

## VŠEOBECNÉ INFORMACE

### DATUM A MÍSTO KONÁNÍ

27. – 28. září 2013

Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha  
U Vojenské nemocnice 1200, Praha 6

### POŘADATEL

Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

### PREZIDENTKA KONGRESU

Mgr. Jana Gregorová  
předsedkyně ČOSKF ČLS JEP  
E-mail: jana.gregorova@bulovka.cz

### ORGANIZAČNÍ A PROGRAMOVÝ VÝBOR

Mgr. Jana Gregorová  
PharmDr. Irena Netíková, Ph.D.  
PharmDr. Šárka Kozáková, MBA  
Mgr. Martina Maříková  
RNDr. Jiří Netočný  
Mgr. Jitka Bačová  
PharmDr. Martin Šíma

### SEKRETARIÁT KONGRESU

AMCA, spol. s r.o.  
Academic and Medical Conference Agency  
Vyšehradská 320/49, 128 00 Praha 2  
Tel.: 221 979 351, 724 140 729  
amca@amca.cz, www.amca.cz



### SPOLEČENSKÝ VEČER

27. 9. 2013, 19.30  
Café Bar Na Andělce  
TJ Tatran, Sibeliova 368/51, Praha 6  
15 minut pěšky nebo 3 stanice autobusem č. 216 do zastávky Norbertov  
*Vstup na společenský večer je zahrnut v registračním poplatku.*

Bližší informace na registraci

### REGISTRAČNÍ HODINY

Pátek 27. 9.      11.00 – 19.00  
Sobota 28. 9.      8.00 – 13.00

## OHODNOCENÍ

Vzdělávací akce je pořádána dle stavovského předpisu číslo 16 **České lékařské komory** (ev. č. akce 33120, č. akreditace: 0004/16/2006).

Pasivní účast: 10 kreditů, aktivní účast: 1) hlavní autor přednášky: 7 kreditů, 2) spoluautor přednášky: 5 kreditů, hlavní autor posteru: 5 kreditů, 1. a 2. spoluautor posteru: 3 kredity, 3. a další spoluautoři posteru: 1 kredit.

**Česká lékárnická komora** souhlasí s přiznáním kreditních bodů na základě ustanovení § 2, odst. 1, písm. a) a b) zákona ČNR č. 220/1991 Sb. (registrační číslo: 13599).

Pasivní účast: 16 kreditů, aktivní účast: 1) hlavní autor přednášky: 20 kreditů za 45 minutové sdělení. U kratších prezentací je bodové ohodnocení adekvátně sníženo.

## PARTNEŘI KONGRESU

### HLAVNÍ PARTNEŘI

ASTRAZENECA CZECH REPUBLIC

B. BRAUN MEDICAL

### OSTATNÍ ZÚČASTNĚNÉ FIRMY

Albertina icome Praha

EGIS Praha

GlaxoSmithKline

Glenmark Pharmaceuticals

Hospira

MEDONET Pharma

Merck Sharp & Dohme

Pfizer

Richter Gedeon

Teva Pharmaceuticals

### MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Farmakoterapie

Klinická farmakologie a farmacie

Medical Tribune

Pharma News

ProLekare.cz

Remedia

Solen

Zdravotnické noviny | Ambit media

Zdravotnické noviny | Mladá fronta

## ODBORNÝ PROGRAM

### PÁTEK 27.9.

12.00 - 13.00

#### ZAHÁJENÍ KONGRESU

*Předsedající: I. Netíková*

1. Současný stav vývoje oboru klinická farmacie  
*J. Gregorová | NNB, Praha*
2. Možnosti spolupráce ČOSKF a ČLnK  
*L. Chudoba | Česká lékárnická komora*
3. Klinická farmacie a akreditační procesy z pohledu SAK  
*D. Marx | 3. LF UK, Spojená akreditační komise*

13.00 - 14.30

#### I. ODBORNÝ BLOK

*Předsedající: M. Maříková*

4. Metabolismus tuků v kritickém stavu  
*E. Havel | FN Hradec Králové*
5. Metabolismus glycidů v kritickém stavu  
*L. Sobotka | FN Hradec Králové*
6. Metabolické komplikace při podávání parenterální výživy  
*J. Víšek | LF UK a FN v Hradci Králové*

14.30 - 14.35

#### Firemní prezentace, Albertina icome Praha s.r.o.

7. LEXICOMP - Farmaceutické a klinické informace online pár metrů od vás  
*J. Kadleček<sup>1</sup>, A. Pucnik<sup>2</sup>*  
*<sup>1</sup>Albertina icome Praha s.r.o., Praha*  
*<sup>2</sup>Lexi-Comp, Inc., Hudson, Ohio, USA*

14.35 - 15.00

*Kávová přestávka*

15.00 - 16.30

#### II. ODBORNÝ BLOK

*Předsedající: R. Goněč*

8. Ovlivnění glycidového a lipidového metabolismu u pacientů s HIV  
*J. Gregorová | NNB, Praha*
9. Ovlivnění glycidového metabolismu u onkologicky nemocného pacienta  
*I. Netíková | VFN v Praze*

10. Vztah mezi farmakokinetikou a hypolipidemickým účinkem fenofibrátu (klinická studie)

*J. Květina, M. Nobilis, J. Kopecký, Z. Svoboda, Z. Zadák, L. Sobotka, J. Bureš, E. Havel, M. Pospíšil*

*FN Hradec Králové, Ústav experimentální biofarmacie, společné pracoviště Akademie věd ČR a PRO.MED.CS Praha a.s.*

16.30 - 17.00

*Kávová přestávka a posterová sekce*

- P1. Optimalizácia antitrombotickej terapie u pacientky s polyfarmáciou

*B. Kováčová<sup>1</sup>, J. Hasilla<sup>2</sup>, A. Ďurišová<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava*

*<sup>2</sup>FN Nitra*

- P2. Zmeny klinických prejavov pri užívaní metylkobalamínu u pacientov s autizmom

*A. Čorejová<sup>1</sup>, D. Jánošíková<sup>2</sup>, T. Fazekaš<sup>1</sup>, J. Repiský<sup>2</sup>, V. Pospíšilová<sup>3</sup>,*

*M. Miková<sup>4</sup>, D. Rauová<sup>1</sup>, A. Hrabovská<sup>1</sup>, J. Kyselovič<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Farmaceutická fakulta UK Bratislava | <sup>2</sup>Filozofická fakulta Trnavskej*

*Univerzity v Trnave | <sup>3</sup>Autistické centrum Andreas, Bratislava | <sup>4</sup>FRANCESCO*

*Súkromná základná škola s materskou školou pre deti a žiakov s autizmom, Prešov*

**17.00 - 18.30**

**III. ODBORNÝ BLOK**

*Předsedající: M. Šíma*

11. Variabilita působení statinů

*F. Perlík | VFN a 1. LF UK, Praha*

12. Statiny v perioperační péči

*J. Rychlíčková | NNB, Praha*

13. Poruchy lipidového metabolismu při chronickém onemocnění ledvin

*J. Hartinger | VFN v Praze*

**18.30 - 19.00**

**ZÁVĚREČNÁ DISKUZE**

**19.30 - 22.00**

**SPOLEČENSKÝ VEČER**

## **SOBOTA 28.9.**

**9.00 - 10.00**

### **PRACOVNÍ SNÍDANĚ**

*Předsedající: I. Netíková*

14. Metodika práce na oddělení klinické farmacie  
*J. Gregorová | NNB, Praha*
15. Budování klinické farmacie v ambulantní sféře  
*K. Langmaierová | Lékárna u Anděla, Teplice*
16. Aktuality ke specializačnímu vzdělávání v klinické farmacii  
*M. Maříková | FN Hradec Králové*

**10.00 - 10.30**

*Kávová přestávka*

**10.30 - 12.00**

### **IV. ODBORNÝ BLOK**

*Předsedající: J. Netočný*

17. Kasuistiky nežádoucích účinků antidiabetické terapie v praxi  
*S. Solař, M. Zavoral, J. Jirkovská | Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha*
18. Léčba diabetu:
  - Guidelines a realita
  - Nová antidiabetika – jejich místo v léčebné strategii a přínos pro pacienta
  - Kazuistiky z praxe*R. Benešová | FN Ostrava*

**12.00**

### **ZAKONČENÍ KONGRESU**

**12.15 - 13.00**

### **PRACOVNÍ SKUPINA**

*Neveřejné setkání vedoucích oddělení klinické farmacie (a jejich zástupců) a kolegů, kteří mají od managementů za úkol pro zdravotnické zařízení oddělení klinické farmacie vybudovat.*

***Ustavení skupiny, poradní funkce výboru ČOSKF, náplň práce, úkoly, plán pracovních úkolů a setkávání.***

### 4. METABOLIZMUS TUKŮ V KRITICKÉM STAVU

E. Havel

*Chirurgická klinika, FN Hradec Králové*

Metabolizmus v kritickém stavu charakterizuje po krátké hypometabolické fázi hypermetabolizmus a inzulinorezistence s výrazným proteinovým katabolizmem vlivem hormonální a mediátorové regulace. Tuky mají významný energetický a farmakologický význam v kritickém stavu. Lipolýza je zvýšená a volné mastné kyseliny a zejména ketolátky z nich tvořené jsou důležitým zdrojem energie. Udržení normoglykémie podáváním vysoké dávky inzulínu je léčebným standardem, při kterém může být organizmus ohrožen nedostatečnou mobilizací vlastních energetických zásob při současném podávání hypokalorické výživy. V krátkodobé péči o kriticky nemocného pacienta nebývá problémem karence esenciálních mastných kyselin, ale tuk je podáván z důvodu dodávky energie, která je méně zatížena rizikem jaterní steatózy ve srovnání s glukózou a z důvodu farmakologického vlivu, který různé formy tuků mají. Z krátkých mastných kyselin má zejména butyrát trofický vliv na střevní sliznici. Vápenná sůl  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylburátu, metabolitu leucinu, je využívána pro snížení proteinového katabolizmu zejména v době svalové inaktivity. MCT (medium chain triacylglycerols) s délkou uhlíkového řetězce 6-12 atomů nepotřebují pro vstup do mitochondrií karnitin, jsou rychlým zdrojem energie a mají vyšší ketogenní efekt proti tukům s dlouhým řetězcem. V oblasti tuků s dlouhým řetězcem (14-26 atomů C) posiluje význam kvalitativního zastoupení mastných kyselin pro jejich různý farmakologický efekt. Denní dodávka 2,5 až 5 g  $\omega$ -3 mastných kyselin dokáže protizánětlivě a antiagregačně klinicky významně v organizmu působit. Je otázkou, zda snižování zánětlivé reaktivity, jako hlavního obranného mechanismu organismu, má prospěšný význam na celkové přežití kritického stavu. Současné poznatky pozitivní efekt přidavku rybího tuku podporují. Ochrana proteinové hmoty organismu a menší výskyt nosokomiálních infekcí jsou současné argumenty pro bezpečnost modulace zánětu eikosapentaenovou a dokosahexaenovou kyselinou. (Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B et al. Parenteral fish oil lipid emulsion in the critically ill: A systemic review and metaanalysis. JPEN published online 22 April 2013)

### 6. METABOLICKÉ KOMPLIKACE PŘI PODÁVÁNÍ PARENTERÁLNÍ VÝŽIVY

J. Víšek

*III. interní gerontometabolická klinika, LF UK a FN v Hradci Králové*

Parenterální výživa od svých počátků v 70. letech minulého století prošla prudkým rozvojem a v dnešní době je běžnou součástí klinické praxe. Pro pacienty se selháním střeva je život zachraňující metodou. I přes svou relativní bezpečnost může být její podávání provázáno některými komplikacemi. Jedná se především o metabolické komplikace a komplikace spojené s přítomností žilního vstupu. Mezi metabolické komplikace patří především hypo a hyperglykémie, hyperlipidémie, hepatopatie, metabolická kostní nemoc a poruchy

vnitřního prostředí. Řadě komplikací však lze předcházet, proto je vždy nezbytná časná diagnostika následovaná adekvátní léčbou.

## 7. LEXICOMP – FARMACEUTICKÉ A KLINICKÉ INFORMACE ONLINE PÁR METRŮ OD VÁS

J. Kadleček<sup>1</sup>, A. Pucnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Albertina icome Praha s.r.o., Praha*

<sup>2</sup>*Lexi-Comp, Inc., Hudson, Ohio, USA*

Informační systém LEXICOMP je světově užívaný mezinárodní zdroj informací o lékových interakcích, i.v. kompatibilitě, lékové toxicitě, farmakodynamice, lékárenských výpočtech a přepočtech, farmakogenomice, aj. Je k dispozici jako a) webová aplikace, b) na mobilní zařízení a c) k zaintegrování do nemocničních a lékárenských systémů. Superkrátký příspěvek si klade za cíl upozornit na stánek Lexicompu na konferenci a pozvat účastníky k předvedení a k diskusím.

## 9. OVLIVNĚNÍ GLYCIDOVÉHO METABOLISMU U ONKOLOGICKY NEMOCNÉHO PACIENTA

I. Netíková

*Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN, Praha*

Metabolismus glycidů a nádorová onemocnění se vzájemně ovlivňují v mnoha ohledech. Porucha glycidového metabolismu, resp. diabetes mellitus 2. typu, představuje sám o sobě predispozici k manifestaci nádorového onemocnění. Terapie diabetu, tedy léky, které stimulují sekreci inzulínu, stejně jako podání inzulínu, mírně zvyšují riziko onemocnění nádorem (1). Je to dáno zvýšením mitogenní aktivity při endogenní nebo exogenní (terapií indukované) hyperinsulinemii (2).

Naopak řada studií na experimentálních modelech i retrospektivních studií u lidí prokázala zřetelný preventivní účinek metforminu na manifestaci nádorového onemocnění, zejména nádorů pankreatu, prsu, kolorektálního karcinomu, endometria a ovaria. Navíc, prognóza onkologických pacientů, kteří kromě běžné protinádorové léčby užívají metformin, se zdá zřetelně lepší než u pacientů s diabetem, kteří metformin neužívají. In vitro bylo prokázáno, že metformin snižuje buněčnou proliferaci a indukuje apoptosu u řady nádorových buněčných linií (1,2,3).

Některá léčiva užívaná v léčbě malignit, např. kortikosteroidy nebo everolimus, zhoršují glukózovou toleranci a navozují stavy hyperglykémie. Tato situace je obtížně řešitelná, zejména u pacientů s diabetem. V některých případech ji však lze terapeuticky využít. Pacienti s insulinomem, neuroendokrinním nádorem vycházejícím z beta buněk pankreatu, trpí četnými projevy hypoglykémie, jako je slabost, zmatenost, bezvědomí, někdy s křečemi, pocení a třes. V domácím prostředí se snaží zabránit atakám hypoglykemie pravidelným přísunem potravy, včetně nočních hodin, při hospitalizaci je jim přes noc aplikován roztok glukózy nebo parenterální výživa.

V poslední době probíhají studie, potvrzující účinnost mTOR inhibitorů při léčbě

neuroendokrinních nádorů (4). Protein mTOR je důležitou křižovatkou signálních cest několika proliferačních faktorů. Navíc ovlivňuje metabolismus a angiogenezi. Terapie inoperabilních insulinomů m-TOR inhibitory (everolimem) nejen snižuje proliferaci nádorových buněk a tedy sekreci insulinu, ale zároveň svým vedlejším účinkem, rozvojem hyperglykémie, přispívá i k podpurné léčbě hypoglykémie způsobené nádorem.

Literatura:

- 1) Anděl M, Škrha P, Trnka J, Metformin: na pomezí diabetologie a onkologie, Vnitř Lék 2013; 59(8): 738-742
- 2) Rosta A, Diabetes and cancer risk: oncologic considerations, Orv Hetil. 2011 Jul 17;152(29):1144-55
- 3) Baur DM, Klotsche J, Hamnvik OP, Sievers C, Pieper L, Wittchen HU, Stalla GK, Schmid RM, Kales SN, Mantzoros CS., Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort, Metabolism. 2011 Oct;60(10):1363-71
- 4) Sedláčková E, Neuroendokrinní nádory, Onkologie 2011; 5(6): 350–354

## **10. VZTAH MEZI FARMAKOKINETIKOU A HYPOLIPIDEMICKÝM ÚČINKEM FENOFIBRÁTU (KLINICKÁ STUDIE)**

J. Květina, M. Nobilis, J. Kopecký, Z. Svoboda, Z. Zadák, L. Sobotka, J. Bureš, E. Havel, M. Pospíšil

*2. a 3. interní klinika FN Hradec Králové, Ústav experimentální biofarmacie, společné pracoviště Akademie věd ČR a PRO.MED.CS Praha a.s., Hradec Králové*

Záměr prezentace: demonstrovat na konkrétní farmakokineticko-farmakodynamické studii užitečnost zpětných vazeb mezi biomedicínskými výzkumy charakteru: experimentálního / klinického, aplikovaného / badatelského.

Pro bioekvivalenční porovnávání dvou fenofibrátových přípravků (A, B) byly metodologicky použity:

1. disoluční technika „in vitro“,
2. farmakokinetika „in vivo“ na experimentálních miniprasatech,
3. klinická studie na 14 pacientech s vymezenou hyperlipoproteinemií (otevřená, randomizovaná, komparativně zkřížená farmakokinetika po jednorázovém podání + antihyperlipidemická účinnost po 26denním podávání).

V disolučních pokusech vyšla statistická podobnost ( $f_2 = 82\%$ ) mezi A a B.

Ve farmakokinetických pokusech po jednorázovém p.o. podání nebyla vzájemná bioekvivalence prokázána (v normativních mezích 85 - 125 %). Po opakovaném p. o. podávání A a B došlo však k prakticky shodné úpravě hladin cholesterolu, triacylglycerolu, HDL, LDL. Zkonstruovaná fluktuální křivka plazmatických hladin během opakovaného podání A a B naznačuje interpretační závěr: pro dosažení podobného hypolipidemického efektu fenofibrátu je rozhodující fluktuální c-min, nikoliv c-max.

Separátní pokus prokázal převažující plazmatickou vazbu kyseliny fibrové (účinného agens fenofibrátu) na HDL lipoproteinovou frakci (čtyřnásobně vyšší oproti LDL, IDL, VLDL). Během dlouhodobé fenofibrátové léčby lze tak předpokládat „určitý terapeutický feed



back“: úpravou dyslipidemie (zvýšením HDL) se snižuje volná plazmatická frakce kyseliny fibrové a tím i její okamžitý účinek.

## 11. VARIABILITA PŮSOBENÍ STATINŮ

F. Perlík

*Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha*

Časté používání statinů rozšiřuje naše poznatky o variabilitě jejich účinku. Variabilita se projevuje jak v jejich terapeutickém působení, tak i ve výskytu nežádoucích účinků (myopatie). Změny jsou nejčastěji podmíněny fyzikálně-chemickými vlastnostmi statinů, lékovými interakcemi a farmakogenetickými vlivy. Pro metabolické interakce statinů je klíčový systém cytochromu P450 (CYP450), pro jejich transport zejména transportní peptid organických aniontů (OATP) a membránový transportér P-glykoprotein. Riziko interakcí je největší u simvastatinu a lovastatinu, které jsou výhradně metabolizovány CYP3A4. Menší interační potenciál mají fluvastatin a atorvastatin a nejmenší rosuvastatin a pravastatin. Inhibitory CYP3A4 jsou např. makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, proteázová antivirotika, diltiazem, verapamil, amiodaron a ciclosporin. Phenytoin, rifampicin a carbamazepin jsou příkladem léků, které mohou aktivitu CYP450 zvyšovat. K inhibitorům transportních mechanismů patří např. ciclosporin, itraconazol, ketoconazol, digoxin, proteázová antivirotika a makrolidová antibiotika. K induktorům transportérů patří např. dexamethason a rifampicin. Z genetických vlivů se mohou uplatnit polymorfismy CYP2C9, OATP a P-glykoproteinu. Etnické vlivy, projevující se rozdíly v koncentracích simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu a rosuvastatinu, podmiňují polymorfismy OATP1B1. U některých populací zodpovídá polymorfismus OATP1B1 za častější výskyt myopatie po simvastatinu. Polymorfismus BCRP se projevuje menším poklesem LDL cholesterolu po rosuvastatinu. Tato odchylka se již promítla do FDA doporučení odlišné úvodní dávky rosuvastatinu u různých populací. Součástí prezentace budou i závěry naší asociativní studie polymorfismů CYP2C9 při klinickém hodnocení fluvastatinu.

Literatura

Buzková H, Pechandová K, et al. Lipid-lowering effect of fluvastatin in relation to cytochrome P450 2C9 variant alleles frequently distributed in the Czech population. *Med Sci Monit* 2012; 18: 512 – 517.

Giacomini KM, Huang SM. Transporters in drug development and clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther.*2013; 94:3-9.

## 12. STATINY V PERIOPERAČNÍ PÉČI

J. Rychlíčková

*Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha*

Statiny jako účinné inhibitory *de novo* syntézy cholesterolu vykazují i řadu nelipidových efektů, jedním z nejdůležitějších je potenciál stabilizovat aterosklerotický plát, zlepšovat funkce endotelu a snižovat oxidační stres.

V perioperačním managementu se setkáváme v zásadě se dvěma přístupy, a to s nasazením statinů s cílem využití jejich potenciálu snižovat perioperační mortalitu a zlepšit prognózu pacienta. Druhým přístupem je náhlé krátkodobé přerušení chronické terapie statiny. Naším cílem bylo zhodnotit rizikovost krátkodobého přerušení podávání statinů u pacienta nepodstupujícího kardiochirurgický ani vaskulární výkon.

Existuje pouze omezený počet studií zmiňujících vysazení statinu v perioperačním období, řada z nich navíc přesně nepopisuje perioperační management, dávku a typ statinu, což jsou vzhledem k rozdílným farmakokinetickým vlastnostem důležité údaje.

Z hodnocených studií (1-3) nevyplývá zvýšené kardiovaskulární riziko spojené s náhlým přerušením terapie statiny.

Literatura:

1. McGOWAN, M. C. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patient. *Circulation*. 2004, 110, 2333-2335.
2. POLDERMANS, D., SCHOUTEN, O., BAX, J., WINKEL, T.A. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery: evidence from the DECREASE studies. *European Heart Journal Supplements*. 2009, 11, supp. A, A9-A14.
3. LINDENAUER, P., PEKOW, P., WANG, K., GUTIERREZ, B., BENJAMIN, E. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA*, 2004, 291, 2092-2099.

### 13. PORUCHY LIPIDOVÉHO METABOLIZMU PŘI CHRONICKÉM ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

J. Hartinger

*Oddělení klinické farmakologie a farmacie, VFN v Praze*

Pacienti s glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> či albuminurií v důsledku chronického selhání ledvin (chronic kidney disease – CKD) jsou ohroženi vyšším kardiovaskulárním (KV) rizikem, než zbytek populace. Kromě zhoršeného lipidového profilu se do patogeneze KV příhod zapojuje více neaterosklerotických mechanismů, než u pacientů bez CKD<sup>1</sup>. Přes tuto skutečnost bylo randomizovanými klinickými studiemi potvrzeno, že léčba hyperlipidémie má u pacientů s CKD význam a snižuje především výskyt ischemické mozkové příhody a nutnost koronární intervence.<sup>2</sup>

Samotný vznik hyperlipidémie probíhá při poškození ledvin specifickými mechanizmy. S postupným zhoršováním ledvinných funkcí se lipidové spektrum přibližuje uremickému profilu, pro který je typické zvýšení VLDL, IDL a vysoce aterogenních small density LDL (často při normální celkové hladině LDL). Již od počátečních fází CKD tak začíná být patrná především hypertriglyceridémie. Dochází také ke snížení hladin HDL a mění se jejich struktura.<sup>3,4</sup>

Pokud se rozvine nefrotický syndrom, projeví se zpravidla těžká hypercholesterolémie s vysokou hladinou LDL, neboť ubývá LDL receptorů, a změny v konformaci ApoB zapříčiňují sníženou afinitu LDL k těmto receptorům.<sup>4</sup> V pokusech na krysách bylo prokázáno, že dochází také k poruše struktury VLDL, které mají potom nižší afinitu k lipoproteinové

lipíže<sup>5</sup>. Pokud se podaří tento akutní stav rychle řešit, nebývá obvykle nutné korigovat lipidový profil. Pacienti jsou však často indikováni k dlouhodobé kortikoterapii, která může vést k poruchám lipidového spektra.<sup>6</sup>

V konečném stadiu ledvinového onemocnění záleží především na metodě náhrady funkce ledvin. Při peritoneální dialýze dochází pravděpodobně vlivem zvýšené hladiny inzulínu při vstřebávání glukózy z dialyzačního roztoku ke stimulaci jaterní syntézy VLDL. U hemodialýzy záleží ovlivnění lipidového spektra na metodě a zvolené membráně a dochází k zajímavému jevu «reverzní epidemiologie», kdy nižší hladiny cholesterolu paradoxně zhoršují prognózu nemocného (pravděpodobně v souvislosti s malnutricí)<sup>4</sup>.

K léčbě hypercholesterolemie a hypertriglyceridémie u pacientů s CKD mohou být použity stejné přípravky jako při léčbě pacientů bez CKD s nutností respektovat sníženou eliminační funkci ledvin (fenofibrát), případné komorbiditity a interakce. Snížením proteinurie dochází ke zpomalení progresu CKD a zpravidla dochází i k částečné úpravě krevních lipidů. Za tímto účelem podáváme ACEI a antagonisty angiotenzinu II i v případě normálního krevního tlaku<sup>7</sup>. U pacientů, vyžadujících léčbu přípravkem obsahujícím sevelamer pro hyperfosfatémii, se projeví příznivý vliv sekvestrace žlučových kyselin.

1. KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

<[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)>.

2. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J and others. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-92.

3. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1246-61.

4. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:41-8.

5. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, Jones H, Staprans I, Kaysen GA. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001;59(1):179-89.

6. Viklický O, Tesař V, Dusilová-Sulková S. Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii. Praha: GRADA; 2010.

7. Tesař V. Nefrotický syndrom (DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE). Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně; 2002.

## 17. KASUISTIKY NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ANTIDIABETICKÉ TERAPIE V PRAXI

S. Solař, M. Zavoral, J. Jirkovská  
*Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha*

### Úvod

Předmětem sdělení jsou kasuistiky popisující nežádoucí účinky farmakologické léčby diabetu. Obecně jsou jednotlivě popsány v tabulce č. 1. Jejich výskyt podmiňuje věk

pacienta, doba trvání diabetu, přítomnost a stupeň rozvoje orgánových komplikací a compliance pacienta k léčbě. Incidence se liší, nejčastější jsou hypoglykémie, vzácné, při dodržování doporučení, je retence tekutin nebo hyperosmolální a laktacidotické kóma, jejichž mortalita je ale velmi vysoká. I nadále je předmětem sledování antidiabetické léčby její onkologická bezpečnost, která se týká inzulinoterapie, sekretagog, pioglitazonu a nově i inkretinové léčby. Předmětem sdělení jsou 4 kasuistiky z naší hospitalizační a ambulantní praxe.

**Tabulka č. 1:** Přehled nejčastějších nežádoucích účinků jednotlivých antidiabetických léků

<b>léková skupina</b>	<b>nejčastější nežádoucí účinky</b>
Inzulín	hypoglykémie, retence tekutin+Na, vzestup TK, anabolický účinek, vzestup těl.hmotn.
Metformin	anorexie, průjem, laktátová acidosa
sekretagoga sulfonylureová	hypoglykémie, alergie
sekretagoga glinidy	hypoglykémie, alergie
Thiazolidindiony	retence tek., vyšší incidence ca.moč.měchýře
DDP-4 inhibitory	aktivace homologů DPP-4, akutní pankreatitida, kožní reakce, rhinitidy, konjunktivitidy
inkretinová emetika (GLP-1 analoga)	anorexie, zvracení, akutní pankreatitida
Glifloziny	polyurie, vyšší výskyt urogenit.infekcí

**Kasuistika č. 1:** hypoglykémie při terapii sulfonylureou glimepirid

Pacient, K.F, muž, \*1969, s DM 2. typu (dg. 2001) byl přivezen na Urgentní příjem pro náhle vzniklý stav zmatenosti, neklidu a somnolence, glykémie 1,9mmol/l. Po i.v. bolusu G40% 40ml obnova vědomí, přijat správně k observaci. Z dokumentace zjištěna symptomatická hypoglykémie 1,5mmol/l týden před přijetím. RA stran DM nemá, pacient od dětství s poruchou kognitivních funkcí při lehké mozkové dysfunkci. DM léčeb kombinací metformin 2x850mg, glimepirid 2mg, linagliptin 5mg. Po přijetí v prvních 24 hodinách opakovaní hypoglykémie (min.2,2mmol/l), pacient již při vědomí. Z vyšetření HBA1c 37mmol/mol, nález normocytární anemie s deficitem B12 a folátů, elevace N-katabolitů, dle klasifikace CKD 3.st. (MDRD 0,67ml/s) a hypofunkce štítné žlázy. Tyto nálezy důvodem úpravy antidiabetické terapie, ponechána neredukovaná dávka linagliptinu. Závěr: důvod hypoglykémie kombinovaný: renální insuficience CKD 3. st., redukována clearance PAD a dlouhý poločas glimepiridu, nelze vyloučit vlivem opakování hypoglykemií vývoj autonomní poruchy regulace s absencí symptomů.

**Kasuistika č. 2:** retence tekutin při terapi pioglitazonem

Pacient, H.Š., muž, \*1944, s metabolickým sy., DM 2. typu od r. 2002 (metformin 2x500mg), obesita I. st. (BMI 32,8), hyperinzulinémie (C-peptid 910/po stimulaci 2100pmol/l), dyslipidémie typu izolované hypertriacylglycerolémie lehkého st. (TG 4,97mmol/l), hyperurikémie (kys. močová 474) a hypertenzní ch.I.st. (betaxolol 20mg/den). Po zahájení léčby metforminem v kombinaci s dietními a režimovými opatřeními

v letech 2002-2005 stabilizace metabolické kompenzace, redukce těl. hmotnosti o 7kg a úprava krevního tlaku. Pak ale nepříznivý vývoj, nárůst těl. hmotnosti, dekompenzace DM, v 3/2008 do kombinace při absenci kontraindikací přidán pioglitazon. Terapie bez efektu zlepšení kompenzace DM, s dalším nárůstem těl.hm. Od 9/2008 přidán prandiální krátkodobý inzulín s titrací dávky až na 12-10-10j. V 11/2009 mimořádná ambulantní kontrola pro progresi otoků dolních končetin a dušnost, podle klasifikace NYHA III, za 3měs. těl. hmotnost +7kg, příčinou retence tekutin. Během hospitalizace vysazen pioglitazon a dovyšetření bez objektivizace jiné příčiny retence (kardiální, renální, endokrinopatie). Terapie upravena: metformin 3x850mg, krátkodobý inzulín nahrazen bazálním analogem detemirem a nově DPP4 inhibitor sitagliptin. Poté bez retence tekutin, ale i bez zlepšení kompenzace diabetu (HbA1c 8,3%). V 5/2010 hospitalizace při manifestaci ICHS s rozvojem akutního koronárního sy., NSTEMI spodní stěny. Farmakoterapie DM (sitagliptin, metformin a inzulín detemir) ponechána. Závěr: typický průběh vývoje onemocnění diabetem 2. typu, s kolísáním a s jeho pozvolnou progres a manifestací neuro-vaskulárních komplikací. Důvodem je nedosažení redukce těl. hmotnosti, motoru metabolického sy. Postupně selhání monoterapie metforminem, i kombinace s pioglitazonem, naopak po přidání inzulínu, byť v malé dávce, dochází k manifestaci retence tekutin. Klinickým korelátem nepříznivého vývoje metabolického sy. je manifestace akutního koronárního sy. v důsledku progresu mikro- a makroangiopatie.

Kasuistika č. 3: těžká laktátová acidóza při terapii metforminem:

Pacientka M.Z., \*1948, diabetička 2. typu na PAD (metformin 3x850mg), s obesitou II. st., hypertenzní ch. (perindopril, metoprolol, furosemid, losartan, moxonidin), s dyslipidemií (bez medikace), se středně těžkou kombinovanou aortální vadou, byla 5.1. přijata k hospitalizaci na KARIM pro několik se vyvíjející poruchu vědomí. Vstupní klinický stav: těžké kóma, oběhová nestabilita s hypotenzí, hyposaturací. Komplexní vyšetření vysvětluje příčinu – těžká laktátová acidóza (18,7mmol/l, pH 6,52, BE -30,4, HCO<sub>3</sub> 2.8.) při terapii metforminem u akutní progresu, do té doby nedokumentované, renální insuficience (urea 23.5, kreatinin 348, K 6,4). Dále vstupně obraz rhabdomyolýzy (myoglobin 1054) a hypoalbuminemie (22,4g/l). Terapie: zajištění vitálních funkcí (intubace s ÚPV a následně kontinuální hemodialýza, CVVHDF), masivní volumoterapie, vasopresorická podpora Dg.: hypovolemický šok na podkladě těžkého laktacidotického kómatu při terapii metforminem u akutního renálního selhání. Vývoj hospitalizace s komplikacemi: 1/porucha pasáže s explorativní laparoskopií bez nálezu, následně špatná tolerance enterální umělé výživy a obnovy per os příjmu s nutností zavedení punkční gastrostomie, 2/prolongované odyvkání umělé plicní ventilace, daří se až 28. den hospitalizace, 3/ dlouhý čas oběhové stabilizace a obnovy diurezy, 4/ trvajících elevací myoglobinu jako markeru akutní neuro-myopatie kriticky nemocných, klinický obraz chabé kvadruplegie s obtížnou rehabilitací. Z KARIM je pacientka spontánně ventilující přeložena na MJIP, kde komplexní léčba, nutriční podpora, inzulinoterapie původně kontinuální parenterální, po převodu na bolusovou do PEGu 4x denně s.c. a intenzivní kombinovaná rehabilitace. Hlavním a dlouhodobým problémem pacientky v dalším období projevy neuro-myopatie s imobilitou a významně depresivní ladění.

Závěr:

- 1/zvládnutí multiorganového selhání při těžké poruše acidobazické rovnováhy,
- 2/prolongovaná rehabilitace mobility při těžké polyneuro-myopatii a kognitivních funkcí

při depresivním sy. Dokumentované zkušenosti i několikaletého vývoje.

Poučení: metformin je základní lék v terapii diabetu 2. typu, který ale má limity. Kontraindikací je renální selhání s CKD 3-5. st., kardiální selhání s NYHA III-IV., respirační insuficience, dočasně při podání kontrastní jodové látky a operacích, či výkonech, v celkové anestezii.

Závěr: cílem sdělení je ukázat na příkladu konkrétních pacientů s diabetem možná rizika anti-diabetické terapie.

Literatura u autora, svatopluk.solar@uvn.cz

## 18. LÉČBA DIABETU

R. Benešová

*FN Ostrava*

Diabetes mellitus je chronické onemocnění, jehož výskyt v populaci neustále narůstá. Vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění, které vede k chronickým komplikacím (a to jak makrovaskulárním tak mikrovaskulárním) je cílem léčby dosažení co nejlepší kompenzace jako prevence těchto komplikací.

Již několik let je lékem první volby při léčbě diabetu 2. typu metformin, pokud není dosaženo uspokojivé kompenzace diabetu je nutná úprava medikace s přidáním dalších perorálních antidiabetik či inzulínu. Preferována jsou perorální antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykémii. Mezi ně patří tzv. inkretiny - inkretinová léčba je založena na dvou možných přístupech – inhibici dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) nebo podávání inkretinových mimetik - agonistů glukagon-like-peptidu 1 (GLP-1).

Inkretinová mimetika mají schopnost vazby a aktivace receptoru pro GLP-1, koncentrace GLP-1 při jejich podání je několikanásobně vyšší než je horní fyziologické rozmezí jejich hladiny v krvi, stimulují inzulínovou sekreci a snižují sekreci glukagonu, tím dochází ke snížení jak lačné tak postprandiální glykémie. Současně inkretinová mimetika snižují příjem potravy, zpomalují vyprazdňování žaludku, potlačují apoptózu B buněk a mírně snižují systolický a diastolický tlak.

Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) zablokováním enzymu dipeptidyl – peptidázy 4, který přirozeně degraduje GLP-1, zvýší množství GLP-1 v krvi. Velmi dobrý efekt mají tyto léky na glykémii po jídle, v menší míře pak zlepšují lačnou glykémii, mají minimální riziko vzniku hypoglykémie a jsou hmotnostně neutrální (nezvyšují hmotnost) a rovněž výskyt nežádoucích účinků je minimální .

Využití těchto nových moderních léků je však limitováno jejich cenou. V kazuistikách pak bude s využitím dat poskytnutých VZP prezentována reálná situace při léčbě diabetiků v Moravskoslezském kraji jak v režii praktických lékařů, tak v diabetologických ambulancích. Kompenzace diabetika však nezávisí jen na tom, jaká péče je mu poskytnuta, ale také na přístupu konkrétního pacienta, který může konečný výsledek svým chováním výrazně ovlivnit

Použitá literatura:

PELIKÁNOVÁ, T., BARTOŠ, V. a kol Praktická diabetologie, 4. Vydání, Maxdorf – Jesenius 2010 ISBN 978-80-7345-216-2

### P1. OPTIMALIZÁCIA ANTITROMBOTICKEJ TERAPIE U PACIENTKY S POLYFARMÁCIOU

B. Kováčová<sup>1</sup>, J. Hasilla<sup>2</sup>, A. Ďurišová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická Fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

<sup>2</sup>Kardiologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

<sup>3</sup>Klinika novorodencov, detí a dorastu, Fakultná nemocnica Nitra

Klinickí farmaceuti, ktorí pravidelne prehodnocujú farmakoterapiu u hospitalizovaných pacientov, pomáhajú redukovat' polypragmáziu a riziko vzniku problémov súvisiacich s liekom (tzv. drug-related problems). V spolupráci s lekármi sa podieľajú na individuálnej optimalizácii farmakoterapie<sup>1</sup>.

Uvedená kazuistika opisuje optimalizáciu antitrombotickej terapie u 80-ročnej pacientky s polyfarmáciou. Pacientka bola hospitalizovaná pre zhoršenie príznakov atriálnej fibrilácie. Pred hospitalizáciou užívala 8 mesiacov dabigatran 2 x denne 150 mg ako prevenciu mozgovej príhody a systémovej embolizácie.

Pri prijíme udávala, že posledné dni mala krv v stolici, krvácanie z prsníkovej bradavky a pálenie záhy po najedení. Laboratórne vyšetrenie ukázalo mierne zníženie obličkových funkcií. Počas hospitalizácie bol do terapie pridaný verapamil 3 x denne 40 mg.

Súbežné užívanie verapamilu a dabigatranu predstavuje liekovú interakciu, pretože dabigatran je substrát pre P-glykopoteín (P-gp), zatiaľ čo verapamil je silným inhibítorom P-gp. Výsledkom tejto interakcie môže byť zvýšenie hladín dabigatranu a vyjadrenie jeho nežiaducich účinkov. Navrhli sme preto zníženie dávky dabigatranu na 2 x denne 110 mg, čo bolo v súlade s odporúčaním uvedeným v SPC lieku s obsahom dabigatranu<sup>2</sup>. Ďalšími argumentami pre zníženie dávky dabigatranu bol aj vek pacientky, krvácavé stavy a zníženie obličkových funkcií. Po konzultácii s ošetrovateľským lekárom bol náš návrh implementovaný.

#### Literatúra

1 Kaboli, P.H. a kol.: Clinical pharmacist and inpatient medical care: A systematic review. Archives of internal medicine. 2006, vol.166, no.9, s.14-20, ISSN:00039926.

2 Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly. [online] [vid.1-9-2013]. Dostupné z: [http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanых-liekov?page\\_id=242&lie\\_nazov=pradaxa&lie\\_kod=&atc\\_kod=&lie\\_rc=&atc\\_nazov=&isk\\_kod=0&drz\\_kod=&vyd\\_kod=0&org\\_kod=0&reg\\_typ\\_kod=0&in\\_kat=LEFT&ped\\_ind=ALL&ped\\_kontraind=ALL](http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanых-liekov?page_id=242&lie_nazov=pradaxa&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&atc_nazov=&isk_kod=0&drz_kod=&vyd_kod=0&org_kod=0&reg_typ_kod=0&in_kat=LEFT&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL)

Podporené grantom Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského č.FaF UK/7/2013.

## **P2. ZMENY KLINICKÝCH PREJAVOV PRI UŽÍVANÍ METYLKOBALAMÍNU U PACIENTOV S AUTIZMOM**

A. Čorejová<sup>1</sup>, D. Jánošíková<sup>2</sup>, T. Fazekaš<sup>1</sup>, J. Repiský<sup>2</sup>, V. Pospíšilová<sup>3</sup>, M. Miková<sup>4</sup>, D. Rauová<sup>5</sup>, A. Hrabovská<sup>1</sup>, J. Kyselovič<sup>6</sup>

<sup>1</sup>*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK Bratislava*

<sup>2</sup>*Katedra psychológie, Filozofická fakulta Trnavskej Univerzity v Trnave*

<sup>3</sup>*Psychologická poradňa, Autistické centrum Andreas, Bratislava*

<sup>4</sup>*Psychologická poradňa, FRANCESCO Súkromná základná škola s materskou školou pre deti a žiakov s autizmom, Prešov*

<sup>5</sup>*Katedra analytickej chémie, Farmaceutická fakulta UK Bratislava*

<sup>6</sup>*Katedra psychológie, Farmaceutická fakulta UK Bratislava*

Autizmus je jedným z pervazívnych vývinových ochorení, ktorého prevalencia má rastúcu tendenciu. Diagnostika prebieha zvyčajne do troch rokov života dieťaťa, pričom sa vyskytuje tri až štyrikrát častejšie u chlapcov. Keďže nepoznáme presnú príčinu vzniku tohto ochorenia, v praxi sa využívajú iba liečebné postupy, ktoré majú symptomatický charakter a ovplyvňujú alebo zmierňujú klinické prejavy autizmu. Zvýšenie schopnosti metylácie buniek podávaním metylkobalamínu je predpokladom pre zlepšenie primárnych excesívnych prejavov, oslabenie vplyvu primárnych autistických deficitov a úpravu antioxidantného statusu. Cieľom práce bolo vyhodnotiť vplyv užívania metylkobalamínu na klinické prejavy a kognitívne funkcie u pacientov s autizmom. Súbor tvorilo 32 pacientov s primárnou diagnózou detský autizmus (F84.0), ktorá bola verifikovaná špecializovaným odborným pracoviskom aplikovaním objektívnych diagnostických metód - ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) a CARS-2 (Childhood Autism Rating Scale). Po dobu 200 dní pacienti s autizmom užívali 500µg metylkobalamínu denne. Probandi boli hodnotení pomocou Posudzovacej škály správania autistického dieťaťa. Na základe štatistického vyhodnotenia sme zaznamenali signifikantné zlepšenie v sociálnej, behaviorálnej, komunikačnej a kognitívnej oblasti. Celkovo môžeme konštatovať, že už pri dávke 500µg metylkobalamínu denne po dobu 200 dní bolo u pacientov s autizmom pozorované zlepšenie klinického obrazu a kognitívnych funkcií nezávislé na veku.

---

Abstrakta neprošla jazykovou úpravou ani autorskými korekturami.