8. Česko-slovenská konference klinické farmakologie

20. Česká konference klinické farmakologie

29. Konferencia klinickej farmakológie

22. Česká konference DURG

24. Česká konference TDM

19. - 21. září 2019

Beskydský hotel Relax, Rožnov pod Radhoštěm, Česká republika

Česká společnost klinické farmakologie ČLS JEP, z.s.

Slovenská spoločnosť klinickej farmakológie o.z. SLS

Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Oddělení klinické farmakologie ÚLD Fakultní nemocnice Ostrava

ODBORNÝ PROGRAM

SBORNÍK ABSTRAKT

8. Česko-slovenské konference klinické farmakologie

20. České konference klinické farmakologie

29. Konferencie klinickej farmakológie

22. České konference DURG

24. České konference TDM

19. - 21. září 2019

Beskydský hotel Relax, Rožnov pod Radhoštěm, Česká republika

Akce má charakter postgraduálního vzdělávání a je garantována ČLS JEP, z.s. ve spolupráci s ČLK.

Vzdělávací akce je pořádaná dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

Prezidenti

Doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.
Předseda České společnosti klinické farmakologie ČLS JEP, z.s.
Oddělení klinické farmakologie ÚLD
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava
telefon: +420 597374391, e-mail: ivana.kacirova@fno.cz

Prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Ph.D.
Prezident Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie o.z. SLS
Ústav zdravotníckej etiky FOaZOŠ
Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave
Limbová 12-14, 833 03 Bratislava
telefon: +421 259370769, e-mail: jozef.glasa@szu.sk

Akce se koná pod záštitou

Prof. MUDr. Jana Laty, CSc.
rektora Ostravské univerzity

Doc. MUDr. Arnošta Martínka, CSc.
děkana Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Generální sekretář:

RNDr. Romana Uřinovská, Ph.D.
Oddělení klinické farmakologie ÚLD
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava
telefon: +420 597374393
e-mail: romana.urinovska@fno.cz

Sekretariát:

Soňa Lachmanová
Oddělení klinické farmakologie ÚLD
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava
telefon: +420 597374399
e-mail: sona.lachmanova@fno.cz

Vědecký výbor:

předseda: Doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.
místopředseda: Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
členové:

Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.
RNDr. Hana Brozmanová, CSc.
Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
Prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc.
Doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA
Doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D.
Doc. MUDr. Petr Petr, CSc.
MUDr. Jan Strojil, Ph.D.
MUDr. David Suchý, Ph.D.
MUDr. Miroslav Verner

Organizační výbor:

předseda: Doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.
členové:

RNDr. Hana Brozmanová, CSc.
RNDr. Lucie Budáková, Ph.D.
PharmDr. Jana Ďuricová, Ph.D.
Jiřina Faruzelová
Prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc.
PharmDr. Erika Hrudíková
PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D.
RNDr. Jana Kubačková
Soňa Lachmanová
Mgr. Veronika Pešáková
Mgr. Pavel Šištík, Ph.D.
Lenka Štěrbová
RNDr. Romana Uřinovská, Ph.D.
Pavla Wernerová

Čtvrtek 19.9.2019

17:00-21:00

Registrace

19:00

Schůze výboru České společnosti klinické farmakologie ČLS JEP

Pátek 20.9.2019

7:30-18:00

Registrace

8:00-8:05

Zahájení konference

8:05-9:45

Sympózium "40 rokov lekárskeho odboru klinická farmakológia na Slovensku"

Předsedající: ***Glasa J., Soboňová K.***

8:05-8:20

Glasa J., Soboňová K. (Bratislava, Nové Zámky)

Odbor klinická farmakológia v systéme zdravotnej starostlivosti: potreby verzus riešenia

8:20-8:35

Glasová H. (Bratislava)

Vzdelávanie v odbore klinická farmakológia na Slovensku (pregraduálne, postgraduálne kontinuálne) v Európskom kontexte

8:35-8:50

Laššán Š. , Laššánová M. (Bratislava)

Sieť zdravotníckych zariadení klinickej farmakológie na Slovensku

8:50-9:05

Glasa J. (Bratislava), Kvietiková I. (Bratislava), Kollár D. (Bratislava), Čvapek P. (Bratislava), Glasová H. (Bratislava), Antošová M. (Martin), Pella D. (Košice)

Systémové riešenie problematiky biobánk na Slovensku: etické a legislatívne predpoklady

9:05-9:20

Soboňová K. (Nové Zámky)

Nový katalóg výkonov odboru klinická farmakológia na Slovensku

9:20-9:35

Glasová H. (Bratislava, SR), Zaťková A. (Bratislava, SR), Rovenský J. (Piešťany, SR), Imrich R. (Bratislava, Piešťany, SR), Sireau N. (Cambridge, UK), Ranganath L. (Liverpool, UK)

Spolupráca pacientov pri vývoji lieku na zriedkavú chorobu – alkaptonúriu: príbeh konzorcia DevelopAKUre

9:35-9:50

Glasa J. (Bratislava)

Zhrnutie: 40 rokov klinickej farmakológie na Slovensku - tradície, možnosti a perspektívy

9:50-10:00

Přestávka

10:00-12:30

Sympózium "DURG a nežádoucí účinky léčiv"

Předsedající: *Urbánek K., Kriška M.*

10:00-10:15

Urbánek K., Štenclová M. (Olomouc)

Hodnocení spotřeby léčiv v nemocniční lékové politice

10:15-10:30

Prokeš M. a kolektiv Centrální koordinační skupiny Národního antibiotického programu ČR (Praha)

Indikace ATB léčby u jednotlivých odborností v ČR

10:30-10:45

Dvořák P. (Praha)

Léčba komunitní pneumonie

10:45-11:00

Prokeš M., Suchopár J. (Praha)

Anticholinergní léky u seniorů

11:00-11:15

Suchopár J., Prokeš M. (Praha)

Databáze lékových interakcí, jsou vhodné, potřebné nebo nezbytné?

11:15-11:30

Kriška M., Dukát A., Laššanová M., Tisoňová J., Kristová V. (Bratislava)

Priliš mnoho liekov - zlá zdravotná staroslivosť. Úloha klinického farmakologa při depreskripcii

11:30-11:45

Vlček J., Malý J., Doseděl M., Thotová V., Vosátka J., Kubena A., Brabcová I., Hajduchová H., Bartlová S. (Hradec Králové)

Analýza expozice léčivy u nemocných, kteří upadli během hospitalizace

11:45-12:00

Voříšek J., Suchý D. (Plzeň)

Glukokortikoidy indukovaný diabetes

12:00-12:15

Chrbolka P., Alušík Š., Paluch Z. (Praha)

Farmakoterapie tinnitu – nové poznatky ve vztahu k mikrocirkulaci

12:15-12:30

Janeková E., Babjaková J. (Bratislava)

Potreba a možnosti terapie nedostatku vitaminu D

12:30-14:00

Oběd

14:00-15:35

Sympózium "TDM I."

Předsedající: *Kacířová I., Strojil J.*

14:00-14:15

Martínková J., Černá Pařízková R., Havel E., Šafránek P., Kaška M., Chládek J., Astapenko D., Bezouška J., Černý V. (Hradec Králové)

Význam změn CLcr a kumulativní bilance tekutin pro dosažení cílové hodnoty PK/PD meropenemu v léčbě závažných infekcí

14:15-14:30

Strojil J., Leciánová A., Rácová Z., Šantavý P., Urbánek K. (Olomouc)

Farmakokinetika cefazolinu u pacientů operovaných s využitím mimotělního oběhu

14:30-14:40

Schön K., Kořístková B., Kacířová I., Horák V., Grundmann M. , Brozmanová H. (Ostrava)

Porovnání MW_Pharm 3:30 a MW_Pharm++ - Windows verze pro PK/PD modelování pro TDM vankomycinu – další 2 modely

14:40-14:55

Kacířová I., Grundmann M. (Ostrava)

Terapeutické monitorování digoxinu v léčbě fetálních tachykardií

14:55-15:05

Kubačková J., Grundmann M., Kořístková B., Uřinovská R. (Ostrava)

Léková interakce mezi takrolimem a klarithromycinem (kazuistika)

15:05-15:20

Kořístková B., Grundmann M., Brozmanová H., Kacířová I. (Ostrava)

Terapeutické rozmezí topiramátu – je čas na změnu?

15:20-15:35

Paluch Z. (Praha)

Nové perspektivy klinické farmakologie v oblasti TDM biologických léčiv

15:35-15:45

Přestávka

15:45-17:35

“Kardiovaskulární sympózium Otty Mayera sr.”

(ve spolupráci s Pracovní skupinou kardiovaskulární farmakoterapie České kardiologické společnosti)

Organizátoři: ***Grundmann M., Vítovec J.***

Předsedající: ***Vítovec J., Suchý D.***

15:45-15:50

Grundmann M. (Ostrava)

Doc. MUDr. Otto Mayer sr., CSc., klinický farmakolog a kardiolog

15:50-15:55

Suchý D. (Plzeň)

Doc. MUDr. Otto Mayer sr., CSc., klinický farmakolog a nemocniční lékař

15:55-16:25

Souček M. (Brno)

Kam směřuje léčba hypertenze?

16:25-16:55

Vítovec J. (Brno)

Problematika farmakologické léčby srdečního selhání

16:55-17:15

Jánský P. (Praha)

Aspirin v primární prevenci - nové poznatky

17:15-17:35

Mayer O. jr. (Plzeň)

Lze použít některé biomarkery ke zpřesnění predikce rizika u stabilizované ICHS?

17:35-17:45 Přestávka

17:45-19:00

Plenární schůze:

“Slavnostní část k životnímu jubileu Prof. MUDr. Milana Grundmanna, CSc.”

20:00 Večeře

Sobota 21.9.2019

8:00-10:00

Registrace

8:30-10:15

Sympózium "Analytické metody, TDM II."

Předsedající: *Brozmanová H., Uřinovská R.*

8:30-8:40

Janečková H., Friedecký D., Kittlová L., Kowalczuková L., Petrželová S., Semeniuk T., Ševčíková J., Zábranská A., Adam T. (Olomouc)

Rutinní využití LC-MS/MS při stanovení léčiv

8:40-8:50

Klapková E., Dunovská K., Čepová J. (Praha)

Stanovení hladin vitaminů K u pacientů s cystickou fibrózou

8:50-9:00

Šištík P. (Ostrava)

Kvantifikace metabolitů vitamínu D (25-OH D2 a 25-OH D3) v séru pomocí UPLC-MS/MS

9:00-9:10

Maláková J., Pilařová P., Jokešová I. (Hradec Králové)

Analytické metody při terapeutickém monitorování antibiotik

9:10-9:20

Rácová Z., Kubíčková V., Šantavý P., Strojil J. (Olomouc)

Stanovení ampicilinu v krevní plazmě pomocí HPLC

9:20-9:30

Brozmanová H., Uřinovská R., Kacířová I. (Ostrava)

Stanovení vybraných beta-laktámových antibiotik metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí

9:30-9:40

Ďuricová J., Brozmanová H., Kacířová I. (Ostrava)

První zkušenosti s rutinním TDM beta-laktámových antibiotik

9:40-9:50

Uřinovská R., Brozmanová H., Kacířová I. (Ostrava)

Stanovení antihypertenziv v séru metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí

9:50-10:00

Hrudíková E., Kolek M., Grundmann M., Kacířová I., Uřinovská R. (Ostrava)

Terapeutické monitorování amiodaronu u pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní

10:00-10:15

Diskuze

10:15-10:30 Přestávka

10:30-13:00

"Varia"

Předsedající: *Patočková J., Petr P.*

10:30-10:45

Kacířová I. (Ostrava)

Dyslipidémie a hypertenze

10:45-11:00

Urbánek K. (Olomouc)

Mýty a fakta farmakologie antikoagulační léčby

11:00-11:15

Demlová R., Valík D. (Brno)

Cílená léčiva v onkologii pohledem klinického farmakologa: Zásadní inovace versus „me-too drugs"

11:15-11:30

Glumbíková V., Pospíšilíková K., Strojil J. (Olomouc)

Lékové alergie – kvalita anamnéz a rizikové skupiny léčiv

11:30-11:45

Halvová P., Rozsívalová P. (Hradec Králové)

Cotrimoxazol – alergie? A co dál?

11:45-12:00

Patočková J. (Praha)

Farmakovigilance v klinickém hodnocení

12:00-12:15

Rychlíčková J. (Brno)

Nomenklatura biosimilars – regulace, zkušenosti

12:15-12:30

Marques E., Boháč P., Paluch Z., Hercogová J. (Praha)

Biologics have won for their effectiveness, but are they safer than older therapies?

12:30-12:45

Matalová P., Poruba M., Wawruch M., Ondra P., Urbánek K. (Olomouc)

Otravy léky u dětí

12:45-13:00

Petr P., Verner M. (České Budějovice)

Přirozené inhalace balsamických silic

13:05

Zakončení konference

13:10

Oběd

STŘÍBRNÝ SPONZOR

Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

BRONZOVÝ SPONZOR

BAYER

BRONZOVÝ SPONZOR

Biogen

BRONZOVÝ SPONZOR

SERVIER

BRONZOVÝ SPONZOR

hpst

VYSTAVOVATELÉ

Abbott

SHIMADZU
Excellence in Science

STANOVENÍ VYBRANÝCH BETA-LAKTÁMOVÝCH ANTIBIOTIK METODOU KAPALINOVÉ CHROMATOGRAFIE S HMOTNOSTNÍ DETEKCÍ

Brozmanová H[1,2], Uřinovská R[1], Kacířová I[1,2]

[1]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

[2]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod: Beta-laktámová antibiotika patří mezi významná léčiva používaná k léčbě život ohrožujících infekcí. Na rozdíl od aminoglykosidových antibiotik a vankomycinu nemají jednoznačně stanovené terapeutické optimum. Jejich maximální baktericidní účinek je dosažen při koncentraci, která odpovídá 4-5 násobku MIC pro danou bakterii a tato účinná koncentrace by měla u závažných infekcí působit po dobu 100% dávkovacího intervalu. I když jsou beta-laktámová antibiotika považována za bezpečná, může jejich TDM přinést nesporné výhody v léčbě pacientů, týkající se účinnost léčby, rozvoje rezistence a výskytu nežádoucích účinků. Metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní spekrometrií jsme stanovovali meropenem (MER), piperacilin s tazobaktamem (PIP a TAZ), cefepim (CEF), ceftazidim (CFZ) a cefotaxim (CFT).

Metoda: Na extrakci jsme použili 50 µl séra, které jsme precipitovali směsí methanolu s acetonitrilem (3:2). Jako vnitřní standard byl použit izotopově značený meropenem a piperacilin. Analýza probíhala gradientově na koloně BEH C18 100x 2,1mm, zrnění 1,7 µm, při teplotě 40 °C. Detekce byla provedena v elektrospreji v pozitivním módu s dobou analýzy 5 minut. Metoda byla validována podle FDA kritérií pro všechna antibiotika.

Výsledky: Metoda je lineární v rozmezí 0,5-100 mg/l pro CEF, CFZ, CFT a TAZ a v rozmezí 1,0-200 mg/l pro MER a PIP. Variační koeficienty jsou pro jednotlivá antibiotika v rozmezí 1,6-14,4% a výtěžnost je mezi 96,4-113,8%.

Závěry: Metoda kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí byla validována pro vybraná beta-laktámová antibiotika a otestována na souboru pacientských vzorků. V současnosti se používá pro jejich rutinní stanovení ve FN Ostrava. Ve spektru analyzovaných beta-laktámových antibiotik představuje MER přibližně 60% a kombinace PIP s TAZ 25%. Ostatní antibiotika (CEF, CFZ a CFT) jsou monitorována podstatně méně a dohromady tvoří pouze 15% ze všech stanovení.

CÍLENÁ LÉČIVA V ONKOLOGII POHLEDEM KLINICKÉHO FARMAKOLOGA: ZÁSADNÍ INOVACE VERSUS „ME-TOO DRUGS“

Demlová R.[1,2], Valík D.[1,2]

[1]Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

[2]Masarykův onkologický ústav, Brno

Cílená léčba v onkologii představují nejnovější skupinu léčiv, která byla vyvinuta na základě poznané patofyziologie jednotlivých malignit. Na rozdíl od chemoterapie, jejímž cílem je DNA společná všem buňkám, je cílená terapie zaměřena na molekuly či procesy převážně typické pro nádorové buňky, a tak vznikla nová generace léčiv, jejímž cílem je zasažení nádorové buňky na úrovni regulačních a signálních proteinů. Tím se zvyšuje nejen efekt vlastního zásahu, ale současně se snižuje riziko výskytu závažných nežádoucích účinků. Díky specifickým znakům nádorů, které lze dnešními metodami vyšetřit, lze individualizovat konkrétní léčebný postup pro konkrétního pacienta. Rozdělení cílených léků je obtížné a většinou vychází z úrovně signální dráhy, na kterou lék působí. Nejčastěji užívané jsou léčebné protilátky, kinázové inhibitory a inhibitory signálních drah. Celá řada těchto léčiv byla evropskou lékovou agenturou (EMA) již registrována a nejen registrační studie, ale i samotné zkušenosti z klinické praxe potvrzují prokazatelný přínos cílené léčby solidních nádorů pro nemocné.

Současně je potřeba si přiznat, že ne u všech nádorových nemocnění extenzivní výzkum i objem finančních prostředků investovaných do výzkumu přináší dramatické zlepšení přežití. Jednou z hlavních bariér může být vlastní významná vnitřní komplexita biologického chování nádoru, svou roli sehrává významně i okolní mikroprostředí, hypoxie, acidóza, stále více je zmiňována i úloha zánětlivých procesů a imunitní odpověď organismu. Dalším faktorem, který sehrává svou roli v komplexitě problému vývoje onkologického cíleného léčiva, je i významná intratumorální heterogenita. Současně se jako farmakolog zamýšlím, zda opravdu všechna z těchto nových léčiv jsou vysoce inovativními molekulami s novým a unikátním farmakodynamickým účinkem. Pro léčiva, která mají stejný mechanismus účinku a liší se jen minimálně ve struktuře, farmakokinetice či jiné klinicky pravděpodobně nevýznamné variabilitě, máme ve farmakologii termín tzv. „me-too drugs“. V onkologických studiích vidíme řadu těchto me-too léčiv, většina globálních farmaceutických hráčů na poli onkologického výzkumu vyvíjí například svůj vlastní tyrozinkinázový inhibitor se stejným receptorovým cílem či vlastní anti-PD(L1) monoklonální protilátku. FDA již několik let upozorňuje, že je to chybná cesta a že máme v onkologii „to-many me-too“ léčiv. Cílem přednášky by bylo seznámit posluchače právě s těmito výše diskutovanými aspekty.

LÉČBA KOMUNITNÍ PNEUMONIE

Dvořák P[1], Žemličková H[2]

[1]EUC Premium s.r.o., Praha

[2]Státní zdravotní ústav, Praha

Pneumonie je nejčastější příčinou úmrtí na infekční onemocnění. Tento fakt a narůstající problém antibiotické rezistence jsou důvody k upření pozornosti na toto onemocnění. Antibiotickou léčbou první volby jsou nepotencované aminopeniciliny (amoxycilin), případně makrolidy či doxycyklin. Nejčastějším původcem je Streptococcus pneumoniae. Rezistence jeho izolátů ze sputa a dolních dýchacích cest na makrolidy je v současné době poměrně vysoká, a pohybuje se kolem 11 %. Slabinou makrolidů je nižší účinnost na H. influenzae a M.catarrhalis a také jejich dlouhodobé intracelulární deponování, predisponující ke vzniku rezistence. Použití makrolidů by mělo být uvážlivé, aby se zabránilo dalšímu nárůstu rezistence pneumokoka na ně, a mohly nadále zůstat rezervními antibiotiky pro pacienty alergické na peniciliny. Jako alternativa makrolidů se nabízejí tetracykliny, které mají dlouhodobě klesající spotřebu a tudíž lze předpokládat, že na ně obecně rezistence nestoupá.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S RUTINNÍM TDM BETA-LAKTÁMOVÝCH ANTIBIOTIK

Ďuricová J[1,2], Brozmanová H[1,2], Kacířová I[1,2]

[1]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

[2]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod: Beta-laktamy jsou jednou z nejčastěji předepisovaných skupin antibiotik. Patří mezi účinná a bezpečná antibiotika, kde tradice terapeutického monitorování hladin (TDM) nebyla dosud zavedena. Posledních pár let se však ukazuje, že standardní dávkovaní těchto antibiotik nemusí vést u určitých skupin pacientů k optimální expozici s rizikem poddávkování, selhání terapie a vzniku rezistence.
Metoda: Retrospektivně jsme analyzovali hladiny beta-laktamových antibiotik (meropenem a piperacillin/tazobactam) u našich pacientů. Do analýzy byla zahrnuta pouze první změřená hladina po nasazení. Cílovým parametrem bylo dosažení 100% dávkového intervalu T > MIC, resp. T > 5x MIC. Jednalo se převážně o empirickou terapii, hladiny MIC patogenů byly převzaty z EUCASTu. K nastavení terapeutického rozmezí byla použita nejvyšší hodnota MIC pro dané antibiotikum, která byla přípustná. Pro meropenem to byla hladina ≤ 8.0 mg/l, pro piperacillin ≤ 16.0mg/l. Údolní hladiny antibiotik byly stanoveny metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí.
Výsledky: Analyzovali jsme celkově hladiny od 25 pacientů na meropenemu a 12 pacientů na piperacillin/tazobactamu. Údolní hladiny meropenemu se pohybovaly od < 0.5 mg/l do 124.5 mg/l. Údolní hladiny piperacillinu/tazobactamu byly naměřeny v rozmezí 16.0 - 281.8/1.2 - 36.9 mg/l. Cílový parametr T > MIC = T > 8 mg/l dosáhlo na terapii meropenem 88% pacientů, cílový parametr T > 5x MIC = T > 40 mg/l byl dosažen pouze u 10 pacientů (tj. 40%). Pro piperacillin/tazobactam byl cílový parametr T > MIC = T > 16 mg/l dosažen u 100% pacientů, cílový parametr T > 5x MIC = T > 80 mg/l dosáhlo 42% pacientů.
Závěry: Hladiny obou antibiotik mezi pacienty výrazně kolísají s rizikem poddávkování i předávkování. TDM může pomoci optimalizovat správnou dávku beta-laktamového antibiotika pro konkrétního pacienta.

SYSTÉMOVÉ RIEŠENIE PROBLEMATIKY BIOBÁNK NA SLOVENSKU: ETICKÉ A LEGISLATÍVNE PREDPOKLADY (1)

Glasa J[1,2,3], Kvietiková I[4], Kollár D[4], Čvapek P[4], Glasová H[1,2], Antošová M[5], Pella D[6]

[1]*Ústav zdravotníckej etiky, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave,*

[2]*Slovenská spoločnosť klinickej farmakológie, o. z. Slovenskej lekárskej spoločnosti, Bratislava;*

[3]*Etická komisia, Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Bratislava;*

[4]*Inštitút vedy a výskumu, Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Bratislava;*

[5]*Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin;*

[6] *Lekárska fakulta, Univerzita P. J. Šafárika, Košice; Slovenská republika*

Existencia a činnosť biobánk, ktoré sú kompatibilné s medzinárodnými technickými, etickými a právnymi štandardmi, patria v súčasnosti k nevyhnutným predpokladom úspešnej integrácie biomedicínskych výskumných inštitúcií danej krajiny do medzinárodnej vedecko-výskumnej spolupráce. To platí aj pre kvalitné výskumné projekty v oblasti klinickej farmakológie. Na Slovensku, v krajine, ktorá od roku 1990 prešla hlbokou, aj keď nie vždy racionálnou transformáciou svojich zdravotníckych a biomedicínskych (aj iných) výskumných systémov, sa vývoj tkanivového bankovania, rozvíjaného na účely poskytovania zdravotnej starostlivosti, v plnej miere podobal jeho rozvoju vo vyspelých krajinách Európy. Kvalita činnosti aj legislatívne zabezpečenie fungovania tkanivových bánk sú na Slovensku dlhodobo na vysokej profesionálnej úrovni. Na druhej strane, historické zbierky vzoriek biologických materiálov ľudského pôvodu sa prakticky kontinuálne vytvárajú na patologicko-anatomických oddeleniach nemocníc (v súčasnosti sú pracoviskami Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou – ÚDZS) a osobitne na ústavoch patologickej anatómie lekárskych fakúlt, nezriedka už od ich založenia. Novšie sa k nim pripájajú zbierky biologických vzoriek, ktoré pochádzajú z prospektívnych populačných štúdií, prebiehajúcich na území SR, alebo vzoriek, ktoré vznikajú v rámci klinických skúšaní liečiv. Tieto novšie zbierky, zvyčajne udržiavané vo veľmi dobrom, usporiadanom stave (a často už skladované v lokálnych technických zariadeniach zodpovedajúcich požiadavkám biobankovania) a nezriedka doplnené (v rôznom rozsahu) informáciami o zdravotnom stave osôb, od ktorých uchovávané vzorky pochádzajú, sú novšie spojené už aj s potrebnými etickými a právnymi dokumentmi, vrátane vyjadrení informovaného súhlasu týchto osôb (s využitím daných vzoriek na účely výskumu, a to individuálne v rôznom rozsahu). Predstavujú potenciálne neoceniteľný zdroj materiálu a údajov pre potreby biomedicínskeho výskumu. Využitie spomínaných cenných zdrojov však v SR až doposiaľ trpí nedostatkom adekvátnych biobankových kapacít, primeraného financovania, chýbajúcou koordináciou, štandardizáciou prevádzkových postupov a ďalšími nedostatkami. Okrem toho stále absentujú aj potrebné vnútroštátne právne predpisy, ktoré by pre biobankový sektor náležite odrážali aktuálny vývoj v EÚ (napr. Nariadenie č. 536/2014, Nariadenie č. 679/2016). Chýbanie moderného, kvalitného a medzinárodne kompatibilného systému biobánk v SR taktiež bráni účasti slovenských výskumných pracovníkov a inštitúcií na špičkovom medzinárodnom

výskume. Ministerstvo zdravotníctva SR spolu s ďalšími domácimi organizáciami a inštitúciami a s podporou medzinárodných partnerov (napr. BBMRI-ERIC, ECRIN – najmä prostredníctvom nedávno založeného Slovacrinu) pripravilo a odštartovalo osobitnú interdisciplinárnu a multilaterálnu iniciatívu, ktorej cieľom je dosiahnuť vybudovanie vysoko kvalitnej a dlhodobo udržateľnej infraštruktúry na zabezpečenie biobankovania. V súčasnosti sa dokončujú potrebné legislatívne predpoklady zvoleného systémového riešenia (komplexný návrh zákona je aktuálne v štádiu zadania do finálneho legislatívneho procesu, jeho platnosť sa predpokladá od začiatku roku 2020). Súčasťou projektu je vybudovanie „národnej biobanky“ vo väzbe na Jeseniovu lekársku fakultu UK v Martine, ako aj vytvorenie ďalšieho väčšieho biobankového zariadenia pod záštitou Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach. Na tieto má nadviazať sieť „lokálnych biobánk“, ktoré majú vzniknúť dobudovaním potrebnej technickej infraštruktúry a zabezpečením plnenia medzinárodných štandardov vo vybraných inštitúciách, zväčša tam, kde v súčasnosti existujú kvalitatívne vyspelé tkanivové banky. V prezentácii bude uvedený podrobný opis etických a právnych aspektov pripravovanej novej legislatívnej úpravy v nadväznosti na jej aktualizáciu po realizovaných pripomienkových konaniach.

(1) Príspevok predstavuje ďalšie rozpracovanie práce kolektívu autorov prezentovanej na 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) „Clinical Pharmacology Meeting Tomorrow’s Health Care Challenges“, 29.6. – 2.7.2019, Stockholm, Sweden: Glasa J et al. Systemic biobanking infrastructure initiative in Slovakia – legal and ethical issues, Eur J Clin Pharmacol (2019) 75 (Suppl 1): S67 (EACPT-1305).

ODBOR KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA V SYSTÉME ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI: POTREBY VERZUS RIEŠENIA

Glasa J[1]

[1]*Ústav zdravotníckej etiky, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave*

Klinická farmakológie (KF) sa podľa svojej platnej koncepcie chápe na Slovensku, v súlade s aktuálnym európskym vývojom, ako interdisciplinárny „*medicínsky* odbor, ktorý vedecky dokladovaným spôsobom vytvára, využíva a vykonáva klinicko-farmakologickú expertízu s hlavným cieľom zabezpečiť realizáciu racionálnej (bezpečnej, účinnej a ekonomicky prospešnej) farmakoterapie. Jej neoddeliteľnou súčasťou je účasť na tvorbe a integrácii vzťahov liekovej politiky.“ (1) Ide teda o klinický medicínsky odbor, ktorý aplikáciou rigoróznej metodológie hodnotenia liečiv a riadenia racionálnej farmakoterapie je blízky všetkým medicínskym odborom – a osobitne pacientovi. Vedúci predstavitelia KF na Slovensku a lekári – klinickí farmakológovia sa preto od počiatku aktívne podieľali na budovaní a fungovaní pracovísk KF v systéme poskytovania zdravotnej starostlivosti (ZS). Spočiatku to bolo predovšetkým vo fakultných a univerzitných nemocniciach a vysoko špecializovaných lôžkových výskumných ústavoch, neskôr postupne aj takmer vo všetkých väčších regionálnych nemocniciach (istý čas platilo pravidlo, že každá nemocnica nad 600 lôžok má mať oddelenie alebo aspoň ambulanciu KF). Pracoviskami KF v systéme ZS na Slovensku sú ambulancie, oddelenia a špeciálne laboratóriá KF. Svojou činnosťou sa priamo podieľajú na poskytovaní ambulantnej aj ústavnej zdravotnej starostlivosti. Jednoznačne klinické zameranie mal aj Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, ktorý má nateraz, ako jediné pracovisko v SR akreditované špecializačné štúdium v odbore a certifikačné štúdium v certifikovaných pracovných činnostiach (1) klinické skúšanie liekov a (2) farmakoekonomika. Niektoré zo zdravotníckych pracovísk KF majú aj príručné laboratóriá, kde sa vykonávajú stanovenia hladín vybraných monitorovaných liečiv. Spomínané zdravotnícke pracoviská KF sa majú novšie stať aj povinnou súčasťou aktualizovanej minimálnej siete zdravotníckych pracovísk v SR. Po úspešnom štarte a *de novo* vybudovaní základnej siete pracovísk KF na Slovensku v rokoch 1983-2000 a nasledujúcom období viditeľnej prítomnosti a práce týchto pracovísk v systéme ZS sa v ostatnom desaťročí, práve pre svoju úspešnosť, dostávajú pracoviská KF paradoxne pod určitý existenčný tlak. Deje sa to nielen v dôsledku niektorých nekoncepčných „reformných“ rozhodnutí na najvyššej úrovni, ale tiež neracionálnych postupov na úrovni manažmentov konkrétnych zdravotníckych zariadení (paradoxne, práve pre odborný vhľad KF do procesov tvorby a realizácie racionálnej liekovej politiky), ba niekedy aj zdravotných poisťovní (napriek deklarovaným snahám o racionalitu). Iným nepriaznivým a do istej miery odborne a racionálne “nepochopiteľným“ faktorom je úsilie niektorých predstaviteľov odboru farmácie na Slovensku o nahrádzanie lekárov – klinických farmakológov farmaceutmi, nakoľko podľa nich „sú tiež farmakológmi“. I keď toto tvrdenie je samo osebe pravdivé, zároveň pre neinformovaného príjemcu zakrýva skutočnosť, že aj kvalifikovanému farmaceutovi, pokiaľ nie je zároveň lekárom, chýbajú príslušné medicínske znalosti a kompetencie. Keďže v dôsledku lokálnej „politiky“ boli v niektorých prípadoch

takéto nekoncepčné snahy úspešné, viedlo to k niektorým až bizarným „riešeniam“. S potenciálne rizikovými dôsledkami pre zabezpečenie potrebnej kvality zdravotnej starostlivosti na úseku racionálnej farmakoterapie. Trpezlivá práca vedenia Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie (SSKF) Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS), hlavnej odborníčky MZ SR pre odbor KF (primárky MUDr. Kláry Soboňovej), osobitne úsilie o zabezpečenie pevného právneho a koncepčného ukotvenia odboru KF v systéme ZS v SR, však postupne prináša viaceré kladné výsledky. O nich, ako aj o perspektívach ďalšieho rozvoja odboru sa bližšie zmienime v samotnej prezentácii. Patria medzi ne: očakávané vstúpenie do platnosti nového katalógu výkonov ZS (vrátane lepšie definovaných – a pravdepodobne aj lepšie zdrojovo dotovaných výkonov odboru KF), prijatie výnosu o novej minimálnej sieti zdravotníckych zariadení v SR (vrátane očakávaného navýšenia počtu pracovísk KF, kde je povinnosť uzavretia zmluvy zo strany zdravotných poisťovní so „sieťovými“ pracoviskami), nárast počtu lekárov – študentov špecializačného štúdia v KF, zvýšený záujem o otvorenie nových pracovísk KF zo strany poskytovateľov, záujem o kvalifikovaných lekárov – klinických farmakológov v práci zdravotných poisťovní a príslušných regulačných orgánov štátnej zdravotnej a liekovej politiky a i.

40 ROKOV KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE NA SLOVENSKU – TRADÍCIE, MOŽNOSTI A PERSPEKTÍVY

Glasa J[1]

[1]*Ústav zdravotníckej etiky, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave*

Svetový vývoj klinickej farmakológie (KF), ktorý akceleroval najmä od 60-tych rokov XX. storočia, našiel česko-slovenskú vedeckú, medicínsku aj zdravotnícku komunitu relatívne dobre pripravenú. Moderné trendy, ako aj iniciatívy zo strany Svetovej zdravotníckej organizácie sa podarilo úspešne zachytiť a postupne uvádzať do praxe. Okrem rozvoja oblastí klinickej medicíny, významným faktorom boli aj úspechy na poli experimentálnej a humánnej farmakológie a farmácie, ktoré sa dosiahli v česko-slovenskom akademickom a prostredí. Kľúčom bolo podporiť interdisciplinárnu spoluprácu farmakológov, farmaceutov a iných odborníkov so svetom reálnej, klinickej medicíny. A pôsobiť na účinné a bezpečné uplatnenie nových liečebných a diagnostických postupov v systéme zdravotnej starostlivosti. Tak prišlo aj na Slovensku, v úzkej spolupráci s českými kolegami, k sformovaniu okruhu odborníkov, ktorí prispeli k založeniu odboru klinickej farmakológie, ako nového interdisciplinárneho klinického lekárskeho odboru. Po viacročnom, trpezlivom úsilí Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej socialistickej republiky v roku 1979 schválilo jeho prvú koncepciu. To umožnilo postupné uplatnenie KF v systéme zdravotnej starostlivosti. Prvé výučbové a vedecko-výskumné pracovisko KF založili v roku 1983 akademik Teofil Rudolf Niederland a prof. Jozef Holomáň ako Kabinet klinickej farmakológie Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov (ILF) v Bratislave. Jeho postupným rozšírením vznikol dnešný Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Slovenskej zdravotníckej univerzity (SZU) v Bratislave. V roku 1993 bola klinická farmakológia na Slovensku uznaná ako nadstavbový lekársky špecializačný odbor. V roku 2004 ako samostatný lekársky špecializačný odbor. Od roku 2007 má lekár klinický farmakológ oprávnenie na predpisovanie liekov v rozsahu kvalifikovaného internistu. Zakomponovanie poznatkov klinickej farmakológie do výučby študentov medicíny a stomatológie sa postupne realizovalo na všetkých lekárskych fakultách na Slovensku. Osobitne úspešný bol tento vývoj na Ústave farmakológie, dnešnom Ústave farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LF UK) v Bratislave, kde sa podarilo zabezpečiť nielen možnosť doktorandského štúdia v klinickej farmakológii, ale aj získať právo LF UK vykonávať habilitačné a inauguračné konania v tomto odbore. To znamená, že na Slovensku sú nateraz vytvorené predpoklady pre všetky druhy vzdelávania a rast mladých odborníkov – lekárov aj vedecko-výskumných pracovníkov v klinickej farmakológii. V roku 1990 vznikla Slovenská spoločnosť klinickej farmakológie Slovenskej lekárskej spoločnosti (SSKF SLS), ako najvyšší vedecko-odborný garant rozvoja a uplatnenia odboru na Slovensku. V roku 1995 sa stala jednou zo zakladajúcich národných spoločností Európskej asociácie klinickej farmakológie a terapie (EACPT). Od roku 2019 má Slovensko, po prvý raz v doterajšej histórii, priame zastúpenie v 9-člennom Riadiacom výbore EACPT (MUDr. Helena Glasová). SSKF SLS, jej členovia a vedúci predstavitelia sa od počiatku podieľali na koncepčnom budovaní a fungovaní pracovísk klinickej farmakológie v systéme zdravotnej starostlivosti na Slovensku. Predovšetkým vo fakultných a univerzitných, ale aj vo väčších regionálnych nemocniciach a v

špecializovaných lôžkových ústavoch. Ide o ambulancie, oddelenia a špeciálne laboratóriá klinickej farmakológie, ktoré sa svojou činnosťou priamo podieľajú na poskytovaní ambulantnej a ústavnej zdravotnej starostlivosti. Tieto pracoviská sa majú stať novšie aj povinnou súčasťou minimálnej siete zdravotníckych pracovísk v SR. V rokoch 1983 – 2004 fungovala v priestoroch dnešnej SZU v Bratislave na Kramároch Klinika farmakoterapie, ako vedúce klinické, vedecko-výskumné a výučbové pracovisko odboru KF na Slovensku. Po nekoncepčnom zrušení kliniky (2004) sa napriek mnohému úsiliu zatiaľ nepodarilo vytvoriť jej primeranú náhradu. Chýbanie špičkového pracoviska s funkciou národného centra odboru znamená neprijateľný, veľmi škodlivý stav. Aj vzhľadom na medzinárodné záväzky Slovenska. Veríme, že už v blízkej budúcnosti – tak v záujme samotného odboru, podpory postgraduálneho vzdelávania lekárov, ale najmä v záujme kvality a udržateľnosti potrebnej zdravotnej starostlivosti sa podarí tento nepriaznivý stav napraviť. Slovenskí klinickí farmakológovia, v nadväznosti na podobné úsilia v zahraničí a v spolupráci s medzinárodnými organizáciami pacientov a inými partnerskými inštitúciami, iniciovali viaceré konkrétne aktivity na podporu informovania a cieleného vzdelávania pacientov, osobitne ich zástupcov z radov pacientskych organizácií. Pred viac než 10 rokmi sa na Ústave farmakológie a klinickej farmakológie SZU začali osobitné kurzy „Pacient a liek“. V spolupráci s Asociáciou na ochranu práv pacientov v Slovenskej republike (AOPP) sa plánuje vytvorenie špeciálnej Akadémie vzdelávania pacientov – a to aj v nadväznosti na aktivity celoštátneho vzdelávacieho projektu EUPATI.SK (slovenská sekcia Európskej akadémie pacientov o terapeutických inováciách). Pacienti sú v rámci osobitnej odbornej sekcie každoročne hosťami na výročných konferenciách SSKF SLS, ktorá je od roku 2017 aj odborným garantom multimediálneho vzdelávacieho projektu, určenému pre pacientov a širokú verejnosť a vedeného AOPP, pod názvom „Lieky s rozumom“. Klinickí farmakológovia sa v záujme pacienta a tvorby racionálnej, odborne aj ekonomicky udržateľnej štátnej zdravotnej i liekovej politiky angažujú, nakoľko im to príslušné rozhodovacie a regulačné štruktúry umožnia, aj v spolupráci s príslušnými sekciami Ministerstva zdravotníctva SR a orgánmi zdravotných poisťovní. Usilujú sa vnášať znalosti klinickej farmakológie, spolu s kvalifikovaným medicínskym a etickým pohľadom, do ich koncepčnej a riadiacej činnosti. Podobne sa snažia pôsobiť aj pri tvorbe a realizácii liekovej politiky na úrovni nemocníc či v oblasti ambulantnej starostlivosti. V duchu súčasných potrieb, aktuálnych vedecko-odborných trendov a najlepších, už 40-ročných tradícií odboru KF v systéme zdravotnej starostlivosti na Slovensku.

SPOLUPRÁCA PACIENTOV PRI VÝVOJI LIEKU NA ZRIEDKAVÚ CHOROBU – ALKAPTONÚRIU: PRÍBEH KONZORCIA DevelopAKUre

Glasová H[1,2], Zaťková A[2], Rovenský J[3], Imrich R[2,3], Sireau N[4] , Ranganath LR[5]

[1]Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika

[2] Biomedicínske Centrum, Slovenská Akadémia Vied, Bratislava, Slovenská republika;

[3]Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, Slovensko

[4] AKU Society, Cambridge, United Kingdom

[5]Department of Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine, Royal Liverpool University Hospital and Department of Musculoskeletal Biology, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

Alkaptonúria (AKU) je zriedkavá dedičná autozomálne recesívna multisystémová choroba. AKU patrila medzi prvé ochorenia - vrodené chyby metabolizmu, ktoré boli popísané.[1,2] Týka sa približne 1 z 250 000 ľudí na svete. AKU je charakterizovaná deficitom aktivity enzýmu, homogentizát 1,2-dioxygenázy (HGD) v pečeni, spôsobenej mutáciami v géne HGD. Deficit HGD vedie k zvýšeným hladinám patologického intermediárneho produktu v metabolickej dráhe fenylalanínu a tyrozínu – kyseliny homogentisovej (HGA; kyselina 2,5-didroxyfenyloctová). Napriek účinnému vylučovaniu HGA v moči sa časť z neho oxiduje cez benzochinón kyselinu octovú na polymérny pigment podobný melanínu, ktorý sa ukladá v spojivových tkanivách, najmä v chrupkách. To vedie k ochronóze a následnej progresívnej, predčasnej a ťažkej spondyloartropatii.[3] Slovensko je krajinou s najvyššou prevalenciou AKU na svete, s jej endemickým výskytom na svojom severnom území. Zaujímavou je aj história epidemiologického a medicínskeho úsilia pri riešení AKU, vrátane jej skríningu, včasnej diagnostiky, implementácie potrebných diétnych opatrení a najmodernejšieho manažmentu chronických komplikácií. Prvý prípad AKU na Slovensku diagnostikovali v roku 1947. V roku 1953 bolo identifikovaných už 102 pacientov s AKU z 15 rodín (v tom čase bolo celosvetovo známych len približne 100 prípadov AKU). V rokoch 1956 až 1960 bolo na základe obetavého úsilia MUDr. Antona Neuwirtha (1921-2004; významný slovenský lekár, vedec a politik) identifikovaných ďalších 80 pacientov s AKU v 13 rodinách.[4] Pre AKU donedávna neexistovala žiadna špecifická účinná liečba, okrem dietetických opatrení a včasného záchytu a liečby komplikácií v oblasti pohybového systému (najmä v rámci odborov reumatológie a ortopédie).Pri vývoji novej, perspektívnej možnosti medikamentóznej liečby AKU zohrala významnú úlohu iniciatíva a spolupráca pacientov, ich rodičov a iných príbuzných, s lekármi, výskumnými pracovníkmi a viacerými organizáciami alebo inštitúciami, ktoré sa rozhodli pomôcť. V roku 2003 založili pacient Bob Gregor a biochemik Prof. L. Ranganathom vo Veľkej Británii Spoločnosť AKU.[5] K nim sa neskôr pripojil Nick Sireau, ktorého dvaja synovia sa narodili s AKU. Spoločnosť AKU v súčasnosti už predstavuje fungujúcu globálnu sieť, ktorej cieľom je podporu výskumu AKU, vzájomný kontakt a podpora pacientov s AKU, ich príbuzných a tých, ktorí im poskytujú starostlivosť. V roku 2012 vzniklo konzorcium DevelopAKUre, ako európska sieť univerzít, nemocníc, farmaceutických a biotechnologických spoločností, výskumných organizácií a národných organizácií

pacientov s AKU, vrátane Biomedicínskeho centra Slovenskej Akadémie Vied v Bratislave a Národného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch. Konzorcium získalo projekt 7. rámcového programu Európskej komisie na výskum účinnosti a bezpečnosti používania nitizinónu u pacientov s AKU v sérii klinických štúdií. Nitizinón je kompetitívny inhibítor 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy, enzýmu, ktorý metabolizuje 4-hydroxyfenylpyruvát na HGA. Je registrovaný ako liek na inú dedičnú metabolickú chorobu v tej istej metabolickej dráhe – hereditárnu tyrozinémiu I. typu. Pri jeho podávaní sa znižujú plazmatické hladiny HGA a jej vylučovanie do moču. Na začiatku výskumu sa predpokladalo, že zníženie hladín HGA môže zabrániť vzniku alebo spomaliť progresiu ochronózy u pacientov s AKU.[6] Pozitívne výsledky spomínaného výskumného úsilia viedli k nedávnemu rozhodnutiu požiadať o registráciu tohto liečiva aj pre indikáciu AKU.

Literatúra: 1. GARROD, E. Lancet 1902; 2: 1616-1620. 2. GARROD, E. Lancet 1908; 2: 73-9. 3. PHORNPHUTKUL, Ch, et al. N Engl J Med 2002; 347: 2111-2121. 4. Neuwirth A, Lesnak R. Liečiť zlo láskou, Kalligram, Bratislava, 2001, 250 strán. 5. http://www.akusociety.org. 6. RANGANATH, LR, et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 362-367.

VZDELÁVANIE V ODBORE KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA NA SLOVENSKU – PREGRADUÁLNE, POSTGRADUÁLNE A KONTINUÁLNE, V EURÓPSKOM KONTEXTE

Glasová H[1,2]

[1]Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika

Klinická farmakológia (KF) je od roku 1979 na Slovensku uznaná ako samostatný lekársky odbor v systéme zdravotnej starostlivosti, založený na odporúčanie WHO[1]. Ide o klinický odbor, ktorý aplikuje poznatky experimentálnej farmakológie v klinických odboroch s cieľom študovať a objektívnymi metódami hodnotiť účinok a bezpečnosť liečiva u zdravého aj chorého človeka. Patrí medzi klinické disciplíny so širokým interdisciplinárnym charakterom i využitím. Jej úlohou je integrácia všetkých vzťahov, do ktorých sa premietajú klinické aspekty farmakokinetiky, farmakodynamiky a farmakogenetiky liečiv. Odbor sa zameriava na klinickú účinnosť a bezpečnosť liečiv a ich dôsledné hodnotenie. Predpokladom sú poznatky humánnej farmakológie a klinickej medicíny, a to zvlášť vnútornej medicíny, pediatrie, vrátane jednotlivých (sub)špecializácií, ale i ďalších medicínskych disciplín (napr. neurológia, psychiatria, toxikológia, anesteziológia). Získanie racionálnej preskripčnej kompetencie si vyžaduje u budúcich lekárov včasný vhľad do problematiky KF, najlepšie ešte počas pregraduálneho štúdia. Preto sa tradičná výučba farmakológie študentov medicíny na niektorých fakultách na Slovensku zmenila/mení. Na našom pracovisku sa nám naskytla príležitosť rozvinúť v priebehu jednej dekády nový program (medicínskej) farmakológie v rámci novozaloženého programu štúdia všeobecného lekárstva pre slovenských a zahraničných študentov medicíny a tiež programu štúdia zubného lekárstva. Vzdelávanie v medicínskej farmakológii kládlo dôraz na vysvetľovanie problematiky racionálnej farmakoterapie, preskripcie a liekovej bezpečnosti, ako aj na užšie prepojenie výučby farmakológie a farmakoterapie s klinickými disciplínami. Od začiatku sa usilovalo o aktívnu účasť vo výučbe klinických pracovníkov - lekárov. Tento prístup vyústil do pozitívnej spätnej väzby od študentov samotných, ale bol omnoho pozitívnejšie hodnotený aj samotnými učiteľmi. Prístup využívajúci prirodzené prepojenie výučby (medicínskej) farmakológie a preskripčných kompetencií s klinickými znalosťami a zručnosťami je možné jednoznačne odporúčať. Je zaujímavé, že podobné trendy sa potvrdili a sú jasne podložené nedávnou štúdiou iniciovanou Európskou asociáciou klinickej farmakológie a terapie (EACPT)[2].

Špecializáciu v KF na Slovensku získava lekár po absolvovaní minimálne 4-ročného špecializačného štúdia. Prvú časť predstavuje 2-ročné štúdium vo vnútornom lekárstve/internej medicíne (“internistický kmeň”), ktorý v predpísanom rozsahu zahŕňa tiež praktickú výučbu v iných medicínskych odboroch (napríklad chirurgia, hematológia a transfuziológia, gynekológia a pôrodníctvo, urgentná medicína, všeobecné lekárstvo). Ukončuje sa štátnou skúškou. Druhá časť špecializačného štúdia v KF trvá minimálne 2 roky. Obidve časti špecializačného štúdia musia prebehnúť v súlade s akreditovaným študijným programom (akreditácia Ministerstva zdravotníctva). Po absolvovaní štátnej skúšky sa úspešnému kandidátovi udelí špecializačný diplom, na základe ktorého je klinický farmakológ oprávnený

samostatne vykonávať prácu v odbore. Budúci klinický farmakológ sa už počas špecializačného štúdia zúčastňuje na aktivitách kontinuálneho medicínskeho vzdelávania (CME) v KF a v príbuzných odboroch. Po získaní špecializácie sa začleňuje do povinného systému CME. V pravidelnom 5-ročnom období získava predpísaný počet CME kreditov na udržanie platnosti svojej kvalifikácie. Kredity CME sa automaticky zbierajú prostredníctvom spoločného internetového portálu Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) a Slovenskej lekárskej komory (SLK), ktorá získanie predpísaného počtu kreditov CME u každého lekára kontroluje, osobitne pri posúdení jeho odbornej a etickej spôsobilosti pri vydaní licencie. CME aktivity môžu organizovať nemocnice, špecializované vzdelávacie spoločnosti (zamerané na CME/CPD), sekcie SLK, avšak väčšinu z nich organizujú jednotlivé odborné spoločnosti Slovenskej lekárskej spoločnosti (SMA) a miestne spolky lekárov SLK. Slovenská spoločnosť KF (SSKF) je vedecko-odbornou spoločnosťou SLS a zakladajúcou spoločnosťou EACPT (od roku 1995). Kvalitu kreditovaných CME aktivít dohliada a monitoruje Akreditačná rada Slovenska pre kontinuálne medicínske vzdelávanie (ARS CME). Delegát SLS a ARS CME sa zúčastnil založenia Sekcie KF v rámci UEMS v roku 2016. V roku 2019 bol na pôde UEMS založený Európsky výbor KF. SSKF každoročne organizuje väčšinu pravidelných CME aktivít v odbore KF – národnú konferenciu, workshop *Klinické skúšanie produktov a liekov v Slovenskej republike*, konferenciu *Medicamenta nova*, sériu prednášok *Inovatívne lieky*. Okrem klinických farmakológov sa na týchto aktivitách zúčastňujú aj lekári iných odborov, zvlášť internisti, ale aj farmaceuti a študenti medicíny.

Literatúra: 1. Clinical Pharmacology. Scope, organisation, training. Report of a WHO study group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1970; 446:5–21. 2. Brinkman DJ et al., Clin Pharmacol Ther. 2018 Aug; 104(2): 317-325).

LÉKOVÉ ALERGIE - KVALITA ANAMNÉZY A RIZIKOVÉ SKUPINY LÉČIV

Glumbíková V[1], *Pospíšilíková K*[1], *Strojil J*[1]

[1]*Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci*

Úvod: Lékové alergie představují závažný medicínský problém komplikující farmakoterapii jak s ohledem na bezpečnost, tak na volbu racionální terapie.

Cíle: Cílem studie bylo popsat a vyhodnotit četnost lékových alergií u pacientů hospitalizovaných ve FN Olomouc a zhodnotit kvalitu a přesnost alergických anamnéz uvedených v lékařské dokumentaci. Cílem bylo identifikovat nejčastější lékové alergie a zároveň ty, kde dochází k chybné klasifikaci nežádoucích účinků jako lékových alergií.

Metodika: Průřezová studie využívající analýzu zdravotnické dokumentace a dotazníkové šetření pomocí řízeného interview s pacienty na vybraných klinikách FN Olomouc (interní kliniky, onkologie, 1. chirurgická klinika).

Výsledky: Vyšetřeno bylo 92 pacientů s uvedenou lékovou alergií z celkového počtu 422 hospitalizovaných (21,8 %). Z nich bylo 59 žen a 33 mužů (64 % a 36 %). Průměrný věk pacientů byl 65,6 let (ženy 66,2, muži 64,6, p = NS). Průměrný počet alergií na jednoho pacienta byl 1,8 (1 - 11), průměrný počet alergií u žen byl 2,0, u mužů 1,3 (p = NS). U 66,3 % pacientů byla léková alergie jedinou alergií. Nejčastější lékové alergie byly ATB (36 %), nesteroidní analgetika (16 %, ASA 7 %), jód (11 %), lokální anestetika (7 %), a opioidy (5 %). Z antibiotik byly nejčastější beta-laktamy (55 %), sulfonamidy (24 %) a makrolidy (5 %). V 49,7 % byla alergie řešena jen vysazením léku, v 36,2 % pacienti uvedli, že byli aktivně léčeni pro příznaky alergie. Nejčastější projevy alergií byly kožní příznaky (39 %), GIT potíže (16 %), psychické a neurologické (12 %) a respirační příznaky (8 %).

U 10 % alergií byla zjištěna neshoda mezi údaji zjištěnými od pacienta a těmi uvedenými v lékařské dokumentaci (u 6 % pacient popírá alergii, u 4 % chybí alergie v dokumentaci).

U 20 % bylo možné ze zjištěných údajů vyslovit podezření na mylnou klasifikaci nežádoucích účinků a/nebo intolerance jako lékové alergie.

Závěr: Kvalita alergické anamnézy se zaměřením na léky je klíčová pro bezpečnou a racionální terapii. Omezení výskytu falešně pozitivních či negativních anamnéz může zlepšit kvalitu péče.

COTRIMOXAZOL – ALERGIE? A CO DÁL?

Halvová P[1], Rozsívalová P[1]

[1]Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod: Reakce z přecitlivělosti na léčiva vyvolávají značné obavy lékařů a pacientů. Postihují až 7 % populace a jsou proto velkým problémem ve zdravotnictví (1).

Popis: Představujeme kazuistiku 20leté pacientky, která byla recentně hospitalizována na pneumologickém oddělení nemocnice Pardubice pro dušnost při restrikční ventilační poruše při postižení intersticia. Provedena BAL s průkazem pneumocystové pneumonie, která léčena zpočátku cotrimoxazolem v parenterální formě. Následně pacientka převedena na perorální formu (Cotrimoxazol AL 960 mg tbl. nob. 1-0-1). Krátce po dimisi nástup febrilií, výsev skarlatiniformního exantému a opakovaného zvracení. Při intoleranci perorální formy cotrimoxazolu rehospitalizace na našem pracovišti při suspekci podílu základního revmatologického onemocnění. Po příjmu pacientka zajištěna ceftriaxonem a metylprednisolonem. Vzhledem k předchozí intoleranci perorální formy cotrimoxazolu zajištěna kortikoidy a titrována dávka cotrimoxazolu (Cotrimoxazol AL 960mg). 2. den titrace se opět objevily nevolnosti a zvracení, vázané na užití cotrimoxazolu. Pacientka převedena na parenterální formu a bylo kontaktováno naše oddělení s dotazem co dál.

Metoda: Navrhli jsme generickou záměnu užívaného přípravku perorálního přípravku antiinfektiva. Na výběr byl Biseptol tbl. nob. a Sumetrolim tbl. nob. Sumetrolim se ukázal jako nejlepší volba a léčba pokračovala i po dimisi. Při bližším pátrání po možném důvodu nesnášenlivosti jsme se zaměřily na pomocné látky, avšak vysvětlení neposkytly. Důvod intolerance typu poléková horečka není dodnes jasný.

Závěr: I při prokázané intoleranci jedné perorální formy cotrimoxazolu lze najít vhodný generický přípravek, který umožnil terapii pneumocystové pneumonie pacientky bez nutnosti rehospitalizace či pravidelného docházení na podání infuzí.

Literatura:

1. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K. et al. International consensus on drug allergy. Allergy 69 (2014), p- 420-437.

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ AMIODARONU U PACIENTŮ PO CHIRURGICKÉ ABLACI FIBRILACE SÍNÍ

Hrudíková E[1,2], Kolek M[3], Grudmann M[1], Kacířová I[1,2], Uřinovská R[2]

[1]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

[2]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

[3]Kardiochirurgické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: Terapeutické monitorování amiodaronu a jeho aktivního metabolitu desethylamiodaronu může přispět k určení optimální sérové hladiny u pacientů s fibrilací síní (1). Závislost mezi sérovou hladinou a klinickým efektem u pacientů po chirurgické ablaci však stále není zcela jasná.

Cíl: Našim cílem bylo posoudit závislost mezi sérovou hladinou amiodaronu/desethylamiodaronu a udržením sinusového rytmu po provedené chirurgické ablaci.

Metoda: Do studie bylo zařazeno 68 pacientů s fibrilací síní, kteří podstoupili chirurgickou ablaci v letech 2014-2017. Udržení sinusového rytmu bylo hodnoceno stanovením 12-svodového EKG nebo 24-hodinovým Holterovým EKG monitorováním v průběhu 1 roku. Optimalizace terapie byla prováděna pomocí terapeutického monitorování hladin amiodaronu.

Výsledky: Mezi hladinami amiodaronu, desethylamiodaronu, součtem amiodaron+desethylamiodaron a podílem desethylamiodaron/amiodaron u pacientů se sinusovým rytmem a bez sinusového rytmu nebyl u žádné jednotlivé kontroly (s výjimkou 2. ambulantní kontroly) nalezen statisticky významný rozdíl. V případě 2. ambulantní kontroly (3 měsíce po chirurgické ablaci) byly hladiny amiodaronu, desethylamiodaronu a součet amiodaron+desethylamiodaron signifikantně vyšší u pacientů, kteří neměli sinusový rytmus (současně poměr mezi desethylamiodaronem/amiodaronem byl signifikantně nižší).

Závěr: Samotné měření sérové hladiny amiodaronu a desethylamiodaronu nemůže nahradit zhodnocení klinické odpovědi na léčbu u jednotlivých pacientů. Stanovení individuální koncentrace amiodaronu (a desethylamiodaronu), při kterých je dosaženo optimální terapeutické odpovědi se však zdá být výhodné. Z toho důvodu může být terapeutické monitorování amiodaronu a desethylamiodaronu užitečné v rámci personalizované farmakoterapie v kardiologii.

Literatura:

1. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017 Jun;161(2):134-143.

FARMAKOTERAPIE TINNITU – NOVÉ POZNATKY VE VZTAHU K MIKROCIRKULACI

Chrbolka P[1,2], Alušík Š[1,3], Paluch Z[1]

[1]Ústav farmakologie 2.LF UK, Plzeňská 221/130, Praha 5

[2]MediORL s.r.o., Čumpelíkova 1764, Praha 8

[3]IPVZ, katedra vnitřního lékařství, Ruská 85, Praha 10

Úvod: Tinnitus, neboli ušní šelest, není chápán jako samostatná choroba, nýbrž jde o symptom provázející různá onemocnění. Vztah tinnitu k prokrvení ucha je popisován ve vztahu k alteraci mikrocirkulace, která hraje klíčovou roli pro správnou funkci vnitřního ucha. Proto jsme se zaměřili na protrombogenní faktory, které mohou mít vztah ke vzniku tinnitu.

Metodika: Ze souboru 853 pacientů s tinnitem jsme vyloučili pacienty s organickými příčinami potíží, s poruchou sluchu, komorbiditami kardiovaskulárními či jinými, dále pacienti užívající ototoxické léky a pacienti s patologickými laboratorními hodnotami. Tímto byl získán homogenní soubor 40 pacientů bez prokázané organické příčiny a bez přidružených chorob či vlivu ototoxické medikace. Adekvátně tomu byla vytvořena kontrolní skupina dle věku a pohlaví. Celkem tedy do detailního zkoumání bylo zařazeno 80 pacientů. Markerem agregace destiček byla koncentrace 11-dehydrotromboxanu B_2. Dále jsme stanovili celé spektrum neurosteroidů, které též mohou mít vazbu na prokrvení vnitřního ucha.

Výsledky: U pacientů s tinnitem jsou zaznamenány vyšší hodnoty 11-dehydrotromboxanu-B_2 a to 2,02±1,81 ng/ml ve srovnání s kontrolní skupinou, kde je koncentrace 1,32±1,33 ng/ml. Statistické zhodnocení Wilcoxon/Kruskal-Wallis testováním je na hladině významnosti p=0,0145, tedy odpovídá p<0,05. Zpracováním hodnot běžných parametrů srážení krve jako jsou protrombinový čas, INR a hladina fibrinogenu nevyplynulo, že by zde byly statisticky významné rozdíly. Průměrné hodnoty protrombinového času u pacientů s tinnitem jsou 12,95±0,72 sekund oproti hodnotám 12,62±0,94 sekund v kontrolní skupině. hodnoty INR v souboru pacientů s tinnitem jsou 0,997±0,07 oproti hodnotám 1,021±0,12 v kontrolní skupině a hodnoty fibrinogenu jsou 3,337±1,06 g/l ve skupině pacientů s tinnitem oproti 3,012±1,16 g/l v kontrolní skupině. Dále jsme sledovali vztah hladin neurosteroidů k tinnitu. Výsledky jsme zpracovali jak metodou OPLS, tak i metodou vícerozměrné regrese. Jasný vztah k tinnitu na hladinách statistické významnosti p<0,05 a někdy i p<0,01 byl zjištěn u hladin pregnenolonu, progesteronu, konjugovaného allopregnanolonu, isopregnanolonu a 5-alfa-pregnan-3-beta,20-alfa-diol. Metodou vícerozměrné regrese je nejvýznamnější vztah u konjugovaného isopregnanolonu a konjugovaného pregnenolonu. Sledovali jsme i vztah k frekvenční charakteristice tinnitu, kde je statisticky významný vztah k androstendiolu, kortizolu a konjugovanému isopregnanolonu.

Závěry: Z výsledků lze vyvodit statisticky významný závěr, že u pacientů s tinnitem jsou zaznamenány vyšší hodnoty 11-dehydrotromboxanu-B_2 jakožto markeru agregace destiček, na základě kterého lze hodnotit stav mikrocirkulace. Dále jsme v našem souboru stanovili celé spektrum neurosteroidů. Ukázalo se, že na hladinách statistické významnosti jsou u pacientů s tinnitem změněny koncentrace různých neuroaktivních steroidů. Zde jde o výsledky, které nemají v současném literárním přehledu korelát a jde

pravděpodobně o jednu z možných cest dalšího výzkumu klinickými studiemi. Z těchto výsledků lze vyvodit závěr, že v rámci léčebných strategií u pacientů s tinnitem, kde se uplatňují různé léčebné modality, mají své právoplatné opodstatnění léčiva, která podporují prokrvení smyslových orgánů, v našem případě vnitřního ucha a zlepšením stavu mikrocirkulace vedou ke zmírnění potíží.

RUTINNÍ VYUŽITÍ LC-MS/MS PŘI STANOVENÍ LÉČIV

Janečková H[1], Friedecký D[1], Kittlová L[1], Kowalczuková L[1], Petrželová S[1], Semeniuk T[1], Ševčíková J[1], Zábranská A[1], Adam T[1]

[1]Laboratoř dědičných metabolických poruch, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc

Použití kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS) se stává v klinické laboratoři nepostradatelnou součástí rutinního provozu. Nahrazuje tak metody imunochemické či separační metody založené na UV detekci. V přednášce budou prezentovány praktické zkušenosti s použitím LC-MS/MS při rutinním vyšetřování léčiv, jakou jsou imunosupresiva (cyklosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus), antihypertenziva (amlodipin, indapamid, telmisartan, spironolakton, nitrendipin, dále perindopril a ramipril včetně jejich metabolitů perindoprilátu a ramiprilátu), tyrosinkinasové inhibitory (imatinib, nilotinib, dasatinib), antimykotika (vorikonazol, posakonazol, itrakonazol, flukonazol) či nízkodávkový methotrexát. Všechny používané metody byly na našem pracovišti vyvíjeny a validovány. Snahou je vždy jednoduchá a časově nenáročná příprava vzorku a optimalizace separačních podmínek při použití stejné mobilní fáze (A - mravenčan amonný, 28 mmol/l, pH 2,8; B – methanol) a kolony (ACQUITY UPLC BEH C18, 130Å, 1,7 µm, 2,1 mm x 50 mm). Detekce probíhá v režimu sledování produktu rozpadu molekulárního iontu (multiple reaction monitoring, MRM). Pro kvantifikaci je využíváno značených interních standardů a komerčně dostupných kalibrátorů. Kvalita analýz je zajištěna měřením komerčních kontrolních materiálů a účastí v dostupných cyklech externího hodnocení kvality.

POTREBA A MOŽNOSTI TERAPIE NEDOSTATKU VITAMÍNU D

Janeková E[1], *Babjaková J*[2]

[1]*InClinic s.r.o, Bratislava*

[2]*Ústav Hygieny LFUK, Bratislava*

Úvod: Úloha vitamínu D v kalciovom metabolizme a kostnej homeostáze je známy, v poslednej dobe sa však popisujú významné účinky na zdravotný stav pri nedostatku vitamínu D. Výskyt nedostatku vitamínu D je hlavne v industrializovaných krajinách. Súvisí s nedostatkom v potrave , s nedostatočným vystavovaním sa slnečnému žiareniu a nedostatočnou substitúciou rizikových skupín pacientov.

Metóda: V projekte sme analyzovali súbor pacientov, ktorí v priebehu 4 rokov 2013–2017 navštívili ambulanciu všeobecného lekára z dôvodu realizácie preventívnej prehliadky, na ktorú majú nárok jeden krát za 2 roky. Výber pacientov bol náhodný, čas realizácie nebol závislý od ročného obdobia, ale rozdiel vyšetrovaného obdobia bol 2 roky a viac, tak ako pacienti prichádzali na preventívnu prehliadku. Vyšetrovali a hodnotili sme 120 pacientov od veku od 20 do 90 rokov. Podrobným dotazníkom sme zisťovali okrem základných osobných údajov (pohlavie, vek) aj spôsob stravovania, miesto stravovania, znalosť obsahu potravín, telesnú aktivitu, pobyt na slnku, spôsob ochrany pred slnečným žiarením, spôsob života v meste alebo na vidieku, pracovné zaradenie, ukončené vzdelanie, konzumáciu alkoholu, subjektívny pocit zdravia, užívanie potravinových doplnkov predpisovaných lekárom, prípadne voľnopredajných. Výsledky sme hodnotili pomocou deskriptívnej štatistiky (početnosti, aritmetické priemery a smerodatné odchýlky) a to použitím opisnej štatistiky a prieskumovej štatistiky. Vzťahy medzi spojitými premennými sme hodnotili Studentovým t-testom. Na zistenie vzájomných asociácií medzi sledovanými faktormi sme použili parciálnu a viacnásobnú lineárnu regresiu, ktorú sme adjustovali na pohlavie a vek. Použili sme tiež chí-kvadrátový test. Ako štatisticky významné sme hodnotili rozdiely pre $p < 0,05$.

Výsledky: V súbore bolo 37,5% mužov a 62,5% žien, väčšiu časť súboru tvorili pacienti nad 50 rokov (68,3%). Mužov do 49 rokov bolo 12 (26,1%), nad 50 rokov 34 (73,9%), žien do 49 rokov bolo 26 (35 %), žien nad 50 rokov 48 (65 %). Priemerná hodnota vitamínu D dosahovala hodnotu insuficiencie, kedy je hodnota menšia ako 30 ug/l. Utilizáciu vitamínu D v organizme ovplyňuje okrem stravy aj dostatočný pobyt na slnku, ochrana pred ním (hlavne výška ochranného faktoru), ako aj substitúcia voľnopredajnými (OTC- over the counter) liekmi a substitúcia liekmi predpisovanými lekárom. Z odpovedí pacientov v dotazníku vyplynulo, že 35% trávilo na slnku 2–3 hodiny denne, ochranný krém použilo 57%, voľnopredajný vitamin D si kupovalo 26% pacientov a 27% malo kombinovaný prípravok vitamínu D a kalcia predpísaný lekárom. Zaujímavé je, že 5 % pacientov nevedelo, či daný liek vôbec užíva.

Závery: V štvorročnej klinicko-epidemiologickej štúdii sme dospeli pri sledovaní nášho súboru pacientov k nasledovným zisteniam: 35 % pacientov bolo na slnku 2 – 3 hodiny denne, ochranný krém použilo 57 % pacientov, OTC vitamín D a kalcium si kupovalo 26 % a u 27 % predpisoval lieky lekár. Mlieko a mliečne výrobky v súbore konzumovalo denne 52 % opýtaných, ryby denne len 4,2 % respondentov. Hodnoty

hladín vitamínu D v sére boli síce v pásme insuficiencie, ale rozdiel medzi prvým a druhým odberom bol priaznivý v zmysle významného zvýšenia hodnoty (23,94 – 26, 53 ug/l), rozdiel priemerných hladín vitamínu D v sére medzi 1. a 2. odberom krvi u žien do 49 rokov bol štatisticky významný. Počas klinicko-epidemiologickej štúdie v trvaní 4 rokov pri zbieraní laboratórnych, a dotazníkových údajov pacienti prejavovali mimoriadny záujem o sledovanú problematiku a sami sa snažili zistiť potrebné údaje o svojom zdravotnom stave, čo vnímame ako pozitívum štúdie .

Faktor	**Aritm. priemer 1. odber**	**Smerodajná odchýlka Variabilita**	**Štandardná odchýlka priemeru**	**Aritm. priemer 2. odber**	**Smerodajná odchýlka Variabilita**	**Štandardná odchýlka priemeru**
Vitamín D (ug/l)	**23,94**	10,62	0,96	**26,53**	10,41	0,95

ASPIRIN V PRIMÁRNÍ PREVENCI - NOVÉ POZNATKY

Jánský P[1]

[1]*Klinika kardiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN Motol*

V roce 2018 byly publikovány výsledky tří velkých prospektivních studií, které testovaly účinnost a bezpečnost kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci. Mezinárodní studie ARRIVE randomizovala 12 546 pacientů se středně zvýšeným kardiovaskulárním rizikem k podávání enterosolventní formy aspirinu v dávce 100 mg nebo k placebu. Nebyl nalezen rozdíl ve výskytu ischemických komplikací mezi oběma skupinami. Při podávání aspirinu však došlo k výraznému zvýšení incidence gastrointestinálních krvácení. Léčbu aspirinem u 19 114 pacientů vyššího věku (medián 74 let) bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění zkoumala americko-australská studie ASPREE. Primárním sledovaným ukazatelem byla kombinace mortality, prokázané demence a přetrvávající tělesné bezmocnosti. Po 4,7 letech sledování nebyl zjištěn v tomto parametru žádný rozdíl. Nelišila se rovněž kombinovaná incidence kardiovaskulárních komplikací (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkty myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání). Četnost závažných krvácení však byla na léčbě aspirinem statisticky významně zvýšena o 38 %. Překvapením byla významně vyšší celková mortalita u pacientů léčených aspirinem – 5,9 % vs 5,2 %. Výrazně k tomu přispěla vyšší úmrtnost na zhoubné nádory.
Do studie ASCEND bylo zařazeno 15 480 diabetiků průměrného věku 63 let. Pacienti byli randomizováni k léčbě aspirinem v dávce 100 mg nebo k placebu. Během více než sedmiletého sledování vedla léčba aspirinem ke statisticky významnému snížení výskytu závažných vaskulárních příhod o 12 %. Závažná krvácení však byla při léčbě aspirinem častější o 29 %. Ani tato studie tedy neprokázala čistý klinický přínos podávání aspirinu. Výsledky uvedených tří dlouhodobých kvalitních studií znamenají další zpochybnění přínosnosti primárně preventivního podávání kyseliny acetylsalicylové.

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ DIGOXINU V LÉČBĚ FETÁLNÍCH TACHYKARDIÍ

Kacířová I[1,2], Grundmann M[2]

[1]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

[2]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod: Fetální tachykardie je definována jako srdeční frekvence plodu > 180 úderů/min a objevuje se zejména ve 3. trimestru. 70-75% těchto tachyarytmií se projevuje jako supraventrikulární tachykardie (SVT) se srdeční frekvencí > 220 úderů/min a rizikem městnavého srdečního selhání plodu. K léčbě SVT se využívá transplacentární přenos antiarytmik a to digoxin v monoterapii nebo v kombinci s flekainidem, sotalolem nebo amiodaronem. K optimalizaci dávkování je doporučováno terapeutické monitorování (TDM) digoxinu s cílovou koncentrací v séru matky až 2.0-2.5 µg/l. Dosavadní poznatky o změnách farmakokinetiky digoxinu během těhotenství nejsou dostatečné a jsou založeny na několika málo studiích s malým počtem subjektů (1-3). Cílem práce bylo vyhodnotit změny farmakokinetiky digoxinu užívaného v těhotenství matkou k transplacentární léčbě fetálních tachykardií .

Metoda: Retrospektivně byly analyzovány údaje 9 těhotných žen užívajících digoxin v 21. - 37. gestačním týdnu v období 7/2011- 7/2019 z důvodu fetální tachykardie (věk 28±2 roky, hmotnost 75±15 kg, výška170±7 cm, normální renální funkce). Zdrojem dat byly žádanky pro rutinní TDM, údolní sérové koncentrace digoxinu stanovené metodou mikročásticové enzymové imunoanalýzy (celkem 26 odběrů, 1-5 odběrů na 1 pacientku) a údaje z nemocničního informačního systému (fetální echokardiografie, případně ekg u matky). Jako zdroj populačních hodnot a současně pro výpočet individuálních parametrů distribučního objemu, clearance a eliminačního poločasu digoxinu byl použit farmakokinetický program MWPharm 3.30, statistická analýza byla provedena pomocí GraphPad Prism verze 5.00 pro Windows, GraphPad Software.

Výsledky: Při porovnání populačních a individuálních hodnot bylo prokázáno statisticky významné zvýšení clearance digoxinu a zkrácení jeho eliminačního poločasu v těhotenství v porovnání s obecnou populací ($p<0.0001$). Koncentrace digoxinu se pohybovaly v rozmezí 0.98-4.15 µg/l (průměr 1.87±0.60 µg/l) při podávané dávce 0.75-1.50 mg/den (průměr 1.09±0.22 mg/den). Mezi užívanou dávkou a koncentrací digoxinu v ustáleném stavu nebyla nalezena signifikantní korelace ($p=0.7629$) a při nejčastěji předepisované dávce 1 mg/den se údolní koncentrace pohybovala v rozmezí 1.41-2.49 µg/l. U třech pacientek se vyskytly nežádoucí účinky digoxinu, a to kardiální (změny na ekg) a nebo extrakardiální (nevolnost a zvracení).

Závěry: V naší práci jsme potvrdili zvýšení clearance digoxinu v těhotenství vedoucí ke zkrácení jeho eliminačního poločasu. Během těhotenství nastává proto potřeba preskripce větších dávek digoxinu než v obecné populaci (až 6x), přičemž změny jeho farmakokinetiky jsou interindividuální a nepředvídatelné. Z tohoto důvodu je TDM digoxinu vhodnou metodou k zajištění optimální dávky u plodu a prevenci toxicity u matky.

Literatura:

1. Malhamé I, Gandhi C, Tarabulsi G, et al. Maternal monitoring and safety considerations during antiarrhythmic treatment for fetal supraventricular tachycardia. Obstet Med. 2019 Jun;12(2):66-75.
2. Alsaied T, Baskar S, Fares M, et al. First-line antiarrhythmic transplacental treatment for fetal tachyarrhythmia: A systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2017 Dec 15;6(12).
3. Martin-Suarez A, Sanchez-Hernandez JG, Medina-Barajas F, Pérez-Blanco JS, et al. Pharmacokinetics and dosing requirements of digoxin in pregnant women treated for fetal supraventricular tachycardia. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Aug;10(8):911-917.

STANOVENÍ HLADIN VITAMINŮ K U PACIENTŮ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

Klapková E[1], Dunovská K[1], Čepová J[1]

[1]Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol

Vitamin K_1 a K_2 působí jako kofaktor γ-glutamylkarboxylázy, která je důležitá pro post-translační modifikace vitamin K dependentních proteinů. Deficit vitaminu K je často pozorován u pacientů s cystickou fibrózou a to zejména kvůli resekci střev, malabsorpci tuků, jaternímu postižení atd. Cílem této práce bylo stanovit hladinu vitaminu K u pacientů s cystickou fibrózou pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií.

Byla vyvinuta LC-MS/MS metoda pro stanovení hladin vitaminu K_1 a vitaminu K_2 (MK-4, MK-7) v séru za použití ionizace elektrosprejem v pozitivním modu. Hmotnostní detekce byla prováděna pomocí trojitého kvadrupólu v módu MRM (Agilent 1290, Triple Quad 6470, Agilent Technologies). Jako vnitřní standardy byly použity isotopově značené formy vitaminu K (MK-7-d7, MK-4-d7, K_1-d7). Před samotnou analýzou bylo nezbytné provést předúpravu vzorku pomocí SPE extrakce. Vzorky byly separovány na koloně SB-C8 (2,1x100 mm, 1,8 µm, Agilent Technologies) při 40 °C za použití gradientu mobilních fází (A – 0,1% fluorid amonný v 50% metanolu, B – 0,1% fluorid amonný v metanolu). Doba analýzy byla přibližně 9 minut. Bylo analyzováno 60 pediatrických vzorků pacientů s cystickou fibrózou a porovnány s výsledky zdravé populace. LC-MS/MS metoda byla úspěšně validována. Limit detekce byl 0,0019 ng/ml pro K_1 a pro MK-7 a 0,003 ng/ml pro MK-4. Opakovatelnost nepřesáhla hodnotu 14,3 % pro žádnou z forem vitaminu K. Reprodukovatelnost nepřesáhla hodnotu 15,2 % pro žádnou z forem vitaminu K. Správnost stanovení se pohybovala v rozmezí 0,5 – 10,7 % pro všechny tři formy vitaminu K. Sérové hladiny vitaminů K_1, MK-4 MK-7 u pacientů s cystickou fibrózou byly (medián a IQR): 0,045 [0,017] ng/ml; 0,003 [0,355] ng/ml; and 0,140 [0,143] ng/ml. Hladiny vitaminů K_1, MK-4 a MK-7 u zdravé populace byly (medián ± IQR): 0,412 [0,393] ng/ml; 0,063 [0,097] ng/ml; and 0,309 [0,132] ng/ml.

Byla vyvinuta a validována LC-MS/MS metoda na stanovení vitaminů K_1, MK-4 and MK-7 v séru. Porovnání hladin vitaminů K u pacientů s cystickou fibrózou a u zdravé populace prokázalo statisticky významné rozdíly. Z těchto výsledků je zřejmé, že suplementace vitaminem K, zejména vitaminem K_2, u pacientů s cystickou fibrózou by byla pro pacienty přínosná.

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

TERAPEUTICKÉ ROZMEZÍ TOPIRAMÁTU – JE ČAS NA ZMĚNU?

Kořístková B [1,2], Kacířová I[1,2], Brozmanová H[1,2], Grundmann M[1]

[1]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

[2]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: Norská společnost klinické farmakologie ve svých guidelines (1) snížila terapeutické (referenční) rozmezí (TR) topiramátu z 5-20 mg/l na 2-10 mg/l na základě vlastních nepublikovaných dat. Cílem naší práce bylo ověřit, které z TR lépe koreluje s klinickým stavem pacientů.

Metoda: Zdrojem dat byly žádanky na TDM topiramátu z období 6/2003–5/2018. U 1721 vzorků od 629 pacientů (39% děti, 29% muži, 32% ženy) odebraných před podáním byl hodnocen výskyt koncentračně-závislých nežádoucích účinků (NÚ). Kompenzace byla uvedena u 1096 vzorků, detailní analýza byla provedena u 294 vzorků při monoterapii. Koncentrace topiramátu byla stanoveno metodou HPLC. Statistika: Prism 5.0, GraphPad Instatt; Mann–Whitney *U test* pro medián koncentrace, χ2-test pro vztah mezi frekvencí záchvatů (denně, měsíčně, ročně a bez záchvatů > než 1 rok) a rozložením hladin podle terapeutického rozmezí 5-20 mg/l a intervaly < 2, 2-5, 5-10,10-20, > 20 mg/l, Fisherův test pro NÚ.

Výsledky: U dětí byla zjištěna lepší kompenzace v porovnání s dospělými jak v celém souboru (plná kompenzace 49% vs 37%, $p < 0.0001$) tak u monoterapie (56% vs 44%, $p < 0.05$). Lepší kompenzace byla dosažena u dětí s hladinou v rozmezí 5-20 mg/l v porovnání s hladinou < 5 mg/l (65% vs 44% bez záchvatů, $p < 0.02$) a u dětí s hladinou v intervalu 5-10 mg/l vs < 2 mg/l, $p < 0.005$. Plně kompenzované děti měly vyšší hladiny než děti se záchvaty ročně: medián (dolní, horní kvartil) [mg/l]: 5.5 (3.4-6.5) vs 4.7 (4.3-7.95), $p < 0.02$. U dospělých nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. U všech pacientů byla horší kompenzace u hladin < 2 mg/l v porovnání s intervaly 5-10 mg/l ($p < 0.05$) a 10-20 mg/l ($p < 0.02$) a dále u hladin v intervalu 5-10 mg/l vs 10-20 mg/l ($p < 0.05$). Horší kompenzace byla dosažena v období 2003-2006 v porovnání s r. 2007-2011 ($p < 0.0001$) a r. 2012-2018 ($p < 0.05$).

Závěry: Vztah mezi hladinou topiramátu a populačním TR není příliš těsný a TR musí být pro každého pacienta stanoveno individuálně. Hladiny < 2 mg/l mají prokazatelně nižší klinický efekt, hladiny v intervalu 2-5 mg/l neprokázaly zlepšení kompenzace. Pacienti s hladinami 10-20 mg/l vykazovali lepší kompenzaci v porovnání s hladinou 5-10 mg/l při nezměněné incidenci NÚ. Snížení hranic TR není tedy opodstatněné.

Literatura:

1. Reimers A, Berg JA, Burns ML et al.. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. Drug Des Devel Ther. 2018;12:271-80.

PRILIŠ MNOHO LIEKOV - ZLÁ ZDRAVOTNÁ STAROSLIVOSŤ. ÚLOHA KLINICKÉHO FARMAKOLOGA PŘI DEPRESKRIPCII

Kriška M[1], Dukát A[2], Laššánová M[1], Tisoňová J[1], Kristová V[1]

[1]Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

[2]V. interná klinka LF UK, Bratislava

Úvod: Zmena životného štýlu - zvýšená dostupnosť liekov zvyšuje ich spotrebu. Pre tvrdenie existuje viacero relevantných dôkazov. V súčasnosti si človek zvykol riešiť zdravotné problémy všade dostupnými liekmi, teda príležitosť ich všadeprítomnosti podporuje tento trend v krajinách s dobre organizovanou zdravotníckou starostlivosťou, kde stúpol počet voľnopredajných liekov. Čo naviac znepokojuje regulátorov liekovej politiky je, že explozívne rastie internetový predaj liekov so stúpajúcim rizikom sebapoškodenia konzumenta a to aj falošnými liekmi (fake drugs WHO). Čím viac liekov pacient užíva, geometricky stúpa riziko negatívnych interakcií. Na základe spomenutých faktov teda zákonite vzniká otázka, je zvýšená dostupnosť liekov a tým aj ich spotreba zárukou lepšej Zdravotnej starostlivosti (ZS)? Opak bude pravdou. Výstižne a krátko to vyslovila šéfredaktorka renomovaného anglického týždenníka British Medical Journal - Fiona Goodlee: Too much drugs – bad health care. Teda priveľa liekov znamená zlú ZS. Na stránkach druhý rok pokračuje kampaň na zníženie hyperpreskripcia a sú tu navrhované aj spôsoby riešenia.

Rozprava: V príspevku sa pokúsime upozorniť na jednu z dominantných úloh klinickej farmakológie v usmerňovaní preskripčného rozhodovania lekárov. Slovensko patrí v spotrebe liekov na prvé miesta v EU, aktivity klinických farmakológov v obmedzovaní hyperpreskripcie sú nízke. Uskutočňovať „depreskripciu“ je zložité, v prvom rade musí korekciu preskripcie robiť autorita s citlivým prístupom k pacientovi, kolegom, farmaceutom.. Existuje tu možnosť zneužitia právnych noriem.

Záver: Uvedené fakty svedčia o evidentnom probléme, ktorého riešenie začali krajiny s vyspelou a rozvinutou klinickou farmakológiou ako je nesporne Anglicko, Holandsko a Nordické krajiny. Cieľom autorov je podmieniť diskusiu k danému problému.

LÉKOVÁ INTERAKCE MEZI TAKROLIMEM A KLARITHROMYCINEM (KAZUISTIKA)

Kubačková J[1], Grundmann M[2], Kořístková B[1,2], Uřinovská R[1]

[1]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

[2]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod: Takrolimus je lékem 1. volby užívaným k prevenci rejekce štěpu po transplantaci ledvin. Z velké části je metabolizován v játrech a to primárně cytochromem P450 isoformou 3A4. Klarithromycin patří mezi širokospektrá makrolidová antibiotika a je znám jako inhibitor CYP3A4. Terapeutické rozmezí takrolimu před podáním podávaného v kombinaci s mykofenolátem je většinou uváděno jako 3.0-7.0 µg/l.
Metoda: Je popsán případ 16-letého muže (66 kg, 175 cm) po transplantaci ledvin od žijícího dárce (matka) v červnu r. 2016, který užíval takrolimus (Prograf ®) 1mg 1,5-0-1,5 tbl a mykofenolát mofetil (Cellcept ®) 500mg 1-0-1 tbl. Při tomto dávkování se začátkem ledna r. 2017 údolní hladiny takrolimu pohybovaly v rozmezí 7.2-7.5 µg/l a kyseliny mykofenolové 0.2-0.8 mg/l (terapeutické rozmezí 1.5-4.5 mg/l). Z důvodu průjmu infekční etiologice (ve výtěru z rekta prokázán *Campylobacter jejuni*) byl od 12.1.2017 nasazen klarithromycin (Klacid ®) v dávce 500 mg tbl co 12 hodin. Vzhledem ke známému riziku lékové interakce mezi takrolimem a klarithromycinem bylo doporučeno častější monitorování hladin takrolimu, farmakokinetická analýzy byla prováděna pomocí softwaru MW-Pharm 3.30 za použití modelu pro nitrazepam (tato verze nemá k dispozici model pro takrolimus). Následně byla testována Windows verze MW-Pharm++ 1.3.5.558. Hladiny takrolimu a kyseliny mykofenolové byly stanoveny v plné krvi metodou LC-MS/MS.
Výsledky: Po přidání klarithromycinu byla dávka takrolimu snížena na 1-0-1 mg tbl, hladina však byla stanovena až 4. den (16.1.2017), kdy v neuvedeném čase po užití dosáhla 43.0 µg/l. Poté bylo 5. den po nasazení (17.1.2017) podávání klarithromycinu ukončeno a takrolimus byl dočasně vysazen. V následujících dnech docházelo k postupnému snižování hladiny takrolimu až na 5.8 µg/l (20.1.2017), kdy byl takrolimus znovunasazen v dávce 0-0-0,5 mg tbl a od dalšího dne zvýšen na 1-0-1 mg tbl. V odběru z 23.1.2017 dosáhla údolní hladina takrolimu dolní části terapeutického rozmezí (3.8 µg/l) a dávka byla zvýšena zpět na původní 1,5-0-1,5 mg tbl. Při rutinní kontrole z 9.2.2017 byla naměřena údolní hladina takrolimu 5.1 µg/l. Ve sledovaném období došlo také ke zvýšení hladiny sérového kreatininu z 93.0 µmol/l (10.1.2017) na 120.0 µmol/l (17.1.2017) s následnou úpravou do normy.
Závěr: Prezentujeme případ lékové interakce, kdy po přidání klarithromycinu došlo i přes snížení dávky k výraznému navýšení hladiny takrolimu s projevy nefrotoxicity a to zřejmě zpomalením metabolizace takrolimu v důsledku inhibice CYP3A4 klarithromycinem s možným podílem ovlivnění transportu takrolimu P-glykoproteinem, který je klarithromycinem rovněž inhibován. K objektivizaci těchto změn je vhodné v tomto případě provádět častější terapeutické monitorování takrolimu s prvním odběrem pokud možno již za 1-2 dny po přidání klarithromycinu.

SIEŤ ZDRAVOTNÍCKYCH ZARIADENÍ KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE NA SLOVENSKU

Laššán Š[1], Laššánová M[2]

[1]Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a UN Bratislava

[2]Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

Úvod: Klinická farmakológia (KLF) je medicínsky odbor, ktorý na vedeckej báze vytvára, využíva a vykonáva klinicko – farmakologickú expertízu s cieľom zabezpečiť realizáciu racionálnej farmakoterapie. Jej neoddeliteľnou súčasťou je účasť na tvorbe a integrácii vzťahov liekovej politiky. Patrí medzi základné špecializačné odbory podľa Nariadenia vlády (NV) SR č. 296/2010 Z.z. aj smernice 2005/36/ES. V SR vymedzuje náplň a úlohy KLF koncepcia z roku 2006.

Metódy: Súhrn aktuálnych dát o stave odboru KLF v SR z pohľadu platnej legislatívy v oblasti verejnej minimálnej siete pracovísk. Na základe databázy Inštitútu zdravotnej politiky MZ sme získali údaje o výkonoch a úhradách pracoviskám z verejných zdrojov.

Výsledky: KLF zdravotnú starostlivosť poskytuje ústavných 15 oddelení a konziliárne služby sú zabezpečené u ďalších 7 poskytovateľov. Určujúce znaky, materiálno-technické a personálne vybavenie pracovísk určuje vyhláška MZ SR č. 84/2016 Z.z. a Výnos MZ SR 09812/2008-OL. Platcovia ročne vynakladajú na ambulantné činnosti iba 230 tisíc a na predpis liekov 70 tisíc EUR. Za ostatnú dekádu získalo špecializáciu 14 lekárov a v príprave je zaradených 8. Návrh ústavného zákona o nároku na kvalitu, bezpečnosť, miestnu a časovú dostupnosť zdravotnej starostlivosti prináša definovaním miestnej a časovej dostupnosti nárok pacienta aj na poskytnutie KLF starostlivosti, s čím sa musí odbor, poskytovatelia i vzdelávacie ustanovizne (špecializačné štúdium) vyrovnať. Odborná spoločnosť musí participovať na praktickej realizácii a klinickom audite štandardov zdravotnej starostlivosti, ktorých dodržovanie je podmienkou správneho poskytnutia zdravotnej starostlivosti na základe zákona č. 576/2004 Z.z.

Závery: Na naplnenie úloh vyplývajúcich z reformnej legislatívy v oblasti zdravotníctva je nevyhnutné v úzkej spolupráci s regulátorom a vzdelávacími ustanovizňami kvalitatívne i kvantitatívne posilniť poddimenzovaný odbor KLF.

ANALYTICKÉ METODY PŘI TERAPEUTICKÉM MONITOROVÁNÍ ANTIBIOTIK

Maláková J[1], Pilařová P[1], Jokešová I[1], Pavlíková L[1]

[1]Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod: Terapeutické monitorování antibiotik (TDM) je využíváno v klinické praxi při individuální optimalizaci dávky.Cílem je dosažení maximálního baktericidního účinku k eradikaci infekce při minimalizaci rozvoje rezistence mikroorganismů a nežádoucích účinků u pacienta. Z hlediska používaných analytických metod při TDM se na našem ústavu uplatňují metody imunoanalytické (technologie FPIA- fluorescenční polarizační imunoanalýza) např. při kvantitativní analýze amikacinu, gentamycinu a vankomycinu. Další technologií je vysokoúčinná kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS/MS). Metodu LC-MS/MS využíváme při terapeutickém monitorování ceftazidimu, kolistinu, linezolidu, meropenemu a piperacilinu.

Metoda: Při analýze kolistinu jsou balastní složky ze séra eliminovány extrakcí na pevné fázi na kolonkách Oasis HLB® Prime (Waters). Kolistin A, kolistin B a vnitřní standard polymyxin B jsou separovány na koloně Ascentis C18 (Supelco). Při kvantitativním stanovení antibiotika ceftazidimu, linezolidu, meropenemu a piperacilinu zahrnuje příprava vzorku precipitaci biologického materiálu směsí organického rozpouštědla metanolu a acetonitrilu s přidaným deuterovaným vnitřním standardem meropenemem-d6. Po centrifugaci vzorků se provádí ředění supernatantu k zajištění linearity kalibrační závislosti. Analyty ze suprenatantu jsou před detekcí odděleny na koloně Discovery HS F5 (Supelco). Detekce výše uvedených antibiotik se provádí na hmotnostním detektoru typu trojitého kvadrupólu vybaveném elektrosprejem. s ionizací v pozitivním módu. Pro kvantitativní vyhodnocení jsou monitorovány následující MRM přechody: ceftazidim *m/z* 547>468, kolistin A *m/z* 585>101, kolistin B *m/z* 578>101, polymyxin B *m/z* 602>241, linezolid *m/z* 338>296, meropenem *m/z* 384>141, meropenem-d6 *m/z* 390>147, piperacilin *m/z* 518>143.

Výsledky: Bioanalytické metody LC-MS/MS pro analýzu antibiotik byly validovány. Limit detekce byl 0,01 mg/l (ceftazidim), 0,17 mg/l (kolistin), 0,003 mg/l (linezolid), 0,039 mg/l (meropenem) a 0,01 mg/l (piperacilin). Linearita kalibrační závislosti byla v rozsahu 0,42-157 mg/l (ceftazidim), 1,14 – 45,60 mg/l (kolistin), 0,20 – 30,10 mg/l (linezolid), 0,17 – 83,30 mg/l (meropenem) a 0,34 – 188 mg/l (piperacilin). Parametry preciznosti a správnosti vyjádřené variačním koeficientem (CV%) a hodnotou bias: u ceftazidimu 1,53-3,73% (CV) a -2,25-(-1,48% (bias), u kolistinu 1,88-5,62% (CV) a -1,3-7,9 % (bias), u linezolidu 1,50-2,67% (CV) a -1,63-5,64 % (bias), u meropenemu 0,94-1,68% (CV) a -1,48-0,0 % (bias), u piperacilinu 2,04-4,10% (CV) a -5,60-3,78 % (bias).

Závěr: Validační parametry obou metod LC-MS/MS pro kvantitativní analýzu antibiotik odpovídají požadovaným limitním hodnotám a doložily použitelnost metod pro terapeutické monitorování pacientů. Správnost metod je také zajištěna používáním kalibrátorů, které mají návaznost na certifikovaný referenční materiál a zařazováním vzorků vnitřní kontroly kvality. Dalším ověřením bude účast v cyklech externí kontroly kvality INSTAND e.V.

BIOLOGICS HAVE WON FOR THEIR EFFECTIVENESS, BUT ARE THEY SAFER THAN OLDER THERAPIES?

MARQUES E[1], BOHÁČ P[2], PALUCH Z[3], HERCOGOVÁ J[4]

[1]Ph.D. student of the 2nd Faculty of Medicine – Charles University

[2]Senior doctor at the Dermatovenerology department of Bulovka Hospital, Prague (2nd Faculty of Medicine – Charles University)

[3]Head of the Farmacology and Toxicology department of the 2nd Faculty of Medicine – Charles University

[4]Head of the Dermatovenerology department of Bulovka Hospital, Prague (2nd Faculty of Medicine – Charles University)

Introduction: Psoriasis is an autoimmune chronic inflammatory skin disease that severely impacts patients' quality of life. Since the beginning of the century, a new and very effective form of treatment that target specific parts of our immune system is available: biological agents. Due to their recentness and immunomodulatory actions, many, however, still worry about their possible adverse events.

Materials and methods: A population of 315 psoriatic patients was followed for 2,5 years. From these, 118 patients were treated only with topical therapy, 93 used classic systemic drugs and 112 were on biological agents (etarnecept, infliximab, adalimumab, secukinumab and ustekinumab) during the research period. The occurrence of different adverse events among these 3 big groups of patients and in between patients treated with different biological agents was studied and statistically analyzed by means of correlation methods (CORR), redundancy analysis (RDA) and heatmaps.

Results: We verified that the probability of occurrence of different adverse events is not dependent on the type of therapy used (topical, systemic or biological). In addition, all 5 biological agents tested have comparable patterns of occurrence of adverse events between themselves.

Discussion: Our research time is relatively short to verify the occurrence of delayed adverse events. Another limitation that we faced was that some patients were not treated with the same drug through the entire research period. In addition, some patients on topical therapy missed some follow-up controls. Nevertheless, we regard our data as solid and consistent with many studies that point biological agents as very safe drugs. Regarding the occurrence of adverse evens, we may conclude that the choice of patient is more important than the choice of treatment.

IMPACT OF CHANGES IN CREATININE CLEARANCE AND CUMULATIVE FLUID BALANCE ASSOCIATED WITH TREATMENT OF SEVERE INFECTION ON MEROPENEM PK/PD TARGET ATTAINMENT

Martínková J[1], Černá Pařízková[2] R, Havel E[3], Šafránek P[3], Kaška M[3], Chládek J[4], Astapenko D[2], Bezouška J[5], Černý V[2]

[1]Department of Surgery, University Hospital Hradec Králové

[2]Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové

[3]Department of Surgery, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové

[4]Department of Pharmacology, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové

[5]Department of Surgery, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové

Background: Meropenem is a potent broad-spectrum ß-lactam, prescribed in critically ill patients. The pathophysiological processes are suspected to have profound effects on the primary determinants of the pharmacokinetics (PK) of this hydrophilic drug distributed to extracellular fluid and predominantly excreted via the kidney. In this prospective observational study focused on first three days of therapy, the impact of two covariates - cumulative fluid balance (CFB) and CL_{cr} - on meropenem Vd, total clearance and PK/PD target attainment: 100%*f*T>MIC (2mg/L, 4 mg/L and 8 mg) was investigated.

Methods: Thirty critically ill septic patients admitted to two surgical ICUs were enrolled and given 1-2g in 3-h IV infusion every 8 h. Blood samples were taken to determine meropenem concentrations using the liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). PK analysis was performed by TDMx (http://www.tdmx.eu), based on population pharmacokinetic modelling. The data were described by two-compartmental model. Urine was collected for measurement of 24-h CL_{cr} CFB was calculated as the total volume of fluid accumulated over a set period of time.

Results: CFB was not correlated with $Vd_{ss.me}$ (rs = 0.1129, p =0.09). Changes in CL_{cr} did not reliably predict variations in meropenem PK/PD target attainment. In ICU-I patients with initial fluid overload and the mean $CL_{tot.me}$ 7.17 L/h , the target of 2 and 4mg/L was attained every study day. On day 3, when CFB dropped to 50% and $CL_{tot.me}$ reached the mean 10.5 L/h, 78% *f*T >8 mg/L was attained. In ICU-2 patients with the normal or enhanced value of the $CL_{tot.me}$, and initial 20% CFB of the former, the only 2mg/l was attainted. On average 53%*f*T>8mg/L was obtained through day 1-3.

Conclusion: The outcome underlines the importance of increased meropenem dosing based on plasma concentration in the patients with normal or enhanced drug clearance mainly in case of resistant strains (MIC>8mg/L) of bacteria.

OTRAVY LÉKY U DĚTÍ

Matalová P[1], Poruba M[1], Wawruch M[2], Ondra P[3], Urbánek K[1]

[1]Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

[2]Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

[3]Ústav soudního lékařství a medicínského práva LF UP a FN Olomouc

Úvod: Riziko otrav léky u dětí v současnosti narůstá. U menších dětí se většinou jedná o náhodné požití a léčebné omyly. U adolescentů, převážně u děvčat, jde především o suicidální pokusy.

Metoda: V průběhu 3 let jsme hodnotili pacienty mladší 19 let, kteří byli přijati k hospitalizaci do FN Olomouc z důvodu intoxikace léky.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo do FNOL přijato celkem 15 069 dětí, z toho 55 z důvodu otravy léky. Častěji se jednalo o dívky než o chlapce (72,7 % vs. 27,3 %, P < 0,01). S ohledem na věk byla nejpočetnější skupinou batolata (36,4 %), následně děti školního věku (27,3 %) a adolescenti (14,5 %). Nejčastější příčinou otrav byla neopioidní analgetika, na prvním místě ibuprofen (20 % ze všech případů) a na druhém paracetamol (14,5 %). Způsob podání léčiva byl téměř výhradně perorální, ve 40 případech (72,7 %) se jednalo o pevné lékové formy. Byla také zaznamenána jedna smrtelná otrava po požití jedné tablety verapamilu a jedné tablety propafenonu.

Závěr: Nejvyšší výskyt náhodných intoxikací byl ve věkové skupině od jednoho do tří let. Sebevražedné pokusy byly nejčastější u adolescentů.

Dedikace: MŠMT OPVV projekt Toxikologie (CZ.02.2.69/0.0/0.0/16) a IGA_LF_2019_011.

LZE POUŽÍT NĚKTERÉ BIOMARKERY KE ZPŘESNĚNÍ PREDIKCE RIZIKA U STABILIZOVANÉ ICHS ?

Mayer O. jr

II. Interní klinika FN a UK/LF Plzeň

Biomarkery různých patofyziologických procesů v kardiovaskulárním aparátu představují široce používaný diagnostický nástroj zejména za akutních situací (jmenovitě lze na tomto místě zmínit zejména vysokosenzitivní troponin u ischemie myokardu či natriuretické peptidy u selhávání levé komory srdeční). Méně (či vůbec) však do praxe biomarkery pronikly u pacientů se stabilizovanou formou ischemické choroby srdeční. Přitom tito pacienti dnes představují poměrně homogenní skupinu (jak z hlediska úvodního managementu, tak i z ohledem na dlouhodobá opatření) a právě biomarkery by je mohli lépe stratifikovat a potenciálně i přesněji individualizovat jejich léčbu. Práce shrnuje některé naše vlastní výsledky, jak mohou některé konvenční i méně konvenční biomarkery zpřesnit predikci mortality i morbidity v souboru dobře stabilizovaných pacientů po infarktu myokardu a/nebo koronární revaskularizaci a jak by dále mohli směřovat vývoj nových terapeutických postupů v oblasti sekundární prevence.

NOVÉ PERSPEKTIVY KLINICKÉ FARMAKOLOGIE V OBLASTI TDM BIOLOGICKÝCH LÉČIV

Paluch Z.[1]

[1]*Ústav Farmakologie, 2. LF UK*

Zavedení cílených léčiv do klinické praxe je novou výzvou i pro klinickou farmakologii.
Cílená léčiva patří mezi nejmodernější léčiva. Problematikou biologické léčby je výskyt nežádoucích účinků a tvorba protilátek proti léčivé látky. Farmakokinetika biologických léčiv zatím není plně objasněná a vykazuje významné odlišnosti od farmakokinetiky syntetických léčiv. Personalizovaná medicína a TDM biologických léčiv slouží k optimalizaci a racionalizaci farmakoterapie. Literární zdroje prokazují přínos pro účinnost a bezpečnost léčiv u řady autoimunitních onemocnění. Vznik protilátek koreluje s nízkými údolními koncentracemi a na druhou stranu u jedné třetiny pacientů při běžných dávkách dochází k předávkovaní. Personalizovaná medicína prostřednictvím terapeutického monitorování a stanovení údolních a vrcholových koncentrací, stejně jako i přizpůsobování dávkovacího režimu stanoveným koncentracím, by teoreticky mohlo zaručit optimalizaci terapie. Tak by se zabránilo tvorbě protilátek a pozdějšímu selhání léčby, zároveň by se výrazně omezily nežádoucí účinky související s předávkováním. Prodloužením dávkovacího intervalu by se případně mohly šetřit finanční náklady na léčbu. V přednášce budou shrnuty základní dostupné výsledky související s terapeutickým monitorováním biologických léčiv.

FARMAKOVIGILANCE V KLINICKÉM HODNOCENÍ LÉČIV

Patočková J[1,2]

[1]*1. Interní klinika FNKV, Šrobárova 50, 100 00 Praha 10*

[2]*QPS CZ s.r.o., Na Baště sv. Tomáše 9, 118 00 Praha 1*

Úvod: Definice farmakovigilance ze stránek SÚKL: „Dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům. Součástí této činnosti je detekce, hodnocení, pochopení a prevence nežádoucích účinků léků nebo problémů, jako je např. špatné užívání nebo zneužívání léků, lékové interakce, vliv na plod, na kojené děti atd.“

Cíl: Cílem sdělení je upozornit na rozdíly mezi v pojetí farmakovigilance v běžné klinické praxi a v klinickém hodnocení léčiv. V klinickém hodnocení léčiv jsou požadavky na detekci farmakovigilančních signálů logicky přísnější, resp. hlášení o (možných) nežádoucích účincích léčiv jsou podrobnější.

Diskuse: V našich podmínkách se oddělení Farmakovigilance SÚKL zabývá poregistrační farmakovigilancí, zatímco farmakovigilance v průběhu klinických studií je v kompetenci oddělení Klinického hodnocení léčiv SÚKL. Na evropské úrovni bdí nad bezpečností léčiv, a to jak v klinické praxi, tak v průběhu klinických studií, Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA, dříve EMEA). Tam většina hlášení z klinického hodnocení léčiv směřuje. Tato hlášení, dříve povinně adresovaná SÚKLu, jsou nyní směrována přímo na portál EMA, kde jsou data přístupná příslušným institucím všech členských zemím EU.

Závěr: Povinnost hlášení nežádoucích účinků léčiv v běžné klinické praxi se liší od povinností hlášení nežádoucích účinků léčiv v průběhu jejich klinického hodnocení. Tuto rozdílnost je třeba mít při provádění klinických studií na zřeteli.

ANTICHOLINERGNÍ LÉKY U SENIORŮ

Prokeš M[1], Suchopár J[1]

[1]Drugagency a.s.

Terapie léčivy, která mají anticholinergní účinky, zvyšuje četnost nežádoucích účinků centrálních (deliria a plíživý vznik demence) i periferních (jako je zácpa, sucho v ústech, a další). Při předpisu více takových léků si lékař jen obtížně vybavuje spojitost mezi jejich nežádoucími účinky, které se sčítají a mohou způsobit újmu zejména u citlivých seniorů. Obtížná není pouze identifikace léčiv s anticholinergním působením, ale i stanovení míry takového působení u jednotlivých léčiv, a to především ve smyslu postižení CNS. V této přehledové práci shrnujeme výsledky několika studií, které se touto problematikou zabývají. Ukazuje se, že nejvíce validní pro klinické použití je ACB scale (Anticholinergic Cognitive Burden scale, tedy Stupnice anticholinergní kognitivní zátěže). Při rozborech preskripce, které by měly být prováděny u všech seniorů užívajících dlouhodobě větší množství léčivých přípravků, by mělo být kromě jiného zohledněno i hledisko anticholinergního působení užívaných léků a úprava by měla zohlednit stav a potřeby konkrétního pacienta.

INDIKACE ATB LÉČBY U JEDNOTLIVÝCH ODBORNOSTÍ V ČR

Prokeš M[1] a kolektiv Centrální koordinační skupiny Národního antibiotického programu ČR

[1]Drugagency a.s.

Antibiotika patří mezi léky, které jsou v běžné klinické praxi jednotlivých zemí Evropy indikovány značně rozdílným způsobem. Je obecně známo, že nepřiměřené užívání ATB zvyšuje rezistenci mikrobů, ale jen v některých zemích se podařilo prosadit racionální antibiotickou politiku do každodenní praxe předepisujících lékařů. Z údajů ECDC a SÚKLu vyplývají následující rozdíly mezi spotřebou ATB v ČR a ve Švédsku, kde předepisují ATB racionálně (hodnoty v DDD/TID): Peniciliny s úzkým spektrem (zejména V-PNC) 1,76/3,15, aminopeniciliny 1,62/2,51, chráněné aminopeniciliny 4,80/0,20, cefalosporiny 2,49/0,08 a makrolidy 3,82/0,54 (vždy ČR/Švédsko). V roce 2018 poskytly zdravotní pojišťovny v ČR strukturované údaje o hrazené preskripci ATB v letech 2013-2017, ze kterých je zjišťováno, jak předepisují lékaři jednotlivých odbornosti v jednotlivých okresech. Jako základní ukazatel byly zjišťovány počty unicitních pacientů, kteří vyzvedli alespoň jeden recept na ATB příslušné skupiny. Na celkové preskripci ATB se v roce 2017 podílely jednotlivé odbornosti následovně: Praktičtí lékaři pro dospělé 45 %, praktičtí lékaři pro děti a dorost 15 %, stomatologové 7 %, ORL 7 %, urologové 5 %, LSPP 4 %, chirurgové 3 %, gynekologové 3 %, internisté 2 %, plicní lékaři 2 % a lékaři všech ostatních odborností dohromady 9 %. Detailními rozbory bylo zjištěno, že každá z uvedených odborností má svou vlastní problematiku a že i podíl preskripce chráněných PNC, makrolidů a event. dalších ATB je i u lékařů téže odbornosti v různých okresech v některých případech značně odlišný.

STANOVENÍ AMPICILINU V KREVNÍ PLAZMĚ POMOCÍ HPLC

Rácová Z[1], Kubíčková V[1], Šantavý P[2], Strojil J[1]

[1]Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

[2]Kardiochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Úvod: Ampicilin patří mezi beta-laktamová antibiotika se širokospektrým baktericidním účinkem. Je indikován např. k léčbě infekce horních i dolních cest dýchacích, gynekologické infekce, infekce močových cest, kůže, kostí a kloubů. Taktéž se používá při profylaktickém zajištění pacientů při operacích s využitím extrakorporálního oběhu. U takových kardiochirurgických úkonů se dají předpokládat významné změny farmakokinetiky léčiva. Abychom potvrdili nebo naopak vyvrátili naše předpoklady, bylo naším cílem nejprve zavést metodu na stanovení ampicilinu v krevní plazmě u pacientů na extrakorporálním oběhu.
Metoda: Stanovení ampicilinu v krevní plazmě bylo provedeno pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) s UV detekcí. Byly testovány různé analytické podmínky stanovení, ale také různé přípravy vzorku. Nejlepší úpravou vzorku pro toto léčivo se ukázala extrakce na pevné fázi C18. Separace ampicilinu a vnitřního standardu cefalexinu probíhala při 30°C na koloně Luna® Omega Polar C18 (250 × 4,6 mm, s částicemi 5 µm) s mobilní fází obsahující vodný roztok 15 mM dihydrogenfosforečnanu draselného (pH 3,3) a methanol v poměru 3:1 (v/v). Analyt i vnitřní standard byly detekovány při 210 nm. Metoda byla validována pro vysoké i nízké koncentrace ampicilinu.
Výsledky: Zavedené metody jsou lineární v rozmezí 2 – 18 mg/l a 10 – 300 mg/l s korelačními koeficienty 0,9991 a 0,9998. Obě metody se liší jen v množství použitého vnitřního standardu. Analýzy se v rámci jednoho dne i mezi dny neliší o více než 15 % a výtěžnost ampicilinu je 90 %.
Závěry: Metody HPLC s UV detekcí na stanovení vysokých a nízkých koncentrací ampicilinu splňují všechny parametry validace a jsou použitelné pro stanovení plazmatické koncentrace ampicilinu u pacientů nejen na extrakorporálním oběhu.

Tato práce byla podpořena grantem AZV ČR 17-31540A.

NOMENKLATURA BIOSIMILARS – REGULACE, ZKUŠENOSTI

Rychlíčková J[1]

[1]*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita*

Úvod: Unikátní pojmenování léčiv obecně je zcela zásadní pro farmakovigilanci, ale i bezpečnou preskripci a sledovatelnost produktu. V případě biosimilars zvolily jednotlivé lékové agentury zcela rozdílné přístupy. Americká FDA využívá čtyřpísmenného suffixu, který připojuje k INN názvu nově uváděných biosimilars (nepřistupuje ale ke zpětnému připojení sufixu k již registrovaným bio-originálům, ani biosimilars). Právě vzniklá nejednotnost je zdrojem jisté nedůvěry v biosimilarní léčiva ve smyslu nadřazenosti produktu bez sufixu, a to přesně naproti tomu, že cílem sufixu je zvýšení bezpečnosti pacientů. EMA zvolila jinou strategii - shodnou s ostatními léčivy - strategii unikátní identifikace pomocí obchodního názvu a šarže bez nutnosti modifikace INN názvu v průběhu registrace. A to i přes významné odlišnosti biologických přípravků a malých molekul ve smyslu strukturální komplexnosti a náchylnosti ke strukturálním změnám a možné imunogenicitě. Účinnost tohoto systému záchytu nežádoucích účinků je závislá na adherenci hlásících subjektů k doporučeným farmakovigilančním postupům právě s důrazem na identifikaci produktu odpovídajícím obchodním názvem. Předchozí zkušenosti s erytropoetinem indukovanou čistou aplázií červených krvinek a opožděným záchytem v důsledku nekompletní a nepřesné identifikace produktu mohou být jistým varováním (ač ne nutně vázaným na problematiku originálních léčiv a biosimilars).

Cíl: Sdělení má sumarizovat rozdílné přístupy k nomenklatuře biosimilars s důrazem na dopady pro postmarketingová sledování a upozornit na možné důsledky non-adherence k správnému hlášení nežádoucích účinků.

POROVNÁNÍ MW_PHARM 3:30 A MW_PHARM++ - WINDOWS VERZE PRO PK/PD MODELOVÁNÍ PRO TDM VANKOMYCINU – DALŠÍ 2 MODELY

Schön K[1], Kořístková B [1,2], Kacířová I [1,2], Horák V [1], Grundmann M [1] , Brozmanová H [1,2]

[1]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

[1]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: MW-Pharm 3:30 (DOS) je dlouhodobě používán k PK/PD modelování pro terapeutické monitorování (TDM). Nově zavedená Windows verze disponuje širším spektrem dostupných modelů. Cílem byla validace dalších 2 modelů v MW-Pharm pro Windows pro TDM vankomycinu.

Metoda: Bylo analyzováno 121 vzorků odebraných od 25 pacientů opakovaně vyšetřených v r. 2016. Průměrný věk 63±14 let, hmotnost 88±21 kg. Rozdíly mezi koncentrací (C_{min}) vancomycinu, distribučním objemem (V1) predikovanými modely MW-Pharm++ 1.3.5.558 #vancomycin_adult_C2 (WIN2), vancomycin_adult_k_C2 (WIN3) a #vancomycin_adult_k_C2 (WIN1), vancomycin adult (DOS), a C_{min} stanovenou LC-MS byly hodnoceny pomocí procentuální chyby predikce (%pe) vypočtené jako (*predikovaná – změřená resp.referenční*)/*změřená resp. referenční*). Statistická analýza (Spearmanův R, Blandt-Altmanův graf) byla provedena pomocí GraphPad Prism verze 5.00.

Výsledky: Rozdíly mezi změřenými a predikovanými hodnotami byly výraznější než mezi modely a DOS, resp. WIN1 (viz tabulka). %PE i bias u modelu WIN2 byly největší a korelace nejslabší. Model WIN3 vykazoval vysokou shodu s modelem WIN1 - produkoval rovněž obdobnou %PE a korelaci jako model WIN1 a nejpodobnější výsledky jako model DOS.

	%PE C_{min}[1]	Spearman R	Blandt-Altman[2]	V1 [L/kgLBMc] [1]
DOS	-7,7 (-33,8; 17,0)	0,505 ***	2,49±6,61 (-10,5-15,4)	0,25 (0,23; 0,27)
WIN1	-7,9 (-30,8; 19,9)	0,535 ***	2,25±6,25 (-10,0-14,5)	0,27 (0,24; 0,30)
WIN2	-14,4 (-36,6; 14,5)	0,463 ***	2,82±6,76 (-10,4-16,4)	0,21 (0,20; 0,24)
WIN3	-6,4 (-32,4; 20,4)	0,516 ***	2,19±6,17 (-9,9-14,3)	0,25 (0,23; 0,28)
WIN1xDOS	3,5 (-6,1; 13,1)	0,801***	0,24±3,55 (-3,7-7,2)	
WIN2xDOS	-1,0 (-10,2; 10,3)	0,676 ***	0,33±4,02 (-7,5-8,2)	
WIN3xDOS	2,1 (-6,1; 14,1)	0,811 ***	-0,29±3,25 (-6,7-6,1)	
WIN2xWIN1	-3,9 (-9,8; -0,5)	0,841 ***	0,57±2,30 (-5,3-6,4)	
WIN3xWIN1	0,1 (-1,3; 2,1)	0,943 ***	0,05±2,25 (-4,5-4,4)	

*** P<0,0001; [1] medián (dolní; horní kvartil) [2] bias±SD (95%limits of agreement)

Závěry: Model vancomycin_adult_k_C2 (WIN3) vykazuje nejnižší %PE, výsledky jsou nejvíce podobné DOS modelu. Pro TDM je vhodný spolu s modelem #vancomycin_adult_k_C2 (WIN1).

Práce byla podpořena grantem Ostravské university č. SGS08/LF/2019-2020.

NOVÝ KATALÓG VÝKONOV ODBORU KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA NA SLOVENSKU

Soboňová K[1]

[1]*Oddelenie klinickej farmakológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou Nové Zámky, Slovenská republika*

Nový katalóg výkonov zdravotnej starostlivosti je súčasťou rozsiahlej reformy organizácie zdravotnej starostlivosti v Slovenskej republike (SR), osobitne v oblasti tvorby, implementácie a priebežnej či pravidelnej inovácie štandardných preventívnych, diagnostických a liečebných postupov (v súlade s príslušným ustanovením zákona o zdravotnej starostlivosti (1) ich vydáva Ministerstvo zdravotníctva SR (MZSR)), ako aj spôsobu úhrad poskytnutej lôžkovej a ambulantnej zdravotnej starostlivosti (systém DRG). Spomínaná reforma, pre rozličné objektívne a iné príčiny v SR značne meška, čo je príčinou viacerých organizačných a iných problémov. Napriek opakovane deklarovanej priorite reformy a jej súčastí, zdôrazňovanej postupne v programových vyhláseniach jednotlivých vlád SR po roku 2000, ako aj samotného rezortu, bolo tomu do roku 2016 rovnako aj s projektom vytvorenia nového katalógu výkonov ambulantnej a lôžkovej zdravotnej starostlivosti, ktorého súčasťou mal byť aj nový katalóg laboratórnych výkonov. V priebehu rokov sa na základe činnosti pracovných skupín ustanovených MZSR v spolupráci s odbornými spoločnosťami Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) z predstaviteľov – expertov jednotlivých lekárskych a iných špecializácií postupne vytvorili stále aktualizované verzie spomínaných katalógov, z ktorých však dosiaľ žiadna neprešla potrebným legislatívnym procesom (vydáva sa formou nariadenia vlády SR) – a v SR sa preto dosiaľ používa už značne zastaraný katalóg výkonov (a ich "bodovanie"), ktorý pochádza ešte z 90-tych rokov minulého storočia. Od roku 2016 sa práce na novom katalógu podstatne urýchlili a v súčasnosti je tento rozsiahly dokument, ktorého jednotlivé súčasti boli podrobne prerokované a schválené výbormi odborných spoločností SLS, v pokročilej etape legislatívneho procesu. V priaznivom prípade by mohol vstúpiť do platnosti už v najbližších mesiacoch. To by umožnilo realizovať kľúčové následné procesy, najmä stanovenie cien katalógových výkonov (a ich aktualizáciu), a tiež využiť príslušné výkony v tvorbe a aktualizácii štandardných preventívnych, diagnostických a liečebných postupov. Pre odbor klinická farmakológia (KF) boli práce na tvorbe nového katalógu, vedené osobitnou pracovnou skupinou, vrátane spracovania informačných listov pre jednotlivé výkony, príležitosťou opätovne zadefinovať a aktualizovať portfólio výkonov, ktorým KF môže vstupovať a vstupuje do poskytovania zdravotnej starostlivosti (ambulantnej, lôžkovej a laboratórnej), a to predovšetkým voči systému zdravotnej starostlivosti a jej platiteľom (najmä zdravotné poisťovne), ale aj pre samotný odbor, vo svetle jeho aktuálneho vedeckého a odborného vývoja. Faktografia a ďalšie podrobnosti budú uvedené v samotnej prezentácii.

Literatúra: (1) Zákon NR SR č. 576/2004 o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov – v aktuálnom znení, §45, ods. (1) písm. c) (dostupné na www.slovlex.sk)

KAM SMĚŘUJE LÉČBA HYPERTENZE?

Souček M[1]

[1]*II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno*

Hypertenze představuje závažný zdravotnický problém s prevalencí 35-40 % u dospělé populace. Vzhledem ke zvyšující se prevalenci nadměrné hmotnosti a obezity, jakož i stárnutí populace hypertoniků lze očekávat další zvyšování incidence hypertenze. Bohužel jako nejčastější kardiovaskulární onemocnění je stále nedostatečně kontrolována léčebnými postupy. Ke špatné kontrole hypertenze přispívá více faktorů, především nedostatečná compliance a nízké používání kombinační léčby, především fixních kombinací. V současné době máme při zahájení antihypertenzní léčby k dispozici pět základních skupin antihypertenziv – diuretika, betablokátory (BB), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI), antagonisty receptorů AT1 pro angiotenzin II (sartany) a blokátory kalciových kanálů (BKK). K dosažení účinné kontroly hypertenze je ovšem třeba až u 70 % pacientů podávat dva a více hypertenzních léků. Nová doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2017 ukazují, kam směřuje diagnostika a léčba vysokého krevního tlaku?

FARMAKOKINETIKA CEFAZOLINU BĚHEM OPERACÍ S VYUŽITÍM KARDIOPULMONÁRNÍHO BYPASSU

Strojil J[1], Leciánová A[1], Rácová Z[1], Šantavý P[2]

[1]Ústav farmakologie LF UP, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

[2]Kardiochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Úvod: Mimotělní oběh má významný dopad na farmakokinetiku léčiv, jak přímým vlivem na hladiny v důsledku diluce a zvětšení distribučního objemu, tak ovlivněním eliminačních parametrů a vyvoláním systémové zánětlivé odpovědi. V případě antiinfektiv mohou tyto změny přispět k poklesu hladin a zvýšit riziko selhání léčby.

Metody: Prospektivní neintervenční farmakokinetická studie srovnávající kinetiku profylakticky podaného cefazolinu u pacientů podstupujících plánované kardiochirurgické operace a využitím kardiopulmonárního bypassu, jak s využitím tradičního EMCO, tak s využitím „mini oběhu“ (MECC). Vzorky byly odebrány v 6-10 předem určených časech z arteriální kanyly. Poté byly odstředěny při 13G po 20 a zamraženy při -80°C do času analýzy. ta byla provedena pomocí HPLC s UV detekcí s využitím metronidazolu jako vnitřního standardu. Protokol studie byl schválen Etickou komisí FNOL a každý z všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Výsledky: V současné chvíli je zařazeno 27 subjektů (13 na ECC a 14 na MECC). Průběrné trvání oběhu mimotělního oběhu pro MECC kohortu bylo 1.0 h (0.8 – 1.3) a pro ECC 1.3 h (0.67 to 2.2), p = 0.06. Trvání výkonu bylo 3.4 (2.4-4.4) a 3.8 (2.8-4.4) hod. ve stejném pořadí. Předběžné výsledky ukazují, že průměrné cmax ve skupině EC byly 90.0 mg/L s cmin 26.4 mg/L, zatímco ve skupině MECC byly odpovídající hladiny 134 mg/L a 35.4. mg/L. Cmin ve skupině bez použití ECC byly 54.3 mg/L.

Závěry: Předběžné výsledky ukazují, že vyšší Cmin ve skupině s využitím MECC odpovídají nižšímu priming objemu a kratší době zapojení. V obou skupinách s ECC byly hladiny na konci výkonu nižší než ve skupině bez ECC. Dalším krokem bude farmakokinetická analýza a identifikace odpovídajících parametrů popisujících kinetiku cefazolinu u těchto pacientů.

DATABÁZE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ, JSOU VHODNÉ, POTŘEBNÉ NEBO NEZBYTNÉ?

Suchopár J[1], Prokeš M[1]

[1]Drugagency, a.s.

Různé elektronické databáze obsahuje mezi 100-400 tisíci lékových interakcí dvou léčivých látek. Z toho je kolem 10-12 % klinicky vysoce závažných lékových interakcí, které představují kontraindikaci souběžného podávání nebo nezbytnost intervence zdravotníka (změna dávky, změna časování podávání, a pod.). Databáze lékových interakcí současně identifikují duplicity, a to obvykle nejen shodné léčivé látky, ale i ostatní duplicity plně zaměnitelných látek. V minulosti byla publikována řada sdělení, ve který se autoři zabývali porovnáváním obsahu jednotlivých databází lékových interakcí z hlediska specificity a senzitivity. Bylo opakovaně prokázáno, že jednotlivé databáze se podstatným způsobem liší, zejména v důkazní části a částečně též ve věrohodnosti uváděných skutečností. V současně době již není možné zodpovědně garantovat správnost preskripce bez náležité kontroly lékových interakcí a duplicit pomocí některé z databází. Ty se liší nejen obsahem, kvalitou důkazů a správností, ale velmi významně i cenou, přičemž neexistuje korelace mezi cenou databáze a jejím obsahem. Přitom lékař má hmotně právní odpovědnost za případnou škodu, která vznikne v důsledku nesprávné nebo neúplné rady, kterou poskytne pacientovi, nebo v případě postupu off label, což je např. podání dvou léčiv, které výrobce považuje za kontraindikované. Novinkou v EU od prosince 2017 je nezbytnost notifikace databáze jako zdravotnického prostředku. Podle nám známých informací nemá s výjimkou Databáze lékových interakcí DrugAgency v ČR notifikaci žádná jiná databáze.

KVANTIFIKACE METABOLITŮ VITAMÍNU D (25-OH D2 A 25-OH D3) V SÉRU POMOCÍ UPLC-MS/MS

Šištík P[1]

[1]*Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava*

Úvod: Existují dvě klinicky vyznamné formy vitamínu D: vitamín D2 a D3. Vitamín D3 je v těle syntetizován a lze jej tělu dodat pomocí vhodné suplementace. Vitamín D2 se získává hlavně konzumací potravin, ve kterých je obsažen a také pomocí doplňků stravy. Pro zhodnocení celkového stavu 25-OH D vitamínů je důležité změřit koncentraci 25-OH D2 a 25-OH D3 metabolitů. MassTrak Vitamín D kit umožňuje stanovit oba metabolity pomocí UPLC-MS/MS analýzy.

Metoda: Ke 150 µl séra byla přidána směs 20 µl izotopově značených vnitřních standardů. Sérové proteiny byly precipitovány pomocí 0,2 M $ZnSO_4$ a methanolu. Pro extrakci 25-OH D metabolitů byly použity Oasis HLB µElute kolonky. Analýza probíhala na koloně Waters Acquity UPLC BEH Phenyl (50x2,1 mm; 1,7 µm) při teplotě 35 °C pomocí gradientové eluce. Detekce byla provedena pomocí XEVO TQD MS detektoru za použití elektrospreje v pozitivním módu. Doba analýzy byla 6 minut. Metodou bylo změřeno 10 pacientských vzorků séra.

Výsledky: Metoda je lineární v rozmezí 10,4-367,9 nmol/l pro 25-OH D2 a v rozmezí 9,6-375,5 nmol/l pro 25-OH D3. Metoda byla otestována i použitím kontrolních vzorků na dvou koncentračních hladinách, které byly analyzovány spolu se vzorky pacientů. Koncentrace metabolitu 25-OH D2 v pacientských vzorcích byla podle očekávaní pod limitem kvantifikace metody. Nameřené koncentrace 25-OH D3 metabolitu se u pacientských vzorků pohybovala v rozmezi 14,2-105,3 nmol/l.

Závěry: Pro analýzu metabolitů vitamínu D (25-OH D2 a 25-OH D3) byl použit MassTrak Vitamín D kit, který zahrnoval nastaveni LC-MS/MS analýzy včetně úpravy vzorků pomoci SPE kolonek.

STANOVENÍ ANTIHYPERTENZIV V SÉRU METODOU KAPALINOVÉ CHROMATOGRAFIE S HMOTNOSTNÍ DETEKCÍ

Uřinovská R[1], Brozmanová H[1,2], Kacířová I[1,2]

[1]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

[2]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod: Léky na léčbu hypertenze, angíny pectoris, tachykarytmii, symptomatického srdečního selhání a k prevenci srdečního selhání u pacientů s asymptomatickou dysfunkcí levé komory a dalších kardiovaskulárních onemocnění představují širokou skupinu léků. Do této skupiny mimo jiné patří inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátory receptoru 1 pro angiotensin II (sartany) a beta blokátory. Arteriální hypertenze, tedy krevní tlak (TK) vyšší než 140/90 mmHg, patří mezi nejčastější onemocnění cévního oběhu. Je to onemocnění mnohdy označované jako neinfekční epidemie. Hypertenze svými komplikacemi významně ovlivňuje nemocnost a úmrtnost. Podle odhadů je až 25% úmrtí nad 40 let věku přímo nebo nepřímo způsobeno vysokým krevním tlakem. U mnoha látek zatím nebyla prokázána jasná korelace mezi plazmatickou hladinou a účinkem, nejsou dostatečně stanovena a potvrzena terapeutická rozmezí a podobně. Přes tyto nedostatky hovoří pro využití terapeutického monitorování léků (TDM) zejména kontrola compliance pacientů. Pro stanovení antihypertenziv se využívají chromatografické metody ve spojení s hmotnostní detekcí především LC/MS/MS kvůli své flexibilitě, rychlosti, citlivosti a selektivitě.

Metoda: Mezi stanovované léky patří sartany (losartan, valsartan, telmisartan, kandesartan, irbesartan), ACE inhibitory (enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril) a beta blokátory (betaxolol, bisoprolol, nebivolol, acebutolol). Analýza se provádí na přístroji Waters Acquity UPLC-H Class system (Waters, Milford Ma, USA) ve spojení s Xevo TQD (Micromass, Manchester, UK). Separace látek probíhá na koloně RP Cortecs C18 (2.1x100 mm, 2,7 µm) za použití gradientů mobilní fáze (voda:acetonitril:octan amonný) a (voda:metanol:octan amonný) s dobou analýzy 4-7 minut. Koncentrace jednotlivých léčiv je stanovována v séru. Úprava vzorku zahrnuje precipitaci proteinů pomocí směsi acetonitril:metanol (2:3 v/v).

Výsledky: Metoda byla validována dle FDA pravidel. Opakovatelnost a mezilehlá přesnost byly testovány na 4 hladinách. Variační koeficienty se nachází v rozmezí 3,5-15% a výtěžnost metody se pohybuje v rozmezí 89-114%.

Závěr: Pomocí této metody lze stanovit poměrně velkou skupinu antihypertenziv ve velmi krátkém čase a s jednoduchou úpravou vzorku.

PROBLEMATIKA FARMAKOTERAPIE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Vítovec J[1]

[1]*I. Interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno*

Léčba doporučená u symptomatických pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí:

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI)

Je prokázáno, že ACEI snižují mortalitu a morbiditu pacientů s HFrEF a jejich užívání se doporučuje – pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány – u všech symptomatických pacientů.. ACEI je nutno postupně titrovat až na maximální snášenou dávku ve studii ATLAS bylo prokázáno, že vysoká dávka ACE-I snižuje mortalitu a hospitalizace než malá dávka.

AII antagonisté-sartany (AIIA, ARB)

AII antagonisté mají srovnatelný efekt s ACE inhibitory, proto jsou doporučeny jako náhrada za ACE-I při intoleranci (suchý kašel). ESC Guidelines 2016 doporučují i kombinace ACE-I + AIIA v případě intolerance MRA. Doporučeny jsou losartan, candesartan a valsartan.

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Podávat MRA (spironolakton a eplerenon) se doporučuje všem symptomatickým pacientům (i přes léčbu ACEI a betablokátorem) s HFrEF a EFLK ≤ 35 % s cílem snížit mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání. Toto bylo prokázáno např. ve studii EPHESUS. MRA tedy přidáváme k ACE-I či AIIA všem symptomatickým nemocným

Betablokátory

Existuje shoda, že betablokátory a ACEI se navzájem doplňují, a že lze je začít podávat okamžitě po stanovení diagnózy HFrEF. Betablokátory je nutno začít podávat klinicky stabilizovaným pacientům v nízkých dávkách a dávku pozvolna titrovat až do maximální snášené dávky. U pacientů přijatých do nemocnice pro akutní srdeční selhání (ASS) je nutno betablokátory začít podávat s opatrností ihned poté, co bylo dosaženo stabilizace pacienta.

Inhibitor kanálu I_f

Ivabradin zpomaluje srdeční frekvenci inhibicí kanálu I_f v sinusovém uzlu a je tedy nutno jej podávat pouze pacientům se sinusovým rytmem.

Diuretika

Diuretika se doporučují ke zmírnění známek a symptomů městnání u pacientů s HFrEF. Kličková diuretika vyvolávají intenzivnější a kratší diurézu než thiazidová diuretika. Obě skupiny působí synergicky a jejich kombinaci lze použít k léčbě rezistentních otoků.

Digoxin

Použití digoxinu lze zvážit u pacientů se sinusovým rytmem a symptomatickým HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizací při maximální léčbě inhibitory RAS, BB a diuretik. Kvalita života není o míň významný cíl než statisticky vyjádřená mortalita.

Nové lékové skupiny se slibnou budoucností u chronického srdečního selhání:

Inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu

Byla vyvinuta nová léková skupina inhibující současně RAAS a neutrální endopeptidázu [angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)]. Prvním představitelem této skupiny je látka LCZ696, molekula slučující vlastnosti valsartanu a sacubitrilu (inhibitoru neprilysinu) v jedné molekule. Kombinace sacubitril/valsartan doporučuje u pacientů s HFrEF, kteří splňují uvedený profil jako náhrada za ACE-I či sartany .

Gliflozíny – SGLT2 inhibitory

Inhibitory SGLT2 – gliflozíny byly do klinické praxe uvedeny jako perorální antidiabetika, která působí mechanizmem zvýšeného vylučování glukózy močí pomocí blokády ko-transportéru SGLT2, čímž je zabráněno zpětnému vstřebání glukózy v ledvinách. Ve studiích prokázaly snížení výskytu srdečního selhání.

Omecantiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil je specifický srdeční aktivátor myosinu. U srdečního selhání je snížená kontraktilita v důsledku ztráty actino-myosinových můstků. Snížený srdeční výdej způsobuje hypotenzi a aktivaci sympatického nervového systému. Současné pozitivně inotropní léky jako dobutamin mají paliativní, ale ne léčebný efekt, navíc mohou způsobovat arytmie a zvýšenou spotřebu kyslíku. Léčba omecantivem mecarbilem zlepšila strukturální a funkční parametry levé komory a rovněž vedla ke snížení tepové frekvence a humorální aktivace hodnocené pomocí NT-proBNP. Bezpečnost a tolerabilita byla srovnatelná s placebem. Je předpoklad, že by se tyto pozitivní výsledky mohly také promítnout do klinických výstupů.

ANALÝZA EXPOZICE LÉČIVY U NEMOCNÝCH, KTEŘÍ UPADLI BĚHEM HOSPITALIZACE

Vlček J[1], Bartlová S[2], Brabcová I[2], Doseděl M[1], Hajduchová H[2], Kuběna A[1], Malý J[1], Thotová V[2], Vosátka J[1]

[1]Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta, Universita Karlova

[2]Fakulta ošetřovatelství, Jihočeská univerzita

Úvod: Pády jsou stálým problémem v nemocnicích a zhoršují často výsledek léčby. Jde o multifaktoriální příčinu a léčiva mohou být jedním z rizikových faktorů, které se na nich mohou podílet. Role klinických farmaceutů je podílet se na minimalizaci rizik farmakoterapie, což je proces identifikace lékového problému, odhad jeho klinické závažnosti a navržení způsobu řešen jak u klinicky manifestovaných nežádoucích jevů, tak i při předcházení tohoto nežádoucího jevu. Sekce klinické farmacie ČFS ČLS JEP spolu s katedrou sociální a klinické farmacie cvičí teorii tří pilířů i tohoto nežádoucího jevu. Cílem našeho sdělení je analyzovat skupiny léčiv, které se mohly potenciálně podílet na pádu v nemocnici a analyzovat především třetí pilíř z teorie tří pilířů nežádoucích účinků – to je hledat možné způsoby minimalizující riziko pádu.

Metodika: Šlo o prospektivní studii případů a kontrol. Do webové aplikace po celý rok 1918 sestry z vybraných oddělení 4 jihočeských nemocnic sbíraly data od nemocných s pádem a relevantních kontrol. Uváděly tam demografická data pacientů, popis a rizikové faktory pádu, osobní a lékovou anamnézu (název léčiva, lékové formy, síly a délka podávání léčiva před pádem). Klinický farmaceut zhodnotil situaci a navrhl způsoby řešení dle teorie tří pilířů tak, aby se snížila pravděpodobnost opětného pádu a spolu s lékařem uváděli možnou příčinnou souvislost s farmakoterapií.

Výsledky: Bylo zaznamenáno 280 pádů, pacienti byli léčeni průměrně 8,8 ± 4,2 léky (medián 8, min 1; max 24) počet léků popisovaných v literatuře jako léčiva s velkým potenciálem být příčinou pádu, byly nalezeny průměrně 4,2 ±2,4 (medián 4(min 0, max 14). Nejčastěji byly předepisovány léčiva z těchto ATC skupin: kardiovaskulární léčiva v C (189), léky ovlivňující nervový systém v N (184;), PPI v A (175), antikoagulancia v B (175). Proti kontrolám byla nalezena asociace pádů při podávání léčiv ze skupiny N; S (přípravky pro senzorické orgány (hlavně oční kapky) a ze skupiny P (hlavně antiparazitika). V ATC skupině N byly u nemocných v lékové anamnéze nalezeny hlavně antipsychotika -N05 (92), antidepresiva v N06A (73); analgetika - N02B (52); opiáty - N02A (47), anxiolytika v N05B (29), antiepileptika v N03 (27); z hypnotik především zolpidem v N05C (12), léčiva proti demenci v N06D (9). Ve skupině N byla významnější asociace nalezena u léčiv ze skupiny N05A.

Závěr: Pacienti užívají v nemocnici mnoho rizikových léčiv. Je nutné aplikovat zásady minimalizace rizik pro prevenci pádů, kde zohledňujeme a pátráme po všech rizikových faktorech pádu a preventivně se snažíme snižovat vliv ovlivnitelných rizikových faktorů a ev. provést revizi farmakoterapie.

Projekt byl podpořen AZV grant No. 16-33463A

GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÝ DIABETES

Voříšek J[1], Suchý D[1]

[1]Oddělení klinické farmakologie, Fakultní nemocnice Plzeň – Bory

Léčba glukokortikoidy (GK) se úspěšně uplatňuje v celé řadě diagnóz. Tato léčba však může být provázena výskytem četných NÚ, které se objevují v závislosti na délce trvání léčby a dávce léku. GK se v organismu vážou na specifické intracelulární receptory, přítomné prakticky ve všech buňkách. V populaci se vyskytuje asi 6% jedinců, u kterých je přítomen polymorfismus genu pro glukokortikoidní receptory. Tento polymorfismus je spojen s vyšší citlivostí k exogenně podávaným GK – NÚ GK se pak manifestují u těchto pacientů poměrně brzo. U části nemocných naopak můžeme zaznamenat syndrom rezistence na GK. Steroidní DM představuje podskupinu onemocnění, které je způsobena diabetogenním působením steroidních hormonů. Při dlouhodobém podávání GK vzniká prakticky u všech jedinců porucha glykoregulace. Při nově vzniklém DM se diagnostická kritéria steroidního diabetu od běžných diagnostických kritérií pro diabetes neliší, navíc jsou ovšem přítomny hyperkortisolismus nebo anamnestické užívání GK. V některých případech mohou GK jen demaskovat přítomnou poruchu sacharidového metabolismu a manifestovat diabetes, který potom přetrvává i po jejich vynechání. Jednoznačně nejvýznamnější porucha metabolismu glukózy se vyskytuje při systémovém parenterálním a perorálním podání GK. Inhalační a lokální terapie GK je z hlediska NÚ podstatně méně riziková. Toto riziko se pak zvyšuje s věkem pacientů. U pacientů s DM 1. typu pak řešíme iniciální fázi glukokortikoidy indukovaného DM adjustací inzulinu. U nemocných s DM 2. typu můžeme postprandiální glykémie korigovat rovněž inzulinem, případně se nabízí léky typu ultrakrátkého prandiálního inzulinu či krátce působícího sekretagogu. Metformin při respektování kontraindikací ovlivní akcentovanou tvorbu glukózy v játrech i inzulinorezistenci obvyklou při terapii GK. Nebezpečné může být naopak podávání derivátů sulfonylurey – snaha ovlivnit prandiální hyperglykémie během dne sulfonylureou může vést během noci k hypoglykémii. Byl zaznamenán velmi dobrý účinek thiazolidindionů při léčbě obtížně kompenzovatelného nebo nekompenzovatelného DM vyvolaného dlouhodobým podáváním GK. Ve 2. fázi steroidního DM se již setkáváme s inzulinorezistencí doprovázenou tranzitorní či trvalou poruchou glukózové tolerance. Dobré zkušenosti jsou zde se střední dávkou metforminu. V budoucnosti se v terapii budeme zřejmě opírat o inkretinová mimetika. Svoji roli mohou částečně hrát i inhibitory DPP-4 a exenatid.

Název: 8. Česko-slovenská konference klinické farmakologie, 20. Česká konference klinické farmakologie, 29. Konferencia klinickej farmakológie, 22. Česká konference DURG, 24. Česká konference TDM

Sborník abstrakt

Vydavatel: Fakultní nemocnice Ostrava, 2019

Náklad: 100 ks

ISBN: 978-80-88159-94-0