a szimulált koncentrációk között



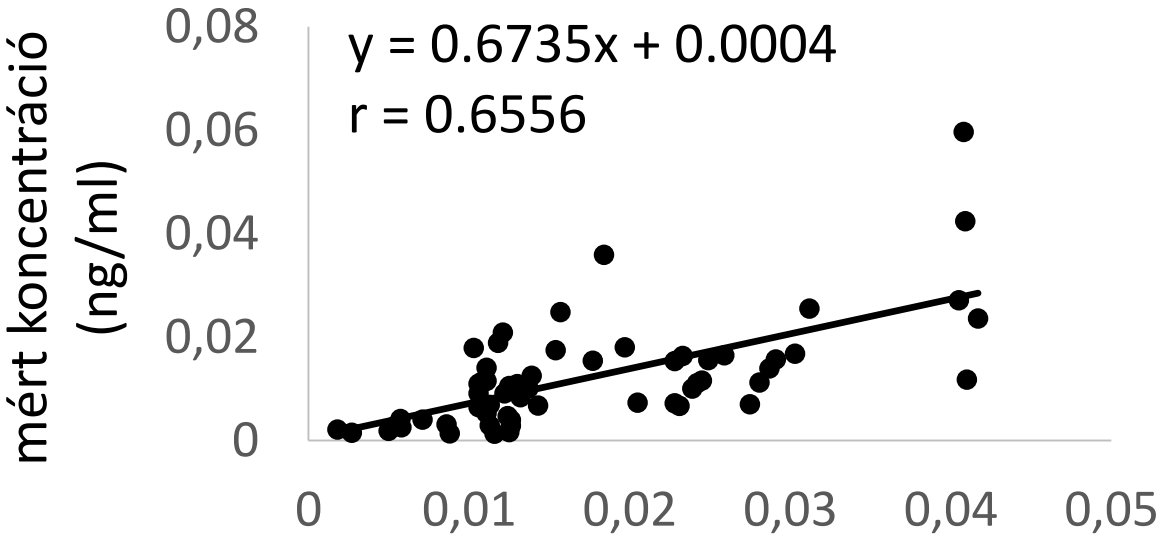
Monte-Carlo szimulációval becsült koncentráció (ng/ml)

Élettani eltérésekre vagy terápiás adherenciával kapcsolatos problémákra utaló adatok az atorvastatint szedő betegek körében (10-80 mg, n=30)

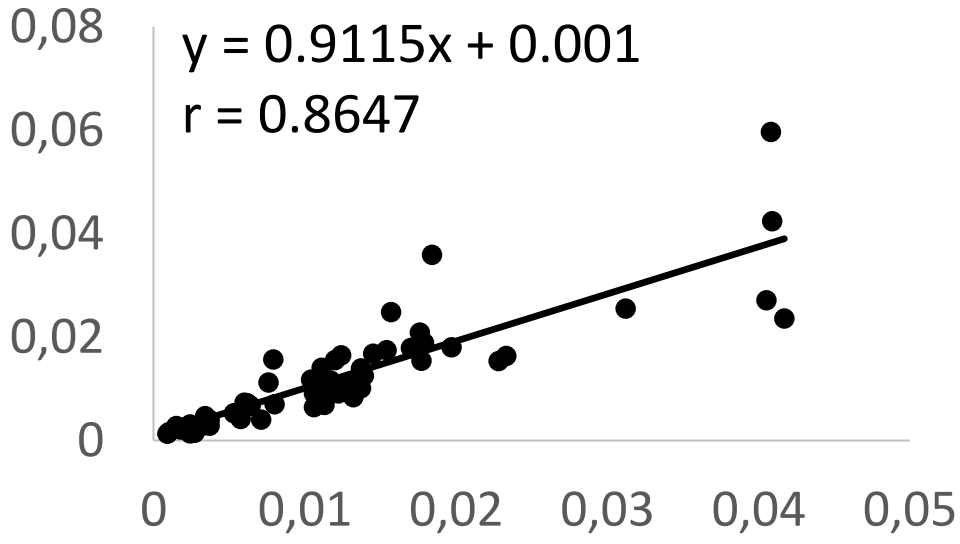


Élettani eltérésekre vagy terápiás adherenciával kapcsolatos problémákra utaló adatok a rosuvastatint szedő betegek körében (5-40 mg, n=59)

A **közölt** gyógyszerszedési adatok alapján talált egyezés a mért és a szimulált koncentrációk között

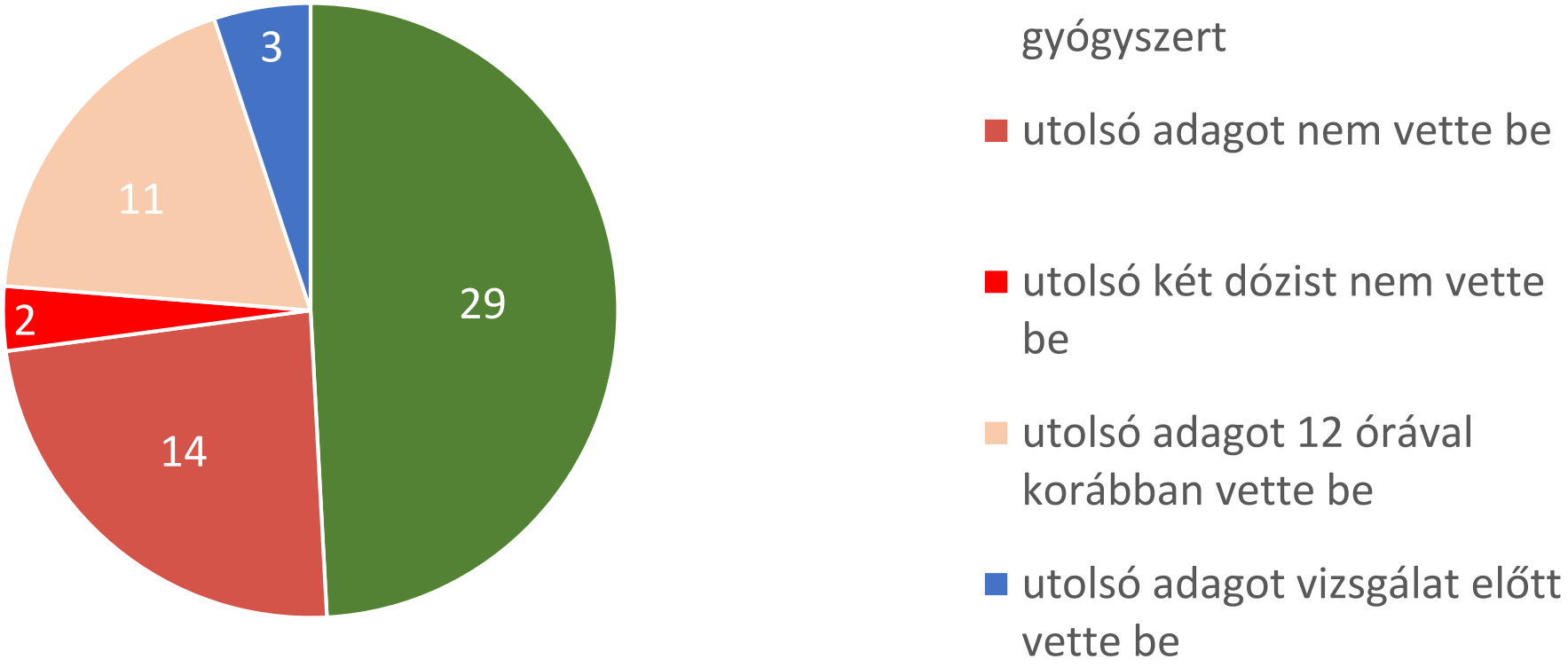


A **becsült** gyógyszerszedési adatok alapján talált egyezés a mért és a szimulált koncentrációk között



Monte-Carlo szimulációval becsült koncentráció (ng/ml)

Élettani eltérésekre vagy terápiás adherenciával kapcsolatos problémákra utaló adatok az atorvastatint szedő betegek körében (5-40 mg, n=59)



Kiugró értékeket mutató betegek azonosítása Monte-Carlo szimulációval

- Mit jelenthetnek a kiugró értékek?
  - Azt, hogy nem optimális a populációs gyógyszerkinetikai modell
  - azt, hogy a klinikai adatok (dózis, gyógyszerbevétel ideje, mintavétel ideje) jelentős pontatlansággal lettek megadva
  - azt, hogy jelentős méréstechnikai vagy preanalitikai hiba történt
  - azt, hogy a beteg nem, vagy nem úgy szedi a gyógyszert, ahogy elő van írva
  - azt, hogy a gyógyszer sorsa a beteg szervezetében máshogyan alakul, mint általában (genetikai polimorfizmus, gyógyszer-interakciók)

- **Populációs farmakokinetikai modellezés segítségével:**
  - akár egyetlen mintavétellel megállapítható, ha a beteg élettani tulajdonságai eltérnek a populációra jellemzőktől, vagy ha a beteg nem előírás szerint szedi a gyógyszert
  - a kezelés további minták elemzésével egyénre szabható

- **A TDM jelenlegi kereteiből kilépünk:**
  - a gyógyszerszint vizsgálat indikációját konkrét klinikai probléma jelenti, a vizsgálat és a bioinformatikai feldolgozás a kezelési stratégia integráns részévé válik

- **Jelenleg kb. 50 gyógyszer és metabolit vizsgálatát végezzük szérumban, a lista folyamatosan bővül**

The Department of Laboratory Medicine
Semmelweis University
Budapest, Hungary

and

The Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics (LAPKB)
Children's Hospital of Los Angeles, Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, United States

invite you to attend a full-day free **workshop on**

Optimizing Drug Therapy for The Individual Patient Using Nonparametric Population Modeling, Multiple Model (MM) dosage design, and hands-on training using the Best Dose™ software

Roger W. Jelliffe MD, FCP,
Professor of Medicine Emeritus,
University of Southern California School of Medicine
Founder and Director Emeritus of LAPKB

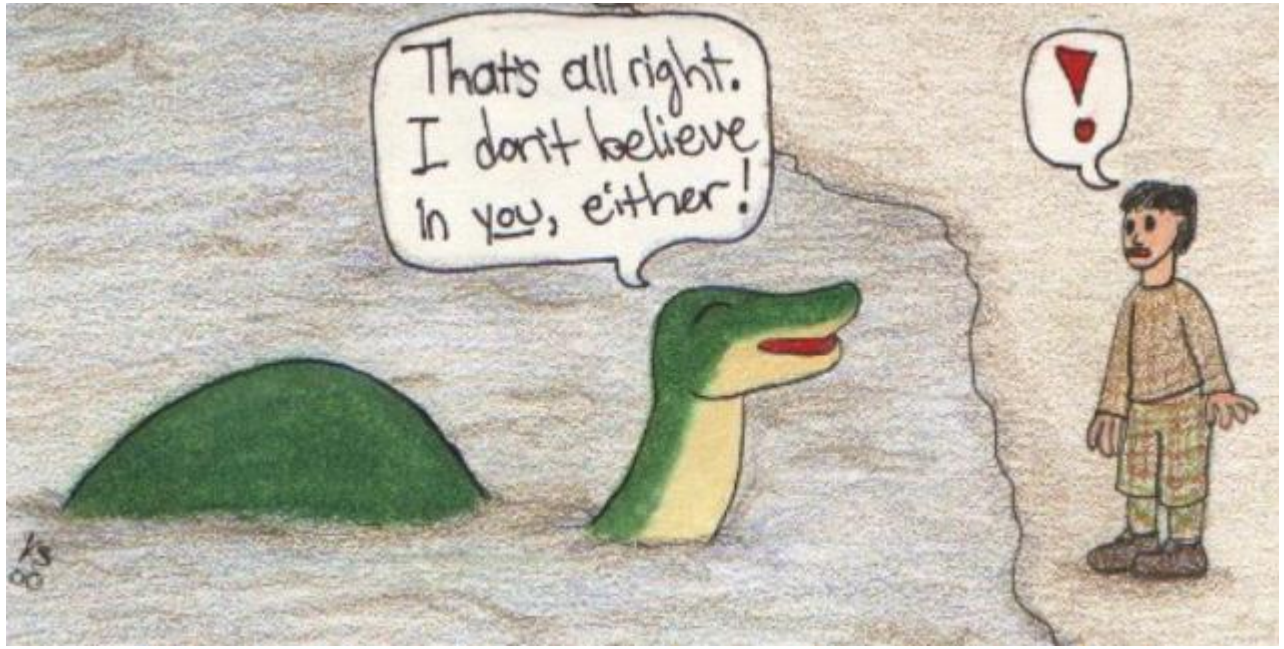
Dr. Gellért Balázs Karvaly DPharm, PhD,
Department of Laboratory Medicine, Semmelweis University
Budapest, Hungary

Date: June 21 2019

Venue: Nagyvárad téri Elméleti Tömb (NET)
4 Nagyvárad tér
Budapest, H-1089 Hungary

Please register until June 14 2019 in e-mail with Gellért Balázs Karvaly (karvaly.gellert_balazs@med.semmelweis-univ.hu)

Köszönöm a figyelmet!



Kérdések?...