



Česká společnost klinické farmakologie ČLS JEP, z.s.

pořádá

24. ČESKOU KONFERENCI KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

28. ČESKOU KONFERENCI TDM

KRAJSKÝ REVMATOLOGICKÝ SEMINÁŘ

Termín konání:

19. – 21.6.2025

Místo konání



Parkhotel Plzeň, U Borského parku 2791, 301 00 Plzeň

PŘÍLEŽITOST HODIT OMEZENÍ ZA HLAVU

VÝZNAMNÁ ÚČINNOST NA KLÍČOVÉ PROJEVY PsA A axSpA
S RAZANTNÍM NÁSTUPEM A SETRVALÝM ÚČINKEM
PO DOBU 2 LET * 1 – 9

*V klinickém hodnocení BE OPTIMAL dosáhlo odpovědi ACR 50 18 % (n/N=76/431) ve 4. týdnu (oproti 3 % [n/N=9/281] u placeba), 43,9 % (n/N=189/431) v 16. týdnu (primární cílový parametr; oproti 10,0 % [n/N=28/281] u placeba, $p<0,0001$; 45,7 % [n/N=64/140] v referenčním rameni s aktivním adalimumabem), 54,3 % (n/N=234/431) v 52. týdnu (50,0 % [n/N=70/140] v referenčním rameni s aktivním adalimumabem) a 51,5 % (n/N=222/431) ve 104. týdnu biologicky naivních pacientů v rameni s přípravkem BIMZELX (analýza NR).^{2,3} V klinickém hodnocení BE COMPLETE dosáhlo ACR 50 16 % pacientů (n/N=43/267) ve 4. týdnu (oproti 2 % [n/N=2/133] u placeba), 43,4 % (n/N=116/267) v 16. týdnu (primární cílový parametr; oproti 6,8 % [n/N=9/133] s placebem; $p<0,0001$), 51,7 % (n/N=138/267) v 52. týdnu a 50,6 % (n/N=135/267) ve 100. týdnu TNFi non-respondérů v rameni s přípravkem BIMZELX (analýza NR).^{2,4} Počty n pro údaje uváděné v 52. a 104. týdnu v klinických hodnoceních BE OPTIMAL a BE COMPLETE jsou vypočteny manuálně. V klinickém hodnocení BE MOBILE 1 dosáhlo odpovědi ASAS40 47,7 % (n/N=61/128) v 16. týdnu (primární cílový parametr; oproti 21,4 % [n/N=27/126] u placeba, $p<0,001$), 60,9 % (n/N=78/128) v 52. týdnu a 49,2 % (n/N=125/254) ve 104. týdnu pacientů s nr-axSpA v rameni léčby s přípravkem BIMZELX (analýza NR).^{2,5} V klinickém hodnocení BE MOBILE 2 dosáhlo odpovědi ASAS40 44,8 % (n/N=99/221) v 16. týdnu (primární cílový parametr; oproti 22,5 % [n/N=25/111] u placeba, $p<0,001$), 58,4 % (n/N=129/221) v 52. týdnu a 53,9 % (n/N=179/332) ve 104. týdnu pacientů s AS v rameni léčby s přípravkem BIMZELX (analýza NR).^{2,5} Údaje za 104. týden zahrnovaly pacienty původně randomizované na placebo v klinických hodnoceních BE MOBILE 1 a BE MOBILE 2, kteří byli v 52. týdnu zařazeni do klinického hodnocení BE MOVING OLE.²

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená informace o přípravku • Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje 160 mg bimekizumabu v 1 ml. **Indikace:** Ložisková psoriáza: Léčba středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy u dospělých, u nichž je indikována systémová léčba. Psoriatická artritida: Jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých, kteří reagovali nedostatečně na jeden nebo více chorobu modifikujících antirevmatických léků (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) nebo tyto léky netolerovali. Axiální spondylartritida: Neradiografická axiální spondylartritida: Léčba dospělých s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo magnetickou rezonancí (MRI), kteří reagovali nedostatečně na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo tyto léky netolerovali. Ankylozující spondylitida: Léčba dospělých s aktivní ankylozující spondylitidou, kteří nereagovali dostatečně na konvenční léčbu nebo tuto léčbu netolerovali. Hidradenitis suppurativa (HS): Léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých s nedostatečnou reakcí na jinou konvenční systémovou léčbu HS. **Dávkování:** Ložisková psoriáza: Doporučená dávka pro dospělé pacienty s ložiskovou psoriázou je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týdnu a poté každých 8 týdnů. Psoriatická artritida: Doporučená dávka pro dospělé pacienty s psoriatickou artritidou je 160 mg (podaných jako 1 subkutánní injekce po 160 mg) každé 4 týdny. Více informací naleznete v SPC. Axiální spondylartritida: Doporučená dávka pro dospělé pacienty s axiální spondylartritidou je 160 mg (podaných jako 1 subkutánní injekce po 160 mg) každé 4 týdny. Hidradenitis suppurativa: Doporučená dávka pro dospělé pacienty s hidradenitis suppurativa je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) každé 2 týdny do 16. týdne, a poté každé 4 týdny. **Pacienti s nadýhou:** U některých pacientů s ložiskovou psoriázou (včetně psoriatické artritidy s spolu se středně těžkou až těžkou psoriázou) a tělesnou hmotností ≥ 120 kg, kteří nedosáhli kompletního zhojení kůže v 16. týdnu, může dávka 320 mg každé čtyři týdny (Q4W) po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odpověď na léčbu po 16. týdnu. Úprava dávky u starších pacientů (65 let a starší) a u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná. **Způsob podání:** Tento léčivý přípravek se podává subkutánní injekcí. Dávka 320 mg může být podána jako 2 subkutánní injekce po 160 mg. Vhodná místa pro podání injekce zahrnují stehno, břicho a horní část paže. Předplněné pero se nesmí protřepávat. Po řádném proškolení v technice aplikace subkutánní injekce si pacienti mohou aplikovat přípravek Bimzelx sami. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** Infekce: Bimekizumab může zvýšit riziko infekcí (infekce horních cest dýchacích a orální kandidóza). Při zvažování použití bimekizumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo rekurentní infekcí v anamnéze je třeba postupovat opatrně. Léčba bimekizumabem se nesmí zahájit u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo není adekvátně léčena. Pacienti léčení bimekizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující infekci. Hodnocení tuberkulózy (TBC) před léčbou: Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost TBC. Bimekizumab nesmí být podáván pacientům s aktivní TBC. V průběhu léčby mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. Zánětlivé střevní onemocnění: Při podávání bimekizumabu byly hlášeny nové případy nebo exacerbace zánětlivého střevního onemocnění. Bimekizumab se u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním nedoporučuje. Hypersenzitivita: U inhibitorů IL-17 byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí. Očkování: Před zahájením léčby bimekizumabem má být zvažováno dokončení všech očkování příslušných pro daný věk v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pacientům léčeným bimekizumabem nemají být podávány živé vakcíny. Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v 1 ml roztoku. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Bimzelx obsahuje v podstatě zanedbatelné množství sodíku - více viz SmPC. **Interakce:** Nelze vyloučit klinicky významný účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, u kterých se dávka individuálně upravuje (např. warfarin). Při zahájení léčby bimekizumabem u pacientů léčených těmito typy léčivých přípravků je třeba zvážit terapeutické monitorování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 17 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Podávání přípravku Bimzelx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Je třeba zvážit zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích; časté: orální kandidóza, mykotické infekce, infekce uší, infekce virem herpes simplex, orofaryngeální kandidóza, gastroenteritida, folikulitida, vulvovaginální mykotické infekce (včetně vulvovaginální kandidózy), bolest hlavy, vyrážka, dermatitida a ekzém, akné, reakce v místě aplikace, únava; méně časté: slizniční a kožní kandidóza (včetně jícnové kandidózy, konjunktivitida), neutropenie, zánětlivé střevní onemocnění. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období trvající maximálně 25 dnů s ochranou před světlem. Po vyjmutí z chladničky a uchovávání za těchto podmínek zlikvidujte po 25 dnech nebo do data použitelnosti vytištěného na obalu, podle toho, co nastane dříve. Vyznačené místo pro datum na krabici slouží pro záznam data vyjmutí z chladničky. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Balení s 1 předplněným perem, 2 předplněnými pery. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1575/005-006. **Datum revize textu:** 12. 12. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci ložiskové psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. V indikaci neradiografická axiální spondylartritida a hidradenitis suppurativa není přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC BIMZELX®. 2. Mease PJ, et al. Rheumatol Ther. 2024;11(5):1363–1382. 3. McInnes IB, et al. Lancet. 2023;401(10370):25–37. 4. Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(11):1404–1414. 5. Merola JF, et al. Lancet. 2023;401(10370):38–48. 6. Coates LC, et al. RMD Open. 2024;10(1):e003855. 7. Baraliakos X, et al. 2024. EULAR 2024. Poster POS0806. 8. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(4):515–526. 9. Baraliakos X, et al. Ann Rheum Dis. 2024;83(2):199–210. 10. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Bimzelx ze dne 5.6.2024–Správní řízení sp.zn. SUKL231649/2023.

Pořadatel

Česká společnost klinické farmakologie JEP,
Z.S.

Prezident

prim. MUDr. David Suchý, Ph.D.
e-mail: suchyd@fnplzen.cz

Vědecký výbor:

předseda: doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

členové:

prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.
RNDr. Hana Brozmanová, CSc.
doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc.
doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA
doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D.
prim. MUDr. David Suchý, Ph.D.
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.



Organizační výbor

prim. MUDr. David Suchý, Ph.D.
prof. MUDr. Otto Mayer, CSc.
prof. PharmDr. Radek Kučera, PhD.
Lenka Dolejšová



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

Bude ohodnocena 14 kredity.

Odborný garant je prim. MUDr. David Suchý Ph.D., ID: 1140051170

Registrace

Při registraci vyplňte své evidenční číslo lékaře (ČLK ID). V případě, že ID nebude vyplněno, nemůžeme Vám zajistit automatické přičtení kreditů prostřednictvím Vzdělávacího portálu ČLK na Vaše kreditové konto.

Registrace zahrnuje: vstup do přednáškových a výstavních prostor, obědy, občerstvení, vystavení certifikátu dle stavovského předpisu č. 16 České lékařské komory/potvrzení účasti, sborník abstrakt a kongresové materiály.

Výstava

V přilehlých prostorách konferenčních sálů bude uspořádána výstava a prezentace firem určená pouze odborné veřejnosti.

Stravování

Během konference budou v prostorách hotelu pro účastníky konference připraveny obědy, dopolední a odpolední občerstvení. V ceně ubytování je zahrnuta snídaně. Pokud máte zájem o rozšíření této nabídky či máte specifické požadavky, kontaktujte organizátora na: kancelar@hillaryconsulting.com.

Ubytování

Ubytování je rezervováno organizátorem v **Parkhotelu Plzeň**, účastníci si ubytování objednájí sami přes rezervační systém hotelu na <https://parkhotel-czech.eu>. Do poznámky při objednání uveďte **slevový kód KKF2025** pro níže uvedené ceny. Cena obsahuje snídani bufetového typu, přístup do fitcentra, WiFi a parkování.

– **Superior** pokoj

(jednolůžkový pokoj 2.450 Kč/noc, dvoulůžkový pokoj při plném obsazení 2.850 Kč//noc)

– **Junior** pokoj

(jednolůžkový pokoj 2.850 Kč/noc, dvoulůžkový pokoj při plném obsazení 3.150 Kč//noc)

Parkování

Parkování je zajištěno na hotelovém parkovišti Parkhotelu zdarma.

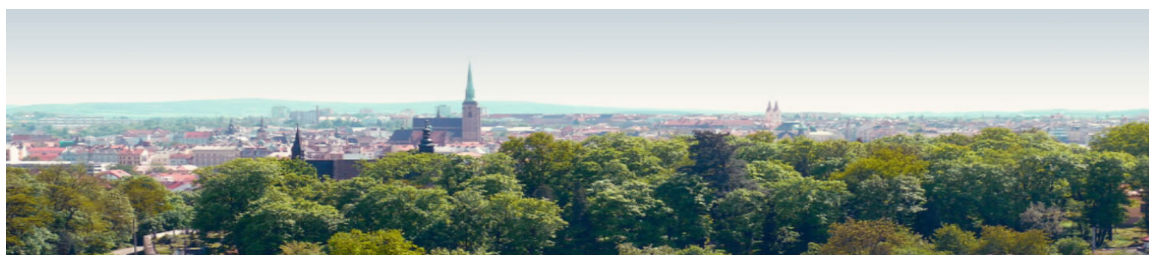
Organizační zajištění

Hillary consulting s.r.o.

Sady Pětatřicátníků 33

301 00 Plzeň

kancelar@hillaryconsulting.com



24. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

28. ČESKÁ KONFERENCE TDM

KRAJSKÝ REVMA TOLOGICKÝ SEMINÁŘ

PROGRAM

ČTVRTEK 19.6.2025		
FN Plzeň - Bory, Pav. 21, Klinická farmakologie, 1.p.		
10:00	Mann H.	Revmatologický ústav Praha. Setrvání na druhé linii léčby po selhání prvního TNF při léčbě RA – data z registru ATTRA.
10:45	Suchý D.	Selhání biologické léčby spondyloartritidy. Co dál?
11:15	Coffee break	
11:50	Voříšek J.	Aktuální pohled na erozivní OA ručních kloubů
12:15	Suchý D.	Dlouhodobá účinnost Cosentyxu v léčbě SpA v registrech biologické léčby
12:30	Suchý D.	Aktuality v terapii SLE, role biologické léčby (anifrolumab)
12:45	Suchý D.	Ixekizumab v léčbě pacientů s AS a zejména nízkým CRP
13:00	Zakončení semináře	
18:30	Zasedání výboru ČSKF	
Parkhotel Plzeň		
PÁTEK, 20.6.2025		
PARKHOTEL PLZEŇ, sál Conferenza		
10:30	SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ 24. ČESKÉ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE	
Předsedající: Grundmann M., Kacířová I.		
10:35	Vyzvaná přednáška	
Předsedající: Suchý D.		
10:35	Hromádka M.	Aspirinová rezistence-stále aktuální problém?
11:00	Terapeutické monitorování léčiv a analytické metody	
Předsedající: Bozmanová H., Kořístková B.		
11:00	Brozmanová H.	Metoda kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí pro stanovení celkové a volné koncentrace vybraných antibiotik v séru a exsudátu pacientů po sternotomii při využití podtlakové terapie ran
11:15	Kacířová I.	Objektivizace lékové interakce metoprololu s amiodaronem pomocí stanovení jejich sérových koncentrací včetně metabolitů
11:35	Kořístková B.	Analýza sérových koncentrací natalizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou: výsledky průřezové studie
11:55	Kacířová I.	Monitorování sérových koncentrací okrelizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou v běžné klinické praxi
12:15	Oběd	
13:15	Teams prezentace	
13:15	Šálek T.	Cystatin C pro Terapeutické monitorování léčiv
13:20		
13:30	Matalová P.	Farmakologická léčba hypertenze u dětí
13:50	Vyzvaná přednáška	
Suchý D.		
13:50	Bultas J.	Oligonukleotidy nejen v léčbě kardiovaskulárních onemocnění
14:25	Kardiovaskulární sympozium Otty Mayera staršího	
Předsedající: Grundmann M., Mayer O. jr		
14:25	Kacířová I.	Analýza sérových koncentrací metoprololu a jeho metabolitu α-hydroxymetoprololu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
14:40	Grundmann M.	Monitorování sérových koncentrací bisoprololu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

- 14:55 **Kořístková B.** Sledování sérových koncentrací kanrenonu (aktivního metabolitu spironolaktonu) u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
- 15:10 **Kacířová I.** Sérové koncentrace valsartanu a sakubitrlátu, aktivního metabolitu sakubitrlu, u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
- 15:25 **Mayer O.** Intra-individuální variabilita lipoproteinu(a) a její potenciální dopad na rozhodnutí ohledně léčby tohoto rizikového faktoru

15:40 Coffee break

16:15 Klinická farmakologie biologických a syntetických chorobu modifikujících léčiv

Předsedající: Urbánek K., Suchý D.

- 16:15 **Fibigr O.** Biologická léčba astmatu
- 16:40 **Urbánek K.** Biologická léčiva používaná v gastroenterologii
- 17:05 **Suchý D.** Selhání biologické léčby spondyloartritidy. Co dál?

17:30 Aktuální stav klinické farmakologie v ČR a SR

Předsedající: Grundmann M., Glasa J.

- 17:30 **Grundmann M.** Aktuální stav klinické farmakologie v ČR
- 17:45 **Glasi J.** Klinická farmakologie na Slovensku - aktuální stav a perspektivy v roku 2025

18:00 Plenární schůze ČSKP

Předsedající: Kacířová I.

18:20 Závěr prvního dne

19:15 Večeře

SOBOTA, 21.6.2025

Parkhotel Plzeň, sál Conferenza

8:50 Edukační blok

Předsedající: Suchý D., Rychlíčková J.

- 8:50 **Rychlíčková J.** Když se volitelný předmět stane povinným – první rok výuky klinické farmakologie
- 9:05 **Papież A.** Platforma Prescribing Education jako zdroj pro inovaci výuky klinické farmakologie
- 9:20 **Rychlíčková J.** Virtuální pacient ve výuce klinické farmakologie – naše zkušenosti
- 9:35 **Pecha M.** Představení projektu Digitální farmakolog

9:55 Coffee Break

10:30 Klinická farmakologie antibiotik

Předsedající: Glasová H., Dvořák P.

- 10:30 **Dvořák P.** Jak zlepšit antibiotickou preskripci
- 10:45 **Glasi J.** Zlepšení používání antibiotik v zařízeních dlouhodobé starostlivosti (projekt IMAGINE): Výsledky první etapy řešení projektu z perspektivy cílové krajiny (Slovensko)
- 11:05 **Glasová H.** Zlepšení používání antibiotik v zařízeních dlouhodobé starostlivosti (projekt IMAGINE): Poznatky z první fáze realizace projektu

11:30 VARIA

Předsedající: Suchý D., Kacířová I.

- 11:30 **Tesfaye H.** Critical drug-drug interaction with voriconazole in critically ill patient treatment, who contracted invasive aspergillus infection.
- 11:45 **Kučera R.** Nový pohled na toxocotu vitamínu D
- 12:00 **Kmoníčková E.** Kratom: co by měl lékař vědět
- 12:15 **Poruba M.** Limity perorální substituce magnézia
- 12:30 Závěr konference

12:30 OBĚD

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Bude ohodnocena 14 kredity.
Garantem akce je prim. MUDr. David Suchý, Ph.D.

Aspirinová rezistence, využití ASA v primární a sekundární prevenci

Kardiologická klinika FN Plzeň, Komplexní kardiovaskulární centrum

prof. MUDr. Milan Hromádka, Ph.D

Kyselina acetylsalicylová (aspirin, ASA) v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s aterosklerotickým postižením koronárních i periferních tepen snižuje výskyt úmrtí a závažných ischemických cévních příhod o 22 %. Pokud je však laboratorně měřena účinnost antiagregační terapie ASA, neodpovídá zhruba třetina pacientů adekvátním způsobem. Pro tento fenomén se užívá název aspirinová rezistence. U pacientů se stabilním KV postižením je výskyt rezistence na ASA velmi nízký, většinou na podkladě non compliance, ale významně stoupá v případě akutního stavu. V přednášce se zaměřuji na nejčastější příčiny aspirinové rezistence na základě kazuistiky pacientka přijímaného pro akutní infarkt myokard a současně vzniklou cévní mozkovou příhodu. Přednáška se zaměřuje i na využití ASA v primární prevenci.

Metoda kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí pro stanovení celkové a volné koncentrace vybraných antibiotik v séru a exsudátu pacientů po sternotomii při využití podtlakové terapie ran.

^{1,2}Brozmanová Hana, ^{1,2}Šišťák Pavel, ^{1,2}Đuricová Jana, ^{1,2}Kacířová Ivana, ³Kaňková Klára, ^{3,4}Kolek Martin

¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Kardiologické centrum, FN Ostrava; ⁴Katedra interních oborů, LF, Ostravská univerzita

Úvod: Na základě dostupných literárních údajů se předpokládá, že při použití podtlakové terapie penetrují systémově podaná antibiotika do hlubokých ran rychleji a dosahují vyšších koncentrací.

Cíl: Cílem této práce bylo stanovit u vybraných antibiotik celkovou koncentraci a podíl její volné frakce v séru a v exsudátu u pacientů po sternotomii, kteří byli léčeni podtlakovou terapií.

Metoda: Byla zavedena metoda kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (UHPLC-MS/MS) pro stanovení koncentrací ceftazidimu, cefepimu, cefotaximu, cefuroximu, cefazolinu, meropenemu, oxacilinu, piperacilinu/tazobaktamu, klindamycinu, ciprofloxacinu, sulfamethoxazolu/trimethoprimu (kotrimoxazolu), gentamicinu, vankomycinu a linezolidu. Volná frakce jednotlivých antibiotik byla získána ultrafiltrací při použití ultrafiltrů Millipore Microcon-30kDa. K analýze byla použita kolona 1.7μm Acquity UPLC BEH C18 2.1 × 100 mm a gradientová eluce. Hmotnostní detekce byla provedena pomocí ESI+ módu.

Výsledky: Metoda byla validována pro sérum, exsudát a volnou frakci, přičemž ve všech případech byly splněny požadované validační parametry (linearita, přesnost, správnost, limit kvantifikace a matricový efekt). Variační koeficient byl v rozmezí 1,2–13,6 % a opakovatelnost 87,6–115,6 %. Celková koncentrace a podíl volné frakce v séru a exsudátu byly u vankomycinu, klindamycinu, ciprofloxacinu, oxacilinu, cefepimu, cefotaximu, kotrimoxazolu a gentamicinu stanoveny u 30 pacientů. Ve všech případech byla celková i volná koncentrace antibiotik vyšší v exsudátu než v séru.

Závěr: Metoda UHPLC-MS/MS byla validována pro 16 antibiotik. Porovnáním koncentrací v séru a exsudátu je možno monitorovat penetrační kapacitu jednotlivých antibiotik u pacientů s podtlakovou terapií hlubokých ran.

Objektivizace lékové interakce metoprololu s amiodaronem pomocí stanovení jejich sérových koncentrací včetně metabolitů

Jména autorů: ^{1,2}Kacířová Ivana, ^{1,2}Hrudíková Erika, ^{3,4}Kolek Martin, ¹Uřinová Romana, ^{1,2}Grundmann Milan

Pracoviště: ¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Kardiologické centrum, FN Ostrava; ⁴Katedra interních oborů, LF, Ostravská univerzita

Úvod: Metoprolol působí jako blokátor beta-1 adrenergických receptorů, jeho metabolismu probíhá zejména cestou cytochromu P450 (CYP) 2D6. Amiodaron a jeho aktivní metabolit desethylamiodaron (DEA) jsou inhibitory CYP2D6.

Cíl: Tato prospektivní studie měla za cíl objektivizovat interakci metoprololu s amiodaronem pomocí stanovení sérových koncentrací metoprololu a jeho metabolitu alfa-hydroxymetoprololu (OH-M) a amiodaronu včetně DEA.

Metoda: Byly analyzovány údaje od 41 pacientů (18 žen/23 mužů; věk 72±5 let; hmotnost 84±16 kg; výška 168±11 cm) s fibrilací síní, kteří podstoupili chirurgickou ablaci. Pět pacientů dostávalo samotný metoprolol, 25 pacientů kombinaci s amiodaronem a 11 pacientů bylo zpočátku léčeno samotným metoprololem a později byl přidán amiodaron. U každého pacienta bylo odebráno 1-5 vzorků krve ke stanovení úrovních koncentrací metoprololu a amiodaronu včetně jejich metabolitů. Byla také měřena srdeční frekvence (12svodové EKG při první návštěvě a 24h EKG Holter při následujících návštěvách) a vyšetřen genotyp CYP2D6.

Výsledky: Koncentrace metoprololu ve skupině bez amiodaronu kolísaly mezi 1,3-80,2 µg/l (medián 14,9 µg/l), koncentrace OH-M mezi 1,3-172,4 µg/l (medián 46,4) a jejich poměr mezi 0,03-10,46 (medián 0,20). Koncentrace metoprololu ve skupině s amiodaronem byly v rozmezí 1,3-187,6 µg/l (medián 12,2 µg/l), koncentrace OH-M v rozmezí 3,1-202,5 µg/L (medián 21,4 µg/L) a jejich poměr 0,04-2,83 (medián 0,56). Koncentrace amiodaronu byly v rozmezí 0,18-2,17 mg/l a DEA 0,26-1,38 mg/l. Pacienti s koncentracemi amiodaronu a/nebo DEA ≥ 0,5 mg/l dosáhli vyšší poměr koncentrace metoprololu k dávce a nižší clearance metoprololu upravenou podle hmotnosti než pacienti, kteří amiodaron neužívali, avšak u pacientů s koncentracemi amiodaronu a/nebo DEA <0,5 mg/l se tyto hodnoty od pacientů, kteří amiodaron neužívali, nelišily. Byla pozorována inverzní korelace mezi srdeční frekvencí a koncentracemi metoprololu ($p = 0,0135$), amiodaronu ($p = 0,0035$) a DEA ($p = 0,0049$). Srdeční frekvence byla také nižší při koncentracích metoprololu ≥ 12,0 µg/l ($p = 0,0138$) a/nebo

Abstrakta

amiodaronu ($p = 0,0030$) a DEA ($p = 0,0054$) $\geq 0,5$ mg/l ve srovnání s koncentracemi pod těmito hodnotami. Byla také zjištěna korelace mezi koncentracemi metoprololu a koncentracemi amiodaronu ($p = 0,0010$) a DEA ($p = 0,0028$). U pacientů heterozygotních pro alelu CYP2D6 *4 se vliv amiodaronu na koncentraci metoprololu ve srovnání s pacienty s normálními alelami nelišil.

Závěr: Pacienti užívající metoprolol v kombinaci s amiodaronem vyžadovali ve srovnání s pacienty užívajícími samotný metoprolol k dosažení obdobných koncentrací nižší dávku metoprololu jak na den, tak na kilogram tělesné hmotnosti. To však platilo pouze v případě, že koncentrace amiodaronu a/nebo DEA byla alespoň 0,5 mg/l. Vzhledem k široké interindividuální variabilitě koncentrací metoprololu i amiodaronu dosažených po podání stejné denní dávky je vhodné u pacientů užívajících metoprolol v kombinaci s amiodaronem monitorovat koncentrace amiodaronu včetně DEA, a v případě potřeby stanovit i koncentraci metoprololu.

Analýza sérových koncentrací natalizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou: výsledky průřezové studie

Jména autorů: ^{1,2}Kořístková Blanka, ^{1,2}Moškořová Denisa, ^{1,2}Grundmann Milan, ^{3,4}Hradílek Pavel, ^{1,2}Matlak Patrik, ^{1,2}Brozmanová Hana, ^{5,6}Kušnierová Pavlína, ^{5,6}Lichá Karin, ^{1,2}Šišťák Pavel, ^{1,2}Kacířová Ivana

Pracoviště: ¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Neurologická klinika, FN Ostrava; ⁴Katedra klinických neurověd, LF, Ostravská univerzita; ⁵Oddělení klinické biochemie, ÚLM, FN Ostrava; ⁶Ústav laboratorní medicíny, LF, Ostravská univerzita

Úvod: Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která u pacientů s roztroušenou sklerózou zabraňuje infiltraci leukocytů do centrálního nervového systému. Aplikuje se ve fixní dávce 300mg intravenózně (iv) nebo subkutánně (sc), a to buď co 4 týdny (standardní dávkovací interval – SID) nebo co více než 4 týdny (prodloužený dávkovací interval – EID).

Cíl: V této průřezové studii byl analyzován vztah mezi sérovými koncentracemi natalizumabu a různými cestami podání, dávkovacími intervaly, tělesnými charakteristikami a hodnotami krevního obrazu. Sledována byla také přítomnost protilátek proti natalizumabu (ANA).

Metoda: Soubor tvořilo 92 pacientů s roztroušenou sklerózou (74 žen/18 mužů, věk 42±11 let, hmotnost 73±16 kg, výška 169±9 cm), u kterých byl za 0–48 dní po podání odebrán vzorek krve ke stanovení koncentrace natalizumabu a ANA. Současně byly zaznamenány hodnoty krevního obrazu. Pacienti byli nejprve rozděleni do dvou skupin: „non-steady-state“ s délkou léčby 4–24 týdnů a „steady-state“ s délkou léčby více než 24 týdnů. Poté byli pacienti rozděleni do tří skupin podle cesty podání a doby odběru: 1) odběr v době očekávané maximální sérové koncentrace „C_{max}“ za 0–2 dny po iv a za 2–8 dní po sc podání, 2) odběr v době očekávané minimální koncentrace „C_{min}“ za 26–48 dní u obou cest podání, a 3) odběr mezi C_{max} a C_{min}, tj. střední koncentrace „C_{int}“ s odběrem za 3–25 dnů po iv a za 9–25 dnů po sc podání. Ve skupině C_{min} byli pacienti dále rozděleni dle dávkovacího režimu na podskupinu SID (odběr za 26–33 dnů po podání) a EID (odběr za 34–48 dnů po podání).

Výsledky: Koncentrace natalizumabu se po iv podání pohybovaly v rozmezí 1,8–193,3 µg/ml a po sc podání mezi 1,8–100,3 µg/ml, přičemž ve všech skupinách byla po stejné dávce natalizumabu pozorována široká variabilita v dosažených koncentracích. Mezi non-steady-state a steady-state skupinami nebyl v době odběru ani v koncentracích natalizumabu nalezen

významný rozdíl. V $C_{\max}$ (ne však v C_{int} a $C_{\min}$) byly koncentrace natalizumabu významně vyšší po iv než po sc podání. ANA byly zjištěny u 6 % pacientů, přičemž doba odběru a délka podávání se mezi ANA-pozitivními a ANA-negativními pacienty nelišily, koncentrace natalizumabu však byly u ANA-negativních pacientů vyšší. Byla pozorována korelace mezi koncentracemi natalizumabu a diferenciálním počtem lymfocytů, monocytů a eozinofilů, a také inverzní korelace s absolutním i diferenciálním počtem neutrofilů, počtem erytrocytů a koncentrací hemoglobinu. Dále byla zjištěna inverzní korelace mezi $C_{\min}$ natalizumabu u obou způsobů podání a tělesnou hmotností, body mass indexem a tělesným povrchem.

Závěr: Přestože byli všichni pacienti léčeni stejnou dávkou natalizumabu, byl v dosažených koncentracích pozorován až 30násobný rozdíl. Tato široká interindividuální variabilita může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků nebo naopak k suboptimálním koncentracím natalizumabu s rizikem dalšího zhoršení roztroušené sklerózy.

Podpořeno granty: SGS17/LF/2022, SGS19/LF/2023

Monitorování sérových koncentrací okrelizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou v běžné klinické praxi

Jména autorů: ^{1,2}Kacířová Ivana, ^{1,2}Moškořová Denisa, ^{3,4}Hradilek Pavel, ^{1,2}Matlak Patrik, ^{1,2}Brozmanová Hana, ^{1,2}Šišťák Pavel, ^{1,2}Kořístková Blanka, ^{1,2}Grundmann Milan

Pracoviště: ¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Neurologická klinika, FN Ostrava; ⁴Katedra klinických neurověd, LF, Ostravská univerzita

Úvod: Okrelizumab (OCR) je humanizovaná monoklonální protilátka cílící na antigen CD20 exprimovaný na B-lymfocytech, jejíž indikací je roztroušená skleróza. Je intravenózně aplikován ve dvou úvodních 300mg dávkách s odstupem dvou týdnů, následně pak v udržovací dávce 600mg co 6 měsíců.

Cíl: Tato průřezová studie sledovala sérové koncentrace OCR získané během běžné zdravotní péče u pacientů s roztroušenou sklerózou a jejich vztah k hodnotám krevního obrazu a koncentracím imunoglobulinů (Ig).

Metoda: Soubor tvořilo 180 pacientů (114 žen/66 mužů, věk 46±11 let, hmotnost 78±19 kg, výška 172±10 cm) s délkou léčby 11 dní až 55 měsíců. Vzorky krve ke stanovení koncentrací OCR, krevního obrazu a koncentrací Ig byly odebrány za 11–256 dnů po podání. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle délky podávání OCR: 1) podání první 300mg úvodní dávky (odběr za 11–22 dní po podání) a 2) podání alespoň jedné kompletní 600mg dávky (odběr za 148–256 dnů po podání). Dále byli pacienti rozděleni do dvou skupin podle doby odběru: 1) odběr za ≤ 28 týdnů po dávce (standardní dávkovací interval – SID) a 2) odběr za >28 týdnů po dávce (prodloužený dávkovací interval – EID).

Výsledky: U pacientů s úvodní dávkou 300mg se koncentrace pohybovaly mezi 20,5–62,4 mg/l (medián 31,8 mg/l) a u pacientů s alespoň jednou dávkou 600mg v rozmezí 0,3–21,8 mg/l (medián 2,9 mg/l), přičemž zde byly koncentrace ve skupině EID ve srovnání se skupinou SID významně nižší. Ve všech zmiňovaných skupinách byla pozorována široká variabilita dosažených koncentrací OCR po aplikaci stejné dávky, na druhé straně však byla patrná nízká intraindividuální variabilita u tří pacientů, u kterých byly naměřeny koncentrace OCR po dvou po sobě jdoucích dávkách. U pacientů s aplikací alespoň jedné 600mg dávky byla pozorována inverzní korelace mezi koncentracemi OCR a počtem leukocytů, absolutním počtem lymfocytů, absolutním počtem neutrofilů a absolutním i diferenciálním počtem eozinofilů.

Abstrakta

Nalezena byla inverzní korelace mezi koncentracemi OCR a koncentracemi IgA a IgG. Při srovnání skupin SID a EID byla tato korelace potvrzena pouze ve skupině SID, kde byly zjištěny významně vyšší koncentrace OCR u pacientů s koncentracemi IgA a IgG pod referenčním rozmezím ve srovnání s koncentracemi v referenčním rozmezí. Dále byla zaznamenána inverzní korelace mezi koncentracemi OCR a tělesnou hmotností, výškou, body mass indexem a povrhem těla.

Závěr: Po aplikaci úvodní 300mg dávky byla v odběru provedeném za dva týdny zjištěna téměř trojnásobná variabilita v naměřených koncentracích OCR a u pacientů, kterým byla aplikována alespoň jedna 600mg dávka byl v minimálních koncentracích OCR pozorován téměř 70násobný rozdíl. Tato široká interindividuální variabilita může vést jak k toxicitě, tak k riziku dosažení suboptimálních koncentrací OCR. Prokázána byla také inverzní korelace mezi koncentracemi IgG a koncentracemi OCR. Toto zjištění potvrzuje, že vyšší sérové koncentrace OCR mohou být potenciálním rizikovým faktorem pro rozvoj zejména IgG hypogamaglobulinémie se zvýšeným rizikem infekčních onemocnění.

Podpořeno grantem: SGS17/LF/2022.

Cystatin C pro dávkování léčiv vylučovaných ledvinami

Šálek T.

Oddělení klinické biochemie a farmakologie Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta humanitních studií.

Téměř 70 procent léčiv je vylučováno z těla ledvinami – glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. K tomu je nutné znát glomerulární filtraci daného pacienta.

Více než 100 let se jako ukazatel glomerulární filtrace používá kreatinin. Plazmatická koncentrace kreatininu ovšem závisí na svalové hmotě, kterou věkem a nemocemi ztrácíme. Často dojde k situaci, kdy díky nízké svalové hmotě pacienta je nízká plazmatická koncentrace kreatininu. Důsledkem je falešně vyšší odhadovaná glomerulární filtrace ze sérového kreatininu a supratherapeutická hladina digoxinu, gentamicinu, amikacinu, vankomycinu, metforminu nebo jiného léčiva vylučovaného glomerulární filtrací.

V roce 2024 bylo publikováno globální doporučení KDIGO 2024 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Toto doporučení jednoznačně povýšilo cystatin C a doporučuje užívat kombinovanou CKD-EPI rovnici z kreatininu a cystatinu C k odhadování glomerulární filtrace pro dávkování léčiv vylučovaných ledvinami.

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERTENZE U DĚTÍ

Matalová P., MUDr., Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FNOL

Úvod a cíl studie: Antihypertenziva jsou látky, které se využívají k léčbě zvýšeného krevního tlaku (TK). Cílem léčby je jeho normalizace a prevence vzniku nebo regrese již přítomného hypertenzního poškození cílových orgánů. Hypertenze může být primární (esenciální) nebo sekundární. U dětí se vyskytuje převážně sekundární hypertenze (nejčastěji renální).

Cílem studie bylo vytvořit souhrnný přehled diagnóz dětí a adolescentů s podávanými či předepisovanými antihypertenzivy ve Fakultní nemocnici Olomouc, která antihypertenziva byla předepisována, v jakých indikacích a s jakou četností.

Metodika: Hodnocení využívání antihypertenziv u dětí (0-19 let) v období 2017–2022. V rámci analýzy dat jsme zjišťovali: věk, pohlaví, základní diagnózu, pro kterou byla antihypertenziva předepisována a konkrétní látky, které byly v terapii využívány.

Výsledky: Léčiva používaná v terapii dětské hypertenze byla předepsána u 607 dětí (375 chlapců a 232 dívek). Celkový počet preskripcí byl 2906. Analýza těchto dat ukázala, že ze šesti sledovaných ATC skupin je nejčastěji využívanou C09 (blokátory systému renin-angiotensin: ACE-inhibitory a blokátory angiotensinového receptoru), z toho nejvíce předepisovanými účinnými látkami jsou ramipril (265 pacientů), enalapril (133 pacientů) a losartan (75 pacientů). Druhou nejčastěji předepisovanou skupinou byly C08 (blokátory kalciového kanálu). Nejvíce zastoupenou věkovou kategorií byli adolescenti, pacienti ve věku 16–19 let (35 %), následně ve věku 12–15 let (30 %).

Závěr: Farmakologická antihypertenzní léčba u dětí je indikována v případě sekundární nebo symptomatické AH; hypertenze se současným diabetem a AH s orgánovým postižením. Nejčastější indikace vedoucí k předpisu antihypertenziv u dětí jsou převážně renoparenchymatózní onemocnění ledvin a dále kardiální onemocnění. V případě esenciální hypertenze jsou nejčastěji předepisovanými antihypertenzivy ACE-inhibitory. Dedikace: IGA_LF_2025_009

Oligonukleotidy nejen v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Jan Bultas

Ústav farmakologie, 3. LFUK Praha

Jen málokterá oblast farmakologie se rozvíjí tak rychle, jako léčebné strategie využívající krátké řetězce ribonukleových kyselin (oligonukleotidů), zpravidla typu RNA. Užíváno je již více než dvacet léčiv na bázi inhibujících oligonukleotidů a několik desítek je v posledních fázích klinického hodnocení. Mechanismem účinku oligonukleotidů je inhibice přepisu genu na úrovni messenger RNA (mRNA) či úprava vadného sestřihu (splicing) pre-mRNA. Vedle inhibujících nukleotidových řetězců typu jsou ve fázi hodnocení též léčiva na bázi aktivujících RNA, které naopak iniciují translaci genu a syntézu proteinu (small activating RNA – saRNA). Zcela zásadním přínosem, již široce využívaným, jsou vakcíny na bázi messenger RNA (mRNA) iniciující syntézu antigenního proteinu v tkáni s tvorbou protilátek, tedy aktivní imunizaci. Specifickým typem, tentokrát delších řetězců RNA či DNA, jsou aptamery. Ty nezasahují do přepisu genu, ale působí specifickou vazbou na příslušnou molekulu v plasmě, v tkáňové tekutině či přímo intracelulárně. Též několik aptamerů je již klinicky užíváno.

Výhodou léčiv na bázi oligonukleotidů je vysoká specifita léčby (zacílení pouze na daný protein), velmi dlouhá doba působení zajišťující stabilní účinek bez výkyvů po dobu týdnů až řady měsíců, nepřítomnost interakcí na úrovni farmakokinetiky, v porovnání s monoklonálními protilátkami jsou předností výrazně nižší výrobní náklady i stabilita molekuly. Nevýhodou inhibujících oligonukleotidů je pomalý nástup efektu v řádu týdnů. Pouze aptamery, „protilátky“ na bázi RNA, které blokují funkci a nikoli syntézu, účinkují ihned. Specifickou kategorií jsou vakcíny na bázi aplikace kódující mRNA, např. vakcína COMIRNATY indukující syntézu S proteinu viru COVID 19. Posledním triumfem v této partii je editace genu. V pokročilé fázi klinického hodnocení je editace genu metodou CRISPR/Cas9, která probíhá u řady onemocnění. Zatímco v prvních letech byly tyto technologie cíleny na vzácná, zpravidla metabolická onemocnění, pak v posledních letech se užití přesunulo na masově se vyskytující onemocnění, konkrétně na léčbu dyslipidemie, hypertenze či makulární degenerace sítnice. Dá se shrnout, že tyto léčebné strategie jsou velmi perspektivní a jistě lze očekávat další široké uplatnění.

Postupy aktivujících přepis genu či inhibujících jeho translaci vycházejí z fyziologických pochodů, jen je kopírujeme a modifikujeme. Genom obsahuje kódující RNA – messenger RNA (mRNA), tedy matici pro proteosyntézu a nekódující RNA – housekeeping RNA – realizující přenos

jednotlivých aminokyselin a syntézu proteinu, malé nukleární (snRNA) regulující konečný „sestřih“ (splicing) pre-mRNA na funkční mRNA a krátké interferující RNA (siRNA) či krátké aktivující RNA (saRNA) mající regulační význam při přepisu, tj. iniciující či ukončující transkripci. Léčebně využíváme aktivaci přepisu (krátké aktivující RNA) či podáváme přímo terapeutickou mRNA ve formě vakcín, můžeme inhibovat přepis genu (krátké inhibující RNA), opravu pre-mRNA, tj. úpravu konečného sestřihu RNA (oligonukleotidy typu ASO) a metodou CRISP/Cas9 jsme schopni přímo editovat gen – tj. část eliminovat či naopak doplnit.

Transmembránový přesun oligonukleotidů je zajištěn endocytózou při aplikaci ve formě liposomu (mikropartikule z lipidové dvojvrstvy), resp. v efektivnější je facilitovaný přestup vazbou N-acetyl galaktosaminu (GalNAc) na asialoglykoproteinový receptor. Tento typ v současné době dominuje. Stabilita a prodloužení účinku oligonukleotidu jsou docíleny modifikacemi na úrovni báze, fosfonátu či ribózy, což zásadně zpomalí biodegradaci. V jednom řetězci o 20 nukleotidech bývá i více než deset těchto modifikací.

RNA aktivující syntézu proteinu (small activating RNA – saRNA): Krátké aktivující oligonukleotidy (saRNA) jsou analoga přirozené aktivační dvojřetězcové RNA (20-22 nukleotidů) aktivující expresi mRNA a indukující syntézu proteinu. Přesun přes buněčnou membránu je zajištěn GalNAc receptorem, přesun do jádra buňky vazbou na komplex argonaut proteinu, poté je saRNA zabudována do komplexu nukleosom/AGO/ saRNA aktivujícího promotor DNA se syntézou kódující mRNA. V současné době je vývoj léčiv na bázi saRNA ve fázi hodnocení, dominují onkologické indikace, léčba metabolických a degenerativních onemocnění.

RNA inhibující syntézu proteinu (small interfering RNA – siRNA a antisense oligonukleotidy - ASO): Inhibující oligonukleotidy jsou dvojího typu - sirany, tedy siRNA (small interfering RNA) a ASO - antisense oligonukleotidy. Zatímco sirany jsou dvojvláknité a působí v cytoplasmě, ASO jsou jednovláknité a působí v jádře buňky.

Sirany jsou analoga přirozených, modifikovaných inhibujících oligonukleotidů na bázi krátké dvouřetězcové RNA (20-22 nukleotidů). Vstup do buňky je facilitován zpravidla cestou GalNAc receptoru. Po zabudování dvojřetězcové siRNA do komplexu RISC (RNA induced silencing complex) v cytoplasmě je komplementární mRNA degradována a syntéza proteinu je zastavena. Nástup účinku závisí na přetrvávání cílového proteinu (enzymu, strukturálního proteinu např. receptoru apod.), zpravidla se pohybuje kolem 2-4 týdnů, přetrvávání efektu po jedné aplikaci se pohybuje mezi 3-12 měsíci, event. i podstatně déle. Prodloužení efektu je dosaženo modifikací nukleotidů vedoucích k rezistenci k degradujícím RNAsám. Užití siranů má řadu výhod - předně je dosaženo vysoké specifity léčby, vlastní tolerance je velmi dobrá, lokální reakce v místě aplikace jsou vzácné a mírné, bezpečnost závisí na účinku konkrétního

proteinu (např. z deficiencie enzymu), sirany jsou levně a rychle syntetizovány, díky termostabilitě je jejich skladování nenáročné. Řada léčiv na bázi siranů je v klinickém užívání - jak v léčbě dyslipidemie (např. inhibitor syntézy konvertázy PCSK9 inclisiran) či metabolických chorob (např. řada siranů blokuje syntézu abnormálního transtyreтину užívaných v léčbě transtyretinové amyloidózy). Desítky siRNA jsou prověřovány v onkologických indikacích, v léčbě infekcí a v kardiologii. Tato strategie je vysoce perspektivní.

Druhým typem inhibujících oligonukleotidů jsou **ASO - antisense oligonukleotidy**. ASO jsou krátké jednořetězcové RNA, ev. DNA, přímo se váží na mRNA, tentokrát však v jádru buňky a degradují mRNA indukcí H1-nukleázy. Tím je dosaženo zastavení translace genu a ukončení syntézy proteinu. Prodloužení efektu je dosaženo opět modifikací nukleotidů. Vedle zástavy translace jsou ASO užívány k úpravě vadného skládání (splicing) pre-mRNA na funkční mRNA a k úpravě syntézy funkčního proteinu (např. dystrofinu při léčbě muskulární dystrofie). V porovnání se sirany je účinek ASO významně kratší - týdny. Též ASO jsou užívány k léčbě metabolických onemocnění či dyslipidemie, desítky molekul jsou prověřovány v rámci klinického hodnocení v řadě indikací.

Aptamery: Zatímco oligonukleotidy ovlivňovaly syntézu konkrétního proteinu, pak aptamery inhibují funkci biologicky aktivních látek, nejen makromolekul, ale též molekul malých. Jednořetězcová vlákna DNA či RNA (zpravidla delší než oligonukleotidy) působí obdobně jako protilátky. Vazbou na cílovou strukturu (protein, buňka či malá molekula) blokuje biologicky aktivní místo. Na rozdíl od monoklonálních protilátek se aptamery mohou vázat i na velmi malé struktury, dokonce na molekuly nerozpoznatelné protilátkami. Charakteristická je vysoká specifita afinity, delší účinek a dobrá tolerance při aplikaci parenterální, orální či inhalační. V porovnání s monoklonálními protilátkami je výhodou absence inaktivujících protilátek a stabilita. Užití (inhibici funkce komplementu C5 či vaskulárního endoteliálního růstového faktor VEGF) např. při léčbě makulární degenerace. Vyvinut je též např. aptamer inhibující funkci trombinu a jiný aptamer o komplementární sekvenci bází, který má funkci antidota.

Editace genu technikou CRISPR/Cas9: Editace genu technikou CRISPR/Cas9 (CRISPR - Clustered regularly interspaced palindromic repeats, Cas9 – DNA nukleáza) již stojí na samém kraji farmakologických postupů. Jelikož však v některých případech editace genu může nahradit léčbu farmaky, je účelné se o něm zmínit. Metoda odvozená od obranného mechanismu bakterií, kdy kombinace virových DNA v bakteriálním genomu slouží ke včasné likvidaci virové infekce. Řetězec specifické RNA (komplementární k cílové DNA) a aktivující RNA (zajišťující vazbu na CRISPR-Cas9 systém) je zabudován do systému CRISPR/Cas9, kde aktivuje enzym Cas9 s endonukleázovou aktivitou. Vazba specifické RNA ke komplementární cílové DNA vede ke štěpení cílové geno-

Abstrakta

mické DNA endonukleázou Cas9, což umožní inaktivaci či opravu genu. Editace je prověřována v rámci klinického hodnocení v řadě indikací, jak v léčbě dyslipidemie (např. inaktivace genu PCSK9), v léčbě srpkovité anemie (zastavení syntézy patologického β -řetězce hemoglobinu a „náhradní“ aktivace hemoglobinu fetálního) či u řady neurodegenerativních onemocnění.

Analýza sérových koncentrací metoprololu a jeho metabolitu α -hydroxymetoprololu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Jména autorů: ^{1,2}Kacířová Ivana, ³Lazárová Marie, ¹Uřinová Romana, ^{1,2}Grundmann Milan

Pracoviště: ¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Oddělení kardiiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

Úvod: Kardioselektivní antagonist β -1 receptoru metoprolol se používá k léčbě srdečního selhání. Je metabolizován v játrech, primárně cytochromem (CYP) 2D6. Přestože se rutinně používá již dlouhou dobu, informace o jeho sérových koncentracích u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) jsou omezené.

Cíl: V této pilotní průřezové studii byly analyzovány sérové koncentrace metoprololu a jeho metabolitu α -hydroxymetoprololu získané během běžné zdravotní péče. Následně byly korelovány s vybranými klinickými parametry s cílem získat podrobnější informace o farmakokineticke metoprololu u pacientů s HFrEF.

Metoda: Studijní soubor tvořilo 23 osob (5 žen/18 mužů, věk 59 ± 16 let, hmotnost 89 ± 21 kg, výška 175 ± 9 cm) užívajících metoprolol (dávka: medián 50 mg/den, rozmezí 12,5–300 mg/den). Během sledovaného období byly každému pacientovi odebrány 1–3 vzorky krve ke stanovení údolní sérové koncentrace metoprololu a α -hydroxymetoprololu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí. U každého pacienta byla souběžně zaznamenána ejekční frakce levé komory (LVEF), end-diastolický průměr levé komory, systolický krevní tlak, diastolický krevní tlak, srdeční frekvence a koncentrace N-terminálního pro-B-typ natriuretického peptidu (NT-proBNP).

Výsledky: Koncentrace metoprololu se pohybovaly v rozmezí 1,3–122,9 $\mu\text{g/l}$ a u α -hydroxymetoprololu 1,3–125,7 $\mu\text{g/l}$. Metabolický poměr byl v rozmezí 0,11–98,32 (medián 0,54). Koncentrace metoprololu a α -hydroxymetoprololu korelovaly jak s denní dávkou ($p = 0,0007$), tak s dávkou/kg tělesné hmotnosti ($p = 0,0001$), avšak při stejné denní dávce vykazovaly širokou interindividuální variabilitu. Pacienti užívající dávku 100 mg/den měli významně nižší hodnoty NT-proBNP než ti, kteří užívali 25 mg/den ($p = 0,0079$) nebo 50 mg/den ($p = 0,0037$). Pacienti s $\text{LVEF} \leq 35\%$ dostávali významně nižší denní dávku ($p = 0,0214$) a dávku/kg tělesné hmotnosti ($p = 0,0183$) než pacienti s $\text{LVEF} > 35\%$, přičemž dosažené koncentrace metoprololu se mezi těmito dvěma skupinami významně nelišily. Metabolický poměr pro fenotypizaci

CYP2D6 byl <1,0 u 17 pacientů, 1,0–7,0 u čtyř pacientů a >70,0 u dvou pacientů. Ačkoli nebylo možné provést statistickou analýzu, byla zde zjevná tendence ke snižování eliminace metoprololu se zvyšujícím se metabolickým poměrem. Nejnížší hodnoty NT-proBNP byly pozorovány u pacientů s nejvyšším metabolickým poměrem, avšak tito pacienti měli současně tendenci k hypotenzi.

Závěr: V této pilotní studii vykazovaly koncentrace metoprololu naměřené při stejné denní dávce širokou interindividuální variabilitu, přestože byla patrná jejich korelace s denní dávkou i s dávkou/kg tělesné hmotnosti. Pacienti s LVEF ≤ 35 % vyžadovali významně nižší denní dávku a dávku/kg tělesné hmotnosti k dosažení podobných sérových koncentrací metoprololu jako pacienti s LVEF >35 %. Současné stanovení sérových koncentrací metoprololu a α -hydroxymetoprololu umožňuje objektivizaci fenotypu CYP2D6, což napomáhá zvažovat účinky negenetických faktorů. Lze tak identifikovat pacienty potenciálně ohrožené kumulací metoprololu, která by mohla vést k intoxikaci, stejně jako pacienty s rizikem poddávkování.

Podpořeno grantem: MZ ČR – RVO-FNOs/2023.

Monitorování sérových koncentrací bisoprololu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Jména autorů: ^{1,2}Grundmann Milan, ³Lazárová Marie, ¹Uřinová Romana, ^{1,2}Kacířová Ivana

Pracoviště: ¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Oddělení kardiiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

Úvod: Bisoprolol je selektivní antagonist beta1-adrenergických receptorů s příznivými účinky u pacientů se srdečním selháním. Je známa interindividuální variabilita v odpovědi na bisoprolol a z tohoto důvodu je nalezení optimální dávky pro jednotlivé pacienty se srdečním selháním stále obtížné.

Cíl: Tato pilotní průřezová studie zahrnuje pacienty léčené pro chronické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, u kterých byla sérová koncentrace bisoprololu korelována s vybranými klinickými parametry s cílem získat podrobnější informace o farmakokinetice bisoprololu při uvedené diagnóze.

Metoda: V období listopad 2022 až listopad 2023 bylo sledováno 35 subjektů (9 žen/26 mužů, věk 57±15 let, hmotnost 95±27 kg, výška 177±11 cm), u kterých bylo odebráno jeden až šest vzorků krve ke stanovení sérové koncentrace bisoprololu (dávka: medián 5 mg/den, rozmezí 1,25-10 mg/den). Souběžně byla zaznamenána ejekční frakce levé komory, systolický krevní tlak, diastolický krevní tlak, srdeční frekvence, N-terminální pro-B-typ natriuretického peptidu (NT-proBNP) a New York Heart Association (NYHA), stanoveny byly jaterní testy a renální funkce. Údolní sérové koncentrace bisoprololu byly měřeny vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s hmotnostní detekcí.

Výsledky: Koncentrace bisoprololu se pohybovaly od 1,1 do 65,0 µg/l (median 9,3 µg/l) a korelovaly jak s denní dávkou, tak s dávkou/kg tělesné hmotnosti ($p < 0,0001$). Současně byla pozorována široká interindividuální variabilita jak koncentrací bisoprololu naměřených při stejné denní dávce, tak clearance bisoprololu upravené podle hmotnosti (CL/F). Pacienti klasifikovaní jako NYHA III-IV dostávali o 33 % vyšší dávku/kg tělesné hmotnosti než pacienti v NYHA I-II, avšak dosáhli o 165 % vyšších koncentrací bisoprololu ($p = 0,0153$), vyšší poměr koncentrace k dávce ($p = 0,0038$) a nižší CL/F ($p = 0,0165$). Poměr koncentrace k dávce byl významně vyšší a CL/F významně nižší také při současném podávání bisoprololu s amiodaronem a/nebo při snížené funkci ledvin. Byly pozorovány vyšší hodnoty NT-proBNP u pacientů s NYHA III-IV, sníženou renální funkcí, užívajících amiodaron ve srovnání s pacienty s NYHA I-II, normální renální funk-

cí, bez amiodaronu ($p = 0,0020$). Byla nalezena inverzní korelace mezi diastolickým krevním tlakem a dávkou na kilogram tělesné hmotnosti ($p = 0,0399$) a korelace mezi NT-proBNP a jak dávkou na kilogram tělesné hmotnosti ($p = 0,0227$), tak sérovou koncentrací bisoprololu ($p = 0,0091$).

Závěr: V této studii byly analyzovány údaje získané během rutinní zdravotnické péče o pacienty s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Přestože sérové koncentrace bisoprololu korelovaly jak s denní dávkou, tak s dávkou na kilogram tělesné hmotnosti, byla pozorována široká interindividuální variabilita koncentrací dosažených po užití stejné dávky. U pacientů s NYHA III-IV, sníženou funkcí ledvin a užívajících kombinaci bisoprololu s amiodaronem byl prokázán významně vyšší poměr koncentrace k dávce a nižší CL/F. Tito pacienti mohou být náchylnější k předávkování bisoprololem. Naše výsledky dále podporují tvrzení, že vysoké sérové koncentrace bisoprololu mohou být spojeny se zhoršenou kompenzací srdečního selhání.

Podpořeno grantem: MZ ČR – RVO-FNOs/2023.

Monitorování sérových koncentrací bisoprololu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Jména autorů: ^{1,2}Grundmann Milan, ³Lazárová Marie, ¹Uřinová Romana, ^{1,2}Kacířová Ivana

Pracoviště: ¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Oddělení kardiiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

Úvod: Bisoprolol je selektivní antagonist beta1-adrenergických receptorů s příznivými účinky u pacientů se srdečním selháním. Je známa interindividuální variabilita v odpovědi na bisoprolol a z tohoto důvodu je nalezení optimální dávky pro jednotlivé pacienty se srdečním selháním stále obtížné.

Cíl: Tato pilotní průřezová studie zahrnuje pacienty léčené pro chronické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, u kterých byla sérová koncentrace bisoprololu korelována s vybranými klinickými parametry s cílem získat podrobnější informace o farmakokinetice bisoprololu při uvedené diagnóze.

Metoda: V období listopad 2022 až listopad 2023 bylo sledováno 35 subjektů (9 žen/26 mužů, věk 57±15 let, hmotnost 95±27 kg, výška 177±11 cm), u kterých bylo odebráno jeden až šest vzorků krve ke stanovení sérové koncentrace bisoprololu (dávka: medián 5 mg/den, rozmezí 1,25-10 mg/den). Souběžně byla zaznamenána ejekční frakce levé komory, systolický krevní tlak, diastolický krevní tlak, srdeční frekvence, N-terminální pro-B-typ natriuretického peptidu (NT-proBNP) a New York Heart Association (NYHA), stanoveny byly jaterní testy a renální funkce. Údolní sérové koncentrace bisoprololu byly měřeny vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s hmotnostní detekcí.

Výsledky: Koncentrace bisoprololu se pohybovaly od 1,1 do 65,0 µg/l (median 9,3 µg/l) a korelovaly jak s denní dávkou, tak s dávkou/kg tělesné hmotnosti ($p < 0,0001$). Současně byla pozorována široká interindividuální variabilita jak koncentrací bisoprololu naměřených při stejné denní dávce, tak clearance bisoprololu upravené podle hmotnosti (CL/F). Pacienti klasifikovaní jako NYHA III-IV dostávali o 33 % vyšší dávku/kg tělesné hmotnosti než pacienti v NYHA I-II, avšak dosáhli o 165 % vyšších koncentrací bisoprololu ($p = 0,0153$), vyšší poměr koncentrace k dávce ($p = 0,0038$) a nižší CL/F ($p = 0,0165$). Poměr koncentrace k dávce byl významně vyšší a CL/F významně nižší také při současném podávání bisoprololu s amiodaronem a/nebo při snížené funkci ledvin. Byly pozorovány vyšší hodnoty NT-proBNP u pacientů s NYHA III-IV, sníženou renální funkcí, užívajících amiodaron ve srovnání s pacienty

s NYHA I-II, normální renální funkcí, bez amiodaronu ($p = 0,0020$). Byla nalezena inverzní korelace mezi diastolickým krevním tlakem a dávkou na kilogram tělesné hmotnosti ($p = 0,0399$) a korelace mezi NT-proBNP a jak dávkou na kilogram tělesné hmotnosti ($p = 0,0227$), tak sérovou koncentrací bisoprololu ($p = 0,0091$).

Závěr: V této studii byly analyzovány údaje získané během rutinní zdravotnické péče o pacienty s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Přestože sérové koncentrace bisoprololu korelovaly jak s denní dávkou, tak s dávkou na kilogram tělesné hmotnosti, byla pozorována široká interindividuální variabilita koncentrací dosažených po užití stejné dávky. U pacientů s NYHA III-IV, sníženou funkcí ledvin a užívajících kombinaci bisoprololu s amiodaronem byl prokázán významně vyšší poměr koncentrace k dávce a nižší CL/F. Tito pacienti mohou být náchylnější k předávkování bisoprololem. Naše výsledky dále podporují tvrzení, že vysoké sérové koncentrace bisoprololu mohou být spojeny se zhoršenou kompenzací srdečního selhání.

Podpořeno grantem: MZ ČR – RVO-FNOs/2023.

Sérové koncentrace valsartanu a sakubitrilátu, aktivního metabolitu sakubitrilu, u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Jména autorů: ^{1,2}Kacířová Ivana, ³Lazárová Marie, ¹Uřinová Romana, ^{1,2}Grundmann Milan

Pracoviště: ¹Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava; ²Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita; ³Oddělení kardiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

Úvod: Kombinace sakubitril/valsartan se používá k léčbě srdečního selhání. Sakubitril cestou aktivního metabolitu sakubitrilátu působí jako inhibitor neprilysinu a valsartan jako blokátor AT₁ receptoru pro angiotensin II. Eliminace sakubitrilu probíhá z větší části močí, u valsartanu je primární cestou eliminace jaterní clearance.

Cíl: V této pilotní průřezové studii byly měřeny sérové koncentrace valsartanu a sakubitrilátu ve vzorcích získaných během běžné péče o pacienty se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a byl analyzován jejich vztah s vybranými parametry s cílem získat podrobnější informace o farmakokinetice obou léčiv.

Metoda: Byly hodnoceny údaje 52 pacientů (12 žen/40 mužů; věk 59±15 let; hmotnost 94±26 kg; výška 175±10 cm; dávka valsartanu: medián 26 mg/den, rozmezí 13-103 mg/den; dávka sakubitrilu: medián 24 mg/den, rozmezí 12-97 mg/den). Vzorky krve (1-5 vzorků na 1 pacienta) byly odebírány od listopadu 2022 do ledna 2024 a pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie byly měřeny údobní koncentrace valsartanu a sakubitrilátu. Analýza dále zahrnovala sledování třídy New York Heart Association (NYHA), diastolického krevního tlaku (DTK), systolického krevního tlaku (STK), ejekční frakce levé komory a end-diastolického průměru levé komory (LVEDD). Stanoveny byly koncentrace N-terminálního pro-B-typ natriuretického peptidu (NT-proBNP), jaterní enzymy, sérové koncentrace urey a kreatininu a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR).

Výsledky: Koncentrace valsartanu se pohybovaly mezi 75-11700 µg/l (medián 509 µg/l) a sakubitrilátu mezi 607-17646 µg/l (medián 3101 µg/l). Byla pozorována korelace mezi koncentracemi valsartanu a sakubitrilátu a jak denní dávkou ($p < 0,0001$), tak dávkou/kg tělesné hmotnosti (valsartan $p = 0,0002$; sakubitrilát $p < 0,0001$), avšak v koncentracích obou léčiv po užití stejné dávky byla pozorována široká interindividuální variabilita. Pacienti s třídou NYHA III užívali nižší dávku na den (valsartan, $p = 0,0230$; sakubitril, $p = 0,0208$) a nižší dávku/kg tělesné hmotnosti (valsartan, $p = 0,0163$; sakubitril, $p = 0,0143$) než pacienti s třídou NYHA I/II,

koncentrace valsartanu a sakubitrilátu se však mezi těmito skupinami nelišily. Byla patrná korelace mezi koncentracemi sakubitrilátu a koncentracemi urey ($p = 0,0318$), kreatininu ($p = 0,0442$) a eGFR ($p = 0,0298$). U sakubitrilu byla při užívání stejné dávky/kg tělesné hmotnosti u pacientů s eGFR $<1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ naměřena vyšší koncentrace sakubitrilátu ($p = 0,0115$) než u pacientů s eGFR $\geq 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. U pacientů se sníženou funkcí ledvin byly také pozorovány vyšší hladiny NT-proBNP ($p < 0,0001$) a nižší STK ($p = 0,0278$) i DTK ($p = 0,0334$). Na rozdíl od denní dávky byla pozorována inverzní korelace mezi LVEDD a dávkou/kg tělesné hmotnosti jak u valsartanu ($p = 0,0252$), tak u sakubitrilu ($p = 0,0320$).

Závěr: Koncentrace valsartanu a sakubitrilátu vykazovaly při stejné dávce širokou interindividuální variabilitu, která by mohla vést jak k toxicitě, tak k suboptimálním koncentracím s rizikem zhoršení klinického stavu. Vyšší riziko předávkování může nastat u pacientů se sníženou srdeční a/nebo renální funkcí.

Podpořeno grantem: MZ ČR – RVO-FNOs/2023.

Intra-individuální variabilita lipoproteinu(a) a její potenciální dopad na rozhodnutí ohledně léčby tohoto rizikového faktoru

Úvod: Lipoprotein(a) (Lp(a)) je donedávna přehlížený rizikový faktor, u něhož možná bude brzy k dispozici cílená léčba. Předpokládá se, že status Lp(a) je natolik stabilní, že bude vyžadovat pouze jedno stanovení za život. Cílem studie bylo ověřit toto v praxi.

Metodika: Testovaný soubor zahrnuje celkem 490 ambulantních pacientů, u nichž byl opakovaně proveden náběr Lp(a) a posoudili jsme jeho intra-individuální variabilitu.

Výsledky: Celkově bylo provedeno 1657 jednotlivých stanovení Lp(a), při mediánu 3 vyšetření/pacienta a odstupu mezi prvním/posledním stanovením 1.1 roku. Průměrný koeficient variability CVi (poměr SD všech individuálních hodnot a jejich průměru) činil 18.2 %, medián rozdílu mezi dvěma hodnotami téhož pacienta 6.7 nmol/L (36.4%), zatímco nejvyšší pozorovaný intra-individuální rozdíl až 228 nmol/L (86%).

Porovnávali jsme také, kolik pacientů dosáhlo hodnoty Lp(a) alespoň 175 nmol/L (potenciální kritérium léčby), při použití minimální a maximální individuální hodnoty. Při hodnotách Lp(a) <75 nmol/L by variabilita stanovení ve směru indikace léčby žádný dopad neměla. Naopak u pacientů s Lp(a) ≥125 nmol/L by při použití nejnížší individuální hodnoty byla léčba indikována u 57%, zatímco při použití nejvyšší hodnoty až u 88% pacientů. V "šedé zóně" 75-125 nmol/L by ke špatné klasifikaci z hlediska indikace léčby došlo jen u 15% pacientů.

Závěr: V praxi vykazuje Lp(a) poměrně vysokou intra-individuální variabilitu. Potenciální dopad z hlediska eventuální indikace k léčbě to ale má až u pacientů s hodnotou ≥125 nmol/L, kde je tedy na místě opakované stanovení tohoto parametru. Naopak u osob s Lp(a) <75 nmol/L bude opravdu postačovat jedno screeningové vyšetření za život, jak je doporučováno.

Současné možnosti biologické léčby astmatu

autor: Ondřej Fibigr, Klinika pneumologie FN Plzeň

Shrnutí: Sdělení poukazuje na současné možnosti předpisování monoklonálních protilátek pro pacienty s těžkým refrakterním astmatem. Důraz je kladen na fenotypizaci onemocnění, především v souvislosti s atopií a periferní eozinofilií. Sdělení připomíná i použití jednotlivých preparátů u pacientů s dalšími chorobami, především eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou, chronická rhinosinitida s nosními polypy, atopická dermatitida a další. Závěrem je zmíněn krátký výhled do budoucna ohledně vývoje preparátů s delším intervalem podání či nanoproti látek s více vazebnými místy.

BIOLOGICKÁ LÉČIVA POUŽÍVANÁ V GASTROENTEROLOGII

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Biologické léky jsou v gastroenterologii využívány především v terapii idiopatických střevních zánětů. Jejich hlavní výhodou je vysoká selektivita, účinnost a bezpečnost, do jisté míry i málo frekventní dávkové režimy. Hlavním problémem vysoký výskyt selhání léčby.

Terapeutické cíle - využívána je především blokáda TNF-alfa (zlatý standard léčby Crohnovy nemoci i ulcerózní kolitidy). Další využívané cíle jsou interleukiny 12 a 23 a jejich inhibice ustekinumabem a mirikizumabem a inhibice integrinů, především $\alpha 4\beta 7$ vedolizumabem u obou chorob.

Monitorování plazmatických koncentrací – byla prokázána závislost účinku léčby na minimálních plazmatických koncentracích u anti-TNF monoklonálních protilátek. Cílové hodnoty byly stanoveny konsenzuálně pro jednotlivé látky, avšak roli hraje i forma a rozsah postižení – nejvyšší koncentrace jsou požadovány u perianálních fistulujících forem Crohnovy nemoci. Preferován je dnes tzv. reaktivní postup, kdy se při nedostatečné účinnosti stanovují současně údobní plazmatické koncentrace a koncentrace protilátek proti léčivu. Podle výsledků se potom volí optimální postup. Určitou zvláštností je možnost překonání imunogenicity zvýšením plazmatických koncentrací léčiva. Naopak u ustekinumabu a vedolizumabu zřejmě stanovení plazmatických koncentrací nepřináší benefit.

Nežádoucí účinky - monoklonální protilátky se díky své vysoké selektivitě vyznačují vysokou bezpečností. Většina nežádoucích účinků je reakcemi z přecitlivělosti a jsou podobné u všech monoklonálních protilátek. Neobvyklé reakce jsou ojedinělé, jako příklad lze zmínit výskyt a specifický charakter polékového systémového lupusu při léčbě anti-TNF alfa protilátkami.

Lékové interakce – většinou bývají farmakodynamické, jako je riziko podávání živých atenuovaných vakcín nebo potenciace imunosupresivního účinku jiných léků. Farmakokinetické interakce mají určitý význam u anti-TNF monoklonálních protilátek, kde je lze rozdělit na imunitně podmíněné (snížení jejich clearance imunosupresivou), cytokinově podmíněné indukce CYP3A4 blokádou TNF-alfa) a terapeutickým cílem podmíněné (vyšší clearance při vyšší koncentraci TNF).

Závěr – i při léčbě biologickými léky v gastroenterologii přináší znalost a využití možností klinické farmakologie zlepšení efektivity terapie.

Podpořeno grantem IGA_LF_2025_009

JAK DÁL, PO SELHÁNÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY SPONDYLOARTRITID

David Suchý.

Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice v Plzni.

Psoriatická artritida (PsA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s projevy postižení muskuloskeletálního aparátu a kůže. PsA je řazena mezi onemocnění ze skupiny spondyloartritid a postihuje 11-40 % pacientů s psoriázou.

Vyvinuly se koncepty, jako je velmi časná diagnóza a pre-PsA, stejně jako definování cílů léčby a aplikace holistického přístupu k léčbě komorbidit. Možnosti farmakoterapie se rozšířily díky schválení nových látek s různými mechanismy účinku PsA (stejně jako na kožní psoriázu). Léky schválené pro PsA nyní zahrnují

(1) konvenční syntetické (cs) chorobu modifikující

antirevmatika (DMARD), jako je methotrexát (MTX), sulfasalazin a leflunomid;

(2) biologické (b) DMARD zaměřené na tumor nekrotizující

faktor (TNF), dráhu interleukinu (IL)-12/23 nebo IL-23 a dráhu IL-17A a IL-17A/F;

a (3) cílené syntetické (ts) DMARD, které

inhibují Janusovy kinázy (JAK) nebo fosfodiesterázu 4 (PDE4)

Předkládaná kazuistika obtížně léčitelného pacienta popisuje léčbu 54 letého pacienta s obtížně léčitelnou PsA, dokumentuje průběh onemocnění, nežádoucí účinky léčby a současné terapeutické strategie, vycházející ze současných doporučení České revmatologické společnosti a evropské ligy proti revmatismu (EULAR).

Literatura :

1. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:706-719.

2. Štolfa J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučené léčebné postupy pro psoriatickou artritidu. *Česká revmatologie* 2016;24:142–152

Klinická farmakológia na Slovensku - aktuálny stav a perspektívy v roku 2025

¹Jozef Glasa, ^{3,1}Soboňová Klára, ^{2,1}Glasová Helena

¹Slovenská spoločnosť klinickej farmakológie, o. z. SLS, ²Katedra klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave, ³Klinika klinickej farmakológie LF SZU a FNsP Nové Zámky, Slovenská republika

V roku 2024 si slovenská klinická farmakológia (KF) pripomenula 45 rokov svojej oficiálnej existencie ako lekárskeho odboru v zdravotníctve Slovenskej republiky (SR). V duchu oficiálnej koncepcie odboru sa v uplynulom časovom období realizovalo mimoriadne odborné úsilie niekoľkých generácií lekárov – klinických farmakológov. Dialo sa to v úzkej spolupráci s inými medicínskymi či zdravotníckymi odbormi. Predovšetkým s odbormi lekárenstva/farmácie resp. s klinickou (alebo aj nemocničnou) farmáciou, ktorú KF zásadne napomohla v jej počiatkoch v SR vytvoriť a rozvíjať. Toto významne interdisciplinárne úsilie bolo zamerané na rozvoj KF ako medicínskeho odboru a na jeho racionálnu implementáciu v systéme ambulantnej a lôžkovej zdravotnej starostlivosti v SR. [2,3] Dynamický vývoj v priebehu postupne sa už naplňajúceho polstoročia zaznamenal rozličné obdobia, veľmi pozitívne – i tie menej šťastné. V rokoch 2018-2020, po nepochopiteľnom zrušení jediného školiaceho pracoviska odboru na Lekárskej fakulte Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (LF SZU), čelil odbor KF v SR praktickej likvidácii. Zásluhou enormného odborného, ako aj organizačného úsilia vedenia Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie, o. z. SLS (SSKF) sa podarilo tento nepriaznivý vývoj zvrátiť a po obnovení Katedry klinickej farmakológie LF SZU (1.7.2020) dosiahnuť viaceré úspechy, ktoré by znamenali, za tzv. normálnych okolností, spoľahlivé zabezpečenie existencie a ďalšieho rozvoja odboru KF v systéme slovenského zdravotníctva. Medzi tieto koncepčné úspechy možno zaradiť najmä (1) re-akreditáciu špecializačného štúdia v KF a certifikačného štúdia v certifikovanej pracovnej činnosti (CPČ) klinické skúšanie liekov a CPČ farmakoekonomika (2020) na LF SZU, so (2) zaradením potešiteľného počtu mladých kolegov a kolegyň do týchto foriem postgraduálneho štúdia, (3) založenie Kliniky klinickej farmakológie LF SZU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky (1.7.2021) a (4) prijatie programu KF v rámci kategorizačného systému nemocníc v SR (2023), majúce charakter predtým dlho (desaťročia) žiadanej štátnej objednávky. Podľa príslušného výnosu Ministerstva zdravotníctva SR (MZ SR) totiž musia mať nemocnice v SR počnúc kategóriou III. najmenej dve miesta lekárov – KF (teda oddelenie KF, vrátane miest ďalších odborných pracovníkov, s možnosťou mať aj vlastné laboratórium), nemocnice kategórií I. – II. musia mať konzultačné služby lekára – KF zmluvne zabezpečené. Ďalej sa pozoroval úspešný nábeh grantovej vedecko-výskumnej činnosti, zavedenie povinnej

krátkej stáže lekárov v špecializačnej príprave v odbore všeobecné praktické lekárstvo na pracovisku KF a i. [2,3]

Uvedený, sľubne naštartovaný nový rozvoj odboru KF, žiaľ, už v roku 2024 zablokovali personálne a organizačné rozhodnutia na úrovni nového vedenia LF SZU. Nepochopiteľnú, nepriaznivú situáciu, ktorá v dôsledku uvedených chybných rozhodnutí vznikla, sa napriek enormnému úsiliu súčasných protagonistov odboru KF, vrátane vedenia SSKF, o. z. SLS, žiaľ, dosiaľ uspokojuivo vyriešiť nepodarilo. V súčasnosti naďalej prebiehajú intenzívne aktivity na najvyšších úrovniach riadiacich zdravotníckych štruktúr v SR, ktoré sa pokúšajú o presadenie konkrétnych racionálnych riešení. Vráťane prípravy možností vzniku potrebných výučbových, vedecko-výskumných a koncepčne progresívnych pracovísk odboru KF lokalizovaných mimo Bratislavy.

Odkazy: [1] Glasová H, Soboňová K, Glasa J. Clinical Pharmacology as a Medical Specialty in Slovakia: Development, Present Challenges And Future Perspectives. *Lek Obz*, 71, 2022, č. 1, s. 37-45. (dostupné na webe www.lekarskyobzor.sk) [2] Glasa J, Soboňová K, Glasová H. Prínos a perspektívy medicínskeho odboru klinická farmakológia v zdravotníctve Slovenskej republiky. *Medicínsky monitor SLS*, 14, 2024, č. 1-2, s. 20-24. (dostupné na webe www.sls.sk)

Kontakt: Prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD., SZU, Limbová 12-14, 83303 Bratislava, e-mail: jozef.glasa@szu.sk

Když se volitelný předmět stane povinným – první rok výuky klinické farmakologie

Rychlíčková Jitka^{1,2}

¹ Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

² Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

Úvod: Výuka klinické farmakologie byla na LF MU v českém i mezinárodním programu Všeobecné lékařství převedena do povinné formy od akademického roku 2024/2025. Jedná se o jedinečný model v podmínkách ČR. Výuka probíhá formou tzv. blended classroom se samostatnou přípravou před lekcí zakončenou pre-class testem. Navazující synchronní část má podobu 180minutové lekce vedené metodou team-based learning. Předmět je zakončen open-book testem.

Cíl: Shrnutí zpětné vazby studentů, diskuze zkušeností, silných a slabých míst.

Metodika: Analýza anonymních dotazníků zpětné vazby zaměřených na očekávání od předmětu a výsledný dojem, subjektivní hodnocení vybraných dovedností, hodnocení jednotlivých prvků výuky. Analýza zpětné vazby vyučujících.

Výsledky: Zpětnou vazbu poskytlo 96 studentů; celková návratnost je 28 %. Nápadný je posun od očekávání od předmětu k jeho závěrečnému hodnocení – očekáván užitečný, ale nudný předmět, finálně byl ale předmět hodnocen jako velmi užitečný a zajímavý. Slovní zpětná vazba majoritně oceňuje přínosnost předmětu, materiály pro samostudium, klinický pohled na farmakoterapii a podporu v používání nástrojů. Kritika se pak týká systémového nastavení předmětu. Z jednotlivých prvků výuky dosahují nejvyššího hodnocení virtuální pacienti a přidružené otevřené diskuze. Subjektivní hodnocení vybraných dovedností managementu farmakoterapie zaznamenává pokles oproti předchozímu roku. Významným vlivem je jistě změna volitelnosti předmětu.

V prvním semestru jsme zaznamenali podstatné rozdíly ve zpětné vazbě k předmětu mezi českým a mezinárodním programem. Tento signál vedl k rozšíření prostoru věnovaného vysvětlení konceptu předmětu a metodiky týmové výuky. Aktuálně se celkové hodnocení mezi programy již neliší.

Pro vyučující je to diametrálně odlišný způsob výuky, který vyžaduje trénink, včetně tréninku měkkých dovedností. Časově náročná je příprava – materiálů pro samostudium ve formátu

Abstrakta

udržujícím pozornost, testů, virtuálních pacientů. V rámci samotné lekce pak vyučující také musí akceptovat změnu své role. Vyváženo je to mírou zapojení studentů, která úzce souvisí se satisfakcí z výuky.

Závěr: Výuka klinické farmakologie jako povinného předmětu je díky použití inovativních výukových metod a přístupů proveditelná. Koncept předmětu je pozitivně hodnocen. Zásadní je ozřejmění výukových cílů zaměřených na rozvoj dovedností.

Platforma Prescribing Education jako zdroj pro inovaci výuky klinické farmakologie

Jména autorů: ¹Adriána Papiež, ¹Jitka Rychlíčková

Pracoviště: ¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno

Úvod: Výuka klinické farmakologie představuje zásadní součást vzdělávání budoucích lékařů a farmaceutů. Tradiční metody výuky však často postrádají prvky podporující aktivní zapojení studentů a rozvoj jejich farmakologických a preskripčních dovedností. Moderní výuka by měla vést ke kritickému myšlení a stimulovat rozvoj terapeutického rozhodování. A právě tento posun ve výuce mohou usnadnit nástroje na platformě Prescribing Education.

Cíl: Cílem příspěvku je představit možnosti platformy Prescribing Education jako nástroje pro zkvalitnění a zefektivnění výuky aplikované a klinické farmakologie.

Metody: Sdělení vychází z analýzy dostupných funkcí a nástrojů platformy Prescribing Education s důrazem na jejich praktické využití ve výuce farmakologie.

Výsledky: Z pohledu učitelů platforma poskytuje přístup ke kvalitním výukovým materiálům i kurzům zaměřeným na profesní rozvoj. Díky volně dostupnému obsahu představuje také časovou úsporu při přípravě výuky a podporuje zavádění moderních pedagogických přístupů. V rámci sdělení posluchačům přiblížíme užitečné nástroje platformy Prescribing Education a podrobněji je seznámíme s metodami výuky, jako jsou „flipped classroom“ a „student-run medication review“. Doplníme i vlastní zkušenosti s implementací těchto metod.

Závěr: Platforma Prescribing Education nabízí moderní a důvěryhodné zdroje pro inovaci výuky klinické farmakologie, které reflektují současné trendy v medicínském vzdělávání. Využití technik založených na aktivním a problémově orientovaném učení zlepšuje připravenost studentů na klinickou praxi a posiluje jejich kompetence v oblasti racionální preskripce.

Poděkování: Platforma byla vytvořena v rámci projektu EurOP2E. Projekt byl navázaný na Education Working Group EACPT při UMC Amsterdam a spolufinancovaný programem ERASMUS+. Platforma nyní sdružuje výstupy projektů ERASMUS+ EuroPE+ a CP4T, je spoluvytvářena učiteli klinické farmakologie a farmakoterapie napříč Evropou.

Podpořeno ERASMUS+ CP4T (2022-1-NL01-KA220-HED-000088069) a ze státního rozpočtu prostřednictvím MEYS, LRI CZECRIN (LM2023049).

Virtuální pacient ve výuce klinické farmakologie – naše zkušenosti

Jména autorů: ¹ Rychlíčková Jitka, ¹ Papiež Adriána

Pracoviště: ¹ Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Česká republika

Úvod: Virtuální pacienti nabízejí řadu výhod ve výuce klinické farmakologie. Simulují reálné klinické situace, umožňují studentům uplatnit teoretické znalosti, pracovat s doporučenými postupy a personalizovat terapii podle individuálních charakteristik pacienta, včetně (pato)fyzilogických, sociálních a ekonomických aspektů. Virtuální pacienti také podporují inkluzi a diverzitu tím, že studenty seznamují se širokou škálou patientských profilů. Zároveň umožňují studentům vyzkoušet si roli předepisujícího lékaře v bezpečném prostředí.

Cíl: Cílem sdělení je prezentovat naši zkušenost s tvorbou virtuálních pacientů pro výuku klinické farmakologie vedenou formou team-based learning lekcí.

Metody: Naše literární rešerše ukázala, že v oblasti klinické farmakologie chybí konkrétní metodika pro tvorbu virtuálních pacientů – dostupné materiály nabízejí pouze obecná doporučení. Absence konkrétních doporučení nás motivovala k navržení/modifikaci designu virtuálního pacienta tak, aby odpovídal specifickým výukovým cílům v oblasti klinické farmakologie.

Výsledky: V rámci sdělení představíme několik praktických příkladů virtuálních pacientů využívaných ve výuce klinické farmakologie na LF MU, které splňují definované požadavky. Virtuální pacient by měl být navržen tak, aby působil realisticky a věrohodně a zaujal studenty. Osvědčilo se nám vycházet z reálného klinického případu nebo jejich kombinace. Stejně důležitým krokem před samotným použitím virtuálního pacienta ve výuce je jeho závěrečná revize klinickým lékařem. Uvedeme i příklady preskripčních úkolů, které studenty vedou k vyhledávání a kritickému hodnocení informací, práci s doporučenými postupy a individualizaci terapeutického postupu. Na základě zpětné vazby studentů virtuální pacienti získávají nejvyšší hodnocení ze všech výukových materiálů z hlediska užitečnosti.

Závěr: Virtuální pacienti jsou dobře aplikovatelným konceptem i ve výuce klinické farmakologie. Při jejich tvorbě je klíčové zohlednit konkrétní výukové cíle a dovednosti, které mají být rozvíjeny. Ideálním výchozím bodem je realistický předobraz, avšak právě virtuální

Abstrakta

charakter pacientů umožňuje kombinovat různé přístupy a aspekty, a tím efektivně rozvíjet terapeutické rozhodování.

Podpořeno ERASMUS+ CP4T (2022-1-NL01-KA220-HED-000088069) a ze státního rozpočtu prostřednictvím MEYS, LRI CZECRIN (LM2023049).

Představení projektu Digitální farmakolog

Jména autorů: Marek Pecha¹, Pavel Anzenbacher¹, Karel Urbánek¹, Regina Bezděková Fillerová², Vendula Kubíčková¹

Pracoviště: ¹ *Ústav farmakologie Univerzity Palackého v Olomouci;* ² *Institute of Applied Biotechnologies a.s.*

Úvod: Interakce mezi léky a geny (DDGI) a farmakogenetika představují klíčové oblasti personalizované medicíny. Porozumění genetické variability a jejímu vlivu ovlivnění reakce na léčiva umožňuje optimalizovat farmakoterapii. Celogenomové sekvenování (WGS) se stává revolučním nástrojem pro identifikaci genetických variant ve farmakogenech, což umožňuje komplexní analýzu metabolismu, transportu a účinnosti léků.

Cíl: Tato studie využije WGS k prozkoumání složitých DDGI založených na metabolismu léčiv mapováním genetických variací napříč farmakogenetickými lokusy a integrací těchto zjištění do prediktivních modelů reakce na léčiva.

Metoda: Genetický materiál bude získán od dobrovolníků ve formě suchých krevních skvrn. Pomocí pokročilých výpočetních metod analyzujeme vzácné i běžné genetické varianty, které ovlivňují farmakokinetiku a farmakodynamiku, se zaměřením na kombinované efekty v interakcích gen-léčivo.

Výsledky: Naše výsledky identifikují oblasti s vysokou genetickou variabilitou v rámci farmakologicky významných alel a poskytnou nové poznatky o klinických důsledcích těchto interakcí. Přestože interpretace dat a diagnostická přesnost představují technické výzvy, WGS nabízí nebyvalou škálovatelnost a přesnost ve farmakogenomickém testování. Analýza WGS dat pro farmakogenetické varianty je příkladem prediktivní a individualizované medicíny.

Závěr: Tento výzkum zdůrazňuje potenciál WGS pro zlepšení pacienty specifické terapie, snížení nežádoucích účinků a rozvoj precizní medicíny.

Dedikace: Projekt CZ.01.01.01/01/22_002/0000 DiPha s příspěvkem EU prostřednictvím České technologické agentury a podpora z interního grantu Univerzity Palackého IGA_LF_2025_009.

Jak zlepšit antibiotickou preskripci

MUDr. Petr Dvořák

EUC PLS, s.r.o., Praha, ČR

Problémem používání antibiotik je jednak celková vysoká spotřeba, ale v poslední době především jejich skladba, hlavně vzestup spotřeby potencovaných aminopenicilinů na úkor klasických a vysoká spotřeba cefalosporinů. Z řady příčin nekvalitní preskripce lze vyzdvihnout alibismus (jištění se) ze strany lékaře i pacienta, širokou dostupnost, nedostatečnou či chybnou informovanost a přesvědčení, že moderní je vždy lepší než staré.

Z přístupů zlepšujících kvalitu preskripce antibiotik byla ve studiích prokázána účinnost párové zpětné vazby, tréninku v komunikaci, nutnosti zdůvodnění preskripce a deklarovaného závazku účelné preskripce.

Zlepšenie používania antibiotík v zariadeniach dlhodobej starostlivosti (projekt IMAGINE): Výsledky prvej etapy riešenia projektu z perspektívy cieľovej krajiny (Slovensko)

¹Glása Jozef, ²Glasová Helena, ³Slezáková Zuzana, ³Krčméryová Terézia, ⁴Kollárová Alena, ⁵Fabiánová Zuzana, ^{6,7,9}Llor Carl, ^{6,7}García-Sangenís Ana, ⁸Nygaard Jensen Jette, ⁹Lykkegaard Jesper

¹Ústav zdravotníckej etiky, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, Ambulancia klinickej farmakológie, hepatológie a vnútorného lekárstva, Poliklinika, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika; ²Katedra klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika; ³Katedra ošetrovateľstva, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, Ambulancia klinickej farmakológie, hepatológie a vnútorného lekárstva, Poliklinika, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika; ⁴Zariadenie sociálnych služieb a hospic sv. Františka z Assisi, Asociácia hospicovej a paliatívnej starostlivosti na Slovensku, Palárikovo, Slovenská republika; ⁵Zariadenie sociálnych služieb "Slnečný dom", Asociácia poskytovateľov sociálnych služieb v Slovenskej republike, Humenné – Bratislava, Slovenská republika; ⁶Výskumný ústav primárnej starostlivosti Jordi Gol (IDIAP), Barcelona, Španielsko; ⁷CIBER Infekčné choroby, Inštitút zdravia Carlosa III., Madrid, Španielsko; ⁸Oddelenie klinickej mikrobiológie, Univerzitná nemocnica v Kodani – Nemocnica Herlevand Gentofte, Kodaň, Dánsko; ⁹Výskumná jednotka pre všeobecné lekárstvo, Katedra verejného zdravia, Univerzita južného Dánska, Odense, Esbjerg, Dánsko

Úvod: Projekt IMAGINE (www.imagineproject.eu), spolufinancovaný z prostriedkov Európskej únie (EÚ)*, sa zameriava na optimalizáciu používania antibiotík (ATB) a zníženie rizika antimikrobiálnej rezistencie (AMR) v prostredí zariadení dlhodobej starostlivosti (ZDS; domovy dôchodcov a iné lôžkové zariadenia sociálnych služieb) vhodnými opatreniami na prevenciu infekcií (OPI) a účinným ATB dohľadom (AD). Na projekte sa zúčastňujú ZDS z 8 "cieľových krajín" (CK) EÚ (Grécko, Maďarsko, Litva, Poľsko, Slovensko, Slovinsko, Španielsko, Dánsko). Prezentujeme výsledky prvej etapy riešenia projektu z pohľadu jednej zúčastnenej CK (Slovensko – SR).

Metódy: Online dotazník a ciele štruktúrované osobné rozhovory (interview), vypracované riešiteľským konzorciom projektu, sa realizovali v jednotlivých CK, vrátane SR, s cieľom vyhodnotiť situáciu implementácie OPI a AD v prostredí ZDS a optimalizovať pôvodne navrhnutú metodiku projektu, vrátane transpozície textov do jazykových mutácií použiteľných v CK. Pozostáva z metódy a formulárov Audit Project Odense (APO) na registráciu prípadov

ATB liečby u obyvateľov ZDS, formulárov auditu OPI a mnohostrannej edukačnej intervencie (MEI), ktorá sa zameriava najmä na zdravotníckych pracovníkov ZDS, obyvateľov ZDS a ich príbuzných a jej obsahom sú školiace workshopy na využitie súboru edukačných a rozhodovacích nástrojov OPI a AD pre ZDS vytvorených v rámci projektu. Následne, v rámci prvej etapy projektu, sa uskutočnili audity OPI a registrácie prípadov ATB liečby u obyvateľov ZDS metódou APO. Získané informácie umožnili ďalšiu optimalizáciu aktivít a nástrojov MEI s ohľadom

na potreby zúčastnených ZDS danej CK. Po realizácii MEI v týchto ZDS, nasleduje druhá etapa riešenia s cieľom zhodnotenia účinnosti a prospešnosti samotnej MEI.

Výsledky: Celkovo 71 online dotazníkov vyplnených pracovníkmi ZDS na území SR (z celkového počtu 286 dotazníkov získaných v rámci celého projektu) a 5 (z celkového počtu 40) štruktúrovaných rozhovorov (interview) uskutočnených s pracovníkmi ZDS v SR prinieslo konkrétne informácie o aktuálnej situácii a opatreniach OPI a AD v týchto ZDS. Následne sa 10 ZDS zo SR (z celkového počtu 109 ZDS zapojených do projektu vo všetkých CK) zúčastnilo na ďalších aktivitách projektu. V týchto ZDS sa vykonalo spolu 100 auditov OPI (z celkového počtu 2912 vykonaných auditov vo všetkých CK projektu) a 236 registrácií prípadov ATB liečby metódou APO (z celkového počtu 2773 registrácií vo všetkých CK projektu), pričom v sledovanom období bývalo v zapojených slovenských ZDS 918 obyvateľov (z celkového počtu 9718 bývajúcich v ZDS zapojených do projektu vo všetkých CK). Analýza získaných informácií a zozbieraných údajov odhalila významné rozdiely v použití ATB a implementácii OPI a AD v prostredí ZDS medzi jednotlivými ZDS v SR, ako aj rozdiely v porovnaní s výsledkami zaznamenanými v ZDS v ostatných CK projektu.

Záver: Aktivity prvej etapy riešenia projektu IMAGINE, realizované v ZDS v SR, odhalili významné rozdiely a priestor na zlepšenie implementácie OPI a AD v špecifickom prostredí ZDS.

***Projekt spolufinancovaný Európskou Úniou, EU4Health Program, projekt ID 101079838.**

Zlepšenie používania antibiotík v zariadeniach dlhodobej starostlivosti (projekt IMAGINE): Poznatky z prvej fázy realizácie projektu

¹¹Glasová Helena,^{1,2,3}Llor Carl, ¹²Glasa Jozef, ³Lykkegaard Jesper, ^{3,7}Plejdstrup Hansen Malene, ⁵Nygaard Jensen Jette, ^{3,5}Theut Marie, ⁵Marlot Tina, ⁶Davorina Petek, ⁶Sodja Nina, ^{1,2}García-Sangenís Ana, ⁴Anastasaki Marilena, ⁴Tsoulchai Greta, ⁸Jaruseviciene Lina, ⁹Radzeviciene Ruta, ¹⁰Bálint András, ¹⁴Ruppe Georg, ¹Monfà Ramon, ¹³Kowalczyk Anna, ¹⁵Vallejo Torres Laura, ¹⁵Elistratova Marina

¹Výskumný ústav primárnej starostlivosti Jordi Gol (IDIAP), Barcelona, Španielsko; ²CIBER Infekčné choroby, Inštitút zdravia Carlosa III., Madrid, Španielsko; ³Výskumná jednotka pre všeobecné lekárstvo, Katedra verejného zdravia, Univerzita južného Dánska, Odense, Esbjerg, Dánsko; ⁴Katedra sociálneho lekárstva, Lekárska fakulta, Univerzita na Kréte, Heraklion, Kréta, Grécko; ⁵Oddelenie klinickej mikrobiológie, Univerzitná nemocnica v Kodani – Nemocnica Herlevand Gentofte, Kodaň, Dánsko; ⁶Katedra rodinného lekárstva, Lekárska fakulta, Univerzita v Ľubláne, Ľubľana, Slovinsko; ⁷Centrum všeobecného lekárstva na Univerzite v Aalborgu, Aalborg, Dánsko; ⁸Katedra rodinného lekárstva, Litovská univerzita zdravotníckych vied, Kaunas, Litva; ⁹Klinika rodinného lekárstva, Klaipeda, Litva; ¹⁰Jesenný domov dôchodcov Szeged, Szeged, Maďarsko; ¹¹Katedra klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika; ¹²Ústav zdravotníckej etiky, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, Ambulancia klinickej farmakológie, hepatológie a vnútorného lekárstva, Poliklinika, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika; ¹³Centrum rodinného a komunitného lekárstva, Fakulta zdravotníckych vied, Lekárska univerzita v Lodži, Lodž, Poľsko; ¹⁴Rakúska interdisciplinárna platforma pre starnutie/OEPIA, Viedeň, Rakúsko; ¹⁵Katedra kvantitatívnych metód pre ekonómiu a manažment, Univerzita v Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Španielsko

Úvod: Projekt IMAGINE (www.imagineproject.eu), spolufinancovaný Európskou úniou*, sa snaží zlepšiť situáciu používania antibiotík (ATB) a znížiť vznik antimikrobiálnej rezistencie (AMR) v zariadeniach dlhodobej starostlivosti (ZDS, predovšetkým domovy dôchodcov a obdobné lôžkové zariadenia poskytujúce svojim obyvateľom sociálne služby), a to vhodnými opatreniami na prevenciu infekcií (OPI) a primeraným ATB dohľadom (AD). Na projektových aktivitách sa zúčastnili ZDS z 8 "cieľových krajín" EÚ (CK: Grécko, Maďarsko, Litva, Poľsko, Slovensko, Slovinsko, Španielsko, Dánsko).

Metódy: Online dotazník vypracovaný v rámci projektu a štruktúrované osobné rozhovory s cieľom vyhodnotiť situáciu v OPI a AD v CK a optimalizovať pôvodne navrhnutú metodiku projektu, pozostávajúcu z metódy a formulárov Audit Project Odense (APO) na registráciu prípadov ATB liečby u obyvateľov ZDS, formulárov auditu OPI a mnohostrannej edukačnej intervencie (MEI), zameranej najmä na zdravotníckych pracovníkov ZDS, obyvateľov ZDS a ich blízkych. Následne sa uskutočnili audity OPI prvej fázy projektu a registrácie prípadov ATB liečby metódou APO. Získané informácie a údaje boli použité na ďalšiu optimalizáciu MEI, pozostávajúcej zo školiacich workshopov a súboru edukačných a rozhodovacích nástrojov vyvinutých v rámci projektu a transponovaných do príslušných jazykových mutácií CK. Vzdelávacie aktivity zamerané na zdravotníckych pracovníkov ZDS, obyvateľov ZDS a ich blízkych sa uskutočnili pred druhou fázou auditov OPI a registrácií APO, zameraných na vyhodnotenie efektívnosti vykonanej MEI.

Výsledky: Spolu 286 vyplnených online dotazníkov a 40 uskutočnených štruktúrovaných rozhovorov prinieslo podrobné informácie a údaje o situácii a existujúcich opatreniach OPI a AD v ZDS v CK. Následne sa 109 ZDS v 8 CK zúčastnilo na vlastných aktivitách projektu, vrátane prípravy, realizácie a vyhodnotenia MEI. V týchto ZDS sa v prvej etape projektu vykonalo 2912 auditov OPI a 2773 registrácií APO, pričom celkovo bývalo v sledovanom období v týchto ZDS 9718 obyvateľov. Podrobná analýza získaných údajov a informácií poukázala na významné odlišnosti medzi zapojenými ZDS, ako aj na rozdiely medzi CK v používaní ATB a implementovanými OPI a AD v prostredí ZDS.

Záver: Výsledky prvej fázy riešenia projektu IMAGINE zdôrazňujú potrebu výrazného zlepšenia OPI a AD s cieľom obmedziť AMR v ZDS a podobných prostrediach v celej Európe.

***Projekt spolufinancovaný Európskou Úniou, EU4Health Program, projekt ID 101079838.**

Critical drug-drug interaction with voriconazole in critically ill patient treatment, who contracted invasive aspergillus infection.

Tesfaye Hundie

Division of Clinical Pharmacology, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, University Hospital in Motol and 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Introduction: Voriconazole is a triazole antifungal agent with broad-spectrum activity currently considered as first-line drug for the treatment of invasive aspergillosis. Several factors influence pharmacokinetic variables of the drug to determine its steady-state plasma levels. These include bioavailability, which is often influenced by meals in case of oral formulations, non-linear dose–response curves with disproportional alterations in serum concentrations following dose modifications due to high interpatient and intra-patient variability; and hepatic metabolism, which is altered by numerous medications playing role even in case of parenteral use of the drug. **Aim:** The principal purpose of this contribution is to discuss and further elucidate possible underlying causes of out-target plasma concentrations of voriconazole in intensive care setting using a demonstrative case study.

Case description: A young Caucasian male has been admitted to an infectious diseases clinic with a history of alcohol abuse and chain smoking. The patient has been admitted for acute respiratory failure needing artificial pulmonary ventilation at emergency. His medical history was also notable for recently HIV positivity, but without initial antiretroviral treatment to that date of admission. *Aspergillus fumigatus* was identified on bronchial aspirate culture. Treatment with Voriconazole 200 mg bid intravenously was initiated. However, plasma level of the drug several days post dosing was unsatisfactory regarding the serious infection by an invasive agent. On series of drug plasma level control, observed levels were unsatisfactory and proved instability. After significant dose escalation (600mg/day), the drug level improved only slightly. The chart review to assess possible drug-drug interaction revealed the possible influence of different protein pump inhibitors (PPIs) pantoprazole initially versus omeprazole later, corresponding with voriconazole plasma levels.

Conclusions: Concomitant use of voriconazole with certain PPIs drug type is crucial to influence voriconazole plasma levels although such significance is unfortunately underreported. Therapeutic drug monitoring is incredibly needed for dose adjustment in general, and whenever drug-drug interaction is obvious in particular.

NOVÝ POHLED NA TOXICITU VITAMINU D

R. Kučera (1,2), M. Králová (2), H. Hatáková (2), M. Jirásko (1,2), O. Topolčan (1)

(1) Oddělení imunochemické diagnostiky, FN Plzeň

(2) Ústav farmakologie a toxikologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Úvod: Suplementace vitaminem D je jedna ze sofistikovaných možností jak doplnit hladinu vitaminu D. Úspěšnost suplementace je pak možné sledovat měřením hladin zásobní formy vitaminu D - 25(OH)D (kalcidiolu). V čas potřeby se pak z této zásobní formy tvoří aktivní forma vitaminu D – 25(OH)₂D – (kalcitriol). Při nadměrném přívodu vitaminu D do těla, 24-hydroxyláza přeměňuje kalcidiol na neaktivní formu 24,25(OH)₂D, brání tak vzniku hyperkalcémie, disbalanci dalších iontů a snížení hladiny parathormonu.

Cíl: Posoudit vliv suplementace vitaminu D na sérové koncentrace 25OHD, 24,25(OH)₂D, vápníku, fosforu, hořčíku a parathormonu

Metody: U souboru 65 dobrovolníků jsme prováděli suplementaci cholekalciferolem v první sezóně v dávkách 1000 IU a 2 000 IU denně a ve druhé sezóně v dávkách 4 000 IU a 8 000 IU denně. Dobrovolníci užívali dávku vždy 60 dní a pak následovala 30 dní pauza. Sledovali jsme změny 25(OH)D, 24,25(OH)₂D, Ca, P, Mg a PTH v séru dobrovolníků.

Výsledky: U suplementovaných dobrovolníků docházelo k nárůstu a poklesu hladin 25(OH)D v závislosti na suplementační dávce. Hladina 24,25(OH)₂D víceméně kopírovala hladinu 25(OH)D, což znamená, že kapacita enzymu 24-hydroxylázy je dostatečná až do námi nejvyšší podávané dávky 8000 IU/den po dobu 2 měsíců. Zjistili jsme pozitivní korelaci mezi hladinami vitaminu D a Ca, slabou pozitivní korelaci s P a mírný inverzní vztah mezi vitaminem D a Mg a PTH.

Závěr: Naše zjištění poskytují nový vhled do interakcí metabolismu vitaminu D, 24-hydroxylázy, minerálů a PTH. Jsou zapotřebí další studie k prozkoumání základních mechanismů a k posouzení klinického významu těchto vztahů v různých populacích.

Kratom: co by měl lékař vědět

Jména autorů: ¹Kmoníčková Eva, ¹Mlíchová Jana

Pracoviště: ¹Ústav farmakologie, 2. LF, Univerzita Karlova; Praha, Česká republika

Úvod: Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) je strom původem z jihovýchodní Asie. Zpracované listy se v tomto regionu tradičně používají jako mírné stimulanty a v lidovém léčitelství k léčbě průjmů, viróz či dráždivého kašle. Kratom, působící jako slabý opioid, je stále populárnější také v západních zemích, včetně České republiky. Hlavními účinnými látkami jsou alkaloidy mitragynin a 7-hydroxymitragynin. Ve světě byla zaznamenána úmrtí spojená s užíváním kratomu, zejména při jeho kombinaci s jinými návykovými látkami. Donedávna bylo o kratomu k dispozici jen omezené množství vědeckých údajů, v posledních letech přibývá zejména observačních studií.

Cílem práce je analyzovat dostupné údaje o kratomu a důvodech jeho užívání, podat přehled o farmakodynamice a farmakokinetice jeho účinných látek, popsat známé nežádoucí účinky a lékové interakce kratomu a zhodnotit potenciální zdravotní rizika spojená s jeho užíváním.

Metodika: Provedli jsme rešerši odborné literatury v databázích PubMed a Scopus za období 2014 -2024 s využitím následujících klíčových slov: ("Mitragyna speciosa" OR "kratom" OR "mitragynine") AND ("pharmacokinetics" OR "pharmacodynamics" OR "drug metabolism" OR "toxicity" OR "interactions"). Z celkem 270 nalezených publikací bylo 186 vyhodnoceno jako relevantních pro naši analýzu, z nichž 33 tvořily články popisující kazuistiky. Kritéria pro zařazení zahrnovala dostupnost úplného textu, informace o farmakologii, bezpečnostním profilu a užívání kratomu.

Výsledky: Hlavní účinné látky v kratomu se vážou na opioidní receptory v mozku. Farmakokinetika mitragyninu naznačuje nízkou perorální biologickou dostupnost a metabolizaci v játrech cestou CYP3A4, což může vést k významným lékovým interakcím. Na základě dostupné literatury je kratom nejčastěji užíván mladými dospělými ve věku 18–35 let. Hlavními důvody pro užívání kratomu jsou samoléčba bolesti, úzkosti, deprese

či snaha o zvládnutí abstinenčních příznaků při odvykání opioidům. V České republice bylo zaznamenáno několik případů intoxikace kratomem, v roce 2024 jsou evidována 2 úmrtí.

Závěr: Vzhledem k absenci jednotného evropského regulačního rámce a obavám o veřejné zdraví zůstává kratom předmětem diskusí. Tato návyková látka s opioidům podobnými účinky je v České republice nově zařazena do kategorie tzv. psychomodulačních látek a její prodej podléhá specifické regulaci. Lékaři, zejména praktičtí lékaři a pediatři, by měli aktivně komunikovat s adolescenty o rizicích spojených s užíváním kratomu. Na druhé straně nelze do budoucna vyloučit jeho terapeutický potenciál.

Limity perorální substituce magnézia

PharmDr. Martin Poruba, Ph.D. Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Hořčík představuje jeden z klíčových minerálů nezbytných pro správné fungování lidského organismu. Sehrává zásadní úlohu v celé řadě biochemických pochodů – mimo jiné se podílí na aktivaci enzymů, stabilizaci nukleových kyselin, stejně jako na procesech energetického metabolismu. Dále je nezbytný pro koordinovanou svalovou činnost, správnou činnost nervové soustavy i udržení pravidelného srdečního rytmu. K absorpci hořčíku dochází především v tenkém střevě a jeho vstřebávání může být ovlivněno různými faktory – od složení stravy, přes patologické změny sliznice, až po interakce s jinými minerály nebo léčivý. K výraznému omezení vstřebávání mohou vést například chronické záněty trávicího traktu či syndrom krátkého střeva. Vylučování hořčíku probíhá převážně ledvinami, a u některých pacientů může být exkrece zvýšená, zejména při podávání diuretik. Nedostatek hořčíku, označovaný jako hypomagnezémie, se může projevit širokým spektrem obtíží. Patří k nim svalové záškuby a křeče, poruchy rytmu srdce, změny nálady, úzkosti nebo neurologické příznaky. V těžkých případech může tento stav vést až k záchvatům či poruchám vědomí. V rámci sdělení bude představena kazuistika pacientky s dlouhodobým nedostatkem hořčíku, která navzdory intenzivní substituční léčbě vykazuje minimální odpověď na terapii. Budou diskutovány možné důvody selhávání perorální substituce, včetně vstřebávacích poruch, ztrátového charakteru onemocnění a dalších komplikujících faktorů, které mohou ovlivnit efektivitu léčby.

**24. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE
28. ČESKÁ KONFERENCE TDM
KRAJSKÝ REVMA TOLOGICKÝ SEMINÁŘ**

Partneři:

ELIOD servis, s.r.o.

Vřesová 494

Zruč – Senec

www.eliodservis.cz

UCB s.r.o.

Jankovcova 1518/2

170 00 Praha 7

www.ucb.cz

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Pobřežní 12

186 00 Praha 8

www.lilly.cz

IBSA PHARMA s.r.o.

Senovážné náměstí 1463/5

Nové Město

110 00 Praha 1

www.ibsaczechia.cz

Novartis s.r.o.

Gemini, building B

Na Pankráci 1724/129

CZ - 140 00 Praha 4

www.novartis.cz

Haleon Czech Republic s.r.o.

Hvězdova 1734/2c

140 00 Prague 4

www.haleon.com

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

AVIATICA U Trezorky 921/2

158 00 Praha 5 – Jinonice

www.astrazeneca.cz