

SLOVENSKÁ SPOLOČNOSŤ KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE, o. z. SLS
SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA V BRATISLAVE
Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie
Ústav zdravotníckej etiky FOaZOŠ
UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE – LEKÁRSKA FAKULTA
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
ASOCIÁCIA NA OCHRANU PRÁV PACIENTOV V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

28. KONFERENCIA KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE

Klinická farmakológia a zabezpečenie racionálnej farmakoterapie v dnešnom zdravotníctve



23. októbra 2018 (Utorok)

MZ SR (Limbová 2, 1. p.), Bratislava – Kramáre

ABSTRAKTY

Panel 1

Klinická farmakológia a zabezpečenie racionálnej farmakoterapie v zdravotnej starostlivosti dnes

ÚVODNÉ SLOVO

J. Glasa – ÚFKEF a ÚZE SZU a SSKF SLS, Bratislava

Klinická farmakológia je interdisciplinárny medicínsky odbor, ktorého hlavnou úlohou a náplňou je tvorba, hodnotenie, integrovanie a využitie poznatkov o pôsobení liečiv na ľudský organizmus v zdraví a v chorobe s cieľom zabezpečenia racionálnej farmakoterapie. Predstavuje a využíva súbor vedomostí a znalostí klinicko-farmakologickej expertízy, ktorá je nevyhnutným základom a odbornou garanciou pre tvorbu a realizáciu racionálnej štátnej liekovej politiky na všetkých úrovniach jej riadenia a realizácie. Dlhodobé problémy v tejto oblasti v Slovenskej republike i v medzinárodnom kontexte poukazujú na nevyhnutnosť dôslednej a urýchlenej implementácie odboru klinická farmakológia v systéme zdravotnej starostlivosti, čo by malo byť predmetom a náplňou adresnej štátnej objednávky. Bez potrebnej politickej a zdravotno-organizačnej podpory zo strany regulátora štátnej zdravotnej a liekovej politiky (MZ SR, NR SR), ako aj zo strany inštitucionálnych „platiteľov“ zdravotnej starostlivosti (najmä zdravotné poisťovne), je ďalšia existencia a adekvátne využitie unikátneho a na prax orientovaného „know-how“ odboru v zabezpečení racionálnej – teda účinnej, bezpečnej a ekonomicky prospešnej – farmakoterapie v systéme zdravotnej starostlivosti dnes nemysliteľné.

KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA A RACIONÁLNA FARMAKOTERAPIA V SYSTÉME ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI

Š. Laššán – PK UNB, Bratislava – Ružinov

KATALÓG VÝKONOV – ODBOR KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA

E. Vivodová – OKZV MZ SR, Bratislava

LIEČBA „OF LABEL“ – AKTUÁLNE OTÁZKY VO VZŤAHU K RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPII

J. Glasa – ÚFKEF a ÚZE SZU a SSKF SLS, Bratislava

Medikamentózna liečba s využitím liekov, ktoré na danom území neboli pre použitie v určitej medicínskej indikácii registrované (tzv. liečba „off label“ – „mimo označenia“) predstavuje závažný medicínsky, právny, etický aj zdravotnícko-organizačný a zdravotnícko-ekonomický problém. Náplňou prednášky budú aktuálne otázky tejto problematiky vo vzťahu k zabezpečeniu realizácie racionálnej farmakoterapie v podmienkach Slovenskej republiky.

Panel 2

Inovatívna farmakoterapia 2018

KLINICKÁ GENETIKA ALKAPTONÚRIE – NOVŠIE POZNATKY

A. Zaťková – BMC SAV, Bratislava

Alkaptonúria (AKU) je geneticky podmienená deficiencia dioxygenázy kyseliny homogentízovej (HGD), enzýmu zapojeného do metabolizmu tyrozínu a fenylalanínu. Mutácie v géne pre *HGD*, ktorý sa nachádza na dlhom ramienku chromozómu 3 (3q21.23), takto vedú k akumulácii kyseliny homogentízovej (HGA) v tele. Oxidáciou HGA vzniká polymérny pigment, ktorý spôsobuje postupne zmeny spojivového tkaniva označované ako ochronóza. Dochádza k multisystémovému poškodeniu, v ktorom dominuje predčasná ťažká artritída. Prvým príznakom ochorenia je tmavý moč v dôsledku

prítomnosti HGA, ktorý je pozorovateľný už u novorodencov. Vo veku 25 rokov začínajú obyčajne prvé bolesti chrbta a kĺbov. AKU momentálne nie je liečiteľná, neexistuje ani účinná paliatívna terapia. Pacientom často postupne nahradia viaceré kĺby. Od novembra 2012 prebieha klinická štúdia SONIA2 financovaná z projektu DevelopAKUre 7RP, ktorej cieľom je overiť efektivitu a bezpečnosť nitizinónu pre AKU, ktorý znižuje hladinu HGA v moči a krvi.

Kompletná dĺžka nukleotidovej sekvencie *HGD* génu je približne 54 kbp. Kódujúcu časť tvorí 14 exónov, ktoré determinujú syntézu proteínového monoméru tvoreného 445 aminokyselinami. Funkčný HGD enzým tvorí 6 takýchto monomérov usporiadaných pomocou siete nekovalentných interakcií do komplexnej štruktúry - diméru trimérov. V nami etablovanej databáze *HGD* mutácií evidujeme k dnešnému dňu 208 variantov *HGD* génu identifikovaných u približne 470 AKU pacientov z celého sveta (<http://hgddatabase.cvtisr.sk/>). Takmer 70% z nich tvoria mutácie meniace zmysel (tzv. missense mutácie), ktoré narúšajú aktivitu enzýmu buď na úrovni poškodenia aktívneho miesta enzýmu, prípadne destabilizujú formovanie monoméru, či bránia formovaniu hexaméru skrze nekovalentné interakcie monomérov. Funkčné štúdie ukázali, že niektoré mutácie vedú ku kompletnej inaktivácii enzýmu, iné len znižujú jeho aktivitu. Toto viedlo k predpokladu, že môže existovať korelácia medzi typom mutácie a závažnosťou či vekom nástupu ochorenia, ktoré boli pozorované.

V rámci štúdie SONIA2 sme porovnávali hladiny HGA v moči a v sére, ako aj niektoré ďalšie symptómy AKU u pacientov nesúcich 3 najčastejšie mutácie G161R, M368V a A122V, u ktorých bola dokázaná aktivita zodpovedajúca 1%, 34% a 31% normálneho enzýmu. Niektoré výsledky budú prezentované počas prezentácie.

Venovali sme sa tiež predikciám efektu jednotlivých DNA variantov na štruktúru a funkciu HGD proteínu a jeho možnú reziduálnu aktivitu, čo môže mať význam pre vývoj nových možných liečebných stratégií. V prípade vhodných mutácií by sa napríklad na úplnú alebo čiastočnú záchranu enzýmovej aktivity mohli použiť malé molekuly na podporu štrukturálnej stability.

ALKAPTONÚRIA – NOVÁ INDIKÁCIA NITIZINÓNU? INOVATÍVNA FARMAKOTERAPIA ZRIEDKAVEJ CHOROBY

H. Glasová – ÚFKEF LF SZU, Bratislava

POKROKY V LIEČBE HODGKINOVHO LYMFÓMU

M. Ladická – Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ, Bratislava

Hodgkinov lymfóm (HL) je B-bunkové lymfoproliferatívne ochorenie s malým zastúpením nádorových buniek v nádore a bohatou reaktívnou zápalovou infiltráciou. V liečbe novodiagnostikovaných pacientov s HL sa podáva chemoterapia (CHT), ktorej počet cyklov závisí od iničiálneho štádia HL. Rádioterapia (RAT) je spravidla indikovaná pri nižších klinických štádiách. V súčasnosti je iničiálne aplikovaná liečba spojená s relatívne nízkou toxicitou. Štandardnou záchranou liečbou u pacientov s refraktérnym alebo relabovaným (R/R) HL je vysokodávkovaná chemoterapia s transplantáciou autológnych kmeňových buniek (HD CHT s autoTKB). Takto sa dosiahne vyliečenie u 30-50% pacientov. Prognóza pacientov, ktorí majú aktívne ochorenie i po HD CHT s autoTKB je nepriaznivá. Prínosom sú nové lieky, ktoré boli schválené pre liečbu pacientov s R/R HL. Pre Hodgkinove a Reed-Sternbergovej (HRS) bunky, ktoré sú prítomné v tumore, je charakteristická expresia receptora CD30, ktorý sa nachádza na ich povrchu. Monoklonová anti-CD30 protilátka brentuximab vedotín (BV) s naviazaným monomethyl auristatínom E (MMAE), antimikrotubulínovým chemoterapeutikom, je prvým novým liekom v liečbe HL v poslednom desaťročí. V štúdií fázy II liečby R/R HL brentuximab vedotínom bola celková miera odpovedí (RR) 75% a počet kompletných remisíí (KR) bol 34%. Tieto výsledky boli dostatočne presvedčivé na schválenie BV na liečbu R/R HL. Rozšírenou indikáciou pre BV je jeho podávanie v rámci konsolidačnej liečby u pacientov s rizikovými faktormi po HD CHT s autoTKB. Najvýznamnejšou toxicitou BV je periférna neuropatia, ktorej výskyt a intenzita sa zvyšuje s počtom aplikovaných cyklov BV. Redukcia a ukončenie liečby BV vedie k zmierneniu neuropatie resp. až k úplnej úprave stavu. Z hematologickej toxicity sa

najčastejšie vyskytuje neutropénia. Ďalšou skupinou liekov, ktorá zlepšila prognózu pacientov s R/R HL sú inhibitory kontrolných imunitných bodov „immune checkpoints“. Na povrchu HRS buniek ako aj na bunkách nádorového mikroprostredia je vysoká expresia ligandov PDL1 a PDL2. Nivolumab a pembrolizumab sú humánne anti-PD1 protilátky, ktoré zaisťujú „zviditeľnenie“ nádorových buniek pre imunitné bunky a to cestou väzby PDL1 a PDL2 (na nádore) s PD1, ktorý je prítomný na povrchu T bunkových lymfocytov. U ťažko predliečených pacientov s R/R HL bola RR 69-87%, z toho dosiahlo 17-22% pacientov KR. Pre tieto lieky sú typické nežiaduce autoimunitné reakcie, akými sú endokrinopatia, hnačky, dermatitída, pneumonitída, nefritída či hepatitída. V liečbe autoimunitnej toxicity sa najčastejšie používajú kortikosteroidy. Vyskytnúť sa môžu byť aj nežiaduce reakcie počas podávania infúzie.

Nové lieky prinášajú lepšiu prognózu pre ťažko predliečených pacientov s R/R HL. Zároveň prinášajú so sebou aj nové výzvy v podobe včasného diagnostikovania a následnej liečby poliekovej toxicity. V blízkej, či vzdialenej budúcnosti očakávame zmenu konceptu liečby pacientov s vysokorizikovým novo diagnostikovaným HL resp. pacientov s R/R HL.

KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV SO ZAMERANÍM NA DETSKÝ VEK

V. Kákošová¹, K. Brennerová², L. Podracká² – ¹Národný ústav detských chorôb, Nemocničná lekáreň, ²Národný ústav detských chorôb, Detská klinika, Bratislava

Úvod. Klinické skúšanie (KS) produktov a liekov u detí je v porovnaní s dospelou populáciou podstatne náročnejšie. Testovanie liekov na deťoch je niekedy celospoločensky vnímané ako neetické a nemorálne. Zároveň sa však očakáva, že liek predpísaný dieťaťu spĺňa všetky predpoklady bezpečnosti a účinnosti. Aj nedostatok klinických štúdií u detí má za následok nedostatok informácií o indikáciách, dávkovaní liekov, vhodnej liekovej forme a aplikačnej ceste vo vzťahu k jednotlivým podskupinám detskej populácie. Najzraniteľnejšia časť populácie je takto v konečnom dôsledku vystavovaná značnému riziku, ktoré môže viesť k častejšiemu výskytu nežiaducich účinkov liekov, alebo na druhej strane k poddávkovaniu a neúčinnosti liečby u detí.

Metodika. Klinické skúšanie liekov v detskom veku má viaceré vecné a metodologické špecifiká, ktoré sa odrážajú aj v etickej problematike a hodnotení akceptability daného protokolu etickou komisiou. Detský organizmus vykazuje početné fyziologické aj patologické odlišnosti, ktoré sa pomerne rýchlo menia v čase. Preto sa nepochybuje o potrebe špecifických KS, ktoré nemožno z uvedených dôvodov vykonať u dospelých. Deti nie sú schopné poskytnúť legálne platný informovaný súhlas, vždy je potrebné získať súhlas zákonného zástupcu/zástupcov. Pred zaradením dieťaťa do KS je však vždy nevyhnutné získať aj jeho primeraný súhlas s účasťou vo výskume, a to poskytnutím potrebných informácií spôsobom, ktorý je primeraný rozumovej vyspelosti dieťaťa. Tieto odlišnosti majú podstatný vplyv aj na dizajn, hodnotenie KS, výber kontrolnej skupiny a lieku – „komparátora“. Vždy je potrebné rešpektovať požiadavku minimalizácie bolesti, dyskomfortu, obáv či strachu dieťaťa a jeho separácie od rodičov, najmä od matky. Špeciálna pozornosť pri týchto metodologických a etických otázkach sa vyžaduje v perinatálnom a neonatálnom období dieťaťa, pre jeho zvýšenú zraniteľnosť.

Výsledky. Presentované budú prehľady KS, ktoré sa doposiaľ uskutočnili u detských pacientov v Detskej fakultnej nemocnici v Bratislave, resp. v Národnom ústave detských chorôb, na klinikách v spolupráci s klinickým farmaceutom, nemocničnou lekárnou, realizované boli rôzne fázy klinického skúšania a typy ochorení. Bližšie bude prezentovaná aj *Štúdia B21CS*, multicentrické, otvorené, non-inferioritné, sekvenčné klinické skúšanie zameraná na hodnotenie účinnosti, bezpečnosti, znášanlivosti a prijateľnosti produktu ADV7103 v porovnaní so štandardnou liečbou u pacientov s renálnou tubulárnou acidózou – distálny typ, v.s. hereditárny typ.

Záver. Databáza Európskej únie, týkajúca sa klinického skúšania (EudraCT) je sprístupnená prostredníctvom verejnej webovej lokality www.clinicaltrialregister.eu. Je pozitívne, že sa významne zvýšil počet účastníkov pediatrických štúdií, najmä vo vekovej skupine 0 až 23 mesiacov, ktorí pred rokom 2008 obvykle neboli predmetom klinického skúšania.

Panel 3

Kardiovaskulárny systém – poznatky z experimentálnych a klinických štúdií

Ca²⁺-DEPENDENTNÉ Cl⁻ KANÁLY V HYPERTENZII A POČAS STARNUTIA

S. Líšková¹, M. Petrová¹, J. Zicha², V. Kristová¹ – ¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika; ²Fyziologický ústav, Akadémie vied Českej republiky, Praha, Česká Republika

Ca²⁺-dependetné Cl⁻ kanály sa podieľajú na kontrakcii hladko svalových buniek a zúčastňujú sa aj noradrenálnom vyvolanej kontrakcii (1). Ca²⁺-dependetné Cl⁻ kanály sú dôležité aj v ďalších procesoch ako je modulácia intracelulárneho pH, či modulácia expresie proteínu napäťovo závislých Ca²⁺ kanálov (2). Počas starnutia dochádza k patologickým zmenám a vek je dôležitý rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení, ako sú hypertenzia, infarkt myokardu, etc. Je dôležité pochopiť zmeny v cievnej reaktivite prebiehajúce počas ontogenetického vývinu a prepojiť tieto zmeny s jednotlivými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Cieľom nášho experimentu bolo stanovenie podielu Ca²⁺-dependentných Cl⁻ kanálov v noradrenálnom vyvolanej kontrakcii s dôrazom na objasnenie zmien závislých od veku a zmien závislých od hypertenzie. Femorálne artérie s intaktným endotelom izolované z normotenzných Wistar Kyoto potkanov (WKY) starých 6 mesiacov, 12 mesiacov a 20 mesiacov a zo spontánne hypertenzných potkanov (SHR) starých 6 a 12 mesiacov boli merané v drôťkovom myografe. Sledovali sme zmeny noradrenálnom vyvolanej kontrakcie pred a po blokáde Ca²⁺-dependentných Cl⁻ kanálov pomocou indanyloxyacetic acid 94 (IAA). Maximálna kontrakcia vyvolaná noradrenálnom nebola zmenená na cievach izolovaných zo 6 mesiacov ako aj 12 mesiacov starých WKY potkanov, ale bola mierne zvýšená v cievach izolovaných z 20 mesiacov starých WKY potkanov. Femorálne artérie izolované zo spontánne hypertenzných potkanov mali vyššiu noradrenálnom vyvolanú kontrakciu ako cievy z vekovo porovnateľných normotenzných potkanov. Noradrenálnom vyvolaná kontrakcia femorálnych artérií z normotenzných potkanov starých 6 mesiacov bola takmer úplne zablokovaná po podaní inhibítora Ca²⁺-dependentných Cl⁻ kanálov (97 % maximálnej noradrenálnom vyvolanej kontrakcie). Miernejší účinok inhibície Ca²⁺-dependentných Cl⁻ kanálov sme pozorovali na noradrenálnom vyvolanú kontrakciu ciev z rovnako starých hypertenzných potkanov (80 % maximálnej noradrenálnom vyvolanej kontrakcie). Cievy izolované z 12 mesiacov starých WKY a SHR potkanov reagovali po blokáde Ca²⁺-dependentných Cl⁻ kanálov o 90 % resp. 55 % zníženou noradrenálnom vyvolanou kontrakciou. Nepozorovali sme žiadny účinok inhibície Ca²⁺-dependentných Cl⁻ kanálov na noradrenálnom vyvolanú kontrakciu femorálnych artérií z 20 mesiacov starých WKY potkanov. V ontogenetickom vývine rovnako ako aj v hypertenzii dochádza k zníženej odpovedi Ca²⁺-dependentných Cl⁻ kanálov počas noradrenálnom vyvolanej kontrakcie. Tieto výsledky podporujú našu hypotézu, že Ca²⁺-dependetné Cl⁻ kanály sú dôležité pre zachovanie normálnej fyziologickej funkcie v cievnom systéme (1) a preto by mohli byť zahrnuté v prevencii patologických zmien počas ontogenetického vývinu a počas hypertenzie.

Ref.: 1. Liskova S, Petrova M, Karen P, Behuliak M, Zicha J (2014). Contribution of Ca²⁺-dependent Cl⁻ channels to norepinephrine-induced contraction of femoral artery is replaced by increasing EDCF contribution during ageing. *Biomed Res Int.*: 289361. 2. Dam VS, Boedtkjer DM, Nyvad J, Aalkjaer C, Matchkov V (2014). TMEM16A knockdown abrogates two different Ca(2+)-activated Cl(-) currents and contractility of smooth muscle in rat mesenteric small arteries. *Pflugers Arch* 466(7): 1391-409.

POČÍTAČOVÉ MODELOVANIE – MODERNÝ NÁSTROJ NA HODNOTENIE CIEVNEJ REAKTIVITY

R. Vojtko, M. Petrová, L. Dobiaš, V. Kristová – Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta UK Bratislava

Úvod. Tradičné hodnotenie reaktivity perfundovaných arteriálnych segmentov deskriptívnymi metódami dovoľuje z grafických výstupov získaných z analógových záznamníkov stanoviť iba niekoľko základných ukazovateľov kontrakčných a relaxačných odpovedí, takých ako sú amplitúda a plocha pod krivkou, a aj tieto dáta bývajú skreslené subjektívnou nepresnosťou hodnotiteľov. Oproti tomu digitálne zaznamenávanie využívajúce moderný softvér umožňuje počítačovú analýzu vyčísľujúcu širokú zostavu parametrov kontrakčných odpovedí, úplne nedostupných klasickým deskriptívnym metódam.

Ciele. Ako ciele našej štúdie sme si stanovili hodnotenie kontrakčných a relaxačných odpovedí segmentov *a. renalis* fyziologických a diabetických potkanov deskriptívnymi metódami a analýzu kontrakčných odpovedí počítačovým modelovaním s výpočtami kľúčových modelových charakteristík, ako aj určenie modelových typov optimálnych pre aproximáciu zaznamenaných kriviek kontrakcií.

Metódy. Segmenty *a. renalis* pochádzajúce z kontrolnej a diabetickej skupiny potkanov sme podrobili sérii kontrakcií vyvolaných postupne stúpajúcimi bolusovými dávkami noradrenalínu (0,05; 0,1; 0,5; 1; 3; 6; 10 µg) a v stave následnej prekontrakcie záverečnej relaxácii vyvolanej bolusovou dávkou acetylcholínu (20 µg). Po deskriptívnom hodnotení analógových záznamov nasledovalo počítačové modelovanie kontrakčných odpovedí s využitím Levyho metódy a metódy Monte Carlo.

Výsledky a diskusia. Relaxačné odpovede segmentov sa v diabetickej skupine oproti kontrolám jasne oslabili. Deskriptívne hodnotenie kontrakčných odpovedí neodhalilo žiadne významné rozdiely medzi skupinami ani pri jednej použitej dávke noradrenalínu. Na druhej strane, softvérové modelovanie týchto odpovedí umožňuje výpočty ich charakteristických parametrov, ako sú cievná senzitivita, stredný čas vazokonstriktickej odpovede a rýchlostná konštanta relaxácie. Pri každom jednom z nich naša štúdia preukázala najmenej jeden významný rozdiel medzi kontrolnou a diabetickou skupinou zvierat. Akaikeho informačné kritériá naznačujú ako najvhodnejšie modelové typy 1-3, 1-4, 2-4 a 3-5.

Naše výsledky a štúdie s podobným zameraním predstavujú počítačové modelovanie ako sľubný nástroj na skúmanie detailných odchýlok cievej reaktivity vyvolaných rôznymi patogenézami, nezistiteľných rutinnými deskriptívnymi metódami.

Táto práca bola podporená grantom VEGA MŠ 1/0112/17.

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY – DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN PATIENTS WITH A FAMILIARY FORM

Hypertrofická kardiomyopatia - diferenciálna diagnostika a terapeutický manažment u pacientov s familiárnou formou

K. Hudecová¹, R. Gardlík², M. Bernadič², I. Šimková³ – ¹Department of Pharmacology, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava, ²Department of Pathophysiology, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava, ³Department of Cardiology, Slovak Medical University and National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava

Purpose. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant inherited disease of the myocardium caused by mutations encoding sarcomeric proteins. Sudden cardiac death which can be the first manifestation of the disease is the most serious complication. The most common types of mutations were found in genes for *Myosin Heavy Chains (MHC)*, *Myosin Binding Protein C (MYBPC3)* and *troponin T (TNNT)*. Mutations in the gene encoding cardiac *troponin T* are generally considered to cause worse prognosis. It is supposed that significant cardiomyocytes disorganisation in the absence of marked hypertrophy could be the pathological substrate for sudden cardiac death.

Methods. We prospectively examined three families (7 members) where at least one member was HCM patient. DNA from all members was extracted from whole blood samples using a commercial DNA extraction kit. Exon 9 from the locus *TNNT2* and exon 26 from the locus *MYBPC3* were sequenced. We found heterozygous (4/7) and homozygous (3/7) genotype 318CtoT (cytosine to thymine substitution at position 318) and heterozygous genotype 2544CtoT (cytosine to thymine substitution at position 2544) in one patient. The aim of the study was to evaluate the phenotype and therapeutic strategy in homozygous and heterozygous mutations carriers in HCM patients and their first-degree relatives.

Results. In family A, HCM patient was homozygote for *TNNT2* mutation and heterozygote for *MYBPC3* mutation and was implanted a cardioverter-defibrillator (ICD) in primary prevention of sudden cardiac death whereas the first-degree relative was *TNNT2* heterozygote without HCM but he was implanted a cardiostimulator for atrial fibrillation and another member was healthy *TNNT2* heterozygote. In family B, both members were *TNNT2* heterozygotes, the first-degree relative was healthy and HCM patient was

treated pharmacologically. In family C, we found *TNNT2* homozygous mutation carriers and both members were HCM patients, one of them was ICD implanted.

Conclusion. The study results show that *TNNT2* homozygotes in affected families are threatened with a worse prognosis - the higher risk of sudden cardiac death in comparison with heterozygous mutation carriers. However, this is a pilot study, further follow-up studies for the prognostic value of genotype-phenotype correlation in *TNNT2* mutation carriers in members with familiar form of HCM are necessary.

VYSOKÉ DÁVKY STATINŮ ANO ČI NE?

Z. Paluch, Š. Alušík – ÚF 2. LF UK, Praha

KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA LIEKMI INDUKOVANEJ MYOTOXICITY

J. Tisoňová, M. Laššánová, M. Kriška – Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK Bratislava

Včas rozpoznané, liekmi indukované svalové poškodenie býva zväčša reverzibilné. Pokiaľ príčinný liek nie je rozpoznaný a expozícia noxe pretrváva, môže dôjsť k závažnému poškodeniu svalu a invalidizácii pacienta. Preto u každého pacienta s príznakmi myopatie je potrebné vylúčenie iatrogénneho poškodenia. Klinické prejavy toxických myopatií sú rôzne, od asymptomatickej hyper CK-émie (CK – kreatínkináza) až po ťažkú svalovú slabosť s trofickými zmenami, myoglobinúriou a svalovú nekrózu. K potenciálne myotoxickým liečivám patria napríklad statíny, fibráty, kortikoidy, labetalol, lítium, penicilamín, periférne myorelaxanciá, zidovudín, vorikonazol a iné. Zo všetkých myotoxických liečiv sú v popredí statíny, ktoré sa jednak veľmi často používajú v klinickej praxi a vyznačujú pomerne vysokou incidenciou myotoxického poškodenia s viacerými možnými patofyziologickými mechanizmami jeho vzniku.

V praxi, pokiaľ ide len o ľahšie či minimálne symptómy svalového poškodenia (anamnéza) bez elevácie laboratórnych parametrov (CK, AST, hepatálne enzýmy), je spravidla možné aktuálnu liečbu ponechať. V prípade intolerancie iných statínov sa ukázalo, že väčšina liečených dobre tolerovala rosuvastatín v dávke 5 mg obdeň (nízke dávkovanie). Súčasné pridanie koenzýmu Q nemá z hľadiska EMB dostatočnú oporu v existujúcich dôkazoch. V klinických štúdiách sa nepotvrdil jednoznačný súvis medzi deficitom vitamínu D a zvýšeným rizikom myopatie. V literatúre sa tiež popisujú zriedkavé prípady toxického svalového poškodenia po iných hypolipidemiakách, a tiež po výživových doplnkoch, ktoré obsahujú statíny v minimálnych množstvách.

RÔZNE POHLADY NA ÚLOHY ETICKEJ KOMISIE V PROCESSE HODNOTENIA LIEKOVÉHO RIZIKA

M. Kriška, J. Tisoňová, M. Laššánová – Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK, Bratislava

Úlohou etických komisií je nepochybne aj poskytovanie najlepších zdravotných služieb v prospech pacientov. Etické rozhodnutia pre reálny život nie sú vždy striktné medicínske a napriek faktu, že výučba medicínskej etiky je zahrnutá v náplni štúdiá na lekárskech fakultách, zdravotnícki pracovníci bývajú len zriedka dostatočne kvalifikovaní na rozhodovanie v komplikovaných etických či právnych otázkach. Na druhej strane je očakávanie zo strany pacienta a jeho najbližšieho okolia, že liečba je podložená nielen zodpovedajúcimi vedeckými, ale aj na eticko-právnymi princípmi. Táto požiadavka vyústila do celosvetového zriaďovania etických komisií pri zdravotníckych zariadeniach. Vo väčšine etických komisií na Slovensku býva aspoň jeden z členov odborník so špecializáciou v odbore klinická farmakológia resp. klinická farmácia. Naše pracovisko sa dlhodobo aktívne podieľa na rôznych postgraduálnych edukačných aktivitách v oblasti liekovej bezpečnosti v spolupráci s Farmaceutickou fakultou UK, Slovenskou akadémiou vied a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv.

Panel 4

Racionálna verzus ne-/i-racionálna farmakoterapia dnes

RACIONÁLNA A NE-/I-RACIONÁLNA FARMAKOTERAPIA – ZÁKLADNÉ POJMY

J. Glasa – ÚFKEF a ÚZE SZU a SSKF SLS, Bratislava

Racionálna farmakoterapia v princípe znamená ordinovanie/užívanie „správneho lieku správnemu pacientovi/správnym pacientom, v správnom dávkovaní, v správnom čase, so správnou informáciou pre pacienta a za rozumnú cenu“. Je založená na využití poznatkov a skúseností získaných a využívaných v súlade s princípmi medicíny založenej na dôkazoch (angl. *Evidence Based Medicine – EBM*) resp. vedeckej medicíny. Neracionálna farmakoterapia sa neriadi jedným alebo viacerými z uvedených princíпов (napr. ordinovanie/užívanie zbytočnej, neúčinnnej alebo medicínsky či farmakologicky neodôvodniteľnej farmakoterapie). Iracionálna farmakoterapia je s uvedenými princípmi v rozpore (napr. ordinovanie/užívanie homeopatiík).

HOMEOPATIA

O. Sukeľ – SLeK, Humenné – Bratislava

VYSOKO DÁVKOVANÝ VITAMÍN C

J. Glasa – ÚFKEF a ÚZE SZU a SSKF SLS, Bratislava

Ordinovanie a intravenózne podávanie tzv. vysoko dávkovaného vitamínu C (VDVC) (t.j. 7,5 – 15 g v pomalej intravenóznei infúzii) s terapeutickým úmyslom nemá nateraz oporu v medicínskych či farmakologických poznatkoch a skúsenostiach získaných a využívaných v súlade s princípmi medicíny založenej na dôkazoch (angl. *Evidence Based Medicine – EBM*) resp. vedeckej medicíny.

Dostupné klinické štúdie na podporu medicínskeho prínosu „liečby“ VDVC, ktorý uvádzajú jej propagátori, sú nízkej vedecko-odbornej kvality (metodológia, súbory pacientov, interpretácia výsledkov atď.) a bývajú publikované v periodikách z okruhu tzv. alternatívnej medicíny. V aktuálne platnom SPC prípravku, ktorý je registrovaný v Slovenskej republike, nie je uvedená zrozumiteľná klinická indikácia VDVC. Za medicínsky dokladované možno v súčasnosti považovať nežiaduce účinky „liečby“ VDVC, z ktorých niektoré môžu byť závažné. Pomerne dobre známe sú však jej „komerčné aspekty“.

Podávanie „liečby“ VDVC pacientom so závažnými onkologickými alebo inými závažnými somatickými ochoreniami je osobitne bizarným prípadom potenciálne nebezpečného pseudo-liečiteľského postupu.

LIEKY S ROZUMOM – VÝSLEDKY PRVÉHO ROKU RIEŠENIA PROJEKTU

P. Marčan – AOPP, ReputationN, Bratislava

HODNOTENIE RIZIKA KARDIOMETABOLICKÝCH OCHORENÍ U ZDRAVÝCH ADOLESCENTOV

Z. Gerová – Regionálny úrad verejného zdravotníctva Bratislava

Úvod. V roku 2011 sme prezentovali výskyt obezity u 8% a vysokých hodnôt tlaku krvi u 10% v súbore 1481 žiakov základných škôl mestskej časti Bratislava Petržalka vo veku 6-14 rokov (Gerová et al. 2011). Kumulácia viacerých rizikových faktorov je asociovaná s predčasnou klinickou manifestáciou kardiovaskulárneho ochorenia. Dnes je dokázané, že tento vysoko rizikový stav je latentne prítomný a poznateľný skriningom už v detstve/adolescencii. Informácie o stave kardiometabolického rizika slovenských detí a adolescentov nie sú k dispozícii.

Ciele. Cieľom prierezovej štúdie v rámci projektu "Rešpekt pre zdravie" bolo získať informácie o vybraných rizikových faktoroch kardiometabolických ochorení v súbore zdravých adolescentov - študentov stredných škôl Bratislavského samosprávneho kraja.

Metodika. V roku 2012 sme vykonali prierezový prieskum 122 meraných a dotazníkových údajov na všetkých (n=56) stredných školách Bratislavského samosprávneho kraja. Do analýzy sme zaradili 2767 študentov (1282 chlapcov, 1485 dievčat) vo veku 15-19 rokov, u ktorých boli k dispozícii všetky merané a dotazníkové údaje. V tejto prezentácii hodnotíme : 1. celkové riziko, vyjadrené ako kumulovaný výskyt rizikových faktorov (obezita, hypertenzia, poruchy spektra krvných lipidov, inzulínová rezistencia), 2. špecifická interakcie obezity a jednotlivých rizikových faktorov.

Výsledky. U 41,9% chlapcov a 27,8% dievčat sme zistili prítomnosť jedného a viac rizikových faktorov. Kumuláciu 2 a viac biologických rizikových faktorov sme zistili u 14,6% chlapcov a 5,4% dievčat. **V súbore s normálnou hmotnosťou (n = 1677)** malo jeden a viac biologických rizikových faktorov 27,5% chlapcov a 18,0 % dievčat. Kumulácia 2 faktorov sa zistila u 2,7% chlapcov a 0,7% dievčat, kumulácia viacerých sa nevyskytla. **V súbore obéznych (n = 373)** 68.0% chlapcov a 41,2% dievčat malo popri obezite ešte najmenej jeden t.j. spolu 2 a viac biologických rizikových faktorov. Dva sa vyskytovali u 43,6% chlapcov a 27,7% dievčat, tri u 20,4% chlapcov a 11,5% dievčat a štyri u 4,0% chlapcov a 2,0 % dievčat.

Diskusia. Prinášame prvé komplexné údaje o výskyte kardiometabolického rizika v populácii zdravých slovenských adolescentov. Prezentujeme výskyt celkového rizika, jednotlivých rizikových faktorov a špecifikujeme asociáciu jednotlivých rizikových faktorov s obezitou. Dnes sa stanovenie celkového rizika, vrátane spektra sérových lipidov, na Slovensku univerzálne vykonáva až vo veku 40 rokov. Skrining inzulínovej rezistencie sa nevykonáva.

Záver. 30 rokov výskumu a sledovania trendov rizikových parametrov kardiometabolických ochorení u detí a adolescentov v medzinárodnej literatúre - a tiež naše výsledky - vedú k jednoznačnému záveru, že univerzálny skrining kardiometabolického rizika v populácii adolescentov je hlavným nástrojom primordiálnej a primárnej prevencie chronických ochorení.

Ref.: Gerová Z, Kováčiková H, Wsolová K, Egnerová A. Prehypertensive Parameters in Primary School Children: Petržalka the „Panel“ Suburb of Bratislava. *Conference Proceedings, International Conference on Pre-Hypertension and Cardio Metabolic Syndrome*, Febr. 24 – 27, 2011, Vienna (Austria), 202 pgs, p. 43.

ZMENY VYBRANÝCH UKAZOVATEĽOV VÝŽIVOVÉHO STAVU A CHOROBNOSTI VO VZŤAHU K PREVENTÍVNEJ STAROSTLIVOSTI V PRIMÁRNEJ PRAXI

E. Janeková¹, J. Babjaková¹, L. Argalášová² – ¹In Clinic s.r.o, Bratislava, ²Ústav Hygieny LFUK, Bratislava

Úvod. V projekte sme analyzovali súbor pacientov, ktorí v priebehu 4 rokov (2013 – 2017) navštívili ambulanciu všeobecného lekára z dôvodu preventívnej prehliadky, na ktorú majú nárok jeden raz za 2 roky.

Ciele výskumu, metodika. Vyšetřili a hodnotili sme 120 pacientov vo veku od 20 do 90 rokov. Pacientov sme rozdelili podľa pohlavia a do dvoch vekových kategórií: 20 – 49 a 50 – 90 rokov. Medzi vybrané laboratórne vyšetřenia patrili: glykémia nalačno, kreatinín, kyselina močová, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol a TAG (triacylglyceroly), vitamín D3, vitamín B12 a TSH.

Podrobným osobným dotazníkom sme zisťovali okrem základných osobných údajov aj rôzne údaje o zdravotnom stave vyšetřených pacientov.

Výsledky. Priemerný vek vo vyšetřovanom súbore bol 55,83 rokov (od 20 do 90 rokov). Priemerná hodnota BMI ($27,87 \pm 5,55$) presahovala normu u mužov aj u žien. Priemerná hmotnosť bola 81,31 kg a priemerný obvod pásu 94,82 cm, čo u oboch pohlaví je v pásme centrálnej obezity so zvýšeným zdravotným rizikom. Hodnoty vitamínu D boli síce v pásme deficitu. Po informovaní pacientov o potrebe vitamínu D v organizme došlo k úprave stravovacieho režimu a v mnohých prípadoch aj k jeho substitúcii perorálnymi liekmi v kombinácii vitamínu D a kalcia. Zistené rozdiely takmer všetkých sledovaných parametrov medzi mužmi a ženami boli štatisticky významné. Ženy sú síce obéznejšie podľa BMI, ale centrálna obezita s vyšším kardiovaskulárnym rizikom sa ukázala hlavne pri prepočte WHtR indexu (waist-to-height ratio) u mužov.

Závery. Vzhľadom na výskyt zvýšených hodnôt vyšetrených laboratórnych parametrov a ďalších rizikových faktorov je potrebné venovať v ambulancii všeobecného lekára viac času prevencii, a to aj poskytovaním správnych informácií o vyšetrovaných hodnotách a ich interpretácii.

Valné zhromaždenie členov SSKF SLS

AKTUÁLNE OTÁZKY ODBORU KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA V SR A V EÚ

J. Glasa – ÚFKEF a ÚZE SZU a SSKF SLS, Bratislava

REFERÁT HLAVNEJ ODBORNÍČKY MZ PRE ODBOR KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA

K. Soboňová – OKF FNŠP, Nové Zámky
