

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

6. SLOVENSKO-ČESKÁ KONFERENCIA KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE

**Racionálna a inovatívna farmakoterapia
Účinnosť – Bezpečnosť – Ekonomika**

**22. KONFERENCIA KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE
16. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE
20. ČESKÁ KONFERENCE TDM, 17. ČESKÁ KONFERENCE DURG**



24. – 26. október / říjen 2013

Hotel Trigan Baník – Štrbské Pleso (Vysoké Tatry)

A B S T R A K T Y

PZ 1 Klinická farmakológia v Česku, na Slovensku a v Európe

KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA NA SLOVENSKU 2013

Glasa J.¹, Soboňová K.², Holomáň J.¹, ¹Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava; ²Oddelenie klinickej farmakológie FNsP, Nové Zámky

Aktivity v oblasti klinickej farmakológie (KF) na Slovensku v roku 2013 nadviazali na úsilie vynaložené v predchádzajúcich rokoch a sústredili sa najmä v nasledujúcich oblastiach:

1. implementácia odboru KF v systéme zdravotnej starostlivosti (ZS), vrátane pripomienkovania návrhov zákonov, odborných usmernení a vyhlášok, katalógu výkonov pre systém DRG,
2. konkrétna liečebno-preventívna a konzultačná činnosť pracovníkov odboru v systéme ZS (OKF, ambulancie KF),
3. vedecko-výskumná činnosť, expertná konzultačná činnosť, účasť v klinickom skúšaní produktov a liekov,
4. inštitucionálne postgraduálne vzdelávanie v KF (špecializačné a certifikačné štúdium) a iné súvisiace edukačné aktivity – cestou SZU, lekárskech fakúlt, prípadne iných subjektov,
5. vedecko-odborné a edukačné podujatia Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie (SSKF) – konferencie, workshopy, semináre,
6. aktivity výboru SSKF – koncepčný workshop (2x) o cieľoch a spôsoboch implementácie KF v systéme zdravotníctva v SR, pravidelná aktualizácia webovej stránky, vydávanie informačného listu (štvrtročne), kontakty s MZ SR, inými spoločnosťami SLS (najmä SHS, SSFE, SFS), práca v prospech SLS (členstvo v Prezídiu SLS, rôzne konzultácie, odborné a koncepčné aktivity, účasť v rozporových konaniach na MZ SR).

Podrobnosti budú predmetom referovania v rámci príspevku na konferencii.

VLIV KVALITY PRESKRIPCE NA „TVRDÉ“ KLINICKÉ PARAMETRY

Dvořák P., *Roztoky, ČR*

Vyhodnocování a intervence v kvalitě preskripce vyžadují detekci možných chyb v předepisování. K tomu jsou využívány tzv. indikátory kvality, kterých existuje velké množství. Jsou většinou postaveny na randomizovaných studiích. Pouze nečetné studie hodnotí vliv kvality měřené těmito indikátory na zásadní proměnné v reálné praxi, jako je např. přežití nebo klinické příhody. Měření takového efektu vyžaduje delší dobu sledování a kontrolu konfounderů, pravděpodobnost jejichž výskytu stoupá s časem. V dostupných studiích byla zjištěna spíše slabá asociace mezi kvalitou péče a klinickými parametry. Ke zpřesnění výsledků takových studií je třeba je plánovat jako longitudinální, hodnotit široké spektrum charakteristik kvality a reálného prospěchu, a možných zkrátení. V průběhu času totiž dochází k ukončování prospěšné léčby a naopak nasazování jiné, změně v dávkování a výskytu nových okolností ovlivňujících prospěšnost terapie (kontraindikace, interakce, změny kvalifikace personálu a vybavení, přístup personálu, prevence, kvalita dat aj.)

Reference: 1. Higashi T, Shekelle PG, Adams JL et al. Quality of care is associated with survival in vulnerable older patients. *Ann Intern Med.* 2005 Aug 16;143(4):274-81. 2. Werner RM, Bradlow ET. Relationship Between Medicare's Hospital Compare Performance Measures and Mortality Rates. *JAMA,* Dec 13, 2006, 296 (22): 2694-702.

ČINNOSŤ AMBULANCIE PRE FARMAKOTERAPEUTICKÉ RIZIKO V TEHOTENSTVE

Poizlová A., *Oddelenie klinickej farmakológie UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava*

Neoddeliteľnou súčasťou práce Oddelenia klinickej farmakológie UNB Nemocnica Ružinov v Bratislave je hodnotenie rizika farmakoterapie podávanej počas tehotenstva a dojčenia. Touto problematikou sa zaoberá Ambulancia pre farmakoterapeutické riziko v tehotenstve od roku 1992, pričom činnosť ambulancie sa stále rozrastá.

Cieľom činnosti ambulancie je informovanie pacientky a jej ošetrojúceho lekára o možných rizikách liečby podanej, podávanej alebo plánovanej podať počas tehotenstva pre embryofetálny vývoj, priebeh tehotenstva a pôrodu, prípadne o vplyve lieku podávaného matke na dojčené dieťa. Spresnenie rizík liečby umožní správny výber ďalších diagnostických postupov za účelom odhalenia možného poškodenia plodu, prípadne liečebných postupov za účelom minimalizovania nežiaducich vplyvov liečby na plod.

Vzhľadom na časté preceňovanie rizika farmakoterapie pre embryofetálny vývoj, veľkým prínosom je zníženie počtu umelých prerušení tehotenstva exponovaných plodov. Získavaním spätných informácií o priebehu tehotenstva, pôrodu a zdraví novorodenca sa práca klinického farmakológa skvalitnila. V prednáške sú spracované údaje o činnosti Ambulancie pre farmakoterapeutické riziko v tehotenstve za päťročné obdobie, od roku 2008 do roku 2012.

PZ 2 TDM – nové poznatky a trendy pro praxi

AKTUALIZACE TDM AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK A VANKAOMYCINU

Kacířová I.^{1,2}, Grundmann M.², ¹*Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice Ostrava*; ²*Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity, Ostrava*

TDM (terapeutické monitorování hladin léčiv) je specifická metoda klinické farmakologie, která umožňuje racionální a na vědeckém základě postavené dávkování léčiv. Jejím základním předpokladem je existence úzkého vztahu mezi koncentrací léčiva v séru a jeho farmakologickým efektem. Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice Ostrava provádí dvě součásti TDM:

- a) stanovení koncentrace léčiva v tělních tekutinách,
- b) interpretaci stanovené koncentrace léčiva s využitím farmakokinetické analýzy následované individualizovanou úpravou dávkování léčiva.

Třetí součástí správného TDM je zpětná vazba, tedy úzký kontakt s příslušným klinikem, jeho akceptace doporučení a následná kontrola koncentrace upravené dávky léčiva s interpretací. TDM v doporučených intervalech umožňuje úpravu dávky tak, aby hladina byla v terapeutickém rozmezí a přitom nedošlo k poškození pacienta. Použití TDM v nemocnici vede ke zkrácení doby hospitalizace, sníží se morbidita a mortalita, jsou nižší náklady. TDM je i dobrým ukazatelem interdisciplinární spolupráce tří různých oborů (analytik, klinický farmakolog, klinik). Využití TDM umožňuje také předcházet nežádoucím účinkům léčiv, která mají velmi úzkou terapeutickou šíři, jako jsou např. *aminoglykosidová antibiotika (gentamicin, amikacin) a vankomycin*.

Pro správnou interpretaci hladin léčiv potřebujeme správně vyplněnou specializovanou žádanku (www.fno.cz/ustav-klinicke-farmakologie/ustav-klinicke-farmakologie).

Pro farmakokinetickou analýzu se používají různé software, v ČR je nejužívanější software MW-PHARM 3.30 a vyšší. *Aminoglykosidy a vankomycin* jsou látky vylučované glomerulární filtrací (gentamicin částečně i tubulární sekrecí), jejich údolní hladina nad povolenou hodnotu působí nefrotoxicky a riziko nefrotoxicity dále stoupá při jejich vzájemné kombinaci až na 35%. Neocenitelným a nezbytným pomocníkem je zde právě terapeutické monitorování hladin léků. Přestože se částečně liší dávkování a terapeutická rozmezí uváděna v Souhrn údajů o přípravku Státního ústavu pro kontrolu léčiv ČR a údaje odborných světových periodik, upravili jsme na našem pracovišti terapeutická rozmezí tímto způsobem:

Vankomycin - před podáním: 10-15 mg/l (15-20 mg/l v případě závažné infekce);

po podání: ≤50 mg/l; při aplikaci v kontinuální infúzi: 15-20 mg/l (20-25 mg/l v případě závažné infekce).

Gentamicin - před podáním: <2 mg/l (aplikace 2-3x denně), <1mg/l (aplikace 1x denně a infekční endokarditida); po podání: 3-5mg/l (infekční endokarditida), 5-10 mg/l (aplikace 2-3x denně), 10-30mg/l (aplikace 1x denně); nebo optimálně 8-10x MIC (minimální inhibiční koncentrace).

Amikacin - před podáním: <10 mg/l (aplikace 2-3x denně), <5 mg/l (aplikace 1x denně);

po podání: 20-30 mg/l (aplikace 2-3x denně), 30-80 mg/l (aplikace 1x denně); nebo optimálně 8-10x MIC (minimální inhibiční koncentrace).

TDM VANKOMYCINU U KRITICKY CHORÝCH SEPTICKÝCH PACIENTOV NA VYSOKO-OBJEMOVEJ KONTINUÁLNEJ VENO-VENÓZNEJ HEMOFILTRÁCIÍ A LOW-FLUXOVEJ A HIGH-FLUXOVEJ EXTENDOVANEJ DENNEJ DIALÝZE

Đuricová J.^a, Petejová N.^b, Urbánek K.^c, Grundmann M.^a, Kacířová I.^a, Brozmannová H.^a

^a*Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice Ostrava a Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity v Ostravě*, ^b*Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě*, ^c*Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc a Fakultní nemocnice Olomouc, Česká Republika*

Úvod: Chýbajú údaje týkajúce sa dávkovania vankomycínu u septických pacientov s akútnym poškodením ľadvín (AKI) na kontinuálnej veno-venóznej hemofiltrácii (CVVH) s dávkou filtrácie 45

ml/kg/hod a na low-fluxovej a high-fluxovej extendovanej 6-hod dennej dialýze. Cieľom bolo posúdiť vplyv týchto eliminačných metód na farmakokinetiku vankomycínu.

Metóda: Do práce bolo zarazených 17 dospelých septických pacientov s AKI na CVVH a 9 pacientov na dialýze liečených vankomycínom. Pacientom na CVVH bola aplikovaná prvá dávka 1.0g inf nasledovaná dávkou 1g/12h, pokiaľ nebolo upravené inak. Šestnástim pacientom bol vankomycín nasadený v deň zahájenia liečby CVVH. V skupine dialýzy, podstúpilo 5 pacientov low-fluxovú dialýzu, 4 pacienti boli napojení na high-fluxovú dialýzu. Vankomycín bol aplikovaný poslednú hodinu dialýzy, úvodná dávka bola 1g inf, udržiavacia dávka bola upravená na základe pre-dialyzačnej sérovej koncentrácie s použitím farmakokinetického programu.

Výsledky: Medián celkovej clearance vankomycínu bol 0.89 ml/kg/min (rozmedzie 0.31 – 2.16) prvý deň liečby u pacientov na CVVH. CVVH clearance tvorila približne 50-60% z celkovej clearance vankomycínu pozorovanej v populácii s normálnymi funkciami ľadvín (0.97 ml/kg/min). Koncentrácia vankomycínu v séru po aplikácii prvej dávky bola nižšia než požadovaný cieľ 10 mg/l už za 6 hod u 10 pacientov, hodnota $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ bola dosiahnutá u 10 pacientov prvý deň liečby. Low-fluxová dialýza odstránila 17% vankomycínu (medián, rozsah 8 – 38), high-fluxová dialýza eliminovala 31% vankomycínu (medián, rozsah 13-43%). Clearance vankomycínu bola nepatrne vyššia u high-fluxovej dialýzy (medián 0.60 ml/kg/min, rozsah 0.55-0.87 ml/kg/min) v porovnaní s low-fluxovou dialýzou (medián 0.50 ml/kg/min, rozsah 0.11-1.08 ml/kg/min) prvý deň liečby. Zhruba dvojnásobne vyššia clearance vankomycínu u high-fluxovej dialýzy (medián 0.80 ml/kg/min, rozsah 0.25-1.26 ml/kg/min) bola pozorovaná druhý deň štúdie v porovnaní s low-fluxovou dialýzou (medián 0.36 ml/kg/min, rozsah 0.13-5.86 ml/kg/min). Koncentrácia vankomycínu >10mg/l pred druhou dialýzou bola dosiahnutá u 7 z 9 pacientov.

Záver: Obe eliminačné metódy vedú k významnému odstráneniu vankomycínu u kriticky chorých pacientov s AKI. Vzhľadom k rýchlej zmene klinického stavu pacienta nebolo možné predikovať fixné dávkovacie schéma vankomycínu, optimálna dávka vankomycínu by mala byť založená na terapeutickom monitorovaní sérových koncentrácií vankomycínu.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI SE STANOVENÍM TRIAZOLOVÝCH ANTIMYKOTIK METODOU KAPALINOVÉ CHROMATOGRAFIE S HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIÍ

Brozmanová H., Kacířová I., Grundmann M., *Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky FNO Ostrava a Ústav klinické farmakologie LF, Ostravská Univerzita, Ostrava*

Triazolová antimykotika patří mezi významná léčiva používaná k prevenci i léčbě systémových, život ohrožujících mykóz. Dávkování a následná koncentrace v séru závisí na tom, zda se jedná o dlouhodobé preventivní podávání nebo léčbu akutního průběhu nemoci. Na stanovení antimykotik se používá metoda kapalinové chromatografie s fluorescenční a se spektrofotometrickou detekcí a v posledních letech se začínají objevovat práce, které využívají hmotnostní detekci. Metoda tandemové kapalinové chromatografie umožňuje analyzovat celou skupinu triazolových antimykotik ve velmi krátkém čase a s vysokou citlivostí.

Na našem pracovišti stanovujeme flukonazol (FLU), ketokonazol (KET), vorikonazol (VOR), posakonazol (POS), itraconazol (ITR) a jeho účinný metabolit hydroxyl- itraconazol (OH-ITR) metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí. Na analýzu používáme 200ul séra a účinné látky extrahujeme precipitačním činidlem připraveným z 10mol/l síranu zinečnatého ve směsi acetonitril /methanol (40:60, v/v) (1). Jako vnitřní standard (IS) používáme ascomycin. Analýza probíhá gradientově na koloně BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 µm při teplotě 50°C. Eluent z kolony vstupuje do detektoru, desolvateční teplota je 400°C a kapilární napětí 2,5 kV. Detekce probíhá v elektrospreji v pozitivním módu. Doba analýzy je 5 minut. Retenční časy jednotlivých látek jsou následující: FLU 0,64 KET 1,17 VOR 1,22 POS 1,63 ITR 1,98 OH- ITR 1,65 a IS 2,19 minut.

Metoda je lineární pro flukonazol v rozmezí 0,1-100 mg/l, pro ostatní antimykotika 0,01-10 mg/l. Reprodukovatelnost metody se pro jednotlivé látky a koncentrace pohybuje v rozmezí 1,7 -10,1 % a pravdivost metody je v rozmezí 86,3-111,1 %. Metoda je otestována i použitím komerčně dostupných kontrolních vzorků ve třech hladinách, které jsou analyzovány současně se vzorky pacientů.

První výsledky byly získány u pacientů s itraconazolem podávaným preventivně na Hematoonkologické klinice FN Ostrava. Koncentrace ITR a jeho metabolitu OH-ITR se u pacientů s dlouhodobým preventivním podáváním pohybují pod 0,1 mg/l. Tato metoda umožňuje přesně měřit koncentrace, které se u klasické HPLC metody často pohybují pod kvantifikačním limitem.

GENTAMICIN IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS WITH CONTINUOUS VENOVENOUS HEMOFILTRATION

Urbánek K.¹, Strojil J.¹, Petejová N.², Ďuricová J.³, Grundmann M.³, Kacířová I.³, Zahálková J.⁴

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, Olomouc;

²Department of Internal Medicine, University Hospital, Ostrava; ³Department of Internal Medicine, University Hospital, Ostrava; ⁴Středomoravská nemocniční, Hospital Šternberk, Czech Republic

Introduction: Current dosing recommendations for administration of gentamicin to septic patients with acute kidney injury (AKI) on continuous venovenous hemofiltration (CVVH) at a filtration rate of 45 ml/kg/h are missing. The aim of this study was to describe gentamicin pharmacokinetics and to find an optimal dosing regimen in patients on CVVH.

Methods: Seven adult patients were included. Patients received loading dose of 240 mg followed by application of maintenance dose every 24 hours. Maintenance dose was adjusted according to gentamicin C_{max}/MIC ratio and drug levels simulation using a pharmacokinetic program.

Results: Median total clearance (0.59-0.79 ml/min/kg) was similar to patients with normal renal function; median volume of distribution was higher than observed in non-septic patients (about 0.5 l/kg versus 0.25 l/kg). Patients with diuresis required an increase of gentamicin dose to reach C_{max}/MIC ratio.

Conclusion: Septic patients with AKI on CVVH (45 ml/kg/h) require a loading dose of 240 mg, followed by therapeutic drug monitoring to optimize maintenance dose.

TERAPEUTICKÉ MONITOROVANIE ANTIBIOTÍK JE VYŠE 20 ROKOV NEVYHNUTNOU SÚČASŤOU OPTIMALIZÁCIE ANTIINFEKČNEJ TERAPIE VO FN NITRA

Göböová M.¹, Kuželová M.², Rác M.¹, Kissová V.¹, Martišová E.³, ¹Interná klinika FN Nitra; ²Katedra farmakológie a toxikológie, FaF UK Bratislava; ³Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny FN Nitra

Terapeutické monitorovanie hladín (TDM) a farmakokinetický servis sa vo FN Nitra vykonáva už vyše dvadsať rokov. Medzi požiadavkami na terapeutické monitorovanie hladín patrí popredné miesto aminoglykozidovým antibiotikám a vankomycínu. Za 20 ročné obdobie sme stanovili 17 780 hladín antibiotík.

Maximalizácia terapeutického benefitu a minimalizácia toxicity antibiotík je základným krokom v úspešnej liečbe infekčných chorôb. Adekvátne kontrolovanie antibiotickej liečby si vyžaduje poznať farmakokinetiku indikovaného antibiotika a citlivosť patogénu (1). Antibiotiká sú skupinou liečiv, ktoré naplňujú požiadavky aplikácie TDM. Terapeutické monitorovanie hladín antibiotík má vplyv nielen na zníženie toxických reakcií, ale aj na zníženie nákladov na liečbu a skrátenie samotnej dĺžky hospitalizácie (2).

V klinickej praxi sa najčastejšie monitorujú nasledovné antibiotiká:

- aminoglykozidy – amikacín, gentamicín, netilmicín, tobramycín,
- polypeptidové antibiotikum – vankomycín.

TDM aminoglykozidov a vankomycínu je štandardným postupom v klinickej praxi. Optimalizuje dávkové režimy pre individuálnych pacientov, ktoré minimalizujú ich nežiaduce účinky (najmä nefrotoxicitu, ototoxicitu) a predchádzajú aj poddávkovaniu, s ktorým sa v klinickej praxi stretávame paradoxne častejšie. Najčastejším monitorovaným aminoglykozidovým antibiotikom je gentamicín, ktorý má stále svoje miesto v klinickej praxi. Výhodou je jeho nízka cena.

Terapeutické monitorovanie hladín antibiotík sa využíva k personalizácii dávkových režimov, ktoré vedú k úspešnej a bezpečnej liečbe. Farmakokinetický servis má veľký význam hlavne u pacientov so zmenenou farmakokinetikou, medzi ktoré patria nielen pacienti so zníženými obličkovými funkciami, ale aj so zvýšeným renálnym klírensom (ARC).

TDM prispieva k vysokej pravdepodobnosti terapeutického úspechu a k nízkej pravdepodobnosti vzniku antimikrobiálnej rezistencie (1).

Odkazy: (1) Roberts J., A, Norris, R., Paterson, L, Martin, J.,H.: Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Br J Clin Pharmacol 2011; 73: 27 – 36. (2) Magulová, L., Göböová, M., Kriška, M.: Indikácie terapeutického monitorovania hladín antibiotík. Farm Obzor 2002; 71: 206 – 209.

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ LÉKOVÝCH KONCENTRACÍ V KLINICKÉ PRAXI - JE ČAS SJEDNOCENÍ

Paluch Z.^{1,2}, Vyhliđalová I.¹, Chrbolka P.¹, Sadílková L.¹, Alušík Š.³, ¹Thomayerova nemocnice, Praha; ²Vysoká škola sv. Alžbety, Bratislava; ³IPVZ, Praha

V každodenní praxi se často setkáváme s tím, že jednotlivá pracoviště, ale i vědecké publikace, udávají odlišné terapeutické meze pro jednotlivá léčiva. Vzniká tím určitá nejistota ze strany kliniků, ale i pacientů. Interpretace výsledků v různých jednotkách tento zmatek ještě zvyšuje. Publikace metodických listů je již zastaralá a další aktualizace chybí. Společnost klinické farmakologie zatím vlastní doporučené postupy nezpracovala.

Přednáška prezentuje terapeutické meze v klinické praxi nejčastěji monitorovaných léčiv. Poukazuje na odlišné terapeutické rozmezí na jednotlivých pracovištích a v literárních pramenech. Cílem autorů je poukázat na problémy interpretace terapeutického monitorování léčiv (TDM), vyvolat diskuzi a konfrontovat své názory s vědeckým fórem kongresu.

Autoři chtějí dále poukázat na potřebu založení pracovní komise, která by v pravidelných intervalech prováděla revizi terapeutických mezí monitorovaných léčiv a vypracovala doporučené postupy.

Sympóziium Silymarín – renesancia tradičného hepatika

FARMAKOEKONOMIKA LIEČBY CHORÔB PEČENE SILYMARÍNOM

Bielik J.¹, Borecký P.², ¹Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín; ²Univerzitná nemocnica Bratislava, Špecializovaná geriatrická nemocnica Podunajské Biskupice, Bratislava

Silymarín má z klinického pohľadu komplexný účinok u väčšiny ochorení pečene. Klinická efektívnosť pri relatívne nízkej cene je všeobecným predpokladom aj nákladovej efektívnosti. Pozitívna nákladová efektívnosť sa premieta do minimalizácie priamych nákladov z prostriedkov verejného zdravotného poistenia, ktoré sú vynakladané ako v prípade liečby samotného hepatálneho ochorenia, tak aj v prípade závažných komplikácií vznikajúcich pri ďalšom rozvoji základného hepatálneho ochorenia. Dôsledkom efektívnej liečby a zlepšenia zdravotného stavu je aj zlepšenie kvality života pacientov.

Analýza výsledkov viacerých klinických štúdií, ktoré skúmali klinické efekty liečby pečeňových ochorení silymarínom, priniesla pri ich transpozícii na slovenské cenové podmienky nasledovné výstupy:

1. Silymarín je nákladovo efektívnejší v porovnaní s placebom pri liečbe cirhózy pečene, keď priame náklady počas 4 rokov sledovania boli nižšie o 208,35 €. Farmakoeconomický výstup vychádzal zo 4-ročného sledovania liečby, pričom bolo dokumentované zlepšené prežívanie v skupine pacientov liečených silymarínom oproti skupine s placebom (58% vs. 39%).

2. Liečba silymarínom redukuje počet krvácaní z hornej časti gastrointestinálneho traktu, čím redukuje náklady na liečbu pažerákových varixov o 405,44 €. Redukcia nákladov na liečbu krvácania má za následok aj redukcii nákladov na celkovú liečbu pacienta s cirhózou pečene o 88,14 € pri predĺžení života o 6,32 roka. Liečba esenciálnymi fosfolipidmi nepreukázala signifikantný pokles výskytu krvácania z hornej časti GIT (7) a oproti liečbe krvácania nie je nákladovo efektívna.

3. Silymarín u pacientov s diabetes mellitus znižuje hodnotu HbA1c o 0,7% a dennú dávku inzulínu o 13 IU. Náklady na silymarín sú menšie ako náklady ušetrené na inzulíne, čím je liečba nákladovo efektívna.

4. V prípade použitia silymarínu i.v. v dávke 15mg až 20 mg /kg počas 14 dní pri liečbe pacientov s infekciou HCV možno dosiahnuť 100% supresiu replikácie vírusu a docieľiť 100% EVR u 50% pacientov, ktorí boli rezistentní na kombinovanú liečbu IFN+RBF. Dodatočnou investíciou na i.v. silymarín sa tak zvýši podiel pacientov s trvalou odpoveďou na liečbu z 59% na 79,5%, čím by sa ušetrilo cca 35% nákladov na ďalšiu liečbu. V kontexte poznatkov o patogenéze hepatálnych ochorení ako aj farmakologických vlastností silymarínu bude potrebné klásť dôraz na správne používanie, lebo len efektívna – na správnej dávke závislá liečba môže priniesť očakávaný ekonomický benefit. Vzhľadom na etablovanú pozíciu silymarínu v liečbe celého spektra hepatopatií sa neočakáva zmena preskripčných návykov, ktoré by sa premietli do zmeny nákladovosti liečby silymarínu jeho zvýšenou spotrebou, čiže v tomto kontexte by nemal mať žiadny vplyv na rozpočet zdravotných poisťovní.

PZ 3 Aktuality klinickej farmakológie psychofarmák

ADHD A ATOMOXETÍN

Šnircová E., Nosáľová G., Ondrejka I., *Jesseniova LF UK a UNM Martin*

Porucha s pozornosťným deficitom a hyperaktivitou (ADHD) patrí k najčastejším psychickým poruchám v detstve a adolescencii, s vysokým podielom hereditárnej záťaže. Prejavuje sa symptómami nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity, ktoré sú maladaptívne a nekonzistentné s vývinovým obdobím. Chronické symptómy majú výrazný vplyv na akademické, pracovné a sociálne fungovanie pacientov. Aj napriek pôvodnej predstave, že ide o poruchu týkajúcu sa čisto detského veku, štúdie čoraz častejšie potvrdzujú perzistenciu symptómov do dospelosti až u 2/3 pacientov. Prevalencia ADHD v dospelosti je 3,4 %, ide o častú, avšak často nediagnostikovanú psychickú poruchu. Atomoxetín, okrem stimulancií, aktuálne patrí medzi najviac využívanú voľbu v liečbe ADHD. Svojim mechanizmom účinku, selektívnu inhibíciu spätného vychytávania noradrenalínu, patrí k nestimulačným látkam bez rizika rozvoja závislosti. Efektivitu opakovane preukázal v liečbe jadrových, základných príznakov ADHD. V súčasnosti sa intenzívne skúma aj jeho pozitívny terapeutický efekt na pridružené psychické poruchy, a to predovšetkým u porúch emócií – anxiózných a ľahších depresívnych porúch, u porúch správania vrátane škodlivého užívania psychoaktívnych látok. V príspevku venujeme pozornosť biologickým patomechanizmom ADHD v detstve aj v dospelosti, ako aj súčasným a perspektívnym možnostiam liečby tejto poruchy atomoxetínom s ohľadom na vysokú mieru psychiatrickej komorbidity.

ANTIPSYCHOTICKÁ LIEČBA A JEJ SÚVISLOSTI S VYBRANÝMI METABOLICKÝMI PARAMETRAMI

Kerná V., Nosáľová G., Ondrejka I., *Jesseniova LF UK a UNM Martin*

V súčasnosti jednou z domén psychofarmakologického výskumu je skúmanie súvislostí medzi dlhodobou antipsychoticou liečbou a metabolickým syndrómom, vrátane ďalších exogénnych a endogénnych faktorov.

Cieľom našej práce bolo vyhodnotiť prítomnosť porúch glycidového a lipidového metabolizmu pri dlhobodej antipsychotickej liečbe a posúdiť dynamiku zmien počas 12-mesačného sledovania. Zisťovali sme odlišnosti v závislosti od veku, pohlavia a liečiva. Každý zaradený pacient bol vyšetrený 4-krát s časovými odstupmi 4 mesiacov.

Sledovali sme hladinu HDL-cholesterolu, glykémie, triacylglycerolémie, hmotnosť, obvod pásu, BMI a percento telesného tuku. Na štatistické vyhodnotenie výsledkov sme použili Friedmanovu ANOVU, neparametrický Wilcoxonov párový test, Pearsonovho chi-kvadrátový test a Spearmanov korelačný test. V priebehu 12-mesačného sledovania došlo k signifikantnej zmene hodnôt triglyceridov, signifikantnému nárastu glykémie, hmotnosti, BMI, percenta telesného tuku a signifikantnému poklesu HDL-cholesterolu. Prevalencia metabolického syndrómu sa zvýšila zo 41,6 % na 50,6 %. Vek signifikantne pozitívne koreloval s hodnotami glykémie.

Naše výsledky nasvedčujú, že pacienti užívajúci dlhodobu antipsychoticou liečbu sú ohrození vyšším kardiovaskulárnym rizikom ako bežná populácia a poruchy glycidového a lipidového metabolizmu sa u nich v priebehu času zvyrazňujú.

AKTUÁLNE ALTERNATÍVY A TRENDY VO FARMAKOTERAPII ANXIÓZNEJ DEPRESIE A JEJ NEUROBIOLOGICKÉ ASPEKTY

Kulhan T., Nosáľová G., Ondrejka I., *Jesseniova LF UK a UNM Martin*

Depresívne poruchy patria medzi najčastejšie diagnostikované a liečené psychické poruchy v dospelosti. Pri primárnej depresii sú časté úzkostné poruchy a chronické úzkostné poruchy sú predispozíciou k rozvoju depresii. V súčasnosti narastajú dôkazy o spoločnom neurobiologickom základe obidvoch porúch a zdieľaných genetických a patofyziologických mechanizmov, ktoré podporujú predpoklad existencie úzkostnej depresie ako samostatnej psychickej poruchy. Podľa rozličných terapeutických algoritmov sú však vypracované samostatné postupy pre liečbu anxiózných porúch a osobitne pre liečbu depresívnych porúch. Koncept primárnej anxiózne depresie teda dostatočne nezohľadňujú súčasné klasifikačné systémy v psychiatrii a ani algoritmy liečby. Z hľadiska klinickej praxe dôležitú úlohu v spoločnom koncepte úzkosti a depresie zohráva zhodné reagovanie oboch typov psychických porúch na liečivá z rovnakých farmakologických skupín. V príspevku venujeme v prehľade pozornosť aj genetickým aspektom, neuroanatomickým korelátom,

neuroendokrinným faktorom, poruchám neurotransmisie a iným potenciálnym neurobiologickým faktorom (neuroplasticita, bioenergetika, cirkadiálne rytmy, autonómny nervový systém) v koncepte úzkostnej depresie. Najnovšie psychofarmakoterapeutické prístupy postupne začínajú zohľadňovať uvedené skutočnosti, čo sa odráža aj v tendencii vyvíjať a aplikovať v klinickej praxi liečivá s komplexnejším farmakodynamickým profilom.

VPLYV ANTIDEPRESÍV NA ŠTRUKTURÁLNE ZMENY V MOZGU

Hrtánek I., Nosáľová G., Ondrejka I., Bittšanský M., *Jesseniova LF UK a UNM Martin*

Cieľom nášho príspevku je porovnanie vplyvu antidepressívnej terapie na štrukturálne zmeny v hipokampe, ktorý zohráva významnú úlohu v patogenéze depresie.

Posledné neurovedecké poznatky - Dumanova hypotéza, neurogénna hypotéza a teória neuroplasticity, predstavujú nový špecifický pohľad na vznik depresie a efekt antidepressívnej terapie. Tieto hypotézy pomáhajú vysvetliť aj jemné štrukturálne zmeny v mozgu, ktoré sa v prípade depresie týkajú najmä hipokampu, „zmenšenia“ jeho objemu v čase manifestácie depresívnej epizódy a možného „zväčšenia“ do pôvodného objemu po primeranom čase účinnej antidepressívnej terapie.

Optimálnym nástrojom na štúdium týchto zmien je MRI volumetria, ktorá dokáže tieto objemové zmeny efektívne zachytávať, čo detailnejšie napomáha skúmať vzťah medzi depresiou a hipokampom.

V našom príspevku predkladáme prvé výsledky pilotnej štúdie merania objemov hipokampov u pacientov hospitalizovaných na Psychiatrickej klinike JLF UK a UNM Martin s depresívnou epizódou pred zahájením antidepressívnej terapie a po 4 týždňoch medikácie. Namerané objemové zmeny hipokampov sme porovnávali so zmenami v intenzite depresívnej symptomatiky pacientov pred a po antidepressívnej liečbe.

PERSPEKTÍVY EPIGENETIKY V PSYCHOFARMAKOLOGICKEJ LIEČBE

Hrubý R.¹, Hrubá S.¹, Nosáľová G.², *¹Psychiatrická ambulancia, Martin; ²Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin*

Epigenetika sa zaoberá vplyvom faktorov vonkajšieho aj vnútorného prostredia na funkciu/expresiu DNA bez zmien gébovej sekvencie. Epigenetické faktory tak predstavujú unikátne mechanizmy, prostredníctvom ktorých dochádza k interakciám „vonkajších“ faktorov pôsobiacich na jedinca s jeho individuálnym genómom. Najnovšie výskumy ukazujú, že tieto interakcie môžu viesť k dlhodobým, až celoživotným zmenám aktivity rôznych génov, ktoré sa podieľajú na patofyziológii rozličných chorobných stavov, vrátane neuropsychiatrických porúch. K hlavným epigenetickým mechanizmom patria metylácia DNA, modifikácia histónov a dysregulácia mikroRNA. Ukazuje sa, že k uplatňovaniu týchto mechanizmov môže dochádzať už v prenatálnom a včasnom postnatálnom období života a môžu viesť ku formovaniu fenotypov rizikových alebo priamo spojených s chorobnými stavmi. Z psychiatrických ochorení sú známe epigenetické mechanizmy v patogenéze schizofrénie, autizmu, porúch nálady, Alzheimerovej choroby a ďalších. Na druhej strane výskumy ukazujú, že epigeneticky indukované aberantné fenotypy vykazujú určitý stupeň plasticity a modifikácia epigenetických vzorcov predstavuje v budúcnosti perspektívny prostriedok na zvýšenie efektivity liečby. V psychofarmakologickej liečbe možno očakávať ich využitie vo včasnej detekcii rizikových dispozícií, hodnotení efektu tradičných psychofarmák, predikcii liečby, ako aj pri vývoji substrátovo špecifických psychofarmák s epigenetickými účinkami.

PZ 4 Liek a zdravotnícka technológia v liekovej a zdravotnej politike

PRÍSTUPY ZAMERANÉ NA UDRŽANIE NÁKLADOV NA LIEKY V EÚ – VÝHODY A LIMITÁCIE OPATRENÍ V PRAXI

Andrášová E., Novák I., *Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku, Novartis Slovakia, Bratislava*

Príspevok prezentuje a hodnotí liekové politiky v krajinách Európskej únie zamerané na racionálnu spotrebu liekov a na udržanie verejných výdavkov na lieky. Vlády krajín EÚ si čoraz častejšie kladú otázku, či je možné správnou reguláciou farmaceutického trhu dosiahnuť úspory bez toho, aby boli na úkor kvality poskytovanej starostlivosti. Analýza ukazuje, že dodržaním niektorých „best-practices“ pri regulácii farmaceutického sektora môžeme dosiahnuť podstatne vyššiu hodnotu za investície do

spotreby liekov. Existuje mnoho spôsobov regulácie cien, úhrad, prístupu na trh alebo kontroly výdavkov. Mnohé regulačné opatrenia je možné uplatniť aj na distribučný reťazec, lekárov a pacientov. Na druhej strane praktické skúsenosti ukazujú aj na riziká, ak sa jednotlivé regulačné mechanizmy nesprávne skombinujú. Dôsledkom je oneskorenie vstupu na trh, zhoršenie dostupnosti a paradoxne zvýšenie nákladov či už z verejných alebo súkromných zdrojov a nakoniec pokles úrovne zdravotnej starostlivosti. V príspevku skúmame viaceré iniciatívy na úrovni Európskej únie týkajúce sa farmaceutického sektora a uvádzame prehľad najvhodnejších opatrení pre prostredie krajín Európskej únie.

UTILIZÁCIA LIEKOV NA SLOVENSKU A JEJ REFLEXIA V PROCESE RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

Foltán, V., Mináriková, D., Malovecká, I., *Farmaceutická fakulta UK, Bratislava*

Hlavným cieľom zdravotnej politiky je vytvoriť podmienky na fungovanie takého zdravotného systému, ktorý v dlhodobom horizonte zlepšuje zdravotný stav populácie. Zdravotníctvo je financované v prevažnej miere z verejných zdrojov, ktoré sú obmedzené a regulované, s cieľom poskytnúť kvalitné zdravotné služby s maximálnou efektívnosťou. Práca sa venuje charakterizovaniu trhu s liekmi a jeho analýze. Poukazuje na zodpovednosť za organizáciu a poskytovanie zdravotníckych služieb vrátane poskytovania liekov. Aktuálnou témou je hľadanie miery regulácie, resp. liberalizácie a ich prínosu k zabezpečeniu dobrej, účinnej, udržateľnej a dostupnej služby v poskytovaní zdravotníckej starostlivosti. Analýza v takomto zložitom a komplexnom sektore nemôže byť založená len na ekonomických údajoch. Liek, ako jeden z nástrojov starostlivosti disponuje okrem ekonomickej hodnoty aj hodnotou s terapeutickým a etickým rozmerom. Udržiavanie rovnováhy medzi kvalitou poskytovanej starostlivosti a ekonomickou rentabilitou je zložitý a dynamický proces, ktorý musí neustále reagovať na právne, ekonomické a sociálne zmeny v spoločnosti bez toho, aby sa narušila ekonomická stabilita alebo znížila kvalita poskytovanej starostlivosti. Hodnotenie využitia liekov má niekoľko charakteristických prvkov, ktorými sa riadi. Trend charakterizovaný stagnáciou množstva balení, ale naopak rastom hodnoty až na výnimky v dôsledku pôsobenia regulačných opatrení zo strany štátnych orgánov ukazuje svoju vlastnú trajektóriu. V objemovom reťazci (počet balení) je pomerne vyrovnaný trend. V ostatných rokoch je spotreba ustálená v rozmedzí 140 – 159 mil. balení. Pri hodnotení výšky vynaložených prostriedkov je situácia obdobná, aj keď ročný nárast kolíše v rozmedzí 10 – 15%. Pohľad podľa ATC skupín reflektuje stav zdravia obyvateľstva v Slovenskej republike. Frekvencia používania liekov ATC skupiny C dokumentuje aj stav chorobnosti, nakoľko ochorenia KVS sú na prvom mieste. Otázka psychického zdravia a bolesti prezentovaná používaním liekov z ATC skupiny N je rovnako významná a prejavuje sa na druhom mieste zastúpením ochorení nervovej sústavy. Ochorenia tráviaceho traktu a ich reflexia v liekoch sa prejavuje tretím miestom ATC skupiny A. V Slovenskej republike je problematika používania generických liekov v dlhodobom časovom horizonte dominujúca. Historické tradície, sa za dlhé roky udomácnili a ani otvorenie trhu neprineslo z dlhodobého hľadiska zmeny Lieková politika sa prakticky v posledných 10 rokoch pretransformovala do podoby hľadania najlacnejších alternatív dostupných v liečbe. Tento trend vyvrcholil až legislatívnym opatrením, ktoré určuje poskytnúť najlacnejší dostupný liek pacientovi na lekársky predpis Uvedené skutočnosti, v konečnom dôsledku ovplyvňujú trend používania liekov. Z pohľadu frekvencie zostáva zachované používanie generických liekov. Ich podiel predstavuje v dlhodobom časovom horizonte cca 60% podiel. Z hľadiska nákladov potom je pomer obrátený, nakoľko aj napriek širokej frekvencii použitia predstavujú podiel len 30-40% z vynaložených finančných prostriedkov.

KVALITA ŽIVOTA V KONTEXTE LIEKOVEJ POLITIKY

Bielik J., Matišáková I., Gerlichová K., *Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín*

Kvalita života je pojem, ktorý sa z oblasti filozofie a sociálnej oblasti do medicíny dostal z onkologických štúdií. V týchto štúdiách bola sledovaná účinnosť liečby v niektorých kvantifikovaných parametroch, ktoré sa premietali do oblasti najmä hodnotenia fyzického a neskôr aj psychického stavu zdravia. Oblasť kvality života v medicíne sa rozvíjala najmä dvomi cestami: prvou z nich bola odborná cesta, v rámci ktorej sa rozšírila prakticky do všetkých lekárskeho odborov. Druhou cestou bola cesta začlenením kvality života do národných a zdravotných politík. Na zisťovanie úrovne kvality života sa používajú ako hlavné nástroje dotazníky. Tieto dotazníky môžu byť generické alebo špecifické. Generické dotazníky,

z ktorých medzi najznámejšie patria napr. WHO Short Form 36 (SF-36), EuroQoL, Nottinghamský zdravotný profil, a pod., vypovedajú o vplyve príslušného ochorenia na celkový zdravotný stav pacienta. Umožňujú tak porovnávať efekt liečby na rôzne ochorenia. Špecifické dotazníky sú orientované na konkrétne ochorenia, preto poskytujú informácie o vplyve ochorenia na vybrané komponenty kvality života. Použitie špecifických dotazníkov umožňuje presnejšie porovnať efekt rôznych liečebných postupov pri tom istom ochorení. Koncept kvality života teda hodnotí prenos liečebného efektu na celkové vnímanie svojho zdravia pacientom. Tento koncept sa po začlenení do zdravotnej a liekovej politiky rozvinul, po zahrnutí ekonomického hodnotenia dosiahnutých výsledkov, do stanovenia prepočtu získanej kvality života na získané roky života štandardizovanej kvality (QALY). Ako ekonomický parameter sa zvolili priame alebo celkové náklady vynaložené na 1 QALY. V prípade porovnania nákladov na 1 QALY novej liečby oproti prechádzajúcej liečbe sa tieto náklady definujú ako prírastkové náklady a ekonomická hodnota sa vyjadruje prostredníctvom pomeru efektivity prírastkových nákladov (ICER QALY), vynaložených na 1 QALY. V slovenskej liekovej politike sa kvalita života prostredníctvom QALY stala jedným z podstatných podmienok pri schvaľovaní žiadosti o určenie ceny a úhrady lieku z prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP), čiže v kategorizačnom procese. V zozname kategorizovaných liekov môže byť liek zaradený, ak dodatočné náklady vynaložené z VZP sú nižšie alebo rovné 24-násobku referenčnej priemernej mesačnej mzdy (RPMM) za 1 QALY oproti porovnáwanej liečbe. V prípade rozpätia týchto nákladov od 24 do 35-násobku RPMM sú lieky zaradené podmienčne, a v prípade prekročenia nákladov nad 35-násobok RPMM za 1 QALY takéto lieky nie sú zaradené do zoznamu liekov. Autori uvádzajú príklady zistenia kvality života na základe originálnych štúdií realizovaných Fakultou zdravotníctva TnUAD, ktoré sa týkali nasledovných ochorení: chronického srdcového zlyhávania, gastroezofágovej refluxnej choroby, depresívnej poruchy a mnohopočetnej sklerózy.

RACIONALIZÁCIA ANTIINFEKČNEJ LIEČBY VO FN NITRA (KRÁTKE ZAMYSLENIE NAD VÝSLEDKAMI AUDITU)

Rác M., Göböová M., Kováčová B., *FNSP Nitra*

Jedným z deklarováných hlavných východísk MZ SR pre spomalenie rastu dlhov v nemocniciach je úspora pri spotrebe liekov. Snaha o dosiahnutie vyrovnaného hospodárenia vytvára neustály tlak na zníženie spotreby liekov. Jeden z účelných prostriedkov na dosiahnutie cieľa môže predstavovať racionalizácia farmakoterapie.

Racionálna farmakoterapia (RF) predstavuje zabezpečenie liečebnej intervencie, ktorá bude terapeuticky účinná, prospešná, bezpečná a nákladovo efektívna. RF by sa mala chápať ako synonymum správne poskytnutej zdravotnej starostlivosti. Mala by byť cieľom i prostriedkom "dobrej" štátnej liekovej politiky.

Naša práca ponúka náhľad na medziročný vývoj spotreby liekov v rokoch 2011-2013 na infekčnej klinike FN NR. Pri relatívne stabilnom počte hospitalizovaných pacientov nastal významný medziročný pokles nákladov na lieky: v uvedenom období dvoch rokov cca o 18%. Významný bol hlavne pokles nákladov na ATB, predstavoval vo finančnom objeme pokles o 43%. Naša práca ponúka interpretáciu týchto trendov. Obsahuje analýzu spotreby ATB vo vzťahu k spektru liečených "infekčných" diagnóz v sledovanom období 2011-2013. Predstavuje zamyslenie nad tým, čo spomínaný pokles nákladov spôsobilo – a čo to prinieslo.

PZ 5 Naj-farmakoterapeutické inovácie roka 2013

Abstrakty neboli vyžiadané.

PZ 6: Praktické otázky klinických skúšaní a Správnej klinickej praxe

KLINICKÉ SKÚŠANIE BIOLOGICKY PODOBNÝCH LIEKOV (BIOSIMILARS)

Lacza A., *Pfizer Luxembourg SARL, o.z., Bratislava*

Biologické lieky, na rozdiel od liekov, ktoré sú chemicky syntetizované a majú známu štruktúru, obsahujú účinnú látku vyrobenú v produkčných organizmoch. Tieto lieky sa líšia v mnohých aspektoch

od klasických malých molekúl, nakoľko sa vyznačujú komplexnou štruktúrou a zložitým výrobným procesom.

Biosimilars (biologicky podobné lieky) sa vyznačujú podobným bezpečnostným profilom a účinnosťou ako referenčný biologický liek, avšak nikdy nie sú generickou alternatívou originálneho biologického lieku.

Schvaľovací proces, ktorý sa uplatňuje pri malých molekulách, je založený na koncepte „rovnakosti“ a bioekvivalencie. Avšak tento koncept sa nedá aplikovať pre biologické lieky z dôvodu ich zložitej štruktúry a možnej imunogenicity. Preto bol zavedený pre biosimilars špecifický schvaľovací proces, pri ktorom sa nehodnotí bioekvivalencia s referenčným produktom (ako u klasických generických liekov), ale biosimilarita, na potvrdenie ktorej sa vyžaduje súbor predklinických a klinických skúšaní.

SKÚŠAJÚCI A ZABEZPEČENIE ŠTANDARDU SKP

Glasová H., *Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, LF SZU, Bratislava*

Klinické skúšanie liečiv je komplexný vysoko regulovaný proces overovania účinnosti a bezpečnosti nových liečiv. Základným predpokladom pre jeho zabezpečenie kvality, získanie validných dát a súčasne zaistenie bezpečnosti účastníkov klinického skúšania – pacientov, je rozsiahly a komplexný súbor etických a kvalitatívnych noriem súhrnne označovaných ako Správna klinická prax. Za vykonávanie klinického skúšania je odborne zodpovedný skúšajúci. Jeho kompetencie a povinnosti bližšie špecifikujú príslušné právne normy, predovšetkým Zákon 362/2011 o liekoch a zdravotníckych pomôckach a Kapitola 4 Smernice ICH E6 o Správnej klinickej praxi vydané Medzinárodnou konferenciou pre harmonizáciu. Skúšajúci má byť svojím vzdelaním, praxou a skúsenosťami kvalifikovaný k prevzatiu zodpovednosti za správne vedenie klinického skúšania, má spĺňať všetky príslušné právne predpisy na kvalifikáciu a vykonávať klinické skúšanie v súčinnosti so zadávateľom, nezávislou etickou komisiou a kontrolnými úradmi. Skúšajúci má povinnosť sa oboznámiť so správnym používaním skúšaného lieku podľa Protokolu klinického skúšania a aktuálnej Príručky pre skúšajúceho a v ďalších zdrojoch poskytnutých zadávateľom. Na Slovensku má skúšajúci možnosť okrem vzdelávacích aktivít poskytovaných zadávateľom klinického skúšania vzdelávať sa prostredníctvom akreditovanej Certifikovanej pracovnej činnosti Klinické skúšanie liekov organizovanom Slovenskou zdravotníckou univerzitou.

Podporené z projektu 7RP EURECNET.

ETICKÉ KOMISIE V EURÓPE A V SLOVENSKEJ REPUBLIKE: AKO ĎALEJ?

Glása J.^{1,2}, Krčméryová T.¹, Glasová H.², *Ústav zdravotníckej etiky FOaZOŠ, Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava*

Etické komisie (EK) predstavujú medzinárodne prijatú inštitucionálnu implementáciu nezávislého, multidisciplinárneho posúdenia etickej prijateľnosti projektov biomedicínskeho výskumu, vrátane protokolov klinických skúšaní produktov, liekov alebo zdravotníckych pomôcok a prístrojov, ako aj dohľadu nad dodržiavaním etických noriem pri realizácii, hodnotení a publikovaní výsledkov daného výskumu (klinického skúšania). Praktické aspekty založenia a fungovania EK sú predmetom odlišných právnych úprav v jednotlivých krajinách v Európe i mimo Európy, ako aj celého radu odborných odporúčaní (angl. *guidelines*) vydaných medzinárodnými, regionálnymi alebo celoštátnymi inštitúciami a organizáciami.

EK sú jedným z kľúčových činiteľov zabezpečenia prípravy, realizácie a hodnotenia/publikovania výsledkov biomedicínskych výskumov/klinických skúšaní v zmysle medzinárodne štandardizovaných požiadaviek Správnej klinickej praxe. Ich prvoradou úlohou je ochrana dôstojnosti, ľudských práv a oprávnených záujmov osôb, ktoré sa podrobujú biomedicínskeму výskumu/klinickému skúšaniu.

V súčasnosti sme svedkami medzinárodného úsilia o zlepšenie kvality i podmienok činnosti EK a o potrebnú mieru harmonizácie procedurálnych aspektov ich práce.

Tieto skutočnosti nadobúdajú nový význam v rámci procesov prípravy novej európskej legislatívy pre oblasť klinických skúšaní produktov a liekov, kde sa očakáva ďalšie posilnenie zodpovednosti, úloh a významu EK, ako aj redukcia niektorých redundantných úkonov/požiadaviek na ich prácu. Prijatie tohto nového legislatívneho predpisu sa predpokladá v jarných mesiacoch roku 2014.

EK v Slovenskej republike sa budú musieť s novými legislatívnymi požiadavkami náležite vyrovnáť a podľa možnosti sa s predstihom pripraviť na ich riadnu a včasnú implementáciu. V tomto úsilí však

budú potrebovať výraznejšiu podporu zo strany jednotlivých zriaďovateľov, zameranú na zlepšenie podmienok a nevyhnutných predpokladov ich práce, vrátane zabezpečenia adekvátnej edukácie členov. Edukačné aktivity (špeciálne, riadne anotované tematické kurzy SZU v rámci kontinuálneho vzdelávania a certifikačnej prípravy) Ústavu zdravotníckej etiky FOaZOŠ SZU a Ústavu farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU v spolupráci so Slovenskou spoločnosťou klinickej farmakológie a ďalšími spoločnosťami SLS, MZ SR, ŠÚKL a inými subjektmi vytvárajú už dnes dobré predpoklady na úspešné zvládnutie týchto nových, náročných úloh.

Podporené z projektu 7RP EURECNET.

PZ 7 Fáze I klinického hodnocení protinádorové terapie

ZKUŠENOSTI Z PHASE I UNIT V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU

Obermannová R.^{1,2}, Demlová R.^{2,3}, Vyzula R.¹, ¹*Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno*, ²*Farmakologický ústav LF MU, Brno*, ³*Oddělení klinických hodnocení, MOÚ Brno*

Studie fáze I jsou prvním krokem v „klinickém životě léčiva“. Hlavním cílem je stanovení doporučené dávky nového léku či lékové kombinace do následujících studií fáze II. Dalším cílem je stanovení nežádoucích a toxických účinků a získání informací o některých farmakologických ukazatelích. Protinádorový účinek se v této etapě nesleduje, resp. není hlavním předmětem hodnocení. Základním principem etablovaným z klinického zkoušení cytotoxických látek je postupné podání vzestupných dávek léčiva malému počtu (20-80) zdravých dobrovolníků, v případě onkologických studií se již v této fázi aplikuje lék cílové skupině pacientů, u nichž byla vyčerpána standardní onkologická terapie a studované léčivo představuje jedinou naději na přežití. Lék je podáván ve vzestupných dávkách za monitorace tolerance a nežádoucích účinků. Doporučená dávka pro studii fáze II je definována jako nejvyšší dosažená dávka pod dávkou toxickou. Shora uvedený design je jednoduchý a bezpečný, nevýhodou je řada dávkových eskalací u pacientů, kteří jsou léčeni suboptimální dávkou. S érou nástupu cílené terapie v onkologii je zvažována změna konceptu studií fáze I. Nové biologické léky nepřinášejí tak velké riziko toxické smrti jako klasická cytotoxická terapie, z toho vyplývá, že i klasické pojetí dávky doporučené do studií f. II založené na hodnocení toxicity jako primárního parametru není v rámci klinického testování biologických léků ideální. Navíc s ohledem na účinek cílené léčby, který je ve svém důsledku cytostatický spíše než cytotoxický, je i klasické pojetí hodnocení odpovědi coby regrese tumoru diskutabilní. Alternativním cílem je tedy vedle posouzení toxicity hodnocení cíleného biologického efektu cestou sledování biomarkerů a biologických změn jak v nádorové tkáni, tak v ostatních tkáních odebraných z těla pacienta, případně detekce biologicky relevantních farmakokinetických hladin. Tradice provádění klinických hodnocení v Masarykově onkologickém ústavu sahá až do 70. let 20. století, kdy byl ústav významným výzkumným partnerem farmaceutické firmy Lachema v oblasti vývoje nových cytostatik. Od roku 2000 s nárůstem počtu klinických studií vzniká samostatné Oddělení klinického hodnocení. S posunem spektra klinických hodnocení k časnějším fázím vývoje nových léčiv, které kladou vyšší nároky na odborné, technické i organizační aspekty vzniká od ledna 2012 v Masarykově onkologickém ústavu Jednotka fáze I. Jednotka zajišťuje kompletní realizaci klinických hodnocení časných fází v souladu se všemi legislativními požadavky, Správnou klinickou praxí (ICH GCP) i mezinárodními standardy. Je tvořena dvěma dvoulůžkovými pokoji v rámci Kliniky komplexní onkologické péče, součástí je rovněž ambulance a administrativní a technické zázemí. Jednotka splňuje nároky semiintenzivní péče. V čele týmu pro klinická hodnocení fáze I/II stojí přednosta Kliniky komplexní onkologické péče. Na provádění klinických hodnocení v rámci Jednotky dále participují 4 zkušení lékaři – onkologové, klinický farmakolog, 2 studijní koordinátorky/sestry a data manager.

FÁZE I/II KLINICKÉ STUDIE HODNOTÍCÍ VAKCINACI DENDRITICKÝMI BUŇKAMI PRODUKUJÍCÍMI IL-12

Demlová R.^{1,2}, Múdry P.^{1,3}, Katolická J.⁴, Vrtková J.⁴, Matoulková E.^{1,2}, Valík D.^{1,2}, ¹*Farmakologický ústav LF MU, Brno*; ²*Masarykův onkologický ústav, Brno*; ³*Klinika dětské onkologie, FN Brno*; ⁴*Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u Sv. Anny, Brno*

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně je držitelem oprávnění k výrobě protinádorových vakcín z autologních dendritických buněk. V rámci nutnosti dodržení legislativních požadavků jsou takto vysoce inovativní léčebné postupy připravovány pouze v omezeném počtu pracovišť v České republice, z nichž

Lékařská fakulta MU je jediným pracovištěm akademickým. Poznání klíčové role dendritických buněk v procesu zahájení imunitní reakce a možnost jejich přípravy ve velkém množství in vitro vedly k úvahám o jejich využití v imunoterapii nádorových onemocnění. V principu jde o to, že monocyty periferní krve pacientů vybraných pro imunoterapii se získávají v průběhu leukaferézy. Z monocytů se pak připraví velké množství nezralých dendritických buněk v přítomnosti cytokinů GM-CSF a IL-4. Po pěti dnech dojde k diferenciaci monocytů v nezralé dendritické buňky. Další postup závisí na typu nádorového antigenu, který je pro imunoterapii zvažován. Při použití mrtvých nádorových buněk jako zdroje celého spektra nádorových antigenů je prvním krokem inkubace dendritických buněk s nádorovými buňkami. Po pohlčení nádorových buněk jsou následně dendritické buňky aktivovány a zralé dendritické buňky, jsou poté jako protinádorová vakcína podány zpět pacientovi. Dosavadní zkušenosti z publikovaných studií ukazují dobrou toleranci léčby a dosažení imunitní odpovědi. Od června 2012 nabízíme našim pacientům, kteří mají diagnostikovan metastatický karcinom ledviny, účast v klinické studii fáze I/II s názvem „Protinádorová terapie – vakcinace dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12“, Eudra-CT number: 2011-004391-11. Vedle současného standardu léčby nefrektomií a následnou léčbou inhibitory tyrozinkináz (sunitinib, sorafenib, nově i axitinib) je tedy součástí studie výroba autologních dendritických buněk produkujících IL-12, které jsou následně aplikovány ve formě vakcíny do lymfatických uzlin. Léčebným principem, který je v této studii navržen a hodnocen, je zvýšení imunitní odpovědi vůči karcinomu pomocí stimulace cytotoxických Th-lymfocytů. Hlavními cíly studie jsou prokázání bezpečnosti a získání pilotních dat o předběžné účinnosti. Protokol klinického hodnocení je schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv, studie je spolufinancována ze zdrojů IGA MZ. Kritickou podmínkou k zařazení do této studie je odběr vitální nádorové tkáně pacienta (při primární nefrektomii nebo metastatektomii), která je zpracovávána spolu s autologně leukafereticky získanými leukocyty v rámci čistých prostor pracoviště Farmakologického ústavu LF MU, produktem je pak vlastní autologní vakcína jako léčivý přípravek moderní somatobuněčné terapie. Studie probíhá ve spolupráci s Fakultní nemocnicí u sv. Anny a FN Brno, kde jsou i pacienti v rámci klinického hodnocení léčeni. Práce je podpořena grantem IGA MZ ČR NT11137-5/2010.

PZ 8 Varia

PNEUMOKOKOVÁ PNEUMÓNIA – AKO ZNÍŽIŤ JEJ DOPAD ?

Laššán Š.¹, Laššánová M.², Tisoňová J.², Kristová V.², ¹*Klinika pneumológie a ftizeológie LF SZU a UN Bratislava;* ²*Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK Bratislava*

Infekcie dolných dýchacích ciest patria medzi najčastejšie príčiny morbidít a mortality svetovej populácie. Podľa údajov Európskej respiračnej spoločnosti je pneumokok stále najčastejším patogénom izolovaným u pacientov s komunitnou pneumóniou, pričom spôsobuje pneumónie v celom spektre závažnosti. Komunitná pneumónia je najčastejším invazívnym pneumokokovým ochorením (približne 80% z celkového počtu). Na Slovensku sa pohybuje incidencia pneumokokovej pneumónie na úrovni 155 prípadov/100 000 s dominantným zastúpením vyšších vekových skupín. Ročne zaťažuje starostlivosť o pacientov s pneumokokovou pneumóniou európske zdravotníctvo nákladmi vo výške 10,1 miliardy €. Na Slovensku sa priame náklady súvisiace s touto diagnózou odhadujú na 3 milióny € ročne a nepriame náklady na ďalší 1 milión €. Napriek významnému pokroku v diagnostike, prevencii i v liečbe zostáva dlhodobá mortalita na invazívne pneumokokové ochorenia i komunitnú pneumóniu vysoká (20% respektíve 12%). Najefektívnejšou intervenciou v rámci preventívnych opatrení pred pneumokokovými nákazami je vakcinácia pneumokokovými vakcínami. Pneumokoková vakcinácia je dôležitou súčasťou medzinárodných odporúčaní pre prevenciu komunitnej pneumónie i infekčných exacerbácií CHOCHP. Napríklad, efektívnosť polysacharidovej vakcíny v prevencii prepuknutia pneumónie sa v závislosti od regiónu a sledovanej populácie pohybuje medzi 29 až 46%.

V súčasnosti máme k dispozícii pre vakcináciu dospelých populácie popri polysacharidovej aj tzv. konjugovanú polysacharidovú vakcínu. Pri konjugovaných vakcínach sa naviaže polysacharidový antigén na tzv. nosičový proteín, čím sa zvyšuje imunogenita, indukuje sa imunitná pamäť a takáto vakcína zabezpečuje dlhodobú, doživotnú ochranu očkovaného jedinca. Konjugovaná 13-valentná pneumokoková vakcína obsahuje relevantné polysacharidy invazívnych aj liekovo rezistentných sérotypov. Tieto sérotypy zodpovedajú prevažnej väčšine pôvodcov komunitných pneumokokových pneumónií v bežnej klinickej praxi. Účinnosť a bezpečnosť konjugovanej 13-valentnej pneumokokovej vakcíny bola overená v programe klinického skúšania u viac ako 6000 dospelých a k dispozícii sú skúsenosti s podaním viac ako 500 tisíc dávok vakcíny u detí.

Napriek nespornému pokroku vo vývoji moderných vakcín ostávajú úlohy a výzvy do budúcnosti. Cieľom pri vývoji nových pneumokokových vakcín je čo najširšie sérotypové pokrytie znižujúce nielen riziko invazívneho pneumokokového ochorenia, ale aj nosičstva a fenoménu sérotypového replacementu. Ďalším možným trendom je operatívne prispôsobenie sérotypového zloženia cieľovej populácií, či hľadanie nových konjugáčnych technológií, vývoj celobunkových vakcín alebo vakcín proti non-kapsulárnym proteínom.

ZHODNOTENIE RIZIKA NCMP U PACIENTOV S ATRIÁLNOU FIBRILÁCIOU

Rexová M.¹, Musil P.¹, Mlynárová J.¹, Hatala R.², Hlivák P.², Kyselovič J.¹, ¹*Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava*; ²*Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava*

Zameranie: Pacienti s atriálnou fibriláciou (AF) majú vyššie riziko náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP). Incidencia je ovplyvnená antikoagulačnou liečbou a ďalšími klinickými faktormi. Existujú viaceré stratifikačné metódy na zhodnotenie tohto rizika.

Metódy: Kohortu tvorilo 137 pacientov (vo veku 61±15; 34,3% žien) s primárnou diagnózou AF. Zaznamenali sme farmakoterapiu a údaje o BMI, fajčení, a výskyte ischemickej choroby srdca (ICHS), ochorení srdcových chlopní (OCHL) a hyperlipidémií (HLP). Z ďalších dostupných dát sme vypočítali CHA₂DS₂VASc skóre. Štatistická analýza mala za cieľ identifikovať pacientov s vysokým skóre, stanoviť prediktívnu hodnotu jednotlivých parametrov alebo ich kombinácie vo vzťahu k incidencii NCMP a porovnať terapiu a rizikové faktory pri rôznych typoch AF.

Výsledky: CHA₂DS₂VASc definovalo 43,8% pacientov ako nízko až stredne rizikových (skóre 0-1), a 56,2% pacientov ako vysoko rizikových (skóre ≥2). Najčastejšie vyskytujúcim sa skóre bolo 1 (32,9%) a 4 (16,8%). So zvyšujúcim sa CHA₂DS₂VASc skóre stúpal výskyt NCMP ($p_{\text{trend}} < 0,0001$) a mortalita ($p=0,005$). Z rizikových faktorov sa ako jediný relevantný prognostický faktor NCMP javilo CHA₂DS₂VASc skóre (OR 3,01, 95% CI 1,83-4,94, $p<0,0001$), iné faktory, ktoré neboli zahrnuté v CHA₂DS₂VASc, čiže BMI ($p=0,39$), fajčenie ($p=0,091$), ICHS ($p=0,177$), OCHL ($p=0,992$) a HLP ($p=0,158$) neboli významné. Čo sa týka terapie, antikoagulačnú liečbu užívalo 86,1% pacientov, z toho kombináciu s antiagregačnou terapiou 12,4%. Len antiagregačnú liečbu malo 10,2% pacientov, a 3,7% pacientov neužívalo ani jedno z týchto liečiv. Pri porovnávaní rôznych typov AF nebola významne odlišná antikoagulačná ($p=0,208$), ani antiagregačná ($p=0,167$) terapia. Rozdiely v type AF nemali vplyv na incidenciu NCMP ($p=0,466$) a z rizikových faktorov sa objavili rozdiely vo výskyte ICHS ($p<0,0001$), vaskulárnych ochorení ($p=0,002$), diabetes mellitus ($p=0,047$), OCHL ($p=0,03$) a srdcového zlyhávania alebo dysfunkcie ľavej komory ($p=0,015$).

Záver: CHA₂DS₂VASc skóre správne identifikovalo pacientov s vysokým rizikom výskytu NCMP, čím sme potvrdili jeho významnú prognostickú hodnotu.

FARMAKOGENETICKÉ ASPEKTY PRI ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBE

Janeková E.(1), Kiricová G. (2), (1) *InClinic s.r.o, Bratislava*, (2) *ProGen s.r.o, Nitra*

Úvod: Antagonisti vitamínu K sú aj napriek novým terapeutickým stratégiám stále najrozšírenejšie orálne antikoagulantia určené na prevenciu a liečbu žilového tromboembolizmu, infarktu myokardu a náhlych mozgovocievnych príhod, prevenciu tromboembolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsiení, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní. Kľúčovým faktorom bezpečnosti kumarínovej liečby sa v kontexte najnovších farmakogenetických poznatkov ukazuje byť aj genetická výbava pacienta.

Cieľ práce: vo vyšetrenom súbore pacientov zistiť prevalenciu polymorfizmov génov podieľajúcich sa na metabolizme kumarínov: a to CYP 2C9*2, CYP 2C9*3, VKORC1.

Metodika: Molekulárno-genetickou analýzou sme verifikovali prítomnosť genetických polymorfizmov CYP 2C9*2, CYP 2C9*3, VKORC1 u pacientov sledovaných a liečených pre niektoré z vyššie uvedených ochorení, zistili sme prevalenciu týchto genotypov vo vyšetrenom súbore pacientov a na základe dotazníkovej metódy sme vyhodnotili úspešnosť liečby a výskyt hemoragických komplikácií.

Výsledky: V priebehu 9 mesiacov rokov 2011-2012 sme vyšetřili vzorky od 70 pacientov sledovaných v hematologickej a internej ambulancii s prebiehajúcou alebo plánovanou antikoagulačnou liečbou v rôznych indikáciách. V našom súbore sme zistili približne rovnakú prevalenciu jednotlivých polymorfizmov, aká sa uvádza v príslušnej odbornej literatúre. U pacientov s rizikovým genotypom a nedostatočnou laboratórnou surveillancie bola kumarínová liečba upravovaná podľa verejne dostupného algoritmu www.warfarindosing.org.

EPIKARDIÁLNE TUKOVÉ TKANIVO VYKAZUJE VYŠŠIU ÚROVEŇ EXPRESIE MNOHÝCH DÔLEŽITÝCH FAKTOROV V KONEČNOM ŠTÁDIU SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA V POROVNANÍ S ĽAVOU KOMOROU

Mlynárová J.¹, Dóka G.¹, Musil P.¹, Hulman M.², Gonçalvesová E.², Kyselovič J.¹, ¹*Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave*; ²*Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava*

V súčasnosti sa epikardiálne tukové tkanivo spája s koronárnou chorobou, atriálnou fibriláciou a metabolickým syndrómom. V našej práci sme sa zamerali na sledovanie expresie faktorov súvisiacich so srdcovým zlyháváním v humánnom epikardiálnom tukovom tkanive a ľavej komore v konečnom štádiu srdcového zlyhávania.

Do práce bolo zahrnutých 29 pacientov (25 mužov, 4 ženy) s priemerným vekom 48±9 rokov v konečnom štádiu srdcového zlyhávania, ktorí podstúpili transplantáciu srdca. Príčinou srdcového zlyhávania bola kardiomyopatia (19) alebo koronárna choroba (11). Vo vzorkách epikardiálneho tukového tkaniva a ľavej komory získaných z explantovaných srdc pacientov boli vybrané faktory sledované na úrovni mRNA a proteínov.

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor na úrovni mRNA mal 0,69 krát ($p < 0,05$) menšiu expresiu v epikardiálnom tukovom tkanive v porovnaní s ľavou komorou. Ostatné faktory na úrovni mRNA mali vyššiu úroveň expresie v epikardiálnom tukovom tkanive. Kalcineurín, transkripčný faktor NFAT3, transformujúci rastový faktor $\beta 1$ a od doštičiek odvodený rastový faktor B mali v priemere dvakrát väčšiu expresiu, inzulínu podobný rastový faktor a endotelín 1 mali v priemere 10,6- krát väčšiu expresiu ($p < 0,05$) a transkripčné faktory SLUG a SNAIL mali 18,5 respektíve 6696 krát ($p < 0,05$) väčšiu expresiu v epikardiálnom tukovom tkanive v porovnaní s ľavou komorou. Na proteínovej úrovni, v priemere 2-krát väčšiu expresiu ($p < 0,05$) v epikardiálnom tukovom tkanive mali Bcl2, kaveolín 1 a transkripčný faktor NF κ B p105. Adiponektín mal prekvapujúco 0,49 krát menšiu ($p < 0,05$) proteínovú expresiu v epikardiálnom tuku v porovnaní s ľavou komorou.

V práci sme ukázali signifikantne vyššiu expresiu mnohých dôležitých faktorov v epikardiálnom tukovom tkanive v porovnaní s ľavou komorou. Epikardiálne tukové tkanivo by tak mohlo byť rizikovým faktorom pre vznik a rozvoj kardiálnych ochorení.

Práca vznikla vďaka podpore grantov FaF UK 26/2013 a UK 658/2013.

CHRONICKÁ BOLEST A PRÍSTUP K JEJÍ LÉČBĚ

Paluch Z.^{1,2}, Chrbolka P.¹, Sadílková L.¹, Adámek T.¹, Vyhliďalová I.¹, Alušík Š.³,
¹*Thomayerova nemocnice, Praha*; ²*Vysoká škola sv. Alžbety, Bratislava*; ³*IPVZ, Praha*

Chronickou bolesťou trpí téměř 19 % lidí ve státech Evropské unie. Tento faktor významně ovlivňuje sociální začlenění, rodinný život a pracovní schopnost těchto osob. Roční náklady související s chronickou bolestí se odhadují na 300 miliard euro. Postižení vyhledávají lékařské ošetření dvakrát častěji ve srovnání s ostatními pacienty. Průzkumy ukazují, že úlevy od bolesti je dosaženo průměrně po necelých dvou letech od počátku výskytu obtíží, ale téměř u čtvrtiny pacientů k tomuto dojde až po dvou až pěti letech. Téměř polovina pacientů není spokojena s léčebným přístupem, délkou a intenzitou léčby.

Chronická bolest je sama o sobě onemocněním, které se vyskytuje s dalšími komorbiditami a doprovází je i psychické obtíže charakteru úzkosti až deprese. Nejčastější příčiny chronické bolesti mají souvislost s postižením pohybového aparátu, cévním nebo neurologických onemocněním, zraněním orgánů a tkání, chirurgickým zákrokem nebo nádorovým onemocněním.

Dle posledních rozborů jsou nejčastější chronickou bolestí bolesti zad (70 %). Mezi další nejvíce uváděné příčiny chronických obtíží patří bolesti nosných kloubů a bolesti související s krční páteří. Na chronické bolesti se podílí (v sestupném pořadí): bolesti hlavy, artritidy, myalgie, bolest neuropatická, viscerální, pooperační, nádorová a parainfekční.

Přístup k léčbě je odlišný u bolesti nociceptivní (související s poškozením tkáně), neuropatické (související s postižením nervů), nebo v případě jejich kombinace. Neuropatická bolest je často rezistentní vůči běžně užívané analgetické léčbě a vyžaduje odlišný přístup. Soustředit léčbu bolestí do specializovaných center prokazatelně přináší značné finanční úspory. Komplikovanost a vysoce interdisciplinární charakter problematiky farmakoterapie chronické bolesti vyžaduje účast klinických farmakologů na léčbě chronické bolesti.

OVPLYVNENIE KLINICKÝCH SYMPTÓMOV U PACIENTOV S AUTIZMOM

¹Čorejová A., ²Rauová D., ³Jánošíková D., ⁴Fazekáš T., ⁵Pospíšilová V., ⁶Miková M., ³Repiský J., ⁷Babinská K., ⁷Ostatníková D., ¹Hrabovská A., ¹Kyselovič J., ¹*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava*; ²*Katedra analytickej chémie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava*; ³*Katedra psychológie, Filozofická fakulta, Trnavská Univerzita, Trnava*; ⁴*Katedra fyzikálnej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava*; ⁵*Autistické centrum Andreas v Bratislava*; ⁶*Autistické centrum FRANCESCO v Prešove*; ⁷*Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava*

Autizmus patrí do skupiny pervazívnych vývinových ochorení, ktoré sa u pacientov manifestujú typickými prejavmi. Na jeho liečbu doteraz nepoznáme žiadnu kauzálnu terapiu, ale symptomatickými postupmi je možné niektoré klinické prejavy ovplyvniť. Cieľom projektu bolo posúdiť zmenu klinických symptómov a vybraných biochemických parametrov pri intervencii metylkobalamínom u pacientov s diagnózou detský autizmus. Do hodnotenia bolo zaradených 32 pacientov, ktorých diagnóza bola verifikovaná špecializovaným odborným pracoviskom použitím objektívnych diagnostických metód ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) a CARS-2 (Childhood Autism Rating Scale). Exkluzívnymi kritériami bolo užívanie vysokých dávok psychofarmák, vysokofunkčný autizmus, diagnóza Aspergerov syndróm a epilepsia. Pacienti denne užívali 500 µg metylkobalamínu v sirupovej forme. Psychologické hodnotenie skóre pacientov a venózna krv boli zbierané pred užívaním a po 100- a 200-dňovom užívaní metylkobalamínu. Už po 100-dňovom užívaní metylkobalamínu došlo k zlepšeniu socializácie, očnému kontaktu, ako aj k zlepšeniu glutationového redoxného statusu. Na základe našich výsledkov môžeme konštatovať, že perorálne užívanie metylkobalamínu sa podieľa na zlepšení antioxidantných schopností, ktoré u pacientov s detským autizmom môžu vplývať na zlepšenie ich klinických symptómov a kognitívnych vlastností.

POSTERY

VÝVOJ HLADIN CYKLOSPORINU A JEHO METABOLITŮ V KRVI PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI LEDVIN BĚHEM CHRONICKÉ FÁZE

¹Halvová P., ²Grundmann M., ^{1,2}Brozmanová H., ³Dědochová J., ³Martínek A., ¹*Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice Ostrava*; ²*Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity*; ³*Oddělení Interní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava*

Úvod: Cyklosporin A (CsA) je imunosupresivní látka stále široce používaná po transplantaci (Tx) ledvin. Vzhledem k jeho úzkému terapeutickému indexu a velké inter- a intraindividuální variabilitě je doporučeno terapeutické monitorování hladin, které může zahrnovat i jeho primární metabolity, z nichž některé pravděpodobně přispívají k jeho terapeutickému účinku i projevům toxicity.

Cíl: sledovat změny hladin CsA a jeho metabolitů v krvi v průběhu chronické fáze po transplantaci ledvin.

Metoda: Do studie bylo zahrnuto 66 pacientů (35 mužů, 31 žen), kteří podstoupili transplantaci více než rok před zahájením studie a byli sledováni následující 2 roky. Hladiny byly odebrány po 3 měsíce. Koncentrace CsA a jeho metabolitů byly měřeny pomocí LC-MS/MS metody (1). Na statistické vyhodnocení dat byl použit D'Agostino & Pearsonův test normality dat a Mann-Whitneyho test.

Výsledky: V průběhu sledování došlo k postupnému poklesu hladin metabolitů AM1 a AM9 i přes stejnou celkovou denní dávku i dávku na kg. Zároveň došlo ke zvýšení procentuálního zastoupení CsA a AM4N a k poklesu zastoupení metabolitu AM9. Procentuální zastoupení metabolitů AM1 se nezměnilo. Viz tabulka č. 1 (na další straně!).

Závěr: V průběhu sledovaného dvouletého období došlo u pacientů v chronické fázi po transplantaci ke změně metabolismu CsA, která se poklesem hladin metabolitu AM1 a AM9.

Reference: 1. Brozmanova H, Perinova I, Halvova P, Grundmann M. J Sep Sci 2010;33:2287-93.

Tabulka č. 1 (medián (min; max))

	vstup do studie	2 roky	P
CsA před užitím (mg/l)	99,0 (45,7;360,0)	88,9 (32,8;173,3)	0,1471
CsA 2h po užití (mg/l)	477,7 (31,6;1002,7)	451,4 (39,5;1150,1)	0,2495
AM1 před užitím (mg/l)	289,3 (32,5;801,3)	167,8 (51,5;1043,0)	0,0022
AM1 2h po užití (mg/l)	632,1 (149,6;1565,9)	333,2 (37,0;2572,1)	0,0002
AM4N před užitím (mg/l)	4,5 (0,5;87,7)	3,6 (0,0;131,7)	0,2469
AM4N po užití (mg/l)	29,9 (1,8;159,2)	29,5 (0;155,8)	0,6718
AM9 před užitím (mg/l)	217,0 (25,2;1046,9)	77,4 (0,0;992,9)	<0,0001
AM9 2h po užití (mg/l)	678,8 (58,3;2273,0)	157,0 (15,2;1611,9)	<0,0001
% zastoupení CsA	15,6 (5,4;39,3)	24,6 (6,7;54,5)	0,0004
% zastoupení AM1	45,5 (7,0;69,7)	47,8 (20,9;64,1)	0,2241
% zastoupení AM4N	0,7 (0,08;15,2)	1,0 (0,0;36,4)	0,0187
% zastoupení AM9	35,5 (10,6;55,9)	22,0 (0,0;67,9)	<0,0001

VITAMÍN D – DŮLEŽITÝ UKAZOVATEL VÝŽIVOVÉHO STAVU A CHOROBNOSTI

Janeková E.¹, Argalášová L.², Babjaková J.², ¹*InClinic s.r.o, Bratislava;*

²*Ústav Hygieny LFUK, Bratislava*

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

Obsah: Epidemiologické dáta v poslednej dobe poukazujú na súvis nízkej sérovej hladiny vitamínu D s ochoreniami pľúc, častejším výskytom infekcií a s výskytom onkologických ochorení. Ochorenia, kde zohráva významnú úlohu hypovitaminóza D:

- Medzi pľúcne ochorenia s vyšším výskytom pri nedostatku vitamínu D patrí astma, chronická obštrukčná choroba pľúc, infekčné ochorenia ako tuberkulóza, infekcie respiračného traktu.
- Nádorové ochorenia. Mnohé klinické štúdie poukazujú na príčinnú súvislosť a až 50% nárast rizika výskytu nádorov čreva, prostaty a nádorov prsníka pri zníženej sérovej hladine vitamínu D.
- Diabete mellitus typ I. Limitované údaje z observačných štúdií poukazujú na redukciiu rizika výskytu diabetu I. typu pri včasnej suplementácii vitamínu D.
- Osteopénia, osteoporóza, osteomalácia.
- Arteriálna hypertenzia.
- Ochorenia srdca.

Záver: Úloha vitamínu D v organizme naberá na význame, sledovanie hladiny vitamínu D má význam pre dlhodobé udržanie zdravia a jeho nízka hodnota v sére by mala pri zvážení zdravotného stavu viesť k úprave stravovacieho režimu a prípadnej substitúcii.

BYLINKY ALEBO DROGY?

Szökeová A., Lietavová Z., Macurová J., *Oddelenie pediatrickej intenzívnej medicíny, KDaD, UNM a JLF Martin*

Do roku 2012 existovali na Slovensku obchody „crazy“ shopy alebo „euforia“ shopy, v ktorých bolo možné kúpiť darčkové alebo zberateľské predmety. Boli to aromatické bylinky, prášky, ktoré obsahovali psychoaktívne látky a predávali sa pod rôznymi názvami (Sasha, Frezee, Bibo, Tvrdý Miša, Afgan, Kosior, Češúci hrebeň, Fantastic joint, Hardcore fantastic, Konkret). Tieto úžitkové predmety určené na vonkajšie použitie obsahujú syntetické kanabinoidy a mefedrón.

Na naše oddelenie sme prijali 17-ročné dievča s diagnózou kvantitatívna a kvalitatívna porucha vedomia nejasnej etiológie. Toxikologické vyšetrenie (benzodiazepíny, barbituráty, TCA, alkohol, THC, pervitín, amfetamín, morfín, kokaín, extáza) bolo negatívne. Ďalšie laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia boli bez patologického nálezu. V ďalšom pátraní po etiológii sme zistili použitie látok „Sasha“ a „Freeze“. V práci diskutujeme praktický význam týchto zistení.

OTRAVA RTUŤÍ JAKO VYÚSTĚNÍ NEOBVYKLÉ SYMPTOMATOLOGIE – KAZUISTIKA

Voříšek J., *Oddělení klinické farmakologie, Plzeň, ČR*

Příspěvek je věnován hojně užívanému, avšak i nebezpečnému prvku – rtuťi. Se rtuťí se setkáváme v každodenním životě, i když již ne v takové míře, jako dříve. Zprvu se přednáška soustředí na rtuť jako prvek a dále popisuje příznaky akutní i chronické otravy. Týká se diagnostiky a terapie, která se k takovému případu vztahuje.

Kazuistika pak podává na příkladu 35-letého muže raritní obraz takovéto otravy, věnuje se nespécifickým symptomatickým projevům u pacienta a diagnosticko- terapeutickému postupu v tomto případě. Zajímavým zjištěním pak bylo, že otráven nebyl jen pacient, ale i další tři členové jeho rodiny, kteří byli bez subjektivních či objektivních příznaků. Je poukázáno na individuální reakci organismu na zvýšenou hladinu rtuťi – ta může být vnímána u pacientů velmi subjektivně. Závěrem je zdůrazněno, že kdybychom nepomýšleli na možnou otravu rtuťí, tak by byla interní diferenciální diagnostika vzhledem k nespécifčnosti příznaků poměrně široká.

AKTUÁLNE TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI PRI NEALKOHOLOVEJ TUKOVEJ CHOROBE PEČENE / NEALKOHOLOVEJ STEATOHEPATITÍDE

Ondrejkočová M.¹, Glasová H.², Bátovský M.¹ *¹Gastroenterologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, ²Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, LF SZU Bratislava*

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je chronické multifaktoriálne ochorenie charakteristické hromadením tuku v pečeni. Spolu s obezitou, diabetes mellitus, dyslipidémiou a artériovou hypertenziou tvorí súčasť tzv. metabolického syndrómu. Steatóza pečene môže progredovať do nealkoholovej steatohepatitídy (NASH) s postupnou fibrotizáciou pečeneňového parenchýmu. Konečným štádiom je cirhóza pečene. Pacienta ohrozuje vznik hepatocelulárneho karcinómu.

Diagnostika NAFLD/NASH sa opiera o podrobnú anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, laboratórne a zobrazovacie vyšetrovacie metódy (ultrasonografia a tranzientná elastografia pečene). Ide o posúdenie jednotlivých nezávislých rizikových faktorov, vylúčenie iných etiologických príčin ochorenia pečene - vírusových hepatítid, autoimunitného, alkoholového a liekového poškodenia pečene, hemochromatózy a Wilsonovej choroby. Histopatologické vyšetrenie biopsikovanej vzorky pečene umožňuje detailné posúdenie štádia a aktivity ochorenia.

Komplexná starostlivosť o pacienta s NAFLD/NASH zahŕňa nefarmakologické terapeutické opatrenia zamerané na zmenu životného štýlu a životosprávy - pohybovú aktivitu, stravovacie návyky so snahou o postupné znižovanie telesnej hmotnosti. Pri morbidnej obezite sú k dispozícii chirurgické postupy – bariatrická bandáž žalúdka. Aktuálne odporúčané farmakoterapeutické postupy pri NAFLD/NASH sa zameriavajú na vylúčenie liečiv s hepatotoxickým potenciálom, dôsledné ovplyvnenie jednotlivých rizikových faktorov metabolického syndrómu a podávanie hepatík (kyselina ursodeoxycholová, silymarín) a antioxidantov (vitamín E). Viaceré liečivá s antifibrotickým účinkom sú v súčasnosti vo vývoji.

Podporené z projektu MZ SR „Rizikové faktory a progresia vírusovej hepatitídy C“, č. 2007/12-SZU-08.

POŠKODENIE PEČENE PO LIEKOCH – NOVŠIE PRAKTICKÉ ASPEKTY

Glasová H., Glasa J., *Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, LF SZU v Bratislave*

Liekové poškodenie pečene (LPP) patrí medzi najčastejšie nežiaduce účinky farmakoterapie. Najviac ohrození LPP sú pacienti liečení súčasne viacerými liečivami (polyfarmakoterapia, polypragmázia), novorodeneckého, detského a vyššieho veku a osoby so závažným systémovým ochorením alebo ťažkom klinickým stave. V závislosti od dávky liečiva vzniká tzv. očakávaný typ LPP. Pri tzv. idiosynkratickom type ide o neočakávané LPP. Niektoré liečivá a ich metabolity spôsobujú poškodenie hepatocytov, resp. cholangiocytov priamo – mechanizmus priamej cytotoxicity. Inokedy je poškodenie sprostredkované imunopatologickou reakciou. Ďalšími skúmanými mechanizmami LPP sú poškodenie mitochondrií, aktivácia apoptózy buniek alebo inhibícia transportných mechanizmov hepatocytu a následné poškodenie toxickými žlčovými kyselinami. Klinický priebeh LPP môže byť akútny alebo chronický, prejaví sa hepatocelulárnym, cholestatickým alebo zmiešaným poškodením. Dôsledná lieková anamnéza a údaj o časovej súvislosti s podaním určitého liečiva sú prvoradým predpokladom

určenia správnej diagnózy. V prípade podozrenia na intoxikáciu, resp. metabolický polymorfizmus sa stanovuje plazmatická hladina liečiva/metabolitov, resp. genotypizácia. Ukončenie podávania inkriminovaného liečiva predstavuje prioritné opatrenie v manažmente LPP. Možnosť eliminačnej liečby závisí od typu vyvolávajúceho liečiva a/alebo metabolitu/metabolitov. V niektorých prípadoch LPP je dostupné špecifické antidotum. Prospešné môže byť podávanie hepatík. Vo výnimočných prípadoch je nevyhnutná transplantácia pečene.

Podporené z projektu MZ SR „Rizikové faktory a progresia vírusovej hepatitídy C“, č. 2007/12-SZU-08.

TRANZIENTNÁ ELASTOGRAFIA PEČENE V MANAŽMENTE CHRONICKEJ HEPATITÍDY C

Kačmarská L., Jašková A., Brázdilová I., Slobodová L., Glasová H., Glasa J., Holomáň J.
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, LF SZU v Bratislave

Tranzientná elastografia pečene (TELP) je neinvazívne pomocné vyšetrenie, ktorým sa meria tuhosť pečeneho tkaniva. Pri vyšetrení sa hodnotí štandardným spôsobom šírenie elastickej vlny v tkanive pečene. Meraná tuhosť pečene (ang. liver stiffness) je parameter, ktorý veľmi dobre koreluje s fibrózou pečene. Technickou limitáciou vyšetrenia TELP je problém dosiahnutia validného výsledku merania u obéznych pacientov, pacientov s ascitom, výrazným meteorizmom a u osôb s úzkym interkostálnym priestorom.

V Národnom referenčnom centre pre liečbu chronických hepatítid SZU v Bratislave sa vyšetrenie TELP vykonáva od júna 2009. Do mája 2013 bolo v tomto centre vyšetrených 2285 pacientov.

V predkladanej práci sa porovnávajú výsledky hodnotenia stupňa pečenej fibrózy histomorfologickým vyšetrením vzorky pečene získanej biopsiou s hodnotením stupňa fibrózy pečene pomocou TELP v súbore 30 pacientov s chronickou hepatitídou C. Tieto výsledky poukázali na primeranú zhodu záverov hodnotenia fibrózy pečene oboma metódami v tomto súbore pacientov.

Okrem toho sa v súbore 48 pacientov s chronickou hepatitídou C porovnávalo hodnotenie stupňa fibrózy pomocou TELP pred a po ukončení kombinovanej protívirusovej liečby pegylovaným interferónom a ribavirínom. Získané výsledky poukazujú na zreteľný trend znižovania stupňa fibrózy v priebehu liečby v hodnotení pomocou TELP.

Metóda TELP sa v súlade s doterajšími poznatkami ukázala ako vhodná na hodnotenie stupňa fibrózy pečene pri indikácii, ako aj počas sledovania priebehu kombinovanej protívirusovej liečby u pacientov s chronickou hepatitídou C.

Podporené z projektu MZ SR „Rizikové faktory a progresia vírusovej hepatitídy C“, č. 2007/12-SZU-08.

EUPATI – EUROPEAN PATIENTS' ACADEMY ON THERAPEUTIC INNOVATION (EURÓPSKA AKADEMIA PACIENTOV O TERAPEUTICKÝCH INOVÁCIÁCH)

Glasa J.^{1,2}, Glasová H.¹, ¹*National Reference Center for Treatment of Chronic Hepatitis, Institute of Pharmacology, Clinical and Experimental Pharmacology FM SMU*, ²*Institute of Health Care Ethics FNAHS SMU, Bratislava*

What it is. The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) will provide scientifically reliable, objective, comprehensive information to patients on the research and development process of medicines. It will increase the capacity of patients and the lay public to be effective advocates and advisors, e. G., in clinical trials, with regulatory authorities and in ethics committees. A consortium of 30 organisations, led by the European Patients' Forum, comprises a unique combination of pan-European patient organisations, academic and not-for-profit organisations expert in patient and public engagement and EFPIA member companies. It will feature excellent state-of-the-art, high quality, objective education to patients, facilitating engagement and involvement. The Consortium includes pan-European leaders in patient advocacy, academia, not-for-profit organisations and EFPIA member companies, bringing in key expertise in patient advocacy as well as in the processes for research and development in medicines.

EUPATI will make a substantial and measurable difference to patients, providing the tools and the knowledge for their empowerment and meaningful involvement in pharmaceutical innovation, safety of medicines and access to treatments. It will inform the general as well as the more hard-to-reach patient community, raising public awareness of the development of new treatments.

Rationale. The development of pharmaceutical medicines is a highly regulated, costly, long and complex process that is largely unknown to the general public. The benefits and risks of existing and

new treatments alternatives are difficult to understand for patients. In an area of growing demand and emphasis on both quality and sustainability of healthcare, it is critical to address this major gap in public perception and knowledge. Better-informed patients and carers have a key role to play in the implementation of patient-centred clinical research strategies and approval processes, access to treatments and treatment optimisation approaches.

Objectives. The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) was initiated and led by major patient umbrella organisations, welcomed by the European Pharmaceutical Industry and is run by a strong multi-stakeholder Consortium. It will address training issues and significantly improve the availability of both patient-centric information for the public as well as educated patient experts that have the capacity and capability to contribute to medical research and development. Establishing of the Slovak Chapter of EUPATI is considered.

ETICKÉ KOMISIE A HODNOTENIE NOVÝCH TERAPIÍ: BUNKOVÁ LIEČBA

Glasa J.^{1,2}, Krčméryová T.², Glasová H.¹ *¹Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, ²Ústav zdravotníckej etiky FOaZOŠ SZU v Bratislave*

Súčasná medicína je charakterizovaná narastajúcim uplatnením nových technológií, akými sú nanotechnológie, biotechnológie, informačné technológie a neurovedy. Vzájomné prepojenie týchto nových technológií v konkrétnych praktických aplikáciách sa zvyčajne označuje termínom „konvergujúce technológie“. Ich potenciálny prínos v medicíne a zdravotníctve – vzhľadom na nové možnosti prevencie, včasnej diagnostiky a účinnej a bezpečnej liečby – je vnímaný zásadný. Nezriedka sa označuje za revolučný. S narastajúcou účinnosťou a hĺbkou zásahu týchto technológií do telesnej a psychickej integrity, ba identity jednotlivca prichádzajú oprávnené obavy súvisiace s ich bezpečnosťou a možnými dlhodobými účinkami v populačnom alebo v dlhodobom časovom horizonte.

Pred etickými komisiami vyvstávajú vo vzťahu ku klinickému výskumu a k širšej aplikácii konvergujúcich technológií mnohé etické otázky: niektoré sú zhodné s tými, ktoré etické komisie riešia vo vzťahu k biomedicínskeму výskumu a klinickým skúšaniam „štandardne“, iné predstavujú nové etické dilemy, s ktorými sa etické komisie vo svojej činnosti donedávna nestretávali. Otázkou novších výziev pre prácu a zodpovednosť etických komisií vo vzťahu k týmto novým úlohám sa zaoberá aj táto práca. Poukazuje na možnosti, ale aj na nové úskalia, ktoré musia etické komisie brať do úvahy, keď sa chcú účinne postaviť na stranu ochrany ľudskej dôstojnosti, práv a oprávnených záujmov účastníkov výskumu (vrátane klinických skúšaní) – a súčasne aj na stranu podpory a monitorovania vývoja súčasných biomedicínskych vied a ich aplikácií. Táto zodpovednosť dnes presahuje hranice regionálnych komunít – a týka sa aj generácií, ktoré budú žiť na Zemi v bližšej, či vzdialenejšej budúcnosti.

Podporené z projektu 7RP EURECNET.

O.A.M.D.G.