

Slovenská spoločnosť klinickej farmakológie, o. z. SLS
Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU
Slovenská farmakologická spoločnosť, o. z. SLS, Sekcia klinickej farmácie SFS, o. z. SLS
Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku, o. z. SLS
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK
Ústav zdravotníckej etiky FOaZOŠ SZU

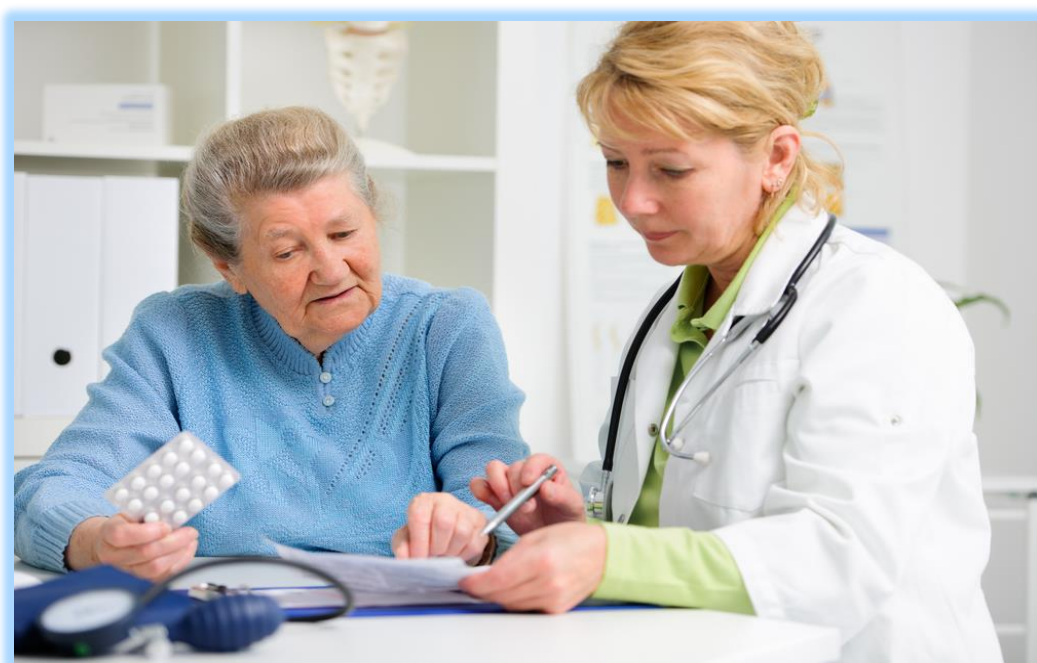
23. KONFERENCIA KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU

Klinická farmakológia a farmakoterapia 2014

17. celoštátne stretnutie etických komisií v SR

pod záštitou

prof. MUDr. Petra Šimka, CSc., rektora SZU



16. - 17. 10. 2014

Kongresové centrum MZ SR, Limbová 2, Bratislava - Kramáre

ABSTRAKTY

- **Experimentálna farmakológia**

ÚČINNOSŤ A BEZPEČNOSŤ MONOTERAPIE EXPERIMENTÁLNEHO METABOLICKÉHO SYNDRÓMU U POTKANOV

Bezek Š., Brnoliaková Z., Sotníková R., Knézl V., Navarová J., Dubovický M., *Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV, Bratislava*

Metabolický syndróm (MetS) je klinický stav, ktorý sa používa na charakterizáciu súboru symptómov ako je aterogénna dyslipidémia, hypertenzia, inzulínová rezistencia, protrombotický a prozápalový stav, ktorými sa indukuje zvýšené riziko aterosklerotických kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení. V súčasnosti sú schválené lieky len na terapiu jednotlivých rizikových faktorov tohto ochorenia. V ostatnom období sa pri výskume nových liečiv na terapiu MetS venuje veľká pozornosť hľadaniu účinných látok, ktoré by simultánne ovplyvňovali viaceré rizikové faktory. Na ÚEFT SAV v Bratislave sa syntetizovalo 83 pyridoindolových derivátov so zaujímavými farmakologickými účinkami. V predklinických štúdiách na rôznych experimentálnych modeloch sa niektoré z nich prejavili hypolipidickými, hypotenzívnymi, antidiabetickými, protizápalovými, protektívnymi antiradikálovými účinkami. Najvýznamnejšie účinky sa zistili u Metstabinu, výsledky ktoré prezentujeme v tejto štúdii.

U potkanov s hereditárnou hyperilidémiou na štandardnej (STD) a na hyperilidemickej diéte (CHOLD) sme sledovali farmakologické účinky nového pyridoindolového derivátu Metstabinu a klinického štandardu Atorvastatinu (ATO), ktoré sa dlhodobo podávali v dávke 50mg/kg. U HTG potkanov na CHOLD sa v priebehu experimentu zvýšil krvný tlak, ktorý sa opakovaným podávaním látky Metstabin upravil do kontrolných hodnôt. Metstabin významne ovplyvnil lipidický profil u potkanov na CHOLD, ale nezistili sa zmeny hladín glukózy a glukózovej tolerancie. Opakovaným podávaním Metstabinu sa významne znížila zápalová aktivita, čo sa prejavilo znížením hladín interleukínu IL-1 v krvnom sére, ale Metstabin významne neovplyvnil hladiny IL-6 a TNF α . Protektívne pôsobenie Metstabinu u potkanov na CHOLD diéte sa prejavilo významným znížením peroxidácie lipidov v krvnom sére, v pečeni a v obličkách. Protektívne účinky metstabinu na cievy sa prejavili v experimentoch na izolovanej aorte, kde testovaná látka znížila od endotelu závislú relaxáciu na acetylcholin. Na izolovanom srdci potkanov na CHOLD sa upravila funkčná aktivita, zvýšil sa prah elektrickej stimulácie a ventrikulárnej fibrilácie (PQ a QTc interval).

V štúdii použitý kmeň HTG potkanov na CHOLD sa ukázal ako vhodný model na testovanie MetS, avšak modelovali sa len niektoré symptómy MetS. Zo získaných výsledkov terapeutického pôsobenia Metstabinu v experimentálnom MetS, ktoré boli porovnateľné s klinickým štandardom ATO, možno vyvodiť záver, že nový pyridoindolovaný derivat Metstabin je perspektívna látka významným potenciálom ovplyvniť poruchy lipidového metabolizmu.

Projekt sa realizoval za podpory Agentúry ministerstva školstva vedy a výskumu VEGA 2/0081/11 a VEGA 2/0084/11.

ÚLOHA K_{IR}-KANÁLOV, CYKLOOXYGENÁZY A NO-SYNTÁZY PRI REGULÁCII REAKTIVITY FEMORÁLNEJ ARTÉRIE A JEJ OVPLYVNENIE DIABETOM

Petrová, M.¹, Dobiáš, L.¹, Kristová, V.¹, Vojtko, R.¹, Líšková, S.¹, Kurtanský, A.² *1Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, 2Ústav fyziológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava*

Úvod: Streptozotocínom-indukovaný diabetes mellitus u potkanov vedie k zmenám reaktivity cievnych preparátov v dôsledku indukovanej endotelovej dysfunkcie. Následné patogenetické zmeny sa môžu prejsť odlišnými odpoveďami a. femoralis na noradrenalin a acetylcholin prostredníctvom zásahov do vylučovania vazoaktívnych mediátorov. Ovplyvnenie reaktivity a. femoralis inhibítormi draslíkových kanálov typu K_{IR} (BaCl₂), inhibítormi cyklooxygenázy (diklofenak) a inhibítormi NO-syntázy (L-NNA) môže prispieť k objasneniu mechanizmov poškodenia ciev pri endotelovej dysfunkcii. Cieľ: Cieľom práce bolo hodnotiť úlohu „inwardly rectifying“ draslíkových kanálov, cyklooxygenázy a NO-syntázy na odpovede na vazokonstrikčné a vazodilatačné stimuly v prítomnosti diabetu.

Metodika: Prstence femorálnych artérií normoglykemických a diabetických potkanov so streptozotocínom-indukovaným diabetom (45 mg/kg streptozotocínu i.v.) boli vložené do komôrky Mulvany-Halpernovho myografu naplnenej modifikovaným Krebs-Ringerovým roztokom zohriatym na 37 °C a prebublávaným pneumoxidom. Po stabilizácii ciev trvajúcej 30 minút sme pridávali noradrenalín (NA) v logaritmicky stúpajúcich koncentráciách (rozpätie 3×10^{-8} – 10^{-4} M) v prítomnosti BaCl_2 (3×10^{-5} M), L-NNA (10^{-4} M) a diklofenaku (3×10^{-5} M). Po dosiahnutí maximálnej kontrakcie sme pridávali do roztoku analogicky stúpajúce koncentrácie acetylcholínu (ACh; 10^{-8} – 3×10^{-6} M).

Výsledky: Tak v kontrolnej, ako aj v diabetickej skupine prítomnosť BaCl_2 významne zosilnila kontrakčné odpovede na NA už v nízkych dávkach. Pri súčasnej aplikácii L-NNA a diklofenaku sme pozorovali inhibíciu odpovedí na NA aj ACh v kontrolnej skupine zvierat. Naopak súčasná prítomnosť L-NNA a diklofenaku v roztoku významne zosilnila kontrakčné odpovede na NA v diabetickej skupine. Prítomnosť BaCl_2 neovplyvnila relaxačné odpovede po acetylcholíne ani u jednej skupiny zvierat.

Záver: Femorálne artérie diabetických potkanov počas inhibície cyklooxygenázy a NO-syntázy v porovnaní s kontrolnou skupinou preukázali významné rozdiely kontrakčných aj relaxačných odpovedí. Tieto zistenia naznačujú narušenie týchto regulačných mechanizmov cievnych stien ako súčasť diabetických patogén.

Grantová podpora: VEGA MŠ SR 1/0501/11, UK/330/2014

VYUŽITIE POČÍTAČOVÉHO MODELOVANIA V ANALÝZACH REAKTIVITY ARTERIÁLNYCH SEGMENTOV NA VAZOAKTÍVNE STIMULY

Vojtko, R., Petrová, M., Dobiaš, L., Kristová, V., *Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava*

Úvod: Aj po nahradení tradičných výstupov analógových grafických zápisov digitálnymi záznamami sa hodnotenie reaktivity cievnych segmentov na rozličné vazoaktívne podnety stále opiera prevažne o klasické deskriptívne parametre, napr. o amplitúdu kontrakčných odpovedí a plochu pod krivkou, pričom deskriptívne metódy ani neumožňujú číselne vyjadriť viac ako niekoľko základných ukazovateľov. Digitálne záznamy odpovedí cievnych segmentov naproti tomu sprístupňujú počítačovým analýzám rozsiahle možnosti modelovania, čo dovoľuje kalkulovať paletu v minulosti nehodnotiteľných parametrov a charakteristík.

Cieľ: Vyčíslieť a hodnotiť modelové parametre digitálnych záznamov odpovedí perfundovaných arteriálnych segmentov v porovnaní s deskriptívnym popisom analógových záznamov.

Metodika: V našej prvej štúdií sme analyzovali odpovede segmentov a. renalis kontrolných a diabetických zvierat na postupne stúpajúce bolusové dávky noradrenalínu (0,1; 0,5; 1; 3; 6; 10 μg) a následne po indukcii prekontrakcie segmentov sme testovali ich relaxačnú odpoveď jednorazovou bolusovou dávkou acetylcholínu (20 μg). Druhá štúdia porovnávala odpovede segmentov a. renalis fyziologických potkanov vyvolané noradrenalínom a adrenalínom podľa toho istého protokolu. Na analýzu sme v oboch štúdiách využili deskriptívne hodnotenie aj počítačové modelovanie pomocou metód Levy a Monte Carlo.

Výsledky: Deskriptívne hodnotenie kontrakčných odpovedí neukázalo žiadne významné rozdiely medzi skupinami zvierat ani pri jednej dávke noradrenalínu alebo adrenalínu. Relaxačné odpovede segmentov diabetickej skupiny preukázali významné zhoršenie oproti kontrolnej skupine. Techniky počítačového modelovania odhalili významné zmeny niekoľkých profilových parametrov kontrakčných odpovedí segmentov pri niektorých dávkach mediátorov v porovnaní diabetická skupina vs. kontrolná skupina (cievna senzitivita, Akaikeho informačné kritériá), ako aj v porovnaní odpovedí po noradrenalíne vs. po adrenalíne (rýchlostná konštanta relaxácie).

Záver: Softvérový dizajn využitý v našich štúdiách umožňuje vyčíslieť širokú zostavu parametrov kontrakčných odpovedí segmentov nedostupných klasickému deskriptívnemu hodnoteniu. Tým o.i. naznačuje významný prínos novej metodiky, zdokonaľujúcej tradičné postupy.

Grantová podpora: VEGA MŠ SR 1/0501/11, UK/330/2014

HUMAN TREG CELL THERAPY: FROM BENCH TO BEDSIDE

Fraser H., *Cell Therapy Catapult, Immunoregulation Laboratory, MRC Centre for Transplantation, King's College London, Guy's Hospital, London, UK*

Organ transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage organ failure. The use of immunosuppressive drugs results in accelerated mortality, is toxic to transplants, and does not prevent chronic rejection. Thus, the establishment of clinical tolerance to engrafted tissues to minimize or eliminate immunosuppression is a key research goal. Development of cellular therapies and their introduction to clinical practice would significantly increase the chance for long-term graft survival without need of life-long immunosuppression. A great deal of experimental data in mouse models suggests that adoptive therapy with CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells may successfully promote tolerance. Tregs therapy has been already used successfully in protection from GvHD, and it is a promising strategy for the treatment of autoimmune diseases and in the prevention of transplant rejections. The aim of our study was to develop an optimal GMP-compatible protocol for the generation and expansion of Tregs for clinical use. More than 50 Treg lines have been generated in the research laboratory first. Scale –up and the final development of the manufacturing process has been performed in the new GMP facility at Guy's Hospital. We have established that Tregs can be expanded successfully in the presence of polyclonal stimulation (anti-CD3/CD28 beads), IL-2 and rapamycin.

Conclusions

- Using the GMP-compatible protocol for the separation and expansion of regulatory T cells we were able to isolate Tregs of high purity.
- Tregs were expanded to a clinically relevant number while maintaining their functional ability and stability.
- The expanded Tregs fulfill all the requirements of set release criteria and are therefore suitable for use as cell therapy product in a Phase I/II clinical trial.
- First clinical trials using Tregs in renal transplant patients (The One Study) and in liver transplant patients (ThRIL) are scheduled to start in May/June 2014.

• **Aktuality klinickej farmakológie v praxi**

HODNOTERNIE RIZIKA FARMAKOTERAPIE S OHĽADOM NA PACIENTA VO SVETLE STRETÉGIÍ EMA A ENCePP

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

Problémy bezpečnosti zistené u liekov po registračnom procese, ktorý je časovo náročný nielen pre výrobcov liekov, ale aj regulátorov liekovej politiky, podmieňujú kritiku doteraz existujúceho systému klinického hodnotenia liekov. V poslednej dobe to boli deregistácie viacerých liekov (napríklad rofekoxib, cerivastatín, ximelogatran, lieky proti obezite, niektoré fluorchinolóny vyšších generácií). Pod drobnohľadom EMA (Európskej liekovej agentúry) z hľadiska možnej kardiotoxicity je skupina NSA (nesteroidových antiflogistík, analgetík), glitazóny v súčasnosti prezentované pioglitazónom a ďalšie skupiny.

Po niekoľkoročnom prípravnom období, počas ktorého sa analyzovali nedostatky v doterajšom systéme farmakovigilancie (nejasné a prekrývajúce sa povinnosti jednotlivých subjektov, nedostatok jasných štandardov pre priemysel a zodpovedné orgány, nedostatočná legislatívna podpora pre niektoré požiadavky, pružnosť prepojenia medzi posúdením bezpečnosti a regulačnými rozhodnutiami) a uskutočnili sa pripomienkové konania so zástupcami farmaceutického priemyslu, zdravotníckych pracovníkov a pacientov, boli vypracované nové pravidlá pre farmakovigilanciu, ktoré boli následne legislatívne zakomponované.

Cieľom nášho prehľadu je informovať o aktuálnych zmenách legislatívy EÚ pre klinické hodnotenie liekov platnými od 21. júna 2012, ktoré by podľa odhadov mohli ročne zachrániť až 5910 životov.

ENCePP (európska sieť centier farmakoepidemiológie a farmakovigilancie) predstavuje vedeckú kooperatívnu sieť zahŕňajúcu viac ako 170 akademických a nemocničných pracovísk, ktorá je

koordinovaná EMA-ou. Hlavnými prioritami ENCePPu je posilnenie postautorizačného monitoringu medicínskych produktov v Európe - podpora a vedenie nezávislých, multicentrických post autorizačných štúdií zameranými na skúmanie bezpečnosti a pomeru prínosov/rizík, príprava metodík hodnotenia rizika liekov (vrátanie zdokonalenia systému získavania, uchovávaní a analýzy údajov), zabezpečenie kvality národných informačných registrov, prepojenia medzi posúdením bezpečnosti a regulačnými rozhodnutiami a podpora transparentnosti a adherencie metodologických štandardov s účelom zvýšenia úrovne postmarketingovej liekovej bezpečnosti. Náš Ústav farmakológie a klinickej farmakológie je od roku 2009 zapojený do programu ENCePP (European Network for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance). Prednáška nadväzuje na naše tematicky blízke príspevky v tomto roku.

ÚSKALIA HODNOTENIA FARMAKOTERAPIE V GRAVIDITE

Tisoňová, J., Laššánová, M., Kristová, V., Kriška, M., *Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK, Bratislava*

Liekové poškodenie sa premieta približne do 1-3% celkového počtu vrodenných vývojových chýb. Napriek tomu predstavuje vážny medicínsky problém, keďže percento žien vystavených medikácii počas gravidity má narastajúcu tendenciu. Až 70% žien užije v priebehu prvého trimestra aspoň jeden liek zo skupiny voľne predajných liekov (OTC), približne polovica gravidných dostane od ošetrojúceho lekára predpísaný minimálne 1 liek. V priebehu ostatných 30 rokov došlo k dramatickému – 60%-nému nárastu liekovej preskripcie u gravidných žien, pričom došlo až k stonásobeniu podielu žien užívajúcich 3 a viac liekov.

Na pozadí uvedených faktov pôsobí zarážajúco, že až 95% liekov registrovaných v posledných 10 rokoch nemá relevantné dáta týkajúce sa prípadného použitia v gravidite. V priebehu preklinického testovania a klinických štúdií sú voľne predajné aj preskripcie viazané lieky pomerne podrobne testované na všeobecnú toxicitu, avšak z etických dôvodov boli donedávna gravidné ženy striktne vylúčené z klinických štúdií. Z toho dôvodu aj u látok bežne používaných a považovaných za pomerne bezpečné pre použitie počas gravidity chýbajú niektoré elementárne údaje, napríklad či liek prestupuje placentárnou bariérou (guaifenezín), navyš u u niektorých sa objavili pochybnosti o ich nízkej rizikovitosti (metyldopa, kotrimoxazol).

V posledných rokoch sa za prísne vymedzených podmienok umožnila účasť gravidných žien v biomedicínskom výskume (pri novom lieku podmienka absencie klinickej odpovede alebo alergia či kontraindikácia iných dostupných postupov, riziko pre plod nepresahuje minimálne možné a získa sa dôležitá informácia o lieku, ktorú nie je možné získať inými spôsobmi, predpis pre gravidnú výlučne za terapeutickým účelom (!)). Pre zvýšenie množstva dostupných údajov je snaha podporovať klinikov pre spoluprácu v rámci expozičných štúdií v gravidite (pregnancy exposure studies) aj v rámci aktivít ENCePP (európska sieť centier farmakoepidemiológie a farmakovigilancie v rámci akademických a nemocničných pracovísk). Zvláštna pozornosť sa venuje cielenému zberu dát od špecifických skupín žien liečených počas gravidity (na autoimúnne ochorenia, astmu a exponovaných vakcinácii).

TDM VANKOMYCÍNU PODĽA AKTUÁLNYCH ODPORÚČANÍ A ČO NÁM UKAZUJE PRAX

Horáková, M., *Oddelenie klinickej farmakológie, UNB Ružinov, Bratislava*

Úvod: Severoamerické odporúčania dávkovania VAN (Guidelines, 2009) zahŕňajú vyššie dávkovanie a intenzívnejšie monitorovanie hladín vankomycínu na dosiahnutie optimálneho farmakodynamického cieľa $AUC_{0-24h}/MIC \geq 400$ pri čo najnižšej toxicite, s cieľovou reziduálnou hladinou (c1) 15-20 mg/l.

Cieľ práce: Retrospektívne sledovanie reziduálnych sérových hladín vankomycínu pri vyššom dávkovaní vankomycínu (podľa severoamerických odporúčaní z roku 2009), zisťovanie potencionalnej nefrotoxicity pri liečbe s vankomycínom a sledovanie ďalších rizikových faktorov nefrotoxicity u našich pacientov.

Dizajn štúdie: Retrospektívny zber údajov zo zdravotnej dokumentácie pacientov, ktorí boli liečení vankomycínom na pracovisku KAIM – UNB Ružinov za obdobie od 1.01.2011 – do 15.11.2011.

Pacienti: Zber údajov sme realizovali v súbore 36 pacientov. Z nich bolo vybraných 21 pacientov (13 mužov a 8 žien), ktorí mali počas liečby ordinované vyššie dávky vankomycínu >2g/deň alebo

dosahovali požadované vyššie reziduálne sérové hladiny vankomycínu (>15µg/ml) aj pri jeho nižšom dávkovaní.

Výsledky: 6 pacienti (z 21 sledovaných) mali pri dávke vankomycínu >2g priemerné reziduálne sérové hladiny vankomycínu <15 µg/ml (od 7,3 do 14,3 µg/ml), 15 pacienti dosiahli vyššie priemerné reziduálne sérové hladiny vankomycínu >14 µg/ml (od 14,6 do 40,0) pri dávke vankomycínu >2g, alebo pri bežnej dávke ≤ 2g/deň. Len u dvoch pacientov sme zaznamenali nefrotoxicitu (v súlade s definíciou nefrotoxicity podľa citovaných odporúčaní), a to pri dosiahnutí maximálnej reziduálnej hladiny vankomycínu 23,8 µg/ml a 58,8 µg/ml.

Záver: Nefrotoxicita vankomycínu je v prvom rade ovplyvnená samotným liečivom, najmä pri jeho vyššom dávkovaní (3-4g na deň), vyššej reziduálnej hladine (>20 µg/l) a dĺžke liečby (>14 dní). Ďalšími rizikovými faktormi nefrotoxicity sú: a) predchádzajúce obličkové alebo iné závažné ochorenie, ktoré spôsobuje kardiovaskulárnu alebo metabolickú nestabilitu s ischémiou a hypoxiou tkanív, b) vek (s narastajúcim vekom fyziologicky klesá GF), c) iné užívané lieky (napr. vazopresory, antibiotiká, diuretiká, nesteroidné antireumatiká, ACE inhibítory a ďalšie). Príčiny a rizikové faktory zaznamenatej nefrotoxicity u nami sledovaných pacientov sú v súlade s podobnými sledovaniami referovanými v dostupnej literatúre. Liečbu vankomycínom je potrebné primerane individualizovať, obzvlášť u pacienta kriticky chorého (na JIS). Intenzívnejší režim dávkovania vankomycínu je relatívne bezpečný, za predpokladu starostlivého monitorovania reziduálnych hladín liečiva, renálnych funkcií a včasnej identifikácií a riešení ostatných rizikových faktorov (nefro)toxicity.

LIEKMI INDUKOVANÁ MYELOSUPRESIA - KAZUISTIKA

^{1,2}Oleárová A., ²Jurečková K. ¹KORF FaF UK, Bratislava, ²OKF UNB Ružinov, Bratislava

Myelosupresívny účinok je všeobecne známy, život ohrozujúci, a pomerne častý nežiaduci účinok cytostatík, zároveň však potenciálny, aj keď zriedkavý, idiosynkratický účinok ďalších liekov. V dôsledku neutropénie a trombocytopénie hrozí pacientom zvýšené riziko infekcií, a krvácajúcich stavov. Pri cytostatickej terapii sa myelosupresívny účinok očakáva. Pacienti sú monitorovaní a bezodkladne liečení. Idiosynkratická myelosupresia sa však často odhalí oneskorene, dochádza tým k zhoršeniu zdravotného stavu pacienta, ohrozeniu jeho bezpečnosti, ako aj k zvýšeným nákladom na terapiu. Základom terapie liekovej myelosupresie je vysadenie lieku zodpovedného za túto reakciu a podávanie vhodnej podpornej terapie v období cytopénie (podávanie antimikrobiálnych liečiv, krvných derivátov, či podávanie faktorov stimulujúcich kolónie hematopoetických buniek). V prípade prolongovaného útľmu kostnej drene môže byť indikovaná aj transplantácia kostnej drene.

V príspevku prezentujeme stručný prehľad liekov s myelosupresívnym a hematotoxickým potenciálom a kazuistiku 72-ročnej pacientky, so závažnou pancytopéniou a rozvojom hypokoagulačného stavu zmiešanej genézy (polieková, zápalová), u ktorej sa život ohrozujúci leukopenický stav pravdepodobne vyvinul pri liečbe reumatoidnej artritídy metotrexátom, po pridaní vysokých dávok metamizolu. Na základe odporúčaní farmaceuticko-farmakologického konzília, a následných vhodných intervencií (farmakologická revízia terapie, vysadenie podozrivej farmakoterapie, podanie faktora stimulujúceho hematopoézu a podanie krvných derivátov) sa stav pacientky zlepšil a stabilizoval.

GLYKEMICKÁ VARIABILITA – NOVÝ PARAMETER KOMPENZÁCIE DIABETU?

Mačalová, K., Kišová, V., Martinka, E., Krahulec, B., NEDÚ Ľubochňa, Interná klinika a Diabetologická ambulancia FN Nitra

Mnoho štúdií naznačuje, že glykemická variabilita by sa mohla stať ďalším dôležitým ukazovateľom, podľa ktorého bude posudzovaná kvalita kompenzácie diabetu a stupeň rizika dlhodobých komplikácií. Cieľom tejto práce je diskutovať súčasné poznatky o vzťahu glykemickej variability (GV) k vzniku dlhodobých diabetických komplikácií, k predikcii hypoglykémie a k ďalším klinicky relevantným parametrom.

V súbore pacientov diabetikov 1. a 2. typu hospitalizovaných v Národnom endokrinologickom ústave (NEDÚ) Ľubochňa od augusta do novembra 2013 sa porovnávala GV meraná indexom MAGE a jej vzťah k výskytu mikro- a makrovaskulárnych komplikácií diabetu. Hodnota indexu MAGE od 0 po 2,8 sa hodnotila ako dobrá, hodnota indexu MAGE nad 2,8 bola hodnotená ako zvýšená, hodnota indexu

MAGE nad 3,4 sa hodnotila ako riziková – poukazuje na vysoké kardiovaskulárne riziko u diabetikov, je nezávislým rizikovým faktorom koronárnej choroby srdca.

U všetkých pacientov boli hodnotené nasledovné parametre – HbA1c, BMI, index MAGE, vek, trvanie diabetu, výskyt hypoglykémie, hypertenzie, dyslipoproteinémie (DLP), mikrovaskulárne komplikácie – retinopatia, nefropatia, neuropatia, makrovaskulárne komplikácie – ischemická choroba srdca (IChS), IM, náhla cievna mozgová príhoda (NCMP), periférne artériové obliterujúce ochorenie (PAOO). Ďalej bola analyzovaná liečba diabetu, so zameraním na jednotlivé skupiny – inzulínoterapia, OAD, gliptíny. Cieľom práce bolo zhodnotiť vzťah glykemickej variability meranej indexom MAGE k výskytu mikro- a makrovaskulárnych komplikácií v uvedenom súbore diabetikov.

Pri hodnotení súboru boli použité metódy deskriptívnej štatistiky (aritmetický priemer, smerodajná odchýlka); pri porovnávaní parametrov boli použité metódy T test a chi kvadrát. V porovnávaní bola použitá metóda T test, ktorá porovnáva 2 parametrické premenné, a to index MAGE a vzťah tohoto indexu k veku, HbA1c, k trvaniu diabetu, BMI v jednotlivých podskupinách. Pri použití chi-kvadrátu sa porovnával výskyt hypoglykémie, DLP, artériovej hypertenzie, mikro- a makrovaskulárnych komplikácií v oboch podskupinách diabetikov typu 1 a diabetikov typu 2.

Zistilo sa, že trvanie DM koreluje s vekom. Diabetici 1.typu mali viac hypoglykémii, diabetici 2. typu mali častejšie IChS a hypertenziu. Ďalej sa zistilo, že index MAGE koreluje s hypoglykémiami u diabetu 1.typu, u 2.typu len tesne. Zistil sa signifikantný rozdiel v hodnote HbA1c, kde bol vyšší výskyt zvýšeného indexu MAGE (nad 2,8) v korelácii s vyššou hodnotou HbA1c pri diabete typu 1. Je tu pozitívny vzťah medzi chronickou hyperglykémiou (hodnota HbA1c) a variabilitou glykémie (index MAGE). *Diabetici 1.typu* s hypoglykémiami mali signifikantne vyšší MAGE, diabetici 2. typu s hypoglykémiami mali vyšší MAGE na hranici štatistickej významnosti. *U diabetu typu 2.* pacienti liečení OAD mali horší HbA1c, výrazne vyšší BMI a MAGE signifikantne nižší. Možno uzavrieť, že najväčší potenciál na zníženie GV majú lieky účinne znižujúcu postprandiálnu hyperglykémiu, bez vzniku hypoglykémie – tzv. inkretínová liečba – najmä inhibítory DPP4, a z nich najmä vildagliptín.

KVALITA FARMAKOLOGICKEJ ANTIHYPERTENZÍVNEJ LIEČBY V AMBULANTNEJ PRAXI NA SLOVENSKU

Gajdoš, M., *Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava*

Cieľ práce: Vyhodnotenie kvality antihypertenzívnej farmakologickej liečby v ambulancijnej klinickej praxi na Slovensku.

Materiál a metodika: Vyhodnotených bolo 8 371 protokolov dospelých ambulancijných pacientov (50,6% mužov; 21–95 rokov), ktorí boli aspoň 1 rok na farmakologickej antihypertenzívnej liečbe. Ischemickú chorobu srdca, resp. ekvivalent aterosklerózy malo 58,8% pacientov, diabetikov bolo 37,9%, fajčiarov 24,4%. Protokoly sme získali v rámci elektronického prieskumu od 273 lekárov z celej SR. Účinnosť liečby v celom súbore a v rizikových podskupinách sme vyhodnotili pre monoterapiu i kombinovanú liečbu. Kritériom úspešnosti liečby bolo dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku (TK), ktorá bola < 140/90 mm Hg.

Výsledky: Cieľovú hodnotu TK malo 31% pacientov (muži 30%; ženy 32%) s dosiahnutým TK 127/77 mm Hg. TK u nedostatočne účinne liečených pacientov bol 153/88 mmHg. Úspešnosť liečby u pacientov s aterosklerózou bola 33%, u diabetikov 28% a u pacientov bez týchto ochorení 32%. Najčastejšie používaným antihypertenzívom boli beta-blokátory (72%), nasledovali diuretiká (59,1%), antagonisty kalcia (56,6%), inhibítory ACE (51%), sartany (49,4%), alfa-blokátory (11%) a ostatné (23,1%). Na monoterapii bolo 5,6% pacientov, z toho 44% dosiahlo cieľovú hodnotu TK. Dvojkombináciu bralo 20,8% pacientov (úspešnosť 38%), trojkombináciu 32,9% pacientov (32%) a 4 a viac antihypertenzív užívalo 40,7% pacientov (25%). V skupine antihypertenzívne úspešne liečených pacientov dosiahlo 19% z nich BMI < 25 a 31% z nich celkový cholesterol < 4,5 mmol/l. HDL-cholesterol (muži ≥ 1 ; ženy $\geq 1,3$) dosiahlo celkovo 69% antihypertenzívne úspešne liečených pacientov a 70% pacientov malo SCORE < 5%.

Diskusia a závery: Účinnosť antihypertenzívnej liečby v SR je nízka najmä v dôsledku nedostatočnej intenzity liečby. Nedostatočne ovplyvnené sú aj ďalšie významné rizikové faktory, vrátane celkového kardiovaskulárneho rizika hodnoteného metódou SCORE. V prípade sprísnenia životosprávy a dostatočného dávkovania antihypertenzív je riešením pridanie ďalšieho antihypertenzíva. Pozitívne

je, že v liečbe je preferovaná kombinovaná antihypertenzívna liečba a liečivá ovplyvňujúce RAAS tvoria základ liečby prakticky u všetkých liečených pacientov.

Práca bola podporená zadávateľom projektu JD Software, s.r.o., a grantom Astra/Zeneca, AB, o.z., Bratislava.

EMPIRICKÁ ANTIBIOTICKÁ LIEČBA KOMUNITNEJ PNEUMÓNIE PODĽA AKTUÁLNYCH ODPORÚČANÍ

Dostálová K., Laššán Š., Hájková M., *Klinika pneumológie a ftizeológie SZU a UNB Bratislava*

V komunite získaná pneumónia (Community acquired pneumonia - CAP) je definovaná ako pneumónia, ktorá vznikla u pacienta mimo nemocničného zariadenia v jeho bežnom prostredí a je spôsobená najčastejšími cirkulujúcimi patogénmi. Predstavuje veľmi častý problém v "teréne", či už pre praktického lekára, internistu alebo pneumológa. Napriek kvalitnej diagnostike a adekvátnej liečbe má stále pomerne vysokú mortalitu, ktorá stúpa s vekom pacientov nad 50 rokov. Antibiotická liečba býva v úvode empirická, neskôr ju prípadne upravujeme podľa dodatočne získaných výsledkov kultivačných, alebo sérologických testov.

Cieľom prednášky je poukázať na význam stratifikácie pacientov s CAP podľa rizikovosti už pri prvom kontakte, s následným rozhodnutím o ďalšom manažmente pacienta, či už v ambulantných, alebo nemocničných podmienkach. Zároveň je zámerom oboznámiť s aktuálnymi odporúčaniami, ktoré zohľadňujeme pri začatí empirickej antibiotickej liečby. Demonštráciou kazuistík dvoch pacientov chceme poukázať na charakteristiky liečby CAP v podmienkach hospitalizácie, resp. ambulantne.

- **Clinical Pharmacology in the Care for Patients: Europe - Slovakia**

CLINICAL PHARMACOLOGY IN THE PATIENTS' CARE: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES IN SLOVAKIA

Glasa, J., Soboňová, K., Rác, M., Glasová, H., Holomáň, J., *Slovak Society of Clinical Pharmacology, Bratislava – Nitra – Nové Zámky, Slovakia*

Clinical pharmacology (CP) was established in the Slovak Republic (SR) as a clinical discipline in early 1970ies following the international developments and seminal WHO recommendations in the aftermath of the major medicinal drugs catastrophes of that era. The efforts and overall influence of the founding fathers of CP in Slovakia enabled its strong and speedy development and establishing of the necessary organizational structures and institutions covering, in a very comprehensive manner, its experimental, laboratory (including applied computer science) and impressive clinical basis (including the Clinic of Pharmacotherapy (CIPh) – serving as de facto 'national centre of excellence' in CP), as well as an elaborated system of the state-recognized postgraduate education and training of the medical specialists (physicians) – clinical pharmacologists. Important part of CP's existence and work was embodied into the network of outpatient departments, or doctors' offices of CP, and/or hospital CP departments developed in the major teaching or regional hospitals, and in some bigger clinical research institutes. This kind of "golden era" of CP in SR was ended by not too well managed generation exchange in early 2000-s, and – more importantly – by several untoward measures of the new state health (and medicinal drugs) policies (closing of the CIPh, diminishing of the number and work of the departments/outpatient offices of CP, low support of the health care system regulators and payers (health insurance companies) etc.). In the latest few years, however, novel, positive developments are taking place in CP in SR. These are connected with the work of the circle of younger physicians – CPs and with continuous, ambitious efforts of the new leadership of the Slovak Society of Clinical Pharmacology (branch of the Slovak Medical Association). Some positive developments have been achieved in the legislation back-up, and inclusion of CP into the necessary structures within the health care provision system. More seem to be underway to be established in the nearer future. The well sustained system of postgraduate education and training of CPs in SR is providing for good possibilities of PCD and CME in CP. The most important goal, set by the current leadership of CP in SR, has been, however, to achieve an appropriate implementation of CP within the SR's health care system – to bring CP, as a truly medical and clinical discipline, much closer to the

bedside and to any patient, who may benefit from its unique services. Effective and efficacious involvement and leadership of CP in the field of medicinal drugs clinical trials, Good Clinical Practice (GCP), and the state medicinal drugs policy complete the broad and important portfolio of the discipline, which is destined to thrive and flourish well for both the benefit of concrete patients and of the health care system in SR.

CLINICAL PHARMACOLOGY IN THE CZECH REPUBLIC

Slanař O., *Department of Pharmacology, 1st Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic*

This summary paper explores the state of the art in clinical pharmacology in the Czech Republic. The position of clinical pharmacology in the national system as well as summary of national-wide coverage will be presented. Small population of physicians supporting the field in the country is split into two learnt societies while there is a general lack of young clinical pharmacologists in public hospitals. Furthermore, the two societies present different roadmaps for future development and there is no cooperation towards health system authorities as ministry of health, health insurance companies, etc. This makes the future development of the field highly difficult and uncertain. Recent rearrangement of our department and close collaboration with clinical pharmacists will be presented as a possible model for a future development in large university hospitals.

ŠTANDARDNÉ DIAGNOSTICKÉ A TERAPEUTICKÉ POSTUPY ZÁKLADNÝ PRVOK EFEKTÍVNEHO ZDRAVOTNÍCTVA

Holomáň, J., *Ústav farmakológie, experimentálnej a klinickej farmakológie SZU, Bratislava*

Štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP) nepochybne predstavujú esenciálny prvok efektívneho zdravotníctva. Par. 45, zákona č. 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti uvádza sub c) Ministerstvo zdravotníctva... "vydáva štandardné diagnostické a terapeutické postupy,..".

Celosvetovo sú ŠDTP vnímané a vyžadované pri realizácii a optimalizácii efektívnych zdravotníckych systémov. ŠDTP sú v Slovenskej republike realizované formou Odborných usmernení (OU), ktoré od r. 2008 vychádzajú vo Vestníku MZ - doposiaľ vyšlo 45 OU, a formou Odborných odporúčaní (OODP) - doposiaľ vyšlo 72 OODP, ktoré vychádzajú od r. 1997 a od r. 2009 formou Metodických listov - Štandardných terapeutických postupov. OU a OODP nepredstavujú synonymá – odlišné sú ich poslanie i obsah. OU, u ktorého nie je publikovaná a známa metodika tvorby (?), sa venuje predovšetkým otázkam komplexného pohľadu so zameraním na kompetencie, organizačné problémy, sieť zariadení..., sú menej flexibilné, kým OODP, ktorá má schválenú jednotnú metodiku tvorby, tvorí sa konsenzuálne podľa jednotného algoritmu tvorby, rieši podrobnejšie otázky racionálnej diagnostiky a terapie daného ochorenia, sú viac flexibilné, ich inovácia môže byť častejšia a mala by reagovať na súčasný stav poznatkov. Oba produkty by mali byť harmonizované a vzájomne kompatibilné. Dlhodobo sa navrhuje ich inštitucionalizácia a zavedenie do reálnej zdravotníckej politiky.

• **Farmakoterapeutické inovácie 2014**

CHRONICKÉ VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY - NOVÉ MOŽNOSTI LIEČBY

Holomáň, J., *Národné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Bratislava*

Chronické vírusové hepatitídy (CHVH) patria medzi závažné, chronické, život ohrozujúce choroby. SZO ich nedávno zaradila medzi zdravotnícke priority sveta. Na svete sa udáva okolo 200 miliónov infikovaných osôb. Zákernosť CHVH spočíva v jej ťažko rozpoznateľnom klinickom priebehu, progresii do cirhózy a rakoviny pečene, ktorá je v súčasnosti 2. najčastejšou príčinou úmrtí na rakovinu! Tieto argumenty jednoznačne vyžadujú koordinované aktivity (prevenciu, aktívny skríning, liečbu), nielen pre samotné ohrozenie

života, ale aj mimoriadne závažnú medicínsku, spoločenskú a ekonomickú záťaž (burden) vyplývajúcu z choroby.

Vývoj v oblasti terapeutických možností priniesol v ostatnom desaťročí nevídaný progres. Kým na začiatku tisícročia sme uvažovali s 30-50% účinnosťou liečebných modalít/od kombinácií 2K (PEGIFN+RBV) až po aktuálnu 3K-BOC (PEGIFN+RBV+BOC) a 3K-TEL (PEGIFN+RBV+TEL), dosahujúce 70-80% účinnosť, v súčasnosti sú už registrované a dostupné nové, účinnejšie molekuly (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir...a ďalšie čakajú na registráciu) presahujúce 90% účinnosť, vyjadrenú dosiahnutím trvalou virologickou odpoveďou, tzv. SVR (negat. HCV RNA po ukončení a po 12, resp. 24 týždňoch od ukončenia liečby).

Sofosbuvir (uridín nukleotidový inhibítor HCV, špecif. polymerázy NS5B), bol ako prvý registrovaný v USA i EU. Na základe viacerých klinických štúdií 3.fázy (Neutrino, Valence, Fission, Positron, Fussion, Photon-1) je v súčasnosti odporúčaný ako jedno z liečiv prvej voľby u rôznych kohort pacientov s chronickou hepatitídou C (CHC). V súčasnosti v SR prebiehajú intenzívne rokovania výrobcov, platcov a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti o využití a aktuálnych možnostiach nových molekúl v manažmente pacientov s CHC. Bezodkladne by sa malo štandardizovať ich využitie v prípadoch, kde neexistuje iná alternatíva (pacienti po zlyhaní 3K, pacienti v peri-transplantačnom období, pacienti netolerujúci IFN, naivní pacienti, kontraindikovaní na liečbu 2 resp.3K). V záujme pacientov by mal byť čo najskôr dosiahnutý konsenzus na národnej úrovni o aktuálnom štandarde manažmentu pacientov s chronickou hepatitídou C.

- **Aktuality racionálnej farmakoterapie a farmakoekonomiky**

ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA A ADHERENCIA – FARMAKOEKONOMICKÝ POHĽAD

Malovecká I., Mináriková D., Foltán V., *Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava*

Artériová hypertenzia (AH) je najvýznamnejším rizikovým faktorom kardiovaskulárnej mortality a morbidity, ako aj cerebrovaskulárnych a renálnych komplikácií, ktoré okrem priamych zdravotných dôsledkov pre pacienta a zdravotníckych pracovníkov predstavujú enormnú finančnú záťaž pre zdravotné systémy. Správna a účinná antihypertenzívna liečba môže významne znížiť výskyt a závažnosť týchto komplikácií. Až 75 % hypertonikov však nedosahuje cieľové hodnoty tlaku krvi a za najčastejšiu príčinu tohto stavu sa považuje nedostatočná adherencia pacientov k liečbe. Miera adherencie antihypertenzívnej liečby sa pohybuje v rozmedzí 15–30 %, pričom za problematické sa identifikovalo užívanie dostatočnej dávky lieku a dodržanie dlhodobej liečby. Na výslednú mieru adherencie negatívne vplýva aj nutnosť užívania 2–4 antihypertenzívnych liekov u väčšiny hypertonikov. Vzhľadom na túto skutočnosť sa čím ďalej tým viac uprednostňuje používanie tzv. fixných kombinácií antihypertenzívnych liečiv, ktorými sa potencuje terapeutická odpoveď aj cestou zlepšenej adherencie pacienta. Metaanalýzy štúdií hodnotiacich náklady na zdravotnú starostlivosť, adherenciu a perzistenciu antihypertenzívnej liečby potvrdili ekonomický benefit fixných kombinácií oproti tzv. single pill kombináciám. Tieto zistenia sme overovali aj v domácich podmienkach analýzou nákladovej efektivity fixných kombinácií perindoprilu arginínu (ACE-inhibítor) a amlodipínu (blokátor kalciového kanála) v porovnaní s voľnou kombináciou uvedených liečiv pri liečbe esenciálnej hypertenzie. Analýza bola vykonaná z pohľadu platcu, t.j. zdravotných poisťovní a zahrňovala len priame náklady. Ako metodický postup sme využili Markov model, ktorý umožňuje hodnotenie celoživotných nákladov a prínosov v QALY v súvislosti s liečbou AH a následných kardiovaskulárnych príhod, včítane cievej mozgovej príhody (CMP) v kohorte 50 000 pacientov. Medzi základné hodnotiace outputy sme zahrnuli adherenciu, stredný tlak krvi, prežívanie, QALY, náklady na lieky a ostatné náklady. Na základe výsledkov analýzy môžeme konštatovať, že náklady na pridaný rok života v štandardizovanej kvalite boli v prípade fixných kombinácií uvedených liečiv oproti voľnej kombinácii pod legislatívne stanovenou hodnotou (zákon MZ SR č. 363/2011) a pri 10% bonifikácii bola liečba fixnou kombináciou uvedených liečiv nákladovo efektívna. Príspevok potvrdzuje, že

adherenciu treba považovať za rovnocenný a dôležitý faktor farmakoekonomického hodnotenia zvlášť pri chronických ochoreniach, ktoré sú závažné svojím epidemiologickým rozsahom, sekundárnymi následkami na zdravie pacientov a finančne náročné na verejné zdroje.

- **Klinické skúšania v SR a v EÚ**

IMPLEMENTÁCIA NOVÉHO NARIADENIA EÚ O KLINICKOM SKÚŠANÍ V SLOVENSKEJ REPUBLIKE – POHĽAD SKÚŠAJÚCEHO

Glasová, H., *Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, LF SZU, Bratislava*

Nové Nariadenie EÚ o klinickom skúšaní (KS) kladie na skúšajúceho/zodpovedného skúšajúceho početné povinnosti a zodpovednosť. Skúšajúcim môže byť lekár alebo osoba s kvalifikáciou uznávanou členským štátom EÚ s cieľom zaistiť dostatočnú vedeckú spôsobilosť ako aj skúsenosti so zdravotnou starostlivosťou o pacienta. Osoby zapojené do realizácie KS musia mať vhodnú kvalifikáciu, tréning a skúsenosti s vykonávaním KS tak, ako ich definuje Smernica o Správnej klinickej praxi CPMP/ICH/135/95. Skúšajúci musí deklarovat' svoje ekonomické záujmy a inštitucionálnu príslušnosť, ktorá by mohla ovplyvniť jeho nezávislosť v súvislosti s klinickým skúšaním. Zodpovedný skúšajúci nesie zodpovednosť za dodržiavanie Nariadenia, za delegovanie úloh spoluskúšajúcim bez ohrozenia bezpečnosti účastníkov KS a spoľahlivosti a robustnosti – kvality generovaných dát. Skúšajúci má zaručiť práva, bezpečnosť, dôstojnosť, „dobré bytie“ (angl. *well-being*) a prioritu záujmov účastníkov KS. Musí zaistiť dodržiavanie zásad Správnej klinickej praxe a princípov vychádzajúcich z aktuálne platnej verzie Helsinskej deklarácie Svetovej lekárskej asociácie. KS sa môže uskutočniť len pokiaľ je navrhnuté tak, aby generovalo spoľahlivé a robustné dáta. Skúšajúci nesie zodpovednosť za hlásenie (závažných) nežiaducich udalostí, za dodržiavanie protokolu, vedenie a archiváciu esenciálnej dokumentácie KS, a to minimálne 25 rokov po skončení KS. V prípade neočakávanej udalosti, ktorá závažne ovplyvní rovnováhu riziko-prínos skúšajúci spolu so zadávateľom príjmu vhodné urgentné bezpečnostné opatrenia na ochranu účastníkov KS. O závažnom nedodržaní Nariadenia EÚ o KS/protokolu KS budú bezodkladne informované členské štáty zverejnením na Portáli EÚ. KS je vysoko komplexný regulovaný proces overovania účinnosti a bezpečnosti nových liečiv. Skúšajúci je konfrontovaný s neustále stúpajúcou komplexnosťou samotného procesu KS, požiadavkami na kvalitu a transparentnosť, nedôverou verejnosti, globalizáciou, rastom nákladov, neustálymi zmenami a nejednoznačným výkladom legislatívnych noriem. Ide však o prelínajúcu sa zodpovednosť skúšajúceho, zadávateľa, ŠÚKL, etickej komisie. Koordinácia jednotlivých úloh a vysoká profesionalita všetkých zodpovedných zabezpečí kvalitu KS a správnu implementáciu Nariadenia EÚ o KS.

Podporené z projektu FP7 EURECNET.

IMPLEMENTÁCIA NOVÉHO NARIADENIA EÚ O KLINICKOM SKÚŠANÍ-POHĽAD SPONZORA

Noskovičová, M., Biss, B., *AIFP, Bratislava*

Cieľom Nariadenia EU o klinickom skúšaní bolo v snahe o zvýšenie globálnej konkurencieschopnosti Európy v oblasti klinického výskumu a vývoja zabezpečiť, aby sa klinické skúšanie mohlo v celej Európskej únii vykonávať podľa jednotného, zjednodušeného a harmonizovaného súboru pravidiel. Jednoznačnou podmienkou funkčného uplatnenia tohto nariadenia je zriadenie fungujúcej databázy EÚ s prístupom cez elektronický portál EÚ. Zároveň je ponechané na zodpovednosti každej členskej krajiny identifikácia a zriadenie príslušných orgánov, zapojených do posudzovania žiadosti o realizáciu klinického skúšania a zaistenie stanoviska etických komisií v rámci časových lehôt pre povoľovanie klinického skúšania, definovaných v tomto nariadení.

Aj keď nariadenie nadobudne účinnosť pravdepodobne až v roku 2016, je na mieste začať sa koncepčne venovať formálnej a praktickej príprave fungovania schvaľovacieho mechanizmu na území našej krajiny. Slovenská republika, ako členský štát EÚ bude takto dôkladne pripravenou

a dôveryhodnou krajinou pre zadávateľov ako aj ostatné či už lokálne alebo medzinárodné vedecké organizácie.

NOVÉ NARIADENIE EÚ O KS NA SLOVENSKU: POHĽAD CROs

Lengyelová, A., Keszegh, J., *SACROP, Bratislava*

Potreba byť viac konkurencieschopným v EÚ z pohľadu rýchlejšieho schvaľovania klinického skúšania bola hlavným momentom pri vzniku nového nariadenia EÚ o klinickom skúšaní. Keďže v EÚ stúpa trend „outsorsovania“ klinických skúšaní hlavne veľkým a stredne veľkým CRO a tieto sú viazané voči zadávateľom zmluvami s vysokými postihmi v prípade nedodržania časových lehôt, je veľmi dôležité dodržiavanie zákonom stanovených lehôt etickými komisiami. V súčasnosti CROs zaznamenávajú opakované nedodržanie lehôt, čo vedie k výberu centier nie podľa kvality centra, ale podľa toho, či etická komisia daného centra dodržiava zákonom stanovené lehoty, čo je v rozpore so zásadami správnej klinickej praxe. CROs požadujú jedno stanovisko multicentrickej EK podľa §26 zákona č.576/2014 a §33 Zákona č.362/2011 a to v zákonom stanovenej lehote. Nepožadujú stanoviská lokálnych EK.

Lokálne etické komisie majú komunikovať len s multicentrickou EK. Multicentrické EK by mali byť certifikované na funkciu multicentrickej EK a každoročne re-certifikované na zabezpečenie kvality. Cieľom je vytvoriť právne prostredie porovnateľné s inými krajinami.

Vysoké očakávania spojené s novým nariadením EÚ o klinickom skúšaní sú zároveň spojené so znepokojením, že výber Slovenska ako krajiny, kde sa uskutoční, alebo neuskutoční KS môže byť veľmi jednoduchým krokom. Bude preto potrebné, aby kvality prostredia na KS na Slovensku prevýšili nad nedostatkami.

Prednáška sa bude dotýkať hlavných problémov v oblasti schvaľovania klinických skúšaní etickými komisiami na Slovensku, ako aj dopadov na bezpečnosť účastníka klinického skúšania v dôsledku nedodržania zákonom stanovených lehôt, a tiež nutnosť nájsť vhodný model pre fungovanie etických komisií pre transparentné posudzovanie klinických skúšaní v krátkych časových lehotách, ktoré vyžaduje nové nariadenie EÚ o klinickom skúšaní.

NOVÉ NARIADENIE EÚ O KS NA SLOVENSKU: POHĽAD ETICKEJ KOMISIE

Glasa, J., Glasová, H., Krčméryová, T., *Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF a Ústav zdravotníckej etiky FOaZOŠ SZU, Bratislava*

Nové nariadenie EÚ o klinickom skúšaní liekov na humánne použitie podčiarkuje nevyhnutnosť dobrého fungovania systému etických komisií (EK) v každom členskom štáte, pričom zodpovednosť za dosiahnutie takéhoto fungovania ostáva špecifickou úlohou daného členského štátu. Zabezpečenie včasného, primerane transparentného, účinného a kvalitného posúdenia etickej akceptability protokolov klinických skúšaní v konkrétnom štáte bude aj prísne sledovaným parametrom určujúcim konkurencieschopnosť danej krajiny, ale do istej miery aj celého regiónu EÚ v oblasti klinických skúšaní v medzinárodnom meradle. Nové nariadenie sa zameriava predovšetkým na procedurálnu stránku etického hodnotenia, osobitne na dosahovanie určených časových termínov, na prípravu, zabezpečenie a efektivitu nového komunikačného portálu, ktorý má pomôcť urýchliť a skvalitniť multilaterálnu komunikáciu zodpovedných inštitúcií, vrátane EK, pri posúdení a povoľovaní klinických skúšaní vo všetkých členských krajinách EÚ.

Súčasná situácia v oblasti fungovania systému EK je predmetom značnej kritiky, osobitne zo strany zadávateľov a CRO, pričom sa prakticky neberú do úvahy ich paradoxné existenčné podmienky a chýbajúce zabezpečenie predpokladov na efektívnu, kvalitnú a dostatočne promptnú činnosť. Bez zabezpečenia takýchto podmienok, ktoré by umožnili primeranú motiváciu členov a náležité fungovanie EK po organizačnej, technickej (administratívnej) a procedurálnej stránke, vrátane posilnenia systému vstupného a kontinuálneho vzdelávania, prípadne tréningu (konkrétne zručnosti a znalosti) členov EK, je ťažké si predstaviť zlepšenie aktuálne kritizovanej, nedobrej situácie.

V Slovenskej republike (SR) sú prítomné viaceré priaznivé predpoklady pre dobré zvládnutie prípravy implementácie novej EÚ legislatívy pre klinické skúšania vo všeobecnosti, ako aj osobitne na úseku EK (napr. viac než 20-ročná tradícia existencie a činnosti EK, tradícia akreditovaných edukačných aktivít,

tradícia celoštátnych stretnutí EK za účasti ostatných rozhodujúcich činiteľov na poli klinického skúšania, zapojenie SR do medzinárodných projektov FP6 a FP7 – EUREC a EURECNET, vytvorenie centra pre edukáciu EK na SZU v Bratislave – v spolupráci s ÚMEB n.f. atď.). Ostáva však stále vykonať ešte veľa práce, ktorá si bude vyžadovať súčinnosť a potrebné nasadenie síl a prostriedkov všetkých zainteresovaných strán, počnúc štátnou reguláciou a legislatívnym úsilím (MZ SR, NR SR), až po zabezpečenie edukácie a tréningu skúšajúcich, predstaviteľov CRO a zadávateľov, ako aj členov samotných etických komisií. Bude si tiež vyžadovať primerané finančné zabezpečenie.

Podporené z projektu FP7 EURECNET.

- **Pacient a liek**

INFORMOVANÝ A VZDELANÝ PACIENT - PARTNER A INICIÁTOR ZMIEN V ZDRAVOTNÍCTVE

Holomáň, J., Čikelová, E., Tomek, D., Glasa, J., Ústav experimentálnej a klinickej farmakológie SZU, Bratislava

Vzťah pacient – lekár je a vždy má byť spoločným menovateľom snažení zdravotníckych systémov. Pacient je nezriedka v submisívnej, neistej polohe, pasívny účastník zdravotníckych a liekových politík.

Zvýšeniu povedomia pacientov sa venujú rôzne aktivity na európskej i národných úrovniach. Cieľom je zlepšiť informovanosť, povedomie, ale i práva a povinnosti voči zdravotníckym systémom.

V SR sme v r. 2012 na Slovenskej zdravotníckej univerzite v Bratislave v rámci vzdelávacích procesov naštartovali 3 ročný pilotný projekt „Vzdelaný pacient“. Projekt sa realizuje formou pravidelných vzdelávacích kurzov, prieskumov, edukačných aktivít na stretnutiach s patientskymi organizáciami a predovšetkým v úzkej spolupráci so samotnými patientskymi organizáciami. Vzdelávanie sa teší veľkému záujmu, je inšpirujúce nielen pre pacientov, ale aj pre poskytovateľov. Doposiaľ absolvovalo vzdelávacie aktivity stovky pacientov. Projekt bude vyhodnotený po ukončení jeho platnosti v r. 2015. Už teraz možno konštatovať, že sa teší veľkému záujmu a rieši aktuálne problémy pacientov. Aj touto formou sa nadobúdajú cenné skúsenosti o ďalšom smerovaní vzdelávania pacientov.

Jednou z ambícií Ústavu, samotnej Univerzity i projektu je sfunkčniť a zoficiálniť kontinuálne vzdelávanie pacientov v rámci oficiálnej inštitúcie – Slovenskej akadémii vzdelávania pacientov, ktorá by mala sídlo na štátnej univerzite samotného zodpovedného rezortu, t.j. MZ SR.

- **Postery**

SLEDOVANIE ÚČINKU TERAPIE METYLFENIDÁTU NA JADROVÚ SYMPTOMATIKU A PRIDRUŽENÉ SYMPTÓMY U DEŤÍ A ADOLESCENTOV S DIAGNÓZOU ADHD

Hrtánek, I.^{1,2}, Ondrejka, I.², Kulhan, T.^{1,2}, Šnircová, E.^{1,2}, Nosáľová, G.¹, ¹Ústav Farmakológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, ²Psychiatrická klinika Univerzitnej nemocnice Martin a Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Úvod: Porucha pozornosti s hyperaktivitou – ADHD – je ochorenie charakterizované jadrovými príznakmi hyperaktivitou, nepozornosťou a impulzivitou, ako aj pridruženými symptómami z okruhu porúch správania a porúch nálady. Liek prvej voľby v liečbe ADHD v súčasnosti predstavuje stimulantium metylfenidát, ktorého efekt je interpretovaný zásahom do dopaminergickej neurotransmisie CNS, konkrétne inhibíciou spätného vychytávania dopamínu v presynaptickej štrbine. Pôsobí stimulačne v prefrontálnej oblasti a inhibične v striatálnej oblasti.

Cieľ práce: Potvrdiť účinnosť metylfenidátu u pacientov s hyperkinetickou symptomatikou ako aj jeho efekt na pridružené symptómy z okruhu porúch správania a porúch nálady.

Metodika: Do štúdie bolo zaradených 34 detí a adolescentov, hospitalizovaných na Psychiatrickej klinike JLFUK a UNM v 09/2012 – 12/2013 s diagnózou ADHD a liečených strednedlhodobou účinkujúcim metylfenidátom v dávke 5-30 mg. Manifestná hyperaktívna symptomatika závažného stupňa v čase prijatia bola potvrdená pomocou dotazníka ADHD-RS4 a prípadná manifestácia pridružených symptómov pomocou dotazníkov CDI a PQS. Následne po 4 týždňovej terapii sme dotazníkové hodnotenie zopakovali a porovnali s výsledkami pred liečbou.

Výsledky: Po 4 týždňovej liečbe metylfenidátom sme zaznamenali signifikantné zlepšenie jadrovej symptomatiky ochorenia ako aj porúch nálady, porúch správania, anxiety, problémov v učení, psychosomatických problémov a perfekcionizmu.

Záver: Výsledky našej štúdie potvrdzujú signifikantný účinok metylfenidátu na jadrovú symptomatiku ADHD ako aj na komorbídne poruchy.

LIEČBA ANXIÓZNYCH PREJAVOV A PREJAVOV PORÚCH SPRÁVANIA U PACIENTOV S ADHD

Šnircová E.^{1,2}, Hrtánek I.^{1,2}, Kulhan T.^{1,2} Ondrejka I.², Nosáľová G.¹, *Ústav farmakológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave¹ Psychiatrická klinika, Univerzitná nemocnica Martin²*

Úvod: Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) je najčastejšou neurobehaviorálnou poruchou detského a adolescentného veku. ADHD je navyše zaťažené zvýšenou prevalenciou ďalších psychiatrických porúch. Ich vzájomná koexistencia zvyšuje závažnosť ADHD, vyžaduje vyššie nároky na diagnostiku a manažment liečby týchto pacientov, pričom ich výskyt môže ovplyvniť aj ich odpoveď na liečbu. K špecifickej terapii ADHD patrí atomoxetín-selektívny inhibítor spätného vychytávania noradrenalinu. Cestou ovplyvnenia noradrenergického systému sa predpokladá jeho efekt i na pridružené poruchy.

Ciele: Cieľom našej práce bolo sledovanie prítomnosti prejavov úzkosti a porúch správania u pacientov s ADHD liečených atomoxetínom. Zaujímali sme sa o vplyv pridružených porúch na závažnosť symptomatiky ADHD, možné vzájomné prekrytie symptómov, terapeutickú odpoveď liečby ADHD atomoxetínom u pacientov s pridruženými poruchami, ako i možný efekt atomoxetínu na tieto poruchy.

Metodika: Sledovaný súbor tvorilo 38 detských a adolescentných pacientov, z toho 28 chlapcov a 10 dievčat. Išlo o pacientov s diagnózou ADHD vo veku 6-18 rokov, ktorí boli hospitalizovaní na Detskom oddelení Psychiatrickej kliniky UNM Martin, alebo ambulantne vedení. Priemerný vek pacientov bol 10,631 rokov. Podmienkou pre zaradenie do súboru bola prítomnosť symptomatiky ADHD u pacientov liečených atomoxetínom. Prítomnosť ADHD a pridružených porúch sme hodnotili klinickým vyšetrením a použitím škál ADHD-Rating Scale a Conner's parent questionnaire, podškála úzkosti, hyperaktivity, porúch správania a antisociálne správanie. Jednotlivé symptómy sme sledovali pred začiatkom liečby a potom každé 2 týždne po dobu 8. týždňov. Výsledky boli štatisticky spracované.

Výsledky a závery: U pacientov s ADHD v našej štúdií sme pozorovali súčasný výskyt prejavov úzkosti a porúch správania. Pridružené psychopatologické prejavy neviedli k diagnostickým problémom. Atomoxetín bol účinný v liečbe ADHD aj napriek súčasnému výskytu pridružených porúch, pričom sme u časti pacientov pozorovali jeho účinnosť i v redukcii prejavov úzkosti i porúch správania. Liečba atomoxetínom u pacientov s ADHD a komorbídnymi poruchami by mohla prispieť k zabráneniu polyfarmakoterapie úzkostných pacientov, a pacientov s poruchami správania s ADHD.

NOVINKY V LIEČBE CHOLESTÁZY

Glasová, H., *Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, LF SZU, Bratislava*

Tvorba žlče je aktívny, vysoko polarizovaný a regulovaný proces. Uskutočňuje sa pomocou špecifických transportných bielkovín na bazolaterálnej a apikálnej/kanalikulárnej membráne hepatocytu/ cholangiocytu. Funkčná charakterizácia membránových transportných systémov

a príslušných regulačných nukleárných receptorov (NR) hepato/cholangiocytu umožnili objasniť mechanizmy tvorby žlče vo fyziologických podmienkach a etiopatogézu viacerých vrodených i získaných cholestatických ochorení.

Transport žlčových kyselín (ŽK) je kľúčový pre zachovanie ich enterohepatálnej cirkulácie, prostredníctvom ktorej ŽK uskutočňujú svoje mnohoraké fyziologické funkcie – stimulácia tvorby žlče, absorpcia lipofilných zlúčenín v čreve, solubilizácia a exkrécia cholesterolu, antimikrobiálne a metabolické účinky. Transport a homeostázu ŽK regulujú príslušné NR. Tieto poznatky umožnili lepšie pochopiť nielen podstatu mechanizmu anticholestatického a antifibrotického účinku kyseliny ursodeoxycholínovej (UDCA) pri viacerých cholestatických ochoreniach, ale aj objavenie nových terapeutických stratégií prostredníctvom farmakologickej modifikácie transportérov ŽK a ich regulačných NR.

Anticholestatický a antifibrotický účinok UDCA je sprostredkovaný stimuláciou poškodenej hepatobiliárnej sekrécie [1]. Na úrovni cholangiocytu je účinnosť UDCA odvodená od hypotézy tzv. biliárneho bikarbonátového dáždika [2] – ochranného mechanizmu voči toxickému pôsobeniu ŽK, a to zvlášť pri cholestáze. UDCA stimuluje sekréciu bikarbonátu v cholangiocytoch. Predpokladá sa, že ide o kľúčový mechanizmus patogenézy cholangiopatií, ktorý je možné liečebne ovplyvniť. UDCA vykazuje tiež cytoprotektívne, antiapoptotické, antioxidantné a imunomodulačné účinky. V súčasnosti je liekom voľby pri primárnej biliárnej cirhóze a intrahepatálnej cholestáze gravidných a ďalších cholestatických syndrómoch rôznorodej etiológie.

Kyselina 24-nor-ursodeoxycholínová (nor-UDCA) nepodlieha konjugácii, ale tzv. cholehepatickému skratu - po glukuronidácii sa vylučuje do žlče a opäť sa reabsorbuje v cholangiocytoch. Priaznivý efekt nor-UDCA zaznamenaný v experimentálnom modeli primárnej sklerotizujúcej cholangitídy sa aktuálne overuje v klinickom skúšaní. Keďže pre anticholestatický účinok nor-UDCA je pravdepodobne nevyhnutná konjugácia, overuje sa účinnosť kombinovanej liečby nor-UDCA/UDCA v porovnaní s monoterapiou.[3]

Terapeutické využitie ligandov/agonistov nukleárných receptorov (napr. fibráty, tiaglitazón, pioglitazón, kyselina chenodeoxycholová, GW4064, obeticholová kyselina, fexaramín) sa v súčasnosti úspešne overuje v klinických skúšaníach. [4,5]

1. Beuers, U., Hohenester, S., de Buy Wenniger, L. J. M., Kremer, A. E., Jansen, P. L. M. and Elferink, R. P. J. O. The biliary HCO₃⁻ umbrella: A unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*, 2010, 52: 1489–1496. 2. Glasova, H., Berghaus, TM., Kullak-Ublick, GA., Paumgartner, G., Beuers, U. Tauroursodeoxycholic acid mobilises alpha-PKC after uptake in human HepG2 hepatoma cells. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32, 437-442. 3. Denk, G. U., Maitz, S., Wimmer, R., Rust, C., Invernizzi, P., Ferdinandusse, S., Kulik, W., Fuchsichler, A., Fickert, P., Trauner, M., Hofmann, A. F. and Beuers, U. Conjugation is essential for the anticholestatic effect of NorUrsodeoxycholic acid in tauroolithocholic acid-induced cholestasis in rat liver. *Hepatology*, 2010, 52: 1758–1768. 4. Elfaki, D. A. H., Bjornsson, E., Lindor, K. D. Review article: nuclear receptors and liver disease -- current understanding and new therapeutic implications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2009, 30 (8): 816-825. 5. Halilbasic, E., Claudel, T., Trauner, M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *Journal of Hepatology*, 2013, 58, 155-168.

PERSONALISED PHARMACOTHERAPY: SELECTED PRACTICAL AND ETHICAL ISSUES

Glasa, J.^{1,2,3}, Glasová, H.^{1,3}, Krčméryová, T. ², ¹*Institute of Pharmacology, Clinical and Experimental Pharmacology*, ²*Institute of Health Care Ethics, Slovak Medical University in Bratislava*; ³*Institute of Medical Ethics and Bioethics n. f.; Bratislava, Slovak Republic*

Personalized pharmacotherapy (PP) is developed and promoted nowadays with many hopes of patients and their doctors, ambitious researchers/scientists, and the 'big pharma' to provide for outstanding cures of diseases incurable so far, as well as for the new developments and possible healing of ailing budgets/business plans of the strained medicinal drug producers. This reflects the unprecedented pace of scientific and technological developments being witnessed within this broadening and quickly growing field of humanity's effort of our times. The research/scientific community, biotech and high-tech industries, marketing gurus, and the whole of the medical/health care enterprise are all waiting eagerly to have their shares in the expected success stories. Understandably, 'the patient is waiting' also, so often in despair and under impending threat of death/infirmity from his/her deadly disease. Multibillions in investments, global efforts in sciences and technologies developments and implementations, push of the newly 'informed' patients and

their organizations, political lobbying and activism. The picture is complex and highly dynamic. Sometimes depicted in just too bright colours and filled in by the flashy or real hypes/hopes, non-discernible from each other by the general public, media, politicians, and by the stakeholders having their thumbs upon the switchers of the money flows to go. Besides the quest for PP by science and technology, paradoxical developments are being seen in contemporary medicine, health care and the society at large, marked by increasing dehumanization, depersonalization, and 'pragmatic' decision making, too often abandoning the weak, non-perspective, vulnerable, or marginalized. The equal 'health for all' paradigm is falling apart to the 'health for some' (being 'more equal than the others'), giving way to sometimes quite rude and egoistic economical and political interests and 'gains'. 'Austerity at all costs' or 'massive developments' into the blind alleys are the omnipresent paradoxes of today. They are partially due to the lack of systematic thinking and inability to live and decide according to the principles and values of true humanity. In the end, the flashy economical prosperity and/or temporary gains are prone to fallbacks, possibly preventable by a more precautionary and broader-minded attitudes and practices. If those paradoxes are not attended to appropriately in the foreseeable future, PP may fall prey to some or all of the mentioned risky traps threatening its 'real life' development and implementation for the good of patients, societies, and all stakeholders involved. Among the inherent risks of the PP developments, as may be hazily perceived so far, the following examples could be listed: un-affordability/un-accessibility of the new PP treatments for the patients in dire need of them; increasing PP divide between the society groups and internationally/globally; under-investments into and un-sustainability of the research/industry production programs, hampering the possibilities of further progress; stealing flows of money and research/development efforts from the public health more worthwhile areas to some doubtful PP ones portrayed as more important/promising by the lobbyists and media outlets; invasions of patients' privacy, 'right not to know' and new personal/psychological challenges put upon the patients by the results of 'predictive medicine' and by various (bio)'profiling' and health data storage and mining activities (consensual – incidental – unknown – unwilling – compulsory (?)), steadily enhanced in the era of growing and increasingly widespread e-health implementation, bio-banking, etc. Those and many other emerging challenges hanging just on, or still behind the scientific, ethical and legal horizons of PP are not to be taken lightly. On the opposite, an appropriate, honest, humane, and systemic/professional dealing with them seems to be among the 'sine-qua-non' prerequisites for the PP's successful development and implementation in the nearer and farer future, increasing the amount of rightly expected benefits offered to the individual patients and the society.

This paper develops further the previous work of the authors presented for the first time in the form of an invited lecture at the International Conference "TDM and PM 2014", Prague, Czech Republic, August 28-30, 2014.

INTRAVENÓZNA LIEČBA VYSOKÝMI DÁVKAMI VITAMÍNU C V ONKOLÓGII A MEDICÍNA ZALOŽENÁ NA DÔKAZOCH

Raučinová, M., Glasa, J., Holomáň, J., *Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava*

Cieľ práce: Hodnotenie indikácie liečby „vysokými dávkami vitamínu C“ podávanými v infúznej forme z pohľadu kritérií medicíny založenej na dôkazoch, so zameraním na onkologické ochorenia.

Metodika: Kvantitatívna rešeršná analýza databázy PubMed za posledných 40 rokov (1975 – 2014); rozbor dostupných štúdií; porovnanie s princípmi Správnej vedeckej praxe, Medicíny založenej na dôkazoch (EBM) a s medzinárodnými etickými štandardmi racionálnej farmakoterapie.

Výsledky: V sledovanom období sme v databáze PubMed zaznamenali 259 príspevkov o vysoko dávkovanom vitamíne C. Z toho bolo za posledných 5 rokov (2009-2013) publikovaných 59 príspevkov, v tom 5 klinických štúdií, jedna kazuistika, žiadna randomizovaná dvojito zaslepená štúdia a 5 prehľadových prác (z toho klinicky zameraných 4). Klinické hodnotenia podávania vysokých dávok vitamínu C nepreukázali významný benefit v liečbe onkologických ochorení, v niektorých prípadoch sa prejavili nežiaduce účinky (čo korešponduje s aktuálnym stanoviskom Americkej onkologickej spoločnosti, ako aj renomovanej MayoClinic*). Doteraz nie je k dispozícii randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia použitia vysoko dávkovaného vitamínu C samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou alebo rádioterapiou. Dostupné štúdie *in vitro* a *in vivo* priniesli nejednoznačné

výsledky. Jedna klinická štúdia (vyhodnocovaná dotazníkovým systémom) poukázala na lepšiu fyzickú kondíciu liečených onkologických pacientov. Iná štúdia zaznamenala koreláciu medzi zmenami sledovaných tumorových markerov a zmenami hladín zápalového indikátora, nie však jednoznačný antitumorózny efekt. Jedna kazuistika popísala akútne obličkové zlyhanie.

Záver: Intravenózne podávanie vysokých dávok vitamínu C v liečbe onkologických ochorení nateraz nie je podložené relevantnými dôkazmi. Výsledky dostupných klinických štúdií boli nejednoznačné, potvrdilo sa riziko nežiaducich účinkov liečby. Hoci na trhu v Slovenskej republike je k dispozícii registrovaný injekčný prípravok na intravenóznou liečbu vysokými dávkami vitamínu C, jej podávanie nie je možné považovať v zmysle požiadaviek EBM za oprávnené. Nateraz ide prinajlepšom o experimentálny liečebný postup. Jeho prípadné použitie by malo byť obmedzené na prísne kontrolovaný kontext klinického skúšania. Aktuálna prax nekontrolovanej preskripcie, použitia (a inercie) intravenóznej liečby vysokými dávkami vitamínu C porušuje odborné zásady racionálnej farmakoterapie a je v rozpore aj s príslušnými etickými normami.

Poznámky: * <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002529-pdf.pdf>
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002529-pdf.pdf>

RETROSPEKTÍVNA ANALÝZA POTENCIÁLNYCH INTERAKCIÍ HYPOLIPIDEMÍK

^{1,2}Oleárová A., ¹Strecká K., ¹Lehocká Ľ. ¹KORF FaF UK, Bratislava, ²OKF UNB Ružinov, Bratislava

Pacienti s hyperlipidémiou zvyčajne trpia aj nejakým ďalším chronickým ochorením. Polymorbidita je zvyčajne spojená s polyfarmáciou a so zvýšeným rizikom interakcií a výskytom nežiaducich účinkov. Cieľom tejto štúdie bolo retrospektívne hodnotenie liekových interakcií u pacientov užívajúcich hypolipidemiká súčasne s inými liekmi.

Metodika: Štúdia bola realizovaná v jednej verejnej lekární situovanej v poliklinike v Bratislave. Lekárnik retrospektívne analyzoval lekárske recepty pacientov s predpísanými hypolipidemikami z rokov 2012 a 2013 a zisťoval počet a závažnosť potenciálnych interakcií. Na základe zaradovacích kritérií (aspoň jeden realizovaný recept v rokoch 2012 a 2013, aspoň jedno predpísané hypolipidemikum; užívanie najmenej dvoch rôznych liekov; bez obmedzenia veku) bolo do analýzy zaradených 200 pacientov. Lekárnik analyzoval potenciálne interakcie predpísaných liekov, lieky vydané bez lekárskeho predpisu a výživové doplnky neboli analyzované. Interakcie (ich počet, závažnosť, zdokumentovanie v literatúre, a typ) boli vyhodnotené podľa odbornej literatúry: Magulová L., et al.: Interakcie v klinickej praxi, 2004 a Suchopár J.: Kompendium liekových interakcií, 2012.

Výsledky: Do analýzy bolo zaradených 98 žien, 102 mužov, priemerný vek 61,5±8,3, ktorí užívali priemerne 4,6±2,07 liekov; 186 pacientov užívalo jedno hypolipidemikum, 14 pacientov užívalo kombináciu dvoch hypolipidemík. Spolu bolo identifikovaných 117 potenciálnych interakcií (priemerne 0,585±0,98 interakcie na pacienta); z nich bolo 22 interakcií hypolipidemík (9,9% všetkých identifikovaných): 11 z nich (50%) bolo klasifikovaných ako klinicky nevýznamné, 4 interakcie (18,2%) boli klinicky mierne závažné a 1 interakcia (4,6%) bola klinicky veľmi závažná. Ako klinicky závažné interakcie boli identifikované interakcie: simvastatín – flukonazol, simvastatín – verapamil a atorvastatín – klaritromycín. Stredne závažná potenciálna interakcia bola medzi simvastatínom a warfarínom. Všetky identifikované interakcie boli interakcie statínov, žiadna interakcia nebola identifikovaná s fibrátmi.

Záver: Vo vybranom súbore pacientov boli identifikované potenciálne liekové interakcie, väčšina z nich nebola klinicky závažná. Úlohou lekárníkov vo verejných lekárnách by mala byť prospektívna identifikácia a riešenie tak potenciálnych, ako aj manifestovaných interakcií s cieľom zabrániť závažným klinickým interakciám, predchádzať poškodeniu zdravia a zvýšiť tak bezpečnosť pacientov.

ÚLOHA NEMOCNIČNÉHO LEKÁRNÍKA PRI REVÍZII MEDIKÁCIE HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTOV NA ONKOLOGICKOM ÚSTAVE SV. ALŽBETY V BRATISLAVE

^{1,2}Oleárová A., ³Suchanovská K., ³Zonneschein, T., ⁴Fulmeková, M. ¹KORF FaF UK, Bratislava, ² OKF UNB Ružinov, Bratislava, ³Nemocničná lekáreň OÚSA, Bratislava, ⁴Univerzitná lekáreň FaF UK, Bratislava

Postavenie a kompetencie nemocničného lekárnika sa v ostatných rokoch menia z klasického zásobovania oddelení a kliník liekmi k farmaceutickej starostlivosti o pacienta samotného.

Cieľom tejto štúdie bolo zaviesť a vyhodnotiť procesy vedúce k analýze a revízii medikácie hospitalizovaných pacientov, ktoré majú viesť k zlepšeniu farmaceutickej starostlivosti a bezpečnosti pacientov.

Metodika: Štúdia bola realizovaná v spolupráci Nemocničnej lekárne s Klinikou gynekologickej onkológie Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave. Čo najskôr po prijatí na hospitalizáciu bol realizovaný rozhovor nemocničného lekárnika s prijatou pacientkou. Farmaceut počas osobného rozhovoru porovnal medikáciu uvedenú v zdravotnej dokumentácii s pravidelne užívanými liekmi, ktoré si pacientka priniesla so sebou na hospitalizáciu. Na základe získaných údajov farmaceut analyzoval liekovú anamnézu. Výstupom takejto revízie a analýzy bolo vytvorenie tzv. žltej karty (kompletnej liekovej anamnézy s analýzou potenciálnych aj manifestovaných farmakoterapeutických problémov, predovšetkým liekových interakcií). Žlté karty sa stali súčasťou zdravotnej dokumentácie. U pacientiek ≥ 65 rokov boli pri analýze farmakoterapie použité aj Beersove kritériá pre zhodnotenie (ne)vhodnosti používania niektorých liečiv v staršom veku. Zistené potenciálne farmakoterapeutické problémy farmaceut konzultoval s ošetrojúcim lekárom.

Výsledky: Počas 5 mesiacov realizácie štúdie bolo vykonaných 167 rozhovorov medzi farmaceutom a pacientkami. Všetkým z nich bola na základe údajov získaných z rozhovoru vytvorená žltá karta. Priemerný vek pacientiek zaradených do štúdie bol 60,5 roka, jedna pacientka užívala priemerne 5 liekov; 56% pacientiek užívalo pravidelne menej ako 5 druhov liekov, 12% užívalo 5 liekov, 8% užívalo 6 liekov, 7% užívalo 7 druhov liekov a 17% pacientiek užívalo 8 a viac liekov. Najčastejšie užívanými liekmi boli lieky pôsobiace na kardiovaskulárny systém (66,6%), psychofarmaká (10%), hypolipidemiká (5,9%), antidiabetiká (5,6%), analgetiká a nesteroidové antiflogistiká (2,1%). Pri analýze interakcií boli identifikované 3 potenciálne závažné liekové interakcie (digoxín – amiodaron; warfarín – amiodaron a spironolaktón – kálium). Štyri pacientky užívali amiodaron, 3 pacientky propafenón, 3 pacientky alprazolam a 2 pacientky užívali diklofenak. Tieto lieky podľa Beersových kritérií nie je vhodné užívať v staršom veku. Všetky identifikované farmakoterapeutické problémy farmaceut konzultoval s ošetrojúcimi lekármi.

Nemocničný lekárnik tiež porovnával údaje o používaných liekoch od pacientiek, ktoré si ich priniesli so sebou na hospitalizáciu, resp. uviedli ich pravidelné užívanie s údajmi zo zdravotnej dokumentácie. Zistilo sa, že 24 pacientiek neprinieslo, resp. neuviedlo užívanie 1 preskribovaného lieku, 7 pacientiek neuviedlo 2 lieky a 2 pacientky neuviedli 3 pravidelne užívané preskribované lieky počas rozhovoru s farmaceutom.

Záver: Nemocniční farmaceuti môžu významnou mierou prispieť v rámci revízií farmakoterapie k detekcii informácií dôležitých pre bezpečnosť pacientov. Nevyhnutná je vzájomná spolupráca s ošetrojúcimi lekármi a zlepšovanie vzájomnej komunikácie, ktoré povedú k zlepšovaniu farmaceutickej i celkovej zdravotnej starostlivosti o hospitalizovaných pacientov.

EURÓPSKE VYHLÁSENIA NEMOCNIČNÉHO LEKÁRENSTVA 2014

Míľnik pre nemocničné lekárenstvo v Európe a na Slovensku

J. Sýkora¹, A. Ďurčanská², ¹Katedra lekárenstva LF SZU, ²Nemocničná lekáreň, DFNSP, Bratislava

Dňa 14.-15. mája 2014 Európska asociácia nemocničných lekárníkov (EAHP) organizovala v Bruseli celoeurópsku konferenciu „Európska konferencia nemocničného lekárenstva 2014“ (European Summit on Hospital Pharmacy) s cieľom dohodnúť sa na budúcich úlohách a kompetenciách nemocničných lekárníkov v Európe. Na konferencii sa zúčastnilo vyše 100 delegátov, reprezentujúcich 34 národných organizácií nemocničných lekárníkov združených v EAHP, 17 európskych zdravotníckych organizácií so sídlom v Bruseli, ktoré reprezentovali rôzne lekárske, sesterské a iné

organizácie združujúce ostatných zdravotníckych pracovníkov a 17 európskych patientskych organizácií so sídlom v Bruseli, ktoré združujú rôzne patientske organizácie. Predmetom konferencie bolo prediskutovať sériu stanovísk k nemocničnému lekárstvu v Európe. Výsledkom konferencie bolo prijatie 44 vyhlásení o nemocničnom lekárstve, rozdelených do 6 sekcií.

V záujme prospechu a bezpečnosti pacienta Európske vyhlásenia o nemocničnom lekárstve uvádzajú, že: všetky nemocnice by mali mať k dispozícii nemocničného lekárnika, ktorý má zodpovednosť za celkovo za bezpečné, efektívne a optimálne používania liekov; nemocniční lekárnici by mali byť včlenení do všetkých zariadení starostlivosti o pacienta, aby prospektívne ovplyvnili spoločné multidisciplinárne terapeutické rozhodovanie; všetky žiadanky a predpisy by mali byť čo najskôr preskúmané a overené nemocničným lekárnikom; nemocničný lekárnik by sa mal plne podieľať na rozhodovaní, vrátane poradenstva, implementácie a monitorovania zmien liekov v partnerstve s pacientami, opatrovateľmi a ostatnými zdravotníckymi pracovníkmi; lieky, ktoré vyžadujú výrobu alebo zmiešavanie a rekonštitúciu by mali byť pripravené nemocničnou lekárňou alebo mimo lekárne pod vedením farmaceuta; nemocniční lekárnici by mali mať prístup ku zdravotným záznamom pacientov, kde by mali zdokumentovať svoje klinické intervencie; tie by mali zanalyzovať pre hlásenie intervencií zlepšovania kvality; služby klinickej farmácie by sa mali kontinuálne vyvíjať pre zlepšovanie výsledkov pacienta.

Úplné znenie 44 vyhlásení je dostupné na stránke Európskej asociácie nemocničných lekárnikov (www.eahp.eu) (2). Sekcia nemocničných lekárnikov SLEK pripravuje ich slovenský preklad, ktorý by mal byť publikovaný do konca roka 2014.

Výzvou pre EAHP v najbližšom období bude ako implementovať vyhlásenia do praxe nemocničných lekárni v Európe. Vyhlásenia a smernice sa veľmi ľahko formulujú, ale notoricky ťažko implementujú.

Na záver konferencie Dr. Roberto Frontini uviedol: „EAHP bude v najbližšom období pripravovať sériu nástrojov a iniciatív na podporu implementácie vyhlásení do nemocničnej lekárenskej praxe, ale najväčšie bremeno pri implementácii nesú národné zdravotnícke systémy. Pozitívna podpora patientskych organizácií a iných zdravotníckych pracovníkov pri prijatí vyhlásení je dôkazom, že prijaté vyhlásenie sú spoločnou aspiráciou a poskytujú cestu na kontinuálne zlepšovanie starostlivosti o pacientov v každej európskej krajine.“

Vyhlásenia o nemocničnom lekárstve sú vítanou výzvou nemocničného lekárstva na Slovensku. Ďalšou úlohou bude spolu s Ministerstvom zdravotníctva SR a manažmentami nemocníc hľadať cestu ako dosiahnuť ich splnenie v súvislosti s ambíciami nemocničných lekárnikov odsúhlasených spolu s pacientami a ostatnými zdravotníckymi pracovníkmi na európskej úrovni.

Literatúra: 1. <https://www.fip.org/baselstatements>, 2. <https://www.eahp.eu/events/european-summit/summit-documents>

ANALÝZA VPLYVU LEKÁRNIKOV NA ADHERENCIU K LIEČBE – SÚČASNOSŤ A PERSPEKTÍVY

Molitorisová, M., *Fakulta verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava*

Úvod: Adherencia k liečbe je kritickým faktorom manažmentu liečby. Zaraďuje sa do klasifikácie DRP (*drug related problems*). Vo všeobecnosti sa uvádza, že správne dodržiavanie liečby dosahuje v priemere len 50% pacientov s chronickým ochorením (diabetes, hypertenzia). Nízka úroveň adherencie je častou príčinou zlyhania liečby, môže viesť k horšej kvalite života a napokon k zvýšeným finančným nákladom. Menej typickým príkladom je *acne vulgaris*. Akné najčastejšie postihuje oblasť tváre (99%), čo má významný dopad na kvalitu života a sociálnu stigmatizáciu.

Cieľ práce je zameraný na prieskum podpory dodržiavania liečby u pacientov s diagnózou *acne vulgaris*, a to z aspektu farmaceutickej starostlivosti.

Metodika vychádza zo situačnej analýzy, ktorej výstupy sa porovnávajú s modelmi farmaceutickej starostlivosti vo vybraných štátoch sveta. Literárne a internetové rešerše sú zamerané na intervencie lekárnika do manažmentu farmakoterapie s cieľom zvýšiť adherenciu k liečbe akné. Analýza spotreby liekov sa porovnáva s európskymi doporučenými postupmi pre liečbu akné a skúmajú sa vzájomné súvislosti.

Výsledky poukazujú na skutočnosť, že podpora dodržiavania liečby cestou interakcie lekárnik - pacient sa v súčasnosti stále realizuje nesystémovo, nezaznamenáva sa, a teda nevyhodnocuje. Literárne zdroje uvádzajú rozpätie hodnôt adherencie u pacientov s akné od 7% do 98%, v priemere

38%. V príspevku sa navrhuje metodika podpory adherencie k liečbe akné, založenej na interdisciplinárnej spolupráci, lepšej komunikácii lekárnik – pacient – lekár a motivácii pacienta formou dohody.

Záver: Väčšina vedeckých prác považuje štandardizáciu metód hodnotenia adherencie za komplikovanú a doposiaľ nevyriešenú. Rastúca intenzita rozširovania informačných technológií, konkrétne nástup mobilných aplikácií, naznačuje trend nového prístupu. Príspevok zároveň poukazuje na potenciál farmaceutickej starostlivosti, ktorá by sa prostredníctvom lekárnikov vo verejných lekárňach dala využiť na podporu efektivity farmakoterapie.

VYBRANÉ ASPEKTY LIEKOVÉHO RIZIKA U STARŠÍCH PACIENTOV

Wawruch, M., *Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK/Bratislava*

Farmakoterapia v geriatrickej oblasti predstavuje oblasť, v ktorej často chýbajú dôkazy podložené klinickými štúdiami. Výskum kvality preskripcie u starších ľudí sa dosiaľ sústredil najmä na potenciálne nevhodné liečivá, ktorých podávanie je spojené so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov. Menej pozornosti sa venuje otázkam poddimenzovaného používania liečiv prínosných pre starších pacientov. Tento jav je zvlášť významný v prípade kardiovaskulárnych liečiv. K dôvodom pre nepodávanie prínosných liečiv patria najmä obavy lekárov pred rizikom nežiaducich účinkov, narastajúcou polyfarmáciou a taktiež podceňovanie potreby podávania niektorých farmák u starších ľudí. Írski gerontológovia publikovali zoznam liečiv potenciálne nevhodných pre starších ľudí v prípade určitých ochorení („STOPP kritériá“). Zároveň zostavili zoznam situácií, kedy je v klinickej praxi častá poddimenzovaná preskripcia prínosných liečiv („START kritériá“). Ide o komplementárne zoznamy, ktoré by sa mali používať súčasne na prehodnocovanie farmakoterapie starších ľudí.

THE PHARMACOKINETIC MODEL FOR THE COMBINATION OF CYP3A4 SUBSTRATES AND INHIBITORS

Prell J.¹, Potůček J.², Matoušková O.³, Douša J.⁴, Punt N.⁵, ¹*Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University in Prague, Kladno*, ²*Mediware a.s., Prague*, ³*Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Charles University in Prague, Prague*, ⁴*First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*; ⁵*Department of Pharmacology and Toxicology, University of Maastricht, Maastricht, Netherlands*

Objective: The aim was to carry out interaction studies of combinations CYP3A4 substrates and inhibitors with respect to dynamics of their mutual influence to each other. The results were evaluated in terms of a persistence of the interaction, the wash-out period and a prediction of the optimal pharmacotherapy especially.

Methods: All interaction studies were executed by means of Edsim++ programme for compartmental PK/PD modelling. Required data for the interaction models were obtained from *in vitro* experiments. Performing the simulations, time dependent plasmatic concentrations of drugs, enzyme substrate areas under curves and maximal plasmatic concentrations were used in evaluation.

Results: Applying Edsim++ programme the following pharmacokinetic interaction models of CYP3A4 substrates and inhibitors were created: midazolam-ketoconazole (MK), midazolam-itraconazole (MI), midazolam-ritonavir (MR). Persistence of interaction were 150 hrs (MK), 216 hrs (MI) and 246 hrs (MR). Areas under curves of substrates were elevated by 545 % (MK), 291 % (MI) and 537 % (MR). The maximal plasmatic concentrations of substrates were elevated by 400 % (MK), 153 % (MI) and 516 % (MR).

Conclusions: Parallel therapies using strong inhibitors and substrates of CYP3A4 are contraindicated. The wash-out period was derived from the persistence of interaction. After administration of ketoconazole, itraconazole and ritonavir the wash-out period should be at least 7, 10 and 4 days before administration of another CYP3A4 substrate.

TDM ANTIEPILEPTÍK V SLINÁCH

Bitterová A.¹, Soboňová K.¹, Sekáčová R.²: ¹FNsP Nové Zámky, Oddelenie klinickej farmakológie
²NsP Dunajská Streda, Oddelenie klinickej farmakológie

Už od r. 1970 je známe, že slina môže byť alternatívnou matrix pre TDM antiepileptík. Dôvodom pre možnosť využitia slín pre TDM je skutočnosť, že pre väčšinu antiepileptík (nie pre všetky) merané koncentrácie v slinách odrážajú voľnú, na bielkoviny neviazanú, teda farmakologicky aktívnu koncentráciu liečiva v krvi. Výhody monitorovania koncentrácie antiepileptík v slinách: odber je jednoduchý a môže byť realizovaný samotným pacientom alebo opatrovateľom; odber je neinvazívny a vhodný u detí, starých pacientov a pacientov s určitými obmedzeniami (psychická alterácia, mentálna retardácia, fóbia z ihiel); odber je možný v domácom prostredí pacienta; odber je možný ihneď v dobe záchvatu alebo toxických prejavov; odber je menej finančne nákladný. Nevýhody monitorovania koncentrácie antiepileptík v slinách: možnosť nespoľahlivých výsledkov pre prítomnosť reziduí lieku v ústach alebo úniku exsudátu bohatého na liek, napr. pri gingivitíde; obťažnosť odmerania koncentrácie v slinách, ktorá môže byť nižšia ako v sére, najmä pri liekoch, ktoré sú silne viazané na bielkoviny (napr. fenytoín).

Antiepileptiká vhodné na TDM v slinách (koeficient: slinná/celková koncentrácia liečiva v sére): carbamazepín (0,26-0,44), clobazam, ethosuximid (0,95-1,04), gabapentin, lamotrigín, levetiracetam, oxcarbamazepín, fenobarbital (0,20-0,52), fenytoín (0,09-0,13), primidon (0,07-1,15), topiramát (0,63-1,13), vigabatrin.

Nevhodné antiepileptiká: kyselina valproová (koncentrácia v slinách a sére nekoreluje pre slabý prienik do slín, kvôli pH gradientu), clonazepam (nie je stály v slinách).

Doteraz nedostatočne preskúmané liečivá (nepreukázané, či ich koncentrácie v slinách korelujú so sérovými koncentraciami): felbamát, pregabalín, retigabín, rufinamid, stiripentol, tiagabín, vigabatrin.

Odber vzoriek	POZNÁMKA
<ul style="list-style-type: none">• po dosiahnutí steady state	5 biologických polčasov liečiva
<ul style="list-style-type: none">• ideálne tesne pred podaním raňajšej dávky	v prípade záchvatu alebo toxických prejavov minimálne 3 hod. po perorálnom užití liečiva, aby sa predišlo kontaminácii sliny zvyškami užitého liečiva
<ul style="list-style-type: none">• odoberá sa stimulovaná slina	je menej viskózna, ľahšie sa analyzuje, pH gradient medzi slinou a sérom je menší : pacient si opakovane vypláchne ústa vodou, odhrdí 5ml citrusového džúsu, podrží ho 2-3 minúty v ústach, potom 3 x vypláchne ústa čistou vodou, aby sa odstránili zvyšky džúsu
<ul style="list-style-type: none">• odoberá sa minimálne 1-2 ml sliny	do vhodného kontajnera alebo trubice
<ul style="list-style-type: none">• vzorka sa zamrazí až do doručenia do laboratória	alebo sa doručí v ten istý deň nezamrazená
<ul style="list-style-type: none">• vzorka sa analyzuje tými istými analytickými metódami ako v plazme (immunoassay a chromatografickými metódami)	avšak musia byť validované pre použitie slín ako biologického matrixu (vrátane externej kontroly kvality)