

Klinická farmakologie a farmacie

2023

3

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 37 | 2023

ABSTRAKTA

Vybraná abstrakta z 23. české konference klinické farmakologie

7.–9. září 2023

Teoretické ústavy LF UP v Olomouci

Časopis je vydáván s podporou České společnosti klinické farmakologie ČSL JEP
a Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie.
Časopis je indexován v: Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovača.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vybraná abstrakta z 23. české konference klinické farmakologie

Projekt CONSCIOUS II: Interdisciplinární trénink v klinickém hodnocení pro studijní týmy budoucnosti

Čechová Zora¹, Rychlíčková Jitka^{1, 2}, Nebeská Kateřina¹, Součková Lenka^{1, 2}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Akademické klinické studie, nebo též investigátorem iniciované studie (IIT), zastávají v medicínském pokroku nezastupitelnou roli. Představují možnost, jak optimalizovat a individualizovat léčbu pacientů a umožňují odpovědět na otázky z běžné klinické praxe. Nároky kladené na investigátory a členy studijních týmů IIT jsou však vysoké, stejně tak musí být splněny přísné požadavky směřované na projektové týmy. Vytvoření komplexního vzdělávání v této oblasti je nezbytné pro úspěšnou iniciaci a vedení klinické studie, zajištění bezpečnosti jejich účastníků a pro produkci vysoce kvalitních výsledků s možností implementace do klinické praxe.

Projekt CONSCIOUS II vznikl s cílem postgraduálně vzdělávat studenty medicíny, farmacie a dalších biomedicínských oborů, kteří by mohli klinickou studii sami iniciovat, být jejím investigátorem, nebo jiným členem studijního týmu. Zároveň může být využit i lektory v oblasti teorie klinických studií. Projekt nabízí kompaktní interdisciplinární informace od návrhu a plánování klinické studie, přes její realizaci až k publikaci výsledků. Díky inovativnímu pedagogickému přístupu mohou studenti nabyté dovednosti aplikovat na simulovaných situacích vycházejících z reálné praxe. V rámci sdělení bude představena připravovaná pilotní výuka, do které se může kdokoliv bezplatně zapojit již na podzim 2023.

Práce byla podpořena programem Erasmus+ (2021-1-CZ01-KA220-HED-000023177).

Central European Advanced Therapy and Immunotherapy Center (CREATIC)

Demlová Regina

Farmakologický ústav LF MU

CREATIC (Central European Advanced Therapy and Immunology Centre) is Horizon Europe Teaming for Excellence project granted in 12/2022. Masaryk University has established a partnership with Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology IZI, Leipzig University and Copenhagen University to establish R&D centre of excellence focused on Advanced therapy medicinal products (ATMP).

With the focus on undiagnosed untreatable rare diseases, paediatric patients with high-risk tumours, and adult cancer patients suitable for ATMP treatment CREATIC will translate the R&I in cell and gene therapies into clinical practice to treat patients. The multidisciplinary approach will put CREATIC in the best position in the paradigm change from developing drugs for larger patient groups to developing individualized treatment strategies, an approach outside the scope and interests of the traditional pharmaceutical industry.

Personalised medicine is as a key to treatment of rare diseases. Traditional treatments based on chemical drugs do not always work for rare diseases. They often focus on treating symptoms but fail to reverse the course of the disease itself. Personalised medicine using cell and gene therapies has the potential to reverse the negative prognosis of patients with unmet medical needs for whom there is no currently available conventional treatment.

The ultimate goal is to become a role model and flagship institution in the Central and Eastern European (CEE) region, providing excellent gene and somatic cell research to create personalised ATMP Fair Medicine for the treatment of life-threatening or chronically debilitating diseases that are currently considered incurable. Thanks to €35 million funding from the European Union and the Czech Republic, CREATIC will start its activities from 1 September 2023.

Aktuality klinickej farmakológie na Slovensku

Glasa Jozef^{1,2}, Soboňová Klára^{1,2}, Glasová Helena^{1,2}, Laššán Štefan³, Jurečková Katarína⁴, Rác Marek⁵

¹Katedra klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave

²Klinika klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave a FNŠP Nové Zámky

³Katedra pneumológie a ftizeológie I. LF SZU a UNB Bratislava 4 Oddelenie klinickej farmakológie UNB Bratislava

⁵Interná klinika FN Nitra, Slovenská republika

V príspevku referujeme o aktuálnom vývoji odboru klinická farmakológia (KF) na území Slovenskej republiky (SR) v období posledných dvoch rokov, t.j., od predstavenia podobnej správy na 9. česko-slovenskej konferencii klinickej farmakológie (2.–3. 9. 2021, online). Sústredíme sa na dve oblasti: úsilie o zlepšenie podmienok pre uplatnenie odboru KF v systéme zdravotníctva SR a vývoj postgraduálneho vzdelávania v KF v SR.

V nadväznosti na riešenie krízovej situácie odboru KF, ktorá vznikla demontážou jeho dovedty vedúceho pracoviska v SR na LF SZU v Bratislave v roku 2018, sa postupne v nasledujúcom období podarilo obnoviť jeho činnosť vo forme Katedry KF LF SZU (2020) a s ňou súvisiacich ambulancií Polikliniky SZU. V roku 2021 vznikla na báze Oddelenia KF vo FNŠP Nové Zámky (NZ) Klinika KF LF SZU a FNŠP NZ. Pokračovala doterajšia činnosť ambulancií a oddelení KF v nemocniciach v jednotlivých regiónoch SR. Na základe aktívneho prístupu lekárov – klinických farmakológov pri poskytovaní špecializovanej zdravotnej starostlivosti a tiež KF expertízy v kľúčových poradných orgánoch Ministerstva zdravotníctva (MZ) SR bola napokon KF úspešná pri prerokovaní novely vyhlášky MZ o kategorizácii nemocníc na území SR v príslušnej kategorizačnej komisii MZ SR. Výsledkom je povinnosť nemocníc, počnúc kategóriou III (regionálne a fakultné nemocnice) mať zriadené pracovisko KF vedené lekárom – špecialistom v KF. Nemocnice II (I) kategórie budú mať povinnosť mať k dispozícii služby lekára – špecialistu v KF na úväzok.

Na úseku postgraduálneho vzdelávania v KF sa po období nepriaznivo ovplyvnenom pandémiou covid-19, ako aj vyššie spomínanými udalosťami, podarilo úspešne pokračovať v realizácii re-akreditovaného špecializačného štúdia v KF organizovaného Katedrou KF LF SZU v Bratislave, vrátane zaradovania na štúdium nových záujemcov. Okrem toho pokračovalo aj na katedre re-akreditované certifikačné štúdium v certifikovanej pracovnej činnosti (CPC) klinické skúšanie liekov a CPC farmakoekonomika. Očakáva sa nárast záujmu o tieto formy postgraduálneho vzdelávania lekárov v najbližšej budúcnosti.

Hepatitída E ako príčina suponovaného liekového poškodenia pečene (kazuistika)

Glasa Jozef^{1,2}, Glasová Helena^{1,2}, Soboňová Klára^{1,2}, Ďurina Juraj³

¹Katedra klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave

²Klinika klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave a FNŠP Nové Zámky

³Gastroenterologicko-hepatologické centrum FNŠP Nové Zámky, Slovenská republika

Referujeme prípad pacienta, 58-ročného muža, diabetika II typu, liečeného diétou a perorálnymi antidiabetikami, s miernou, medikamentózne dobre kontrolovanou artériovou hypertenziou a nadhmotnosťou, odoslaného na klinicko-farmakologickú a hepatologickú konzultáciu pre podozrenie na liekové poškodenie pečene, nakoľko pri predchádzajúcich bežných vyšetreniach u praktického lekára a internistu sa nepodarilo objasniť etiológiu klinicky spočiatku nemej, postupne stredne ťažkej, až ikterickej akútnej hepatitídy s miernym cholestatickým rysom, ktorá vznikla bez epidemiologicky či ináč špecifického predchorobia – išlo spočiatku o náhodný nález „zvýšených hepatálnych ukazovateľov“ pri povinnej ročnej preventívnej prehliadke pôvodne asymptomatického pracovníka na železnici. Pri vyšetrení na hepatologickej a klinicko-farmakologickej ambulancii bola vyslovená pochybnosť o pôvodne suponovanej liekovej etiológii a pri rozšírenom diagnostickom prehodnotení bola u pacienta zistená pozitívita sérových markerov hepatitídy E (HE), poukazujúcich na akútnu infekciu vírusom HE (HEV). Ako možný zdroj infekcie HEV bola pri anamnestickom pátraní zistená konzumácia mäsiarskeho výrobku (údanej klobásy) z tepelne nespracovaného mäsa. Klinický priebeh HE, ktorý si nevyžiadala hospitalizáciu, bol pri štandardnej ambulantnej liečbe (šetriaci režim, ľahko stráviteľná, pestrá strava, hepatiká – silymarín, ursodiol vo farmakologickom dávkovaní), realizovanej v spolupráci s diabetológom (zavedenie inzulínovej liečby na dobu trvania aktívnej hepatitídy), priaznivý, s postupnou klinickou i laboratórnou úpravou, ústupom hepatitického syndrómu a obnovením práceschopnosti pacienta po približne 6 mesiacoch od vzniku resp. zistenia ochorenia. Naša skúsenosť poukazuje na potrebu zvažovania aj tejto, v našich podmienkach dosiaľ pomerne zriedkavej vírusovej etiológie (infekcia HEV) v diferenciálnej diagnostike hepatitického syndrómu, vrátane jej exaktného vylúčenia u pacientov s podozrením na liekové poškodenie pečene.

TDM antihypertenziv v rutinní klinické praxi

Grundmann Milan^{1,2}, Kacířová Ivana^{1,2}, Uřinová Romana²

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: Přibývá důkazů, že špatná adherence k léčbě je nejdůležitější příčinou špatné kontroly krevního tlaku a koreluje s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. K detekci non-adherence je k dispozici několik metod, ale většina z nich je nepřímá, málo spolehlivá a poskytuje málo informací o historii dávkování.

Cíl studie: Získat informace o adherenci pacientů s hypertenzí pomocí rutinního terapeutického monitorování antihypertenziv.

Metodika: V souboru 154 pacientů (86 žen, 68 mužů, medián věku 61 let, rozmezí 21–92 let) bylo retrospektivně analyzováno 276 sérových koncentrací 18 různých antihypertenziv stanovených při rutinním terapeutickém monitorování v období květen 2019–květen 2022. Sérové koncentrace byly měřeny kapalinovou chromatografií–tandemovou hmotnostní spektrometrií.

Výsledky: U 137 pacientů byl ke stanovení koncentrací odebrán jeden vzorek, u 13 pacientů dva vzorky, u tří pacientů tři vzorky a u jednoho pacienta čtyři vzorky. V jednom vzorku byla požadována analýza koncentrací 1–5 různých antihypertenziv. V navrhovaném referenčním rozmezí se nacházelo 109 (39%) naměřených koncentrací, 159 (58%) bylo pod dolní hranicí a 8 (3%) nad horní hranicí. 86 (31%) koncentrací bylo pod dolní mezí stanovitelnosti.

Závěr: Terapeutické monitorování sérových koncentrací antihypertenziv může pomoci nejen objektivizovat non-adherenci pacientů, ale také optimalizovat farmakoterapii hypertenze.

Rizika lékových interakcí u kriticky nemocných

Hlaušková Petra, Urbánek Karel

Ústav Farmakologie, LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Úvod: Léková interakce představuje vzájemné působení dvou a více léčiv spojené se změnou jejich vlastností a účinků. Důsledkem interakce mohou být nežádoucí účinky a poškození zdraví pacienta.

Cíl studie: odhalit nejčastější potenciální lékové interakce a rizika, která představují pro kriticky nemocné.

Metodika: Pomocí programu *Lexicomp Drug Interaction Analysis* byla hodnocena farmakoterapie a lékové interakce pacientů, hospitalizovaných na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FNOL od září 2022 do března 2023. Program rozděluje interakce do pěti kategorií dle jejich závažnosti (A, B, C, D, X).

Výsledky: V souboru bylo 60 pacientů (25 žen a 35 mužů), jejichž průměrný věk byl 64 (19–88) let. Farmakoterapie čítala v průměru 14 léků (5–21). Bylo odhaleno 56 různých potenciálních lékových interakcí kategorie D a X (42 a 14). Interakcí se celkem vyskytlo 190, z toho 169 v kategorii D a 21 v kategorii X. Tyto interakce představovaly 16 různých potenciálních rizik, z nichž nejčastější byl útlum CNS (56%), dále prodloužení QT intervalu (10%), krvácení (9%) a nefrotoxicita (9%). Nejčastěji interagující léky byly ze skupiny celkových anestetik (37%), neopioidních analgetik (14%), hypnotik a sedativ (11%) a antibiotik (8%).

Závěr: Nejčastějším rizikem byl útlum CNS, který je však do jisté míry u analgosedovaných pacientů žádoucí. Prodloužení QT intervalu může významně zvyšovat riziko rozvoje maligní arytmie. Bezmála každý pátý pacient ve studii dostával současně více než 3 léky prodlužující QT interval. Současné podávání nízkomolekulárních heparinů a nesteroidních antiflogistik zvyšuje riziko krvácení. Toto riziko je však významně sníženo současně podávanou gastroprotekcí. Rutinní kontrola potenciálních lékových interakcí může snížit riziko výskytu nežádoucích účinků léků i u kriticky nemocných pacientů.

Farmakokinetická interakce mezi amiodaronem a metoprololem u pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní

Hrudíková Erika^{1,2}, Kolek Martin^{3,4}, Grundmann Milan^{1,2}, Uřinová Romana², Kacířová Ivana^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita

²Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava

³Kardiochirurgické centrum, FN Ostrava

⁴Katedra Interních oborů, LF, Ostravská univerzita

Úvod: U pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní bývá podávána kombinace amiodaronu (AMI) s metoprololem (M), jehož metabolismus jak AMI, tak jeho metabolit desethylamiodaron (DEA) ovlivňují.

Cíl studie: U pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní byla vyhodnocena léková interakce mezi AMI (včetně DEA) a M a její závislost na koncentraci AMI, resp. DEA.

Metodika: Prospektivní observační studie zahrnovala 68 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou ablaci v letech 2014–2017. Byly stanoveny sérové koncentrace AMI, DEA, M a jeho metabolitu α -hydroxymetoprololu (OH-M).

Výsledky: Sérové koncentrace M se pohybovaly v rozmezí 2,50–152,50 $\mu\text{g/l}$ (průměr \pm SD = 20,01 \pm 26,37 $\mu\text{g/l}$) u všech pacientů (s AMI i bez něj) po celou dobu sledování (jak během hospitalizace, tak ambulantních kontrol), koncentrace OH-M v séru mezi 2,50–252,60 $\mu\text{g/l}$ (38,59 \pm 44,92 $\mu\text{g/l}$). Zdánlivá perorální clearance M a metabolický poměr M/OH-M se statisticky významně nelišily mezi pacienty s a bez AMI po celou dobu pozorování, a to ani s ohledem na přítomnost nebo nepřítomnost defektní alely CYP2D6. Signifikantní korelace byla pozorována mezi poměrem koncentrace/dávka M a sérovou koncentrací AMI i DEA ($p < 0,0001$) a mezi metabolickým poměrem M/OH-M (údolní koncentrace) a koncentrací DEA v séru ($p = 0,0172$).

Závěr: Neprokázali jsme, že by mezi pacienty s AMI a bez AMI byly statisticky významné rozdíly ve zdánlivé perorální clearance nebo v poměru koncentrace/dávka metoprololu, ani v metabolickém poměru M/OH-M. Léková interakce mezi AMI a M se v našem souboru pacientů významně neprojevila, pravděpodobně kvůli nízkým podávaným dávkám metoprololu.

Monitorování sérových koncentrací monomethyl fumarátu u pacientů s roztroušenou sklerózou

Kacířová Ivana^{1,2}, Grundmann Milan^{1,2}, Pešáková Veronika², Kušnířiková Krška Zuzana³, Hradílek Pavel^{4,5}, Brozmanová Hana^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita

²Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava

³Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika, FN Ostrava ⁴Neurologická klinika, FN Ostrava

⁵Katedra klinických neurověd, LF, Ostravská univerzita

Úvod: Dimethyl fumarát (DMF) se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS). Po užití je hydrolyzován na aktivní metabolit monomethyl fumarát (MMF), který je absorbován.

Cíl studie: Sledovat sérové koncentrace MMF u pacientů s RS a analyzovat vztah s klinickými a nežádoucími účinky.

Metodika: V pilotní prospektivní studii byla shromážděna data 50 pacientů (31 žen, 19 mužů) léčených DMF v dávce 240 mg 2x/den. Koncentrace MMF byly stanoveny kapalinovou chromatografií – tandemovou hmotnostní spektrometrií za 0,5 h, 1–5 h, 7–10 nebo 11–40 h po užití.

Výsledky: Koncentrace MMF se pohybovaly v rozmezí $< 5,0$ – $3\,177,9$ $\mu\text{g/l}$. Maximální sérové koncentrace byly pozorovány za 2–5 h po užití a poté klesly přibližně na jednu desetinu a přibližně za 10 h po užití byly téměř všechny koncentrace nedetekovatelné. Absolutní počty lymfocytů byly naměřeny v rozmezí $0,4$ – $3,4 \times 10^9/\text{l}$ a hodnoty $< 0,8 \times 10^9/\text{l}$ byly zjištěny u 10 pacientů (20%). Těžká lymfopenie se objevila u dvou pacientů (4%) za 12, resp. 37 měsíců po zahájení léčby.

Závěr: Široká interindividuální variabilita farmakokinetiky MMF by mohla přispět k rozdílné odpovědi na DMF u pacientů s RS. Ve vztahu vyšších maximálních koncentrací MMF ke klinickým účinkům a absolutnímu počtu lymfocytů byl pozorován statisticky nevýznamný, avšak patrný trend.

Nefrotoxicita vankomycinu po zavedení vyššího terapeutického rozmezí

Kořístková Blanka^{1,2}, Grundmann Milan^{1,2}, Brozmanová Hana^{1,2}, Kacířová Ivana^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: Terapeutické rozmezí vankomycinu bylo na našem oddělení zvýšeno z 10–15 mg/l na 10–20 mg/l (i) v 12/2012.

Cíl studie: Sledovat vztah mezi terapeutickým rozmezím a rozvojem nefrotoxicity v období před (1.) a po (2.) zavedení vyššího rozmezí.

Metodika: C_{\min} byly analyzovány u 4217 vzorků od 912 dospělých pacientů (587 mužů). Pacienti byli rozděleni podle sérového kreatininu při 1. kontrole: I. normální funkce, II. zhoršená funkce (ženy > 90 $\mu\text{mol/l}$, muži > 105 $\mu\text{mol/l}$), III. špatná funkce ledvin $> 265,2$ $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl). Nefrotoxicita = vzestup o 0,5 mg/dl nebo 50% (u skupin I, II) nebo > 1 mg/dl (u skupiny III). Byly porovnány 1. C_{\min} v den nefrotoxicity v obou obdobích, 2. maximální C_{\min} před rozvojem nefrotoxicity (In, IIn, IIIn) s hodnotami během prvních 18 dnů u pacientů bez nefrotoxicity (I, II, III). Výsledky prezentovány jako průměr \pm SD. Statistika: Mann-Whitney test.

Výsledky: 1. Výskyt nefrotoxicity byl v obou obdobích obdobný – 14% a 16% pacientů (NS). C_{\min} byla v den nefrotoxicity vyšší v 2. období: 1. období (In/IIn/IIIn): 22,8 \pm 9,8/22,6 \pm 6,8/21,6 \pm 10,4 vs 2. období: 27,5 \pm 11,4*/22,8 \pm 8,5/28,5 \pm 8,2 mg/l, * $p < 0,05$.

2. Maximální hodnoty C_{\min} byly vyšší u pacientů s nefrotoxicitou: (In/IIn/IIIn): 33,8 \pm 16,3**/28,2 \pm 9,2**/33,4 \pm 14,3 vs (I/II/III): 19,0 \pm 8,4/24,7 \pm 13,5/29,6 \pm 20,4 mg/l, ** $p < 0,001$.

Závěr: Vyšší terap. rozmezí nevedlo k vyšší incidenci nefrotoxicity. Je potřeba se vyvarovat C_{\min} nad 20 mg/l.

LITERATURA

1. Rybak MJ, et al. *Pharmacotherapy* 2020;40:363-367.

Problematika stanovení kolistinu a CMS

Kubíčková Vendula¹, Soukop Jan¹, Rychlíčková Jitka^{2,3}

¹Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Polymyxin E, známý jako kolistin, je úzkospektré baktericidní antibiotikum ze skupiny lipopeptidů, účinné proti gram-negativním patogenům. V klinické praxi je podáván ve formě proléčiva jako kolistin methansulfonát (CMS), který se spontánně hydrolyzuje na vlastní kolistin. Stabilita CMS je závislá na mnoha faktorech jako je koncentrace, pH, teplota i složení nosného roztoku. Kvantifikace CMS je založena na nepřímém stanovení, které je zatíženo několika problémy. Správné a přesné měření koncentrace kolistinu a CMS u pacientů má význam pro nalezení optimálního dávkovacího režimu snižujícího toxicitu léčiva a přispívá k pochopení stability a farmakokinetiky léčiva i proléčiva. Cílem tohoto sdělení je upozornit na jednotlivé rizikové momenty stanovení kolistinu a jeho proléčiva pomocí metody LC-MS.

Intoxikace léky u dětí

Matalová Petra¹, Buchta Michal¹, Drietomská Vendula¹, Špičáková Alena¹, Wawruch Martin², Ondra Peter³, Urbánek Karel¹

¹Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav farmakologie a klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

³Ústav soudního lékařství a medicínského práva Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Úvod: Intoxikace léky patří mezi nejčastější příčiny otrav u dětí. Jedná se o závažný stav, který může ohrozit život dítěte. Přestože jim lze snadno předcházet, povědomí o správném zacházení a bezpečném skladování léčiv mimo dosah dětí není mezi širokou veřejností dostatečně rozšířené. Pro děti mohou být nebezpečné i poměrně malé dávky běžných léčiv.

Cíl studie: Cílem práce bylo vyhodnotit intoxikace, které byly příčinou hospitalizace dětských pacientů ve FN Olomouc v letech 2010–2019. Dále determinovat nejčastěji zastoupená léčiva a lékové skupiny, ke kterým mají děti přístup, rozlišit náhodné intoxikace od suicidálních pokusů a vyhodnotit demografické ukazatele daného vzorku dětské populace.

Metodika: U pacientů mladších 19 let přijatých k hospitalizaci pro otravu léky v období od 1. ledna 2010 do 31. prosince 2019 byla vyhodnocena zdravotnická dokumentace a toxikologické výsledky.

Výsledky: Za dané období bylo ve FN Olomouc hospitalizováno 162 případů suspektních lékových intoxikací dětí. Z nich bylo zaznamenáno 108 případů u dívek a 54 u chlapců (67 % a 33 %). V 16 případech (9,9 %) se jednalo o těžší intoxikaci vyžadující delší následnou intenzivní péči. Většina otrav byla pozorována u dětí v batolecím věku (65; 40,1 %). Průměrný věk pacientů byl 7,2 let.

Ve většině případů (118; 72,8 %) se jednalo o náhodnou intoxikaci, ve 110 případech vlastním zaviněním dítěte a v 6 léčebném omylem rodiče. Intoxikace se suicidálními úmysly byla pozorována ve 44 případech (27,2 %), vyšší výskyt suicidálních pokusů byl u dívek. Opakovaná intoxikace byla zaznamenána pouze ve 3 případech. Ve 154 případech (95,1 %) byly léky užity cestou per os, a to nejčastěji ve formě tablet.

Z hlediska lékové skupiny se nejčastěji jednalo o analgetika (61; 37,7 %), nejčastěji užitým lékem byl paracetamol (28; 23 %). Průměrná doba hospitalizace činila 2,47 dne. Nejdéle hospitalizace trvala 17 dní, nejkratší pak půl dne.

Závěr: Za posledních 10 let lze pozorovat setrvalý trend vzrůstu případů intoxikací léky u dětí s maximální výchylkou v roce 2012 danou neobvyklým nárůstem suicidálních pokusů. Tento typ otrav je sice vážným, ale zároveň snadno preventabilním problémem. Důležitá je osvěta veřejnosti o bezpečném uchování léčiv mimo dosah dětí, nejlépe pak na uzavřeném, výše položeném místě. Majoritně se však nejedná o intoxikace vyžadující intenzivní péči.

Dedikace: IGA_LF_2023_004.

Terapeutické monitorování natalizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou

Moškořová Denisa^{1,2}, Kořístková Blanka^{1,2}, Hradílek Pavel^{3,4}, Matlak Patrik^{1,2}, Brozmanová Hana^{1,2}, Kacířová Ivana^{1,2}, Grundmann Milan^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, FN Ostrava

³Neurologická klinika, FN Ostrava

⁴Katedra klinických neurověd, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod: Natalizumab (NTZ) je monoklonální protilátka používaná v terapii roztroušené sklerózy.

Cíl studie: Pilotní studie vztahu mezi sérovou koncentrací (NSC) a dávkovacím intervalem, způsobem podání a klinickým stavem pro zavedení rutinního terapeutického monitorování.

Metodika: 92 pacientům (74 žen) bylo podáváno 300 mg NTZ i.v. nebo s.c., co 4 týdny nebo co 6 týdnů. NSC stanovena LC-MS-MS.

Výsledky: Lineární regresní analýza našla korelaci mezi NSC a

- 1) povrchem těla (BSA), dnem po podání (DP), dávkovacím intervalem (DI) a způsobem aplikace (ZP): $NSC [mg/L] = 155,7 - 70,42 * BSA - 1,94 * DP + 8,77 * DI - 15,27 * ZP$ [SC = 1, IV = 0]; adjust. $R^2 = 0,65$, $p < 0,0001$.
- 2) periferními neutrofily (diferenciál – NEUD, absolutní počet – NEUA) a leukocyty (LEU): $NEUD = 56,38 - 0,112 * NSC - 0,021 * DP$; adjust. $R^2 = 0,12$; $p < 0,002$. $NEUA = 5,57 - 0,019 * NSC - 0,033 * DP$; adjust. $R^2 = 0,11$; $p < 0,002$. $LEU = 11,35 - 0,028 * NSC - 0,066 * DP$; adjust. $R^2 = 0,05$; $p < 0,05$.
- 3) Nenalezen vztah s věkem, pohlavím, délkou terapie, periferními lymfocyty, basofily, eozinofily, erytrocyty, EDSS.

Závěr: NSC jsou ovlivněny dnem po aplikaci, dávkovacím intervalem, způsobem podání a BSA. Slabá, ale významná inverzní korelace byla prokázána mezi NSC a diferenciálním i absolutní počtem periferních neutrofilů a počtem leukocytů.

Analýza úprav dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Očovská Zuzana¹, Procházková Jana¹, Maříková Martina¹, Vlček Jiří¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl studie: U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) dochází ke snížení exkrece některých léčiv. Cílem studie je posoudit nutnost a vhodnost úprav dávkování léčiv u pacientů s CKD.

Metodika: Tato studie představuje podstudii naší předchozí průřezové studie, ve které byl hodnocen podíl lékových problémů na neplánovaných hospitalizacích ve Fakultní Nemocnici Hradec Králové. Tato podstudie se zaměřila na pacienty s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min. Nutnost a vhodnost úprav dávkování léčiv byla hodnocena pomocí Souhrnu charakteristik produktu (SmPC).

Výsledky: Z celkového počtu 375 pacientů s CKD bylo u 59 % pacientů předepsáno alespoň jedno léčivo, u kterého byla podle SmPC nutná úprava dávkování vzhledem k funkci ledvin. Z těchto pacientů mělo 51 % předepsáno alespoň jedno léčivo s nevhodným dávkováním. Prevalence nevhodného dávkování byla 30 % (95 % CI 25–35). Nejčastějším léčivem s nevhodným dávkováním byl perindopril, následovaný fenofibrátem, metforminem a ramipilem.

Závěr: Téměř třetina pacientů s CKD, kteří byli přijati k hospitalizaci, měla předepsáno alespoň jedno léčivo s nevhodnými dávkováním podle explicitních kritérií. Nicméně je třeba zohlednit i implicitní faktory, jako jsou cíle léčby, strategie léčby a vhodnost alternativní léčby a možnost využití nástrojů minimalizace rizik (např. monitorování).

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 665).

Preskripce antibiotik u všeobecných praktických lékařů

Prokeš Michal¹, Žemličková Helena^{2,3}, Wagner Ladislav⁴, Prokeš Jiří⁵

¹DrugAgency, a. s.

²Státní zdravotní ústav

³Ústav mikrobiologie 3. LF UK, FNKV a SZÚ

⁴Kancelář zdravotního pojištění

⁵Sdružení praktických lékařů ČR

Poskytování rozborů preskripce předepisujících lékařů jim poskytuje zpětnou vazbu a může je i motivovat k lepší compliance s doporučenými postupy. Tato přednáška navazuje na sdělení Indikátory správné preskripce ATB z roku 2020, ve kterém byly prezentovány rozborů preskripce podle poměrných indikátorů správné preskripce všeobecných praktických lékařů (SVL) na úrovni okresů. V této studii u 51 vybraných SVL byl u každého

z nich Kanceláři zdravotního pojištění proveden matematický rozbor preskripce pro rok 2019, preskripce byla následně zhodnocena autory tohoto sdělení a písemnou formou byli lékaři vhodným způsobem upozorněni na možné nedostatky. V naší prezentaci předkládáme hodnoty jednotlivých indikátorů kvality u VPL a u vybraných lékařů i celkový rozbor, který zahrnuje podíly jednotlivých skupin ATB na jejich celkové preskripci. Podle očekávání byly mezi lékaři značné rozdíly v preskripci penicilinů s úzkým spektrem (od nulové preskripce až po 35 % podíl na celkové preskripci ATB), chráněných penicilinů, cefalosporinů a makrolidů. U fluorochinolonů, které mají být v ambulantní praxi předepisovány velice zřídka, byla jejich preskripce zpravidla nízká, ale u jednoho lékaře přesáhla 10 %. Podobná metoda by mohla být s výhodou uplatněna i v současnosti, kdy je volba ATB ztížena nedostatkem některých ATB na našem trhu, neboť mezi náhradními ATB jsou často předepisovány nejen makrolidy, ale i cefalosporiny.

Tato studie byla finančně podpořena Norskými fondy.

Studie COL-ECMO2022 a další zkušenosti s TDM kolistinu

Rychlíčková Jitka^{1,2}, Suk Pavel^{2,3}, Kubíčková Vendula⁴, Urbánek Karel⁴

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Kolistin se s narůstající antimikrobiální rezistencí opět stává relevantní terapeutickou alternativou. Jedná se ale o léčivo s úzkým terapeutickým oknem, zatížené významnou inter- a intraindividuální variabilitou potencovanou faktem, že je kolistin podáván ve formě inaktivního proléčiva, které se neenzymaticky přeměňuje na vlastní účinnou látku. Proléčivo má navíc zcela odlišnou farmakokinetiku.

Kolistin patří mezi antibiotika s efektem závislým na ploše pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC), kdy cílovou je hodnota AUC v ustáleném stavu ($AUC_{SS,24h}$) přibližně $50 \text{ mg} \times \text{h/l}$. Spolehlivý odhad AUC při známé vysoké variabilitě jak léčené populace pacientů, tak i samotného produktu vyžaduje frekventní odběry a konstrukci individuálních křivek.

V rámci sdělení bude prezentován koncept terapeutického monitorování kolistinu jednak implementovaný v pilotním sledování vlivu extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) na plazmatické koncentrace kolistinu, jednak využitý v navazující studii COL-ECMO2022.

Studie COL-ECMO je prospektivní, nerandomizovaná, monocentrická, farmakokinetická studie fáze IV designovaná pro zhodnocení vlivu ECMO na farmakokinetiku kolistinu. Studie byla schválena Etickou komisí FN u sv. Anny v Brně. Identifikátory studie: EudraCT Number: 2022-000291-19; ClinicalTrials.gov: NCT05542446. Studie byla zahájena 1. 10. 2022 a aktuálně probíhá nábor pacientů.

Dedikace:

Vývoj metody pro stanovení kolistinu v plazmě byl podpořen grantem Verification of colistin adsorption on the ECMO circuit (DSGC-2021-0179) v rámci projektu OP VVV „Zkvalitnění schémat Doktorské studentské grantové soutěže a jejich pilotní implementace“, reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016713.

Některé činnosti spojené s přípravou studie probíhaly ve spolupráci s LF MU prostřednictvím projektu CZECRIN (LM2023049), podpořeného ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT. Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826)

Klinická farmakologie JAK-inhibitorů se zaměřením na revmatologii

Suchý David

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

JAK inhibitory jsou syntetické malé molekuly, jež mají výrazný protizánětlivý a imunosupresivní účinek, který je odlišný od biologických léků. Působí intracelulárně a blokují signální transdukcí širšího spektra prozánětlivých cytokinů. V klinické praxi jsou již inhibitor JAK1 a JAK3 tofacitinib a inhibitor JAK1 a JAK2 baricitinib a v současné době je uváděn do praxe selektivní inhibitor JAK1 upadacitinib. V klinickém vývoji jsou pak další inhibitory JAK 2. generace. V klinických studiích prokázaly inhibitory JAK rychlý a robustní protizánětlivý účinek, srovnatelný s biologickými léky. Ve dvou studiích v indikaci RA byly inhibitory JAK účinnější než anti-TNF lék (adalimumab). Proběhly klinické studie s JAK i jsou uváděny do praxe i v dalších indikacích (axiální spondyloartritida, psoriatická artritida) a v indikacích mimo revmatologii. Mezi jednotlivými zástupci jsou rozdíly v selektivitě vůči JAK, ve farmakokinetice i metabolismu. Profil nežádoucích účinků se blíží biologickým lékům. Častější je výskyt infekcí herpes zoster, a proto se doporučuje profylaktické očkování, nejlépe neživou vakcínou. Dalším řídkým, ale závažným nežádoucím účinkem může být výskyt hluboké žilní trombózy a následné embolie a vyšší riziko závažných kardiovaskulárních příhod ve FDA iniciované studii ORAL-SURVEILLANCE s tofacitinibem. Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky doporučil omezení

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

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

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

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

¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

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

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

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

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

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

Význam farmakokinetiky monoklonálních protilátek v léčbě roztroušené sklerózy

Vojtová Vladimíra¹, Kmoníčková Eva¹

¹Ústav farmakologie 2. LF, Univerzita Karlova, Praha

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

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

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

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

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

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

